

2014-01-01 Slutrapport

Bättre modersegenskaper och hållbarhet med selektion grundad på genomisk information och registreringar från korsningssuggor

Projektnummer: H1350210

Projektperiod: 2014-2015 (uppskov har beviljats)

Huvudsökande: Elisenda Rius-Vilarrasa, SLU

Medsökande: Lotta Rydhmer (SLU) och Freddy Fikse (SLU)

Projektansvarig: Lotta Rydhmer, SLU, Lotta.Rydhmer@slu.se

Som tidigare meddelats på telefon och via e-brev till SLF har vi inte kunnat genomföra detta projekt enligt plan. Vi misslyckades med programmeringen av det simuleringsprogram som studien skulle bygga på och insåg för sent att resultaten inte var riktiga. Mycket arbete har lags ned i projektet och vi har ingen möjlighet att fortsätta arbetet då lönedelen har förbrukats. I denna slutrapport beskriver vi material och metoder och presenterar några resultat, samt förklarar varför projektet inte kunde fullföljas. Vi redovisar också några lärdomar från projektet.

Bakgrund

Syftet med detta projekt var att utveckla en ny avelsstrategi för att förbättra korsningssuggors förmåga att föda upp många livskraftiga och snabbväxande smågrisar. Vi ville studera i vilken grad genomisk selektion och registreringar från korsningssuggor i bruksbesättningar kan öka det genetiska framsteget i egenskaper som är viktiga för smågrisproducenten. Tidigare simuleringsstudier har visat att genomisk selektion ökar det genetiska framsteget jämfört med avelsvärdering som bygger på registreringar av djurens resultat och släktskap. En stor fördel med den avelsstrategi vi ville studera är att registreringarna kommer från korsningssuggor som finns i bruksbesättningar. Information från korsningssuggor är särskilt värdefullt för egenskaper som är svåra att registrera i avelsbesättningar, t ex suggors förmåga att producera många kullar. Vår utgångspunkt var att när genomisk information används behövs inte uppgifter om djurens härstamning, vilket gör det möjligt att utnyttja information från bruksbesättningar även om suggorna där inte har unika identitetsnummer. Ytterligare en fördel med denna avelsstrategi skulle vara att suggorna avelsvärderas för deras förmåga som korsningsdjur, alltså förmågan att nå ett bra resultat när anlag från två raser kombineras. Därigenom kan korsningseffekten utnyttjas fullt ut för egenskaper hos suggan.

Med genomisk selektion skulle det kunna vara enklare att ta med nya egenskaper som är svåra att registrera i avelsbesättningar. Ett delmål med projektet var att inkludera korsningssuggors hållbarhet i avelsvärderingen. Projektet syftade till att ta fram ny kunskap som avelsorganisationerna skulle kunna använda vid genomisk selektion. Vi ville simulera förhållanden som liknar svensk smågrisproduktion med korsningssuggor som härstammar från Norsvins djurmaterial. Projektets långsiktiga mål var att förbättra korsningssuggors resultat i bruksproduktionen genom att utveckla en avelsstrategi som innehåller genomisk selektion och genom att ta med suggors hållbarhet i avelsvärderingen.

Material och metoder

Två egenskaper ingick i denna simuleringsstudie: suggors livslängd och benstyrka. Genetiska parametrar för dessa egenskaper tog vi från litteraturen. Dessa egenskaper är genetiskt korrelerade ($r_G = 0,4$ i simuleringen): bättre ben – länge liv. Benstyrka registrerades som benpoäng vid en bedömning av unga djur och livslängd som antal kullar före utslagning. Livslängd kan bara registreras sent i livet eftersom suggorna ska ha fått möjlighet visa förmågan att producera många kullar. Båda egenskaperna analyserades som kontinuerliga egenskaper. Arvbarheten för benstyrka var 0,2 och arvbarheten för livslängd var 0,1. Benstyrka som mäts i avelsbesättningar och i bruksbesättningar är det inte riktigt samma egenskap eftersom miljön skiljer sig mellan de olika besättningarna. Detta genotyp-miljö-samspel simulerades som en genetisk korrelation lägre än 1 ($r_G = 0,6$ i simuleringen). Detsamma gällde för livslängd.

