



UNIVERSITÄT
HOHENHEIM

**GENOMISCHE & MIKROBIELLE
ANALYSEN VON EFFIZIENZMERKMALEN
BEIM SCHWEIN**

Dissertation | Ramona Ribanna Weishaar | 2022

Genomische und mikrobielle Analysen von Effizienzmerkmalen beim Schwein

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Agrarwissenschaften

(Dr. sc. agr.)

Fakultät Agrarwissenschaften

Universität Hohenheim

Institut für Nutztierwissenschaften

vorgelegt von

Ramona Ribanna Weishaar

aus *Waiblingen*

2021

Datum der mündlichen Prüfung:	22.03.2022
Dekan d. Fakultät AW:	Prof. Dr. Ralf T. Vögele
Leitung der Prüfung:	Prof. Dr. Hasselmann
Berichterstatter, 1. Prüfer:	Prof. Dr. Bennewitz
Berichterstatter, 2. Prüfer:	Prof. Dr. Wimmers
3. Prüfer:	Prof. Dr. Camarinha-Silva

Für meine Familie

Die Dissertation wurde gefördert durch ein Stipendium der
H. Wilhelm Schaumann Stiftung.

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS

TABELLENVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG 1

SUMMARY 5

ALLGEMEINE EINLEITUNG 9

MIKROBIOMBASIERTE ZÜCHTUNG AUF OPTIMIERTE
FUTTERVERWERTUNG BEIM SCHWEIN 15

1 EINLEITUNG 16

2 LITERATUR 19

2.1 Futterverwertung beim Schwein 19

2.2 Mikrobielle Zusammensetzung im Darm beim Schwein 24

2.3 Genomische Analysen 31

2.4 Mikrobielle Analysen 33

3 MATERIAL UND METHODEN 36

3.1 Datenerhebung 36

3.2 Statistische Auswertung 40

4 ERGEBNISSE 49

5 DISKUSSION 68

GENOMISCHE ANALYSEN VON
STICKSTOFFNUTZUNGSEFFIZIENZMERKMALEN BEI SCHWEIN 87

1 EINLEITUNG 88

2 LITERATUR	92
2.1 Ernährungsphysiologische Grundlagen der Proteinnutzungseffizienz	92
2.2 Einflussfaktoren auf Kennzahlen der Proteinnutzungseffizienz	94
2.3 Methoden zur Bestimmung der Stickstoffnutzungseffizienz	106
2.4 Genomische Analysen	109
3 MATERIAL UND METHODEN	111
3.1 Datenerhebung	111
3.2 Statistische Auswertung	117
4 ERGEBNISSE	120
5 DISKUSSION	132
ALLGEMEINE DISKUSSION	145
LITERATURVERZEICHNIS	155
ANHANG	187
DANKSAGUNG	197

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Darstellung der Merkmalswerte. 38

Tabelle 2: Geschätzte Heritabilitäten und Microbiabilities für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA), Futterverwertung (FVW und RFI) und Schlachtmerkmale (BFT, IMF) mit den dazugehörigen SE und p-Werten. 50

Tabelle 3: Genauigkeit der vorhergesagten Werte mittels M-BLUP und G-BLUP für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA) und Futterverwertung (FVW und RFI) mit den Konfidenzintervallen (CI) aus den Kreuzvalidierungen. 51

Tabelle 4: Ergebnisse aus der mikrobiomweiten Assoziationsstudie (Modell 3) der OTUs mit starkem Einfluss auf die Effizienzmerkmale mit relativer Häufigkeit und Gattungsbezeichnung der OTUs. 52

Tabelle 5: Geschätzte Heritabilitäten und Microbiabilities für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA) und Futterverwertung (FVW) mit den dazugehörigen SE und p-Werten mit dem Datensatz DF1. 54

Tabelle 6: Geschätzte Heritabilitäten und Microbiabilities für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA) und Futterverwertung (FVW) mit den dazugehörigen SE und p-Werten mit dem Datensatz DF2. 55

Tabelle 7: Geschätzte Heritabilitäten und Microbiabilities für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA) und

Futterverwertung (FVW) mit den dazugehörigen SE und p-Werten auf Genera-Ebene. 56

Tabelle 8: Ergebnisse der MWAS auf Phyla-Ebene (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA), Futterverwertung (FVW) und Residual Feed Intake (RFI) mit dem gemischten genomischen Modell (Modell 9, Korrektur um Genom) 57

Tabelle 9: Ergebnisse der MWAS auf Phyla-Ebene (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA), Futterverwertung (FVW) und Residual Feed Intake (RFI) mit dem gemischten mikrobiellen Modell (Modell 8, Korrektur um Mikrobiota) 58

