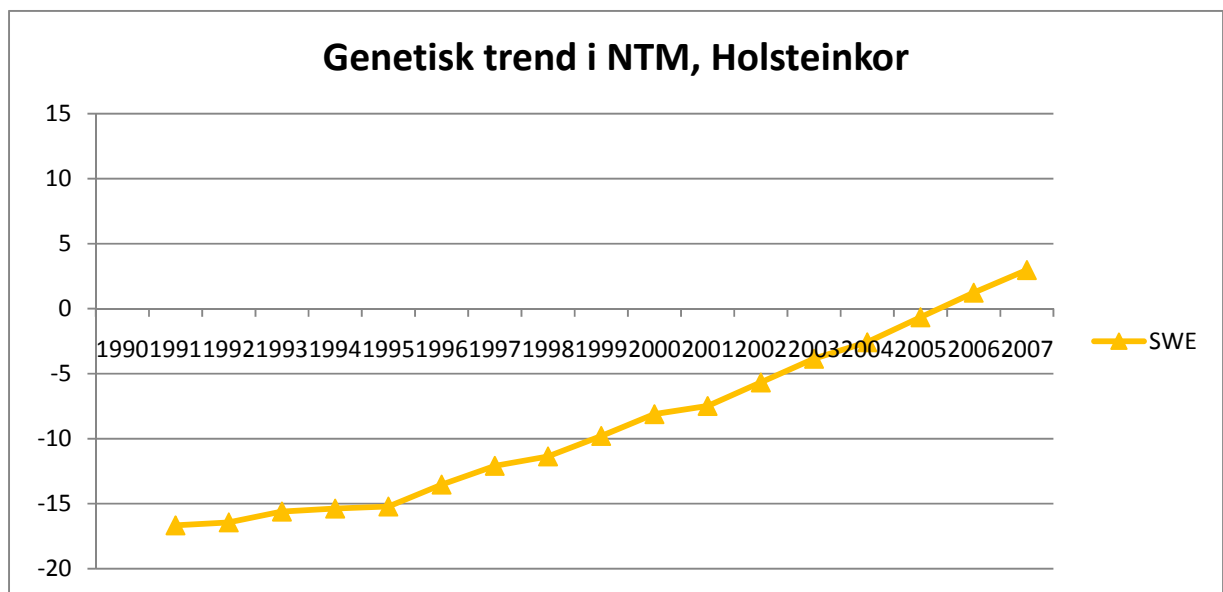


## Slutrapport SLF-projektet V050059

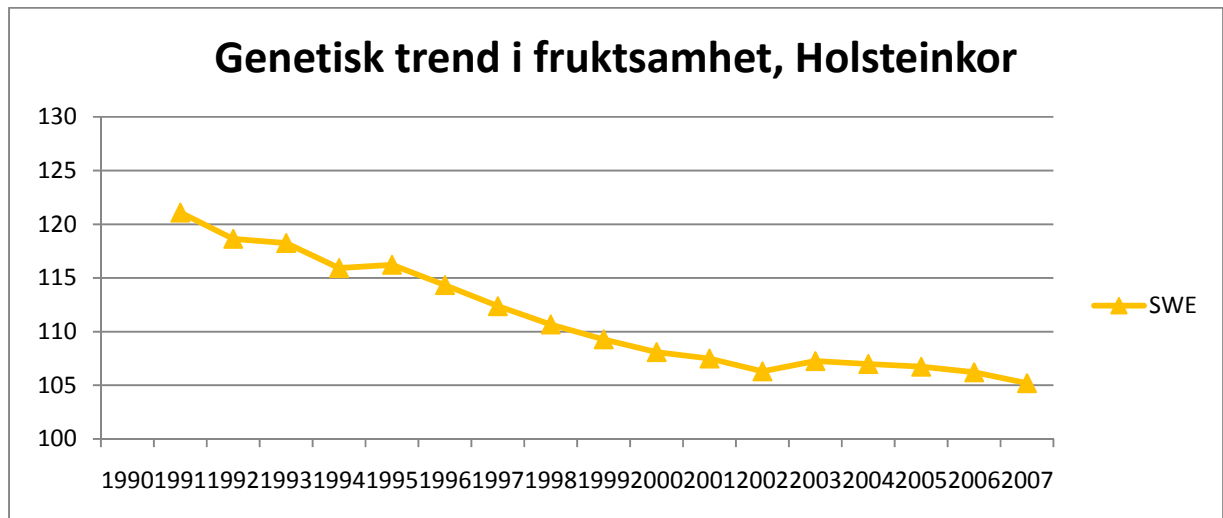
### DNA-baserad selektion för förbättring av sjukdomsresistens, fruktbarhet, kalvöverlevnad och produktionsegenskaper hos mjölkkor