Två renrasiga sugglinjer skapades i simuleringen, Z och L. Korsningssuggornas fäder kom från Z-linjen och mödrarna från L-linjen. Av de renrasiga djuren hade 60% bara en kull och resten hade två kullar. Detta speglar det korta generationsintervallet i avelsbesättningar. Första grisning var vid 12 månaders ålder och grisningsintervallet var 6 månader.

Genomisk information från Norsvin användes som utgångspunkt för simuleringen. Genotypdata för Z-linjen innehöll 18000 djur och L-linjen 15000 djur. Antalet genetiska markörer var 46000 för båda linjerna. Datamaterialets kvalitet kontrollerades med ett program som kallas PLINK. Efter redigering återstod 12000 djur av var linje och 42000 markörer. I simuleringen rekonstruerades haplotyper (bitar av DNA-kedjan på samma kromosom) med ett program som kallas SHAPEIT. En procent av markörer på varje kromosom valdes ut slumpmässigt för att bli de mutationer som skapade genetisk variation i benstyrka och livslängd.

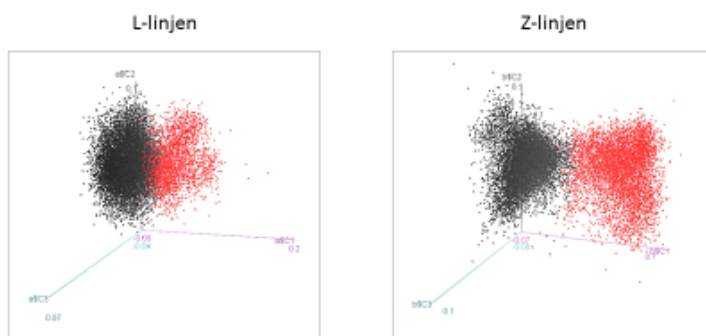
Simuleringen började med fem generationers slumpmässig selektion för att skapa en baspopulation med en realistisk släktskapsstruktur för varje linje. Därefter följde tio generationers selektion och korsning. I varje generation selekterades 50 galtar och 2000 suggor i varje linje. Två steg ingick i varje generation, så 25 galtar selekterades per steg. De renrasiga suggorna selekterades grundat på deras avelsvärden och de genotypades efter första grisning. Galtarna selekterades grundat på deras mödrars genomiska avelsvärden. Avelsvärderingen gjordes med single-step GBLUP. Först användes ett programpaket som heter BLUPF90 och senare ett som heter DMU. Korsningssuggorna i bruksproduktionen skapades genom att i varje generation korsa 4000 L-suggor med 50 Z-galtar. Vid genomisk selektion behövs en så kallad referenspopulation som består av djur med registreringar (fenotyp-värden) och genotypvärden (SNP-markörer). I denna simulering innehöll referenspopulationen för varje linje antingen bara renrasiga djur eller renras- och korsningsdjur. Referenspopulationen uppdaterades varje generation med nya, genotypade djur, medan genotyper för den äldsta generationen togs bort.

Målet för simuleringen var förbättrad livslängd hos korsningssuggor i bruksproduktion. Benstyrka och/eller livslängd registrerades och dessa fenotyper kom från renrasiga djur i avelsbesättningar (benstyrka) och eller från korsningsdjur i bruksbesättningar (benstyrka och livslängd). Genotyperna (SNP) kom också från renrasiga djur i avelsbesättningar och eller från korsningsdjur i bruksbesättningar. Olika scenarier skapades genom att variera vilka fenotyper och vilka genotyper som samlades in på vilka djur.

