

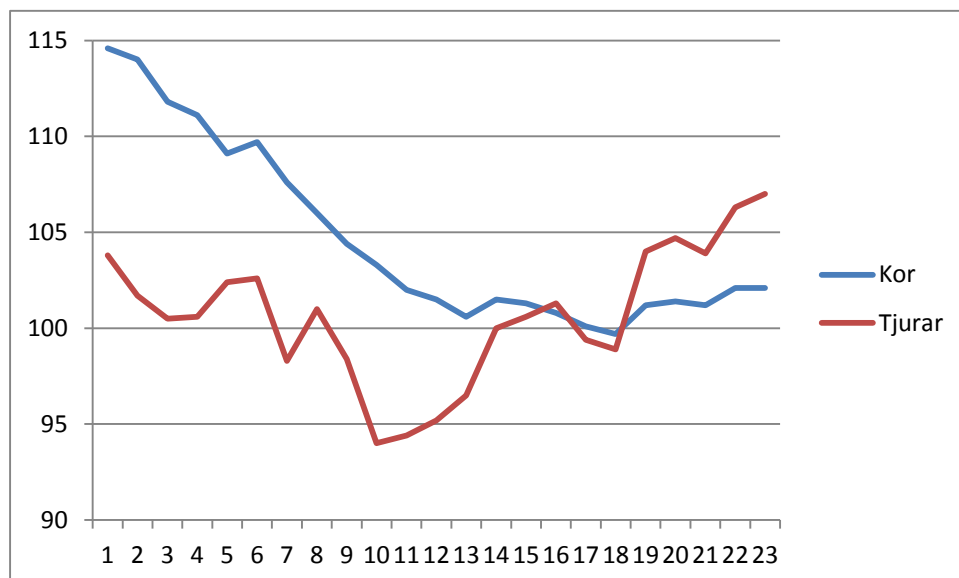
Identifiering av QTL/kandidatgener med påverkan på mjölkkors fruktsamhet

Huvudsökande: Hans Stålhammar

VikingGenetics, Skara

Bakgrund

Under de senaste årtiondena har fruktsamheten hos Holsteinkor försämrats. Denna Utveckling har delvis berott på en negativ genetisk trend för dotterfruktsamhet hos använda semintjurar. Denna trend har sedan förts vidare till hondjuren. Vid millenniumskiftet vände utvecklingen för tjurar och har sedan dess varit positiv. Från och med 2008 har seminungtjurarna i medeltal haft ett högre avelsvärde för fruktsamhet än jämgamla hondjur. Sedan 2008 har även den genetiska trenden för fruktsamhet hos hondjur varit svagt positiv. En förbättrad fruktsamhet har blivit allt viktigare eftersom konsekvenserna av den sämre fruktsamheten medför extra semineringar, ökade veterinärkostnader, högre utslagning och ökade rekryteringskostnader. Fruktsamhetsegenskaper är komplexa, påverkas av ett okänt antal gener samt miljö. Arvbarheten för fruktsamhetsegenskaperna är i storleksordningen 2 till 4 %.



Figur 1. Genetisk trend för Holstein i Sverige mellan 1990 och 2011.

Användningen av genetiska markörer har möjliggjort detaljerade undersökningar av nedärvningen av specifika kromosomsegment. Först användes ett begränsat antal mikrosateliter som genetiska markörer. Under senare år har Single Nucleotide Polymorphism markörer av olika täthet används, från 50 000 markörer upp till sekvensering av hela genomet. Det har varit en mycket snabb utveckling i antalet tillgängliga genetiska markörer under 2000-talet.

Föreliggande projekt utgör en fortsättning på projektet V050059: ”DNA-baserad selektion för förbättring av sjukdomsresistens, fruktbarhet, kalvöverlevnad och produktionsegenskaper hos mjölkkor”. I detta identifierades med hjälp av mikrosateliter totalt 26 markörer på 17 kromosomer som hade effekt på honlig fertilitet. Dessutom undersöktes om det i områden med markörer för fruktsamhetsegenskaper även fanns markörer för produktionsegenskaper. 16 kromosomregioner identifierades med markörer för båda typerna av egenskaper och 12 områdena var unika för fruktsamhetsegenskaperna. Detta betyder att större delen av de områden vi fann i genomet påverkar båda typerna av egenskaper.

Målsättningen med projektet V1130067 var att med senaste teknik identifiera kromosomregioner/ gener som påverkar honlig fruktsamhet hos nötkreatur. Hypotesen är att identifierade kromosomregioner/ gener medverkar regleringen av fruktsamheten hos nötkreatur och på så vis kunna förbättra fruktbarheten hos nötkreatur.

Sammanfattning av studierna

Material och metoder

I Norden har vi unika förutsättningar att studera honlig fruktsamhet hos nötkreatur. Egenskaper registrerade i Kokontrollen och avelsvärden skattade av Nordisk Avelsvärdering, NAV, utgör underlag för studien. Följande egenskaper har undersökts: antal semineringar per serie, 56 dagars non-return %, intervall mellan kalvning och första inseminering samt fruktsamhetsbehandlingar.

I en första studie finkarterades de områden på genomet som påverkar honlig fruktsamhet genom en associations studie. I studien användes ca 3500 tjurar och ca 38500 markörer. I en andra studie valdes regioner ut med de mest övertygande resultat från den föregående studien, kromosom 4 och 13, för att om möjligt finna de underliggande generna i dessa regioner. I denna studie användes sekvensdata för de aktuella kromosomregionerna. I den tredje studien användes samma metod som i första, associationsstudie, för att validera associationer för kalvningsegenskaper.