#### Bakgrund

Under de senaste årtiondena har fruktsamheten hos Holsteinkor försämrats samtidigt som framsteget i koindex (NTM) har varit klart positivt. Det finns flera orsaker till varför traditionell selektion inte har kunnat bryta den ogynnsamma utvecklingen för honlig fruktsamhet: arvbarheten är låg (2 till 4 %), i det sammanfattande avelsmålet (NTM) har mjölkavkastning en högre ekonomisk vikt än fruktsamhet och före år 2000 saknade många utländska Holsteintjurar avelsvärden för honlig fruktsamhet. Dessutom är den genetiska korrelationen mellan fruktsamhets- och produktionsegenskaper ogynnsam. En förbättrad fruktsamhet har blivit allt viktigare eftersom konsekvenserna av den sämre fruktsamheten medför extra semineringar, ökade veterinärkostnader, högre utslagning och ökade rekryteringskostnader. Fruktamhetsegenskaper är komplexa, påverkas av ett okänt antal gener samt miljö.



Figur 1. Genetisk trend i NTM för Holsteinkor, augusti 2010 NAV.



Figur 2. Genetisk trend i fruktsamhet för Holsteinkor, augusti 2010 NAV.

Projektet **DNA-baserad selektion** har ingått i ett samarbete mellan Sveriges Lantbruks Universitet (SLU), Aarhus Universitet (AU), och Svensk Avel/VikingGenetics. Detta samarbete omfattar hela kedjan från finkartläggning, beräkning av direkta genetiska avelsvärden (baserade på markörinformation) och avelsplaner som utnyttjar genomisk information samt implementering i det praktiska avelsarbetet. Det nu aktuella projektet har, efter samordning med övriga delprojekt i det svensk-danska samarbetet, inriktat sig på fruktsamhetsegenskaper hos Holstein.

SLF-projektet V050059: ”DNA-baserad selektion för förbättring av sjukdomsresistens, fruktsamhet, kalvöverlevnad och produktionsegenskaper hos mjölkkor” har bedrivits som ett doktorandarbete vid SLU, men med ett mycket nära samarbete med AU, där huvuddelen av arbetet har utförts. Johanna Höglund har sedan mars 2006 arbetat i projektet. Hon är sedan juni 2006 antagen som forskarstuderande vid institutionen för Husdjursgenetik på SLU. Hittills har en arbetstid motsvarande knappt 3 årsarbeten lagts ned på projektet av Johanna. Under perioden har uppehåll gjorts 2 gånger för föräldraledighet.

### Material och metoder

I SLF-projektet V050059 har vi använt oss av de unika förutsättningar som finns i Norden att studera honlig fruktsamhet hos nötkreatur. Egenskaper registrerade i Kokontrollen och avelsvärden skattade av Nordisk Avelsvärdering, NAV, utgör underlag för studien. Tack vare goda registreringar finns det unika förutsättningar att finna samband i nordiska data, som kan vara svåra/omöjliga att detektera i material från andra länder. Det datamaterial som har använts är en del av den datamängd som projektet Genomisk Selektion vid Aarhus Universitet har genererat. Samma datamaterial ingår även i referenspopulationen vid beräkningen av genomiska avelsvärden. 12 olika egenskaper för honlig fruktsamhet och fertilitetsrelaterade sjukdomar har analyserats. Avelsvärden har beräknats separat för varje egenskap. På så vis kommer genetiska korrelationer mellan egenskaper inte att påverka de individuella resultaten. Avelsvärdet för dotterfruktsamhet kombinerar information från flera olika subindex, som i sin tur

innehåller information från olika typer av registreringar. En viktig del i arbetet har varit att förstå delindexens innehåll och hur information om sjukdomsbehandlingar från Danmark respektive Sverige har utnyttjats.

Användningen av DNA-markörer har möjliggjort detaljerade undersökningar av nedärvningen av specifika kromosomsegment. Kromosomsegment med en effekt på kvantitativa egenskaper benämns på engelska quantitative trait loci (QTL). I de två första artiklarna har fruktsamhetsegenskaper analyserats utifrån uppgifter om 416 mikrosatelliter. I pågående och planerade arbeten kommer de genetiska markörerna att bestå av 50 000 Single Nucleotide Polymorphism (SNP) markörer från Illumina50k Bovine DNA-chip. Alla dessa markörer är inte informativa, men antalet tillgängliga markörer har ökat med ungefär 100 gånger i och med detta teknikskifte.