Några resultat

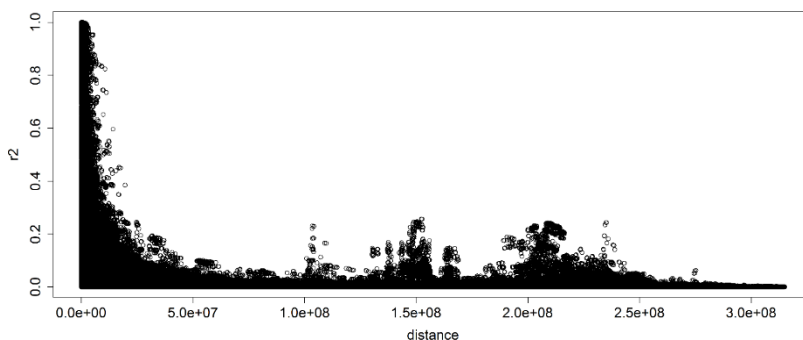
Släktskapen mellan djur i L-linjen och Z-linjen illustreras i en så kallad MDS plot i Figur 1. Utgångspunkten för en MDS plot är släktskapskoefficienter beräknade med genotypdata. Genom en matematisk beräkning (singular value decomposition) kan dessa släktskapskoefficienter användas för att sätta in alla djur i en tre-dimensionell figur där djur som är genetiskt lika (hög genomisk släktskapskoefficient) hamnar nära varandra, och djur som är olika (låg genomisk släktskapskoefficient) hamnar långt från varandra.

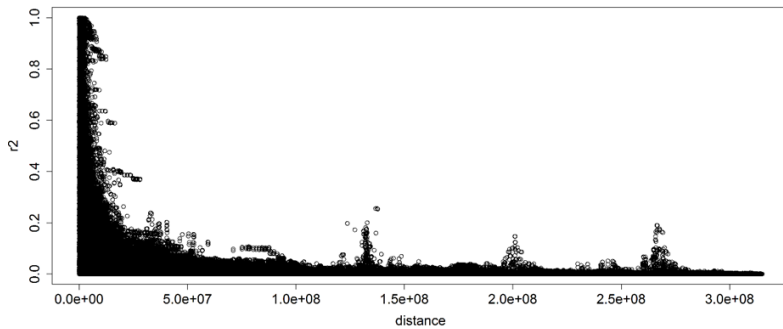
Figur 1 visar att det verkar finnas en större och en mindre subpopulation i båda linjerna. Djur som tillhör den mindre subpopulationen har färgats i rött. För att få ett mer homogent och stabilt utgångsläge för simuleringarna togs den mindre subpopulationen bort i varje linje. Därefter fanns ungefär 12 000 grisar per linje med genotypdata kvar som grund för simuleringen.



Figur 1. Multidimensional scaling (MDS) plot för två grislinjer visar genetiskt avstånd mellan djur längs tre axlar.

Figur 2 illustrerar genetisk diversitet för de två linjerna som kopplings-ojämvt för kromosom 1. I varje lokus (plats på kromosomen) finns det två möjliga alleler (anlag). För ett lokus på båda kromosomer finns fyra möjliga allel-kombinationer. Om alla fyra allel-kombinationer förekommer är $r^2 = 0$. Förekommer bara två av fyra möjliga kombinationer är $r^2 = 1$. Om avståndet mellan två lokus är litet, är koppling-ojämvtiken oftast hög därför att allelerna nedärvs tillsammans. För Z-linjen är r^2 ganska låg för lokus som ligger långt från varandra på kromosomen, men för L-linjen är r^2 ganska hög för lokus som ligger långt från varandra. Ett sådant mönster kan uppstå som en följd av inavel. Det verkar finnas något mer genetisk diversitet i Z-linjen än i L-linjen.