Resultat och diskussion

I den första studien fanns många fler genetiska markörer tillgängliga än i det tidigare projektet, V050059. 4,474 markörer var associerade med honlig fruktsamhet och en mer precis identifiera var på kromosomerna dessa markörer befann sig kunde genomföras. En validering av associationerna gjordes sedan i de röda nordiska mjölkkoraserna och i Dansk Jersey. 152 markörer kunde bekräftas i alla tre raserna. De mest intressanta kromosomer var kromosom nummer 1, 4, 7, 9, 11 och 13. I den andra studien analyserades mindre regioner på kromosom 4 och 13. Dessa regioner hade imputerats så att markörtätheten fullt ut motsvarade sekvensering. På båda kromosomerna fanns det gener i området av intresse, men fler analyser behövs för att kunna peka ut någon uppenbar kandidatgen.

I den tredje studien bekräftades markörassociationer för kalvningsegenskaper. 68 % av markörerna kunde bekräftas i ett valideringsdata-set hos Holstein.

Genomisk selektion är idag den i särklass viktigaste urvalsmetoden för semintjurar. För att nå framgång med genomisk selektion krävs det att de beräknade ”genomiska” avelsvärdena har en hög säkerhet. För att erhålla detta krävs stora referenspopulationer med både tillförlitliga fenotypobservationer och känd DNA-profil. Dessutom behövs ett tätt markörset som är jämt spritt över genomet. Detta projekt har hjälpt till med att identifiera viktiga genetiska markörer som kan ingå i framtida kundanpassade DNA-chip så att urvalet skall kunna ske med en högre säkerhet.

2008 fick VikingGenetics för första gången tillgång till ”genomiska” avelsvärden på ungtjurskandidaterna. Det innebär att sedan dess har alla insatta ungtjurar blivit selekterade på individens DNA-profil. En av 10 kandidater har blivit uttagen till ungtjur. 2008 var det år då ungtjurarnas avelsvärde för fruktsamhet för första gången översteg jämnåriga kvigors. Sedan dess har tjurarnas resultat varit högre. Man kan förväntas sig att den positiva utvecklingen för tjurar även kommer att leda till en klart bättre genetisk nivå även för hondjuret.

Kortfattade slutsatser

Användning av genomisk information i avelsarbetet kan möjliggöra en säker och tidig selektion av de djur som har den största potentialen som avelsdjur. Kunskap om olika genetiska markörer och deras inverkan på olika egenskaper kan användas för att välja ut vilka kromosomregioner som skall ingå i kundanpassade DNA-chip. Resultatet från studierna visar att det är delvis samma och delvis olika genetiska markörer som är kopplade till fruktsamhets- och produktionsegenskaper. Dessutom visar resultatet att för en del markörer så finns det en effekt på fruktsamhet för de tre viktigaste mjölkkraserna i Norden.

Med sekvensdata kan man identifiera specifika kromosomsegment för respektive egenskap och på så vis öka förståelsen för vad det är som orsakar variationer i egenskaperna. Studierna syftar också till att ge en bättre förståelse av de biologiska processer som via specifika kromosomsegment påverkar fertilitet.

Publicerade arbeten

Projektets resultat är publicerat i Johanna Karolina Höglunds doktorsavhandling vid Sveriges Lantbruksuniversitet och Aarhus Universitet, Gene Mapping of Reproduction Traits in Dairy Cattle, http://pub.epsilon.slu.se/10458/1/hoglund_j_130521.pdf. Avhandlingen försvarades den 7 juni 2013. Opponenten kom från Tyskland och betygsnämndsledamöterna från Sverige och Danmark. Handledargruppen har bestått av;

Lena Andersson-Eklund, prorektor vid Sveriges Lantbruksuniversitet,

Mogens Sandö Lund, seniorforskare vid Aarhus Universitet,

Bernt Guldbrechtsen, seniorforskare vid Aarhus Universitet,

Goutam Sahana, seniorforskare vid Aarhus Universitet och

Hans Stålhammar, seniorgenetiker vid VikingGenetics, Skara

Vetenskapliga publikationer

Höglund, Johanna; Sahana, Goutam; Guldbrandtsen, Bernt; Lund, Mogens Sandø. (2014). Validation of Associations for Female Fertility Traits in Nordic Holstein, Nordic red and Jersey Dairy Cattle. *B M C Genetics*, Vol. 15, Nr. 8, s. 1-7.

Höglund, Johanna Karolina; Guldbrandtsen, Bernt; Sahana, Goutam; Lund, Mogens Sandø. (2014). Fine mapping of specific genomic regions across breeds for female fertility traits. (inskickad till *BMC Genomics*).

Höglund, Johanna Karolina; Guldbrandtsen, Bernt; Lund, Mogens Sandø; Sahana, Goutam. (2012). Analyzes of genome-wide association follow-up study for calving traits in dairy cattle. *B M C Genetics*, Vol. 13, Nr. 71, s. 1-9.

Övriga publikationer

Höglund, Johanna. (2011). Vill förbättra kors fruktsamhet. *Husdjur*, Vol. 12, Nr. 6, s. 16-16.

Höglund, Johanna. (2013). Frugtbarhed og genetik. *Ny KvægForskning*, Vol. 4, s. 2-3.

Höglund, Johanna Karolina; Sahana, Goutam; Guldbrandtsen, Bernt; Lund, Mogens Sandø. (2011). QTL for female fertility traits in the Nordic Holstein cattle using genome-wide association mapping. Poster session presented at 62nd Annual Meeting of the European Federation of Animal Science, EAAP, Stavanger, Norge.