I den första undersökningen (Höglund et al. 2009) ingick 2182 tjurar från Sverige och Danmark efter totalt 36 farfäder. I den andra studien (Höglund et al. 2009B) ingick 1888 danska tjurar. I pågående och planerade delstudier kommer 3 475 DNA-typade Holsteintjurar från Sverige, Danmark och Finland ingå.

## Resultat

Den första artikeln, som är publicerad i Journal of Dairy Science, har titeln: **Genome Scan Detects Quantitative Trait Loci Affecting Female Fertility Traits in Danish and Swedish Holstein Cattle**. Författare är Johanna Höglund, Mogens Sandø Lund, Berndt Guldbbrandtsen, Guosheng Su och Bo Thomsen. Quantitative Trait Loci (QTL) för honliga fruktsamhetsegenskaper har lokaliserats i danska och svenska Holsteinfamiljer. 12 egenskaper för honlig fruktsamhet och fertilitetsrelaterade sjukdomar har analyserats. Data har analyserats med metodik som tar hänsyn till variation både inom och mellan familjer. 26 QTL detekterades på 17 olika kromosomer. De bästa resultaten återfanns på kromosom 1, 7, 10 och 26. På dessa kromosomer påverkade QTL mer än en honlig fruktsamhetsegenskap som studerats i denna studie. Det fanns även bevis för ytterligare QTL på kromosom 2, 9 och 24.

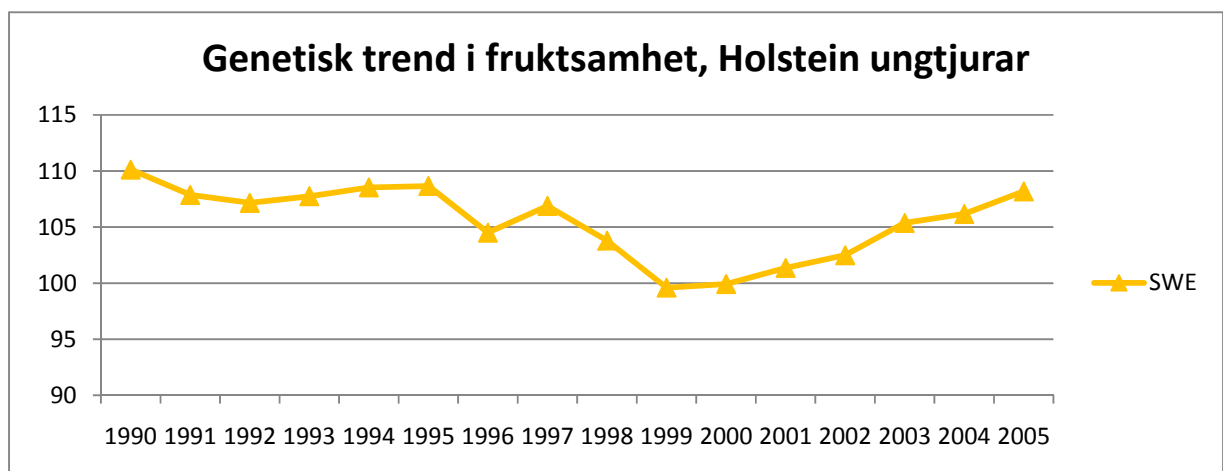
Den andra artikel, som även den har publicerats i Journal of Dairy Science, har titeln: **Overlapping Chromosomal Regions for Fertility Traits and Production Traits in the Danish Holstein Population**. Författare är Johanna Höglund, Bart Buitenhuis, Mogens Sandø Lund, Berndt Guldbbrandtsen, Guosheng Su och Bo Thomsen. Under de senaste decennierna har den genetiska nivån för honliga fruktsamhetsegenskaper (HFE) sjunkit samtidigt som produktionsegenskapers genetiska nivå har ökat. Innan man selekterar djur baserat på Quantitative Trait Loci (QTL) i ett avelsprogram, är det viktigt att veta om funna QTL för HFE även påverkar produktionsegenskaper. Avsikten med denna studie var dessutom att studera om QTL funna för kombinerade egenskaper, som består av flera degen-skaper, även går att identifiera som QTL på degen-skapsnivå. Baserat på den tidigare studien valdes de regioner ut där man funnit QTL för HFE och skannade dessa regioner för QTL för produktionsegenskaper. 16 av 28 selekterade regioner innehöll QTL för både HFE och produktionsegenskaper. 12 QTL regioner, motsvarande 9 olika HFE, innehöll inga QTL för produktionsegenskaper. Det gick inte att återfinna de QTL från de kombinerade egenskaperna i degen-skapernas QTL.