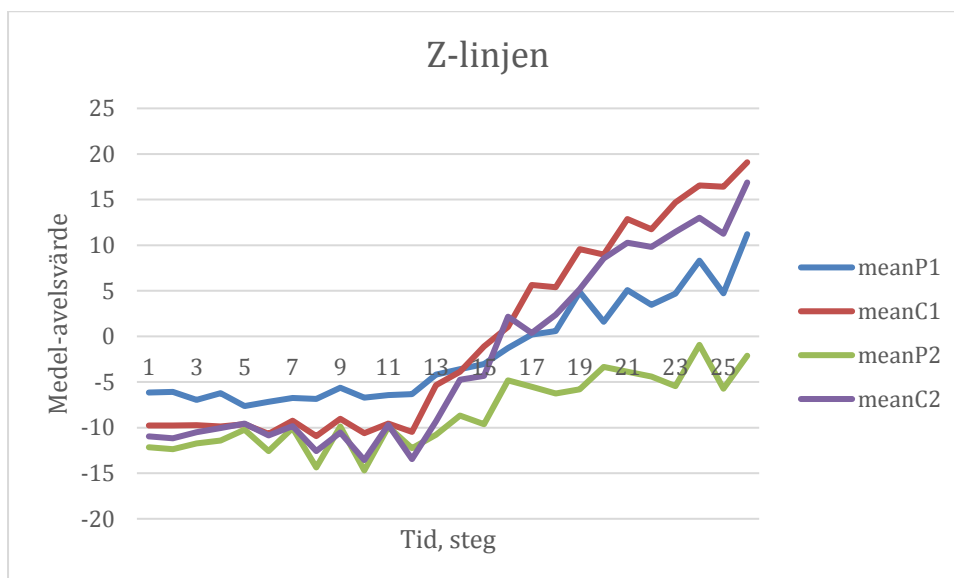


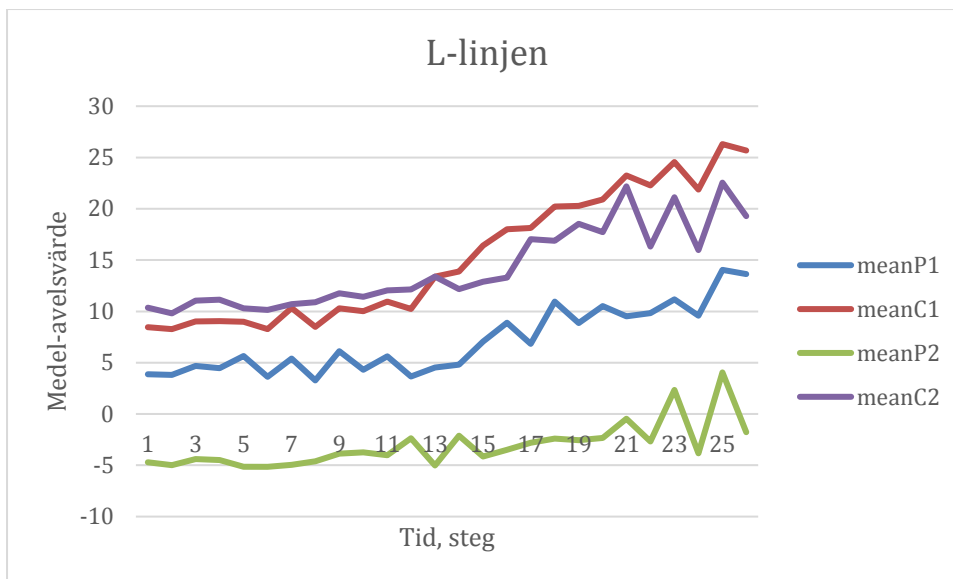


Figur 2. Kopplings-ojämvt för kromosom 1 för L-linjen (överst) och Z-linjen (underst). Varje punkt i figuren visar styrkan av kopplingen mellan två ställen på kromosomen (två lokus), uttryckt som en korrelation (r^2). Ju längre till höger i figuren desto större avstånd (distance) mellan lokus.

För scenariot där bara benstyrka registreras i bruksbesättningar och genotypdata bara finns för renrasiga avelsdjur, resulterade selektionen i ett genetiskt framsteg i benstyrka hos korsningsdjuren i bruksbesättningarna. Även korsningsdjuren livslängd förbättrades genetisk, på grund av den gynnsamma genetiska korrelationen mellan egenskaperna (Figur 3). Framstegstakten var högre i Z-linjen (från -12 till +17 för livslängd, korsning) än i L-linjen (från +10 till +20 för livslängd, korsning). Det beror mest på att färre avelsdjur valdes ut från Z-linjen (50 galtar/generation) jämfört med L-linjen (4000 suggor/generation).

Simuleringen visar att om avelsmålet är en genetisk förbättring av korsningsdjuren i bruksbesättningar blir framsteget i avelsbesättningarna inte lika stort. Det är en följd av genotyp-miljö-samspelet mellan avels- och bruksbesättningar. Omvänt kan man inte förvänta sig lika stort genetiskt framsteg i bruksbesättningar om avelsarbetet bara grundar sig på registreringar på renrasiga djur i avelsbesättningar.





Figur 3. Simulerat genetiskt framsteg i benstyrka och livslängd i Z-linjen (överst) och L-linjen (underst). Den blå linjen (meanP1) är benstyrka för renras, den röda linjen (meanC1) är benstyrka för korsning, den gröna linjen (meanP2) är livslängd för renras och den lila linjen (meanC2) är livslängd för korsning. Varje generation innehöll två steg och selektionen startade i steg 11.