En tredje artikel från projektet har titeln **Analyzing Follow-up Studies to Genome Wide Association Studies**. Den presenterades på 9th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, Leipzig, Germany, August 2010. Författare var B. Guldbandsen, J. Höglund, M.S. Lund och G Sahana. I denna studie redogjordes för olika metoder för att konfirmera tidigare erhållna QTL-resultat. Den slutsats som drogs var att bäst resultat erhålls när data från flera studier kombineras så att ett större dataunderlag erhålls.

En fjärde artikel finns som manuskript. Titeln på artikeln är inte slutgiltigt bestämd. Medförfattare till denna artikel är B. Guldbandsen, M.S. Lund och G Sahana. I detta arbete utnyttjas SNP-markörer från projektet Genomisk Selektion för finkartläggning. Resultatet från finkartläggningen ger ytterligare information om placeringen av QTL som påverkar honlig fertilitet hos nötkreatur.

### Diskussion

Sedan 1995 har framsteget i medeltal för NTM varit 1,5 indexenhet per år, se figur 1. Varje NTM-enhet är enligt Svensk Mjölks beräkningar värd drygt 10 Euro. På 12 år har den ackumulerade ökningen av avelsvärdena i medeltal varit drygt 180 Euro per ko. I figur 2 framgår det att den genetiska trenden i fruktsamhet hos svenska Holsteinkor har varit klart negativ under perioden fram till och med 2002. Därefter har utvecklingen bara varit svagt negativ. 1999 vände den genetiska trenden för honlig fruktsamhet för ungtjurar insatta i seminverksamheten och har sedan dess varit klart positiv, se figur 3. Vid en internationell jämförelse hävdar sig de nordiska Holsteinpopulationerna väl, se tabell 1. Det har skett ett basbyte för hur avelsvärdet för dotterfruktsamhet uttrycks mellan augusti och december 2010. Det är därför som medeltalet i tabell 1 och figur 3 inte överensstämmer. Resultatet i figur 3 och tabell 1 visar att det via selektion går att förflytta medeltalet i fruktsamhet med bibehållen konkurrenskraft i både mjölkindex och NTM. Det är viktigt att fortsätta med ett aktivt urval för fruktsamhetsegenskaper för nötkreatur eftersom en högre avkastningsnivå och moderna besättningsstrukturer gör att kraven på framtidens mjölkkor kommer att höjas ytterligare.



Figur 3. Genetisk trend i honlig fruktsamhet för Holstein ungtjurar, augusti 2010 NAV

Tabell 1 Medelavelsvärde i honlig fruktsamhet, mjölkindex och NTM för tjurar från olika länder födda 2004, Interbull december 2010

| Land      | Honlig fruktsamhet | Mjölkinde | NTM  |
|-----------|--------------------|-----------|------|
| Sverige   | 103,3              | 104,2     | 3,3  |
| Finland   | 100,3              | 102,6     | 1,7  |
| Danmark   | 99,8               | 109,3     | 7,2  |
| Frankrike | 99,1               | 106,5     | 2,4  |
| USA       | 98,3               | 101,9     | 0,1  |
| Italien   | 98,2               | 102,2     | -1,4 |
| Tyskland  | 96,6               | 100,4     | -3,1 |
| Kanada    | 96,2               | 98,7      | -6,0 |
| Holland   | 95,2               | 107,9     | 2,1  |

Bech & Christensen, 2010. Dansk Holstein, Interbull december 2010 -5 nordiska tjurar i top-10.

Användningen av genomisk selektion förändrar förutsättningarna för det praktiska avelsarbetet genom en högre säkerhet på skattade avelsvärden. Den högre säkerheten för direkta genetiska avelsvärden (DGV) är möjlig att uppnå tack vare användningen av flera tusen (50 000) SNP markörer, som är jämt fördelade över genomet. Med hjälp av genetiska markörer kan man skatta individers avelsvärden med en säkerhet som klart överstiger djurens härstamningsindex för alla de egenskaper i det sammanfattande avelsmålet. Detta öppnar möjligheten att vid en låg ålder välja ut lovande avelsdjur, både tjurkalvar och kvigor. Genom att skatta säkra avelsvärden vid låg ålder kan avelsframsteget höjas. Genomisk selektion förväntas öka det genetiska framsteget med mer än 50 %. VikingGenetics har använt DGV i urvalet av ungtjurar sedan 2008. Den snabba implementeringen av resultat från pågående forskningsprojekt är exceptionell. En snabb övergång till att använda genomisk selektion i avelsarbetet kommer att stärka de svensk/nordiska mjölkproducenternas internationella konkurrenskraft och det är viktigt att vi kan bibehålla vår internationella överlägsenhet för fruktsamhetsegenskaper.

Sverige, Danmark och Finland har en gemensam beräkning av avelsvärden via samarbetet i Nordisk Avelsvärdering, [www.nordicebv.info](http://www.nordicebv.info). I de tre länderna är nu alla Holsteintjurars avelsvärden direkt jämförbara med varandra. Det är en stor fördel i associationsstudier att ha tillgång till ett stort antal DNA-typade individer med en hög säkerhet på skattade avelsvärden. Detta är särskilt viktigt när de studerade egenskaperna har en låg arvbarhet, som fallet är med fruktsamhetsegenskaperna. Det har medfört att vi i den här studien har haft tillgång till avelsvärden på ett stort antal tjurar.

Det nära samarbetet inom DNA-baserad selektion/ Genomisk selektion mellan Sverige och Danmark har gjort att material, som delvis har finansierats av VikingGenetics och tidigare Svensk Avel i andra delprojekt, har kunnat utnyttjas i denna studie. Direkta kostnader och arbete för att bestämma markörprofilen, mikrosatelliter eller SNPer, på ett stort antal avkommeprövade tjurar har minimerats.

Förutsättningarna för finkartläggning är nu klart förbättrade och med hjälp av bioinformatik ökar även möjligheten att identifiera QTL eller de gener som ger upphov till fenotypiska skillnader mellan individer. I den pågående och planerade analyser utgörs DNA-markörerna av Illuminas 50 K Bovine DNA-chip. Associationsstudierna kommer att ge ny information rörande lokaliseringen av olika QTL. För signifikanta QTL blir nästa steg att identifiera kandidatgener inom det aktuella kromosomsegmentet. Jämfört med de första studierna kommer antalet tjurar som ingår i studien att vara klart högre och antalet markörer kommer att vara drygt 100 gånger fler.

Resultatet från den här studien ger oss en bättre kunskap och förståelse för fruktsamhet hos nötkreatur. Vi har identifierat många QTL för flera olika fruktsamhetsegenskaper och fertilitetsstörningar på flera olika kromosomer. Förekomsten av QTL är en grundläggande förutsättning för att genomisk selektion skall fungera i praktiken. Finkartläggningen gör att vi i framtiden kan få en säkrare avelsvärdering för fruktsamhet eftersom urvalet av SNPar kan bli mer precist. Det går förmodligen även att överföra resultat erhållna för Holstein till andra raser när man har identifierat mutationen eller kommer nära den med en markör.

Samband mellan produktions- och reproduktionsegenskaper i den andra studien kan få betydelse för utformningen av avelsprogram. Förekomsten av QTL för båda typerna av egenskaper inom vissa kromosomsegment ger oss en förklaringsmodell till förekomsten av genetiska korrelationer mellan egenskaper. Förekomsten av kromosomsegment med bara QTL för den ena typen av egenskap förklarar även varför den genetiska korrelationen mellan produktions- och reproduktionsegenskaper skiljer sig från 1.

## **Publikationer**

Höglund J.K., B. Guldbrandtsen, G. Su, B. Thomsen, M.S. Lund. 2009. Genome scan detects quantitative trait loci affecting female fertility traits in Danish and Swedish Holstein cattle. *J. of Dairy Sci.* 92(5):2136-2143.

Höglund J.K., A.J. Buitenhuis, B. Guldbrandtsen, G. Su, B. Thomsen, M.S. Lund. 2009B, Overlapping chromosomal regions for fertility traits and production traits in the Danish Holstein population. *J. of Dairy Sci.* 92(11): 5712-5719.

Guldbrandtsen B., J.K. Höglund, M.S. Lund, G. Shanan. 2010. Analyzing Follow-up studies to Genome Wide Association Studies'. I *CD communication - Proceeding, paper 765*, Gesellschaft für Tierzuchtwissenschaften e. V.

## **Övrig resultatförmedling till näringen**

Vid världskongressen för tillämpad husdjursgenetik, Leipzig 2010, i redovisades ett delprojekt

Halvtidseminarium för doktorandstudierna hölls i oktober 2009 under titeln: The foundation of DNA-based selection for reproduction in dairy cattle.