Varför projektet försenades och inte kunde slutföras

Projektet, med huvudsökande Elisenda Rius-Vilarassa, beviljades medel från SLF 2013. Elisenda slutade sin anställning vid SLU och Freddy Fikse tog över som huvudsökande 2014. Projektstarten fördröjdes på grund av att det första försöket att rekrytera en post-doc misslyckades. Först under sommaren 2016 anställdes den post-doc som har jobbat med projektet. Freddy slutade vid SLU i december 2016 och då tog Lotta Rydhmer över som projektansvarig. Flera ansökningar om uppskov har beviljats av SLF.

Vi utgick från ett simuleringsprogram skapat för liknande frågeställningar på nöt (genomisk selektion för köttproduktion). Populationsstrukturen ser dock helt olika ut för gris och nöt så anpassningen av programmet tog lång tid. Programmet visade sig också vara byggt på ett sätt som gjorde det svårt att systematiskt kontrollera resultaten steg för steg och att söka fel. I syfte att höja studiens relevans valde vi att använda verkliga genotypdata som grund för simuleringen. Att få fram och redigera dessa data tog också längre tid än vi hade förutsett.

Simuleringen tycktes till en början fungera för en selektionsegenskap. När vi började analysera två egenskaper tillsammans visade det sig dock att orimligt mycket datorminne gick åt till simuleringen. Vi behövde därför byta ett delprogram vilket gjorde att andra delar av programmet behövde förändras. Senare upptäckte vi att avelsvärderingen inte alltid konvergerade vilket ledde till att en del avelsvärden blev fel. Allt detta gjorde att vi la mycket tid på att söka fel och testa ny programkod. Det ligger i simuleringsarbetets natur att inga användbara resultat kommer fram förrän allt är helt rätt. I efterhand inser vi att vi borde ha avbrutit simuleringsarbetet långt tidigare än vi gjorde, men när vi var mitt uppe i arbetet trodde vi att vi varje dag kom närmare lösningen.

Livslängd är en svår egenskap att selektera för, eftersom djuren genetiska förmåga kommer till uttryck sent i livet och bara på ett låg andel av djuren. Det är möjligt att den simulerade effektiva populationsstorleken med bara 25 selekterade galtar per steg var för liten, men vi valde den strukturen grundat på hur Norsvins populationer såg ut. Det är också möjligt att det genetiska avståndet mellan de galtar som selekteras och de korsningssuggor som har livslängds-registreringar är för långt för att få tillräckligt säkerhet i avelsvärderingen.

Några lärdomar

- Byte av projektledare ökar risken för misslyckande. Det kan vara svårt för den som planerar ett projekt och skriver ansökan att föra över alla tankar och allt engagemang till någon annan, och den som övertar rollen som projektledare kan sakna kunskaper och tid för projektet.
- Simuleringsstudier som innebär att nya datorprogram behöver skrivas eller att befintliga program behöver anpassas i väsentlig utsträckning är på ett sätt alltid riskfyllda eftersom datorprogrammet är helt avgörande för resultatet. Det blir inga resultat alls förrän programmet är helt rätt och det är svårt att veta hur långt bort lösningen ligger.
- Brytpunkter och alternativ bör ingå i projektplanen: ”Efter x månader ska arbetet ha kommit så här långt, annars byter vi från plan A till plan B.”
- Vid byte av projektledare skulle SLF kunna begära att den nya projektledaren lämnar in en riskbedömning för återstoden av projektet.

Kongressrapport

Mouresan, EF, Grindflek, E, Fikse, WF, Rydhmer, L. 2017. Improving longevity of crossbred sows in a genomic selection breeding scheme. 68th Annual meeting of the European Association of Animal production (EAAP). Tallinn, Estland.

Ekonomisk redovisning

<i>Beviljade medel</i>	2 000 000	(1 950 000 har betalats ut)
<i>Kostnader</i>		
Löner (Mouresan, Fikse, Rydhmer)	1 533 786	
Resor t Norge (Norsvin) o EAAP (inkl konferensavgift)	26 236	
Lokalkostnader	19 463	
OH	408 488	
<i>Summa</i>	1 987 973	