Tabelle 10: Ergebnisse der MWAS auf Genera-Ebene (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA), Futterverwertung (FVW) und Residual Feed Intake (RFI) mit dem gemischten genomischen Modell (Modell 9, Korrektur um Genom) 59

Tabelle 11: Ergebnisse der MWAS auf Genera-Ebene (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA), Futterverwertung (FVW) und Residual Feed Intake (RFI) mit dem gemischten mikrobiellen Modell (Modell 8, Korrektur um Mikrobiota) 60

Tabelle 12: Ergebnisse der MWAS auf Genera-Ebene (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA), Futterverwertung (FVW) und Residual Feed

Intake (RFI) unter Verwendung einer Leave-One-OTU-Out-Matrix (Modell 10)	62
Tabelle 13: Übersicht beschriebenen Harnstoffgehalte im Blut von Schweinen in der Literatur	108
Tabelle 14: Darstellung der Effizienzmerkmale	115
Tabelle 15: Darstellung der Stickstoffeffizienzmerkmale	116
Tabelle 16: Geschätzte Heritabilitäten mit Standardfehlern (SE) mit den dazugehörigen p-Werten und den additiv-genetischen Varianzen (σa^2), der Varianz des zufälligen Kohorteneffekts (σc^2) und der Residualvarianz (σe^2) für alle Merkmale des univariaten gemischten Modells (Modell 11).	121
Tabelle 17: Phänotypischen (oberhalb der Diagonalen) und genetischen (unterhalb der Diagonalen) Korrelationen (Standardabweichungen) für die Merkmale MeanBUN1-2 und BUN. Fettgedruckt sind alle genetischen Korrelationen mit einem p-Wert $< 0,05$.	123
Tabelle 18: Phänotypischen (oberhalb der Diagonalen) und genetischen (unterhalb der Diagonalen) Korrelationen (Standardabweichungen) für die Merkmale FVW, FA, TZ, MFA, BUN, ProtEff _{GfE} , und NEff. Fettgedruckt sind alle genetischen Korrelationen mit einem p-Wert $< 0,05$.	124
Tabelle 19: Phänotypischen (oberhalb der Diagonalen) und genetischen (unterhalb der Diagonalen) Korrelationen (Standardabweichungen) für die Merkmale FVW, FA, TZ, MFA, Speck, MeanBUN1-2, BUN, PAn _{GfE} , PAuf, ProtEff _{GfE} , NAuf, NAn und NEff sowie den	

Heritabilitäten auf der Diagonalen. Fettgedruckt sind alle genetischen Korrelationen mit einem p-Wert $< 0,05$. 193

Tabelle 20: Signifikante SNPs ($p < 5 \cdot 10^{-5}$) der GWAS mit p-Werten, chromosomaler Position (SSC), Bonferroni Korrektur und False Discovery Rate (FDR) für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA), Futtermittelverwertung (FVW), Magerfleischanteil (MFA), Speckmaß (Speck), Stickstoffansatz (NAn) und Proteinaufnahme (PAuf). 194

Tabelle 21: Signifikante SNPs ($p < 5 \cdot 10^{-5}$) der GWAS mit p-Werten, chromosomaler Position (SSC), Bonferroni Korrektur und False Discovery Rate (FDR) für die Merkmale BUN und MeanBUN1. 195

Tabelle 22: Signifikante SNPs ($p < 5 \cdot 10^{-5}$) der GWAS mit p-Werten, chromosomaler Position (SSC), Bonferroni Korrektur und False Discovery Rate (FDR) für das Merkmal MeanBUN2. 196

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1:** Graphische Darstellung der energetischen Einflussfaktoren auf die Futtermittelverwertung 24
- Abbildung 2:** Manhattan-Plot der marginalen OTU-Effekten aus der Multi-OTU- MWAS mit Modell 3 von oben nach unten für die Merkmale FWW, TZ, FA und RFI. 64
- Abbildung 3:** Tierindividuelle mikrobielle Zusammensetzung auf OTU-Ebene der 25 besten und schlechtesten Tiere für das Merkmal Futtermittelverwertung 65
- Abbildung 4:** Tierindividuelle mikrobielle Zusammensetzung auf OTU-Ebene der 25 besten und schlechtesten Tiere für das Merkmal Residual Feed Intake 65
- Abbildung 5:** Tierindividuelle mikrobielle Zusammensetzung auf OTU-Ebene der 25 besten und schlechtesten Tiere für das Merkmal tägliche Zunahmen 66
- Abbildung 6:** Tierindividuelle mikrobielle Zusammensetzung auf OTU-Ebene der 25 besten und schlechtesten Tiere für das Merkmal Futteraufnahme 66
- Abbildung 7:** Darstellung der mittelfristig vorstellbaren Züchtungsstrategie 84
- Abbildung 8:** Manhattan-Plots mit den Ergebnissen der genomweiten Assoziationskartierung für die Merkmale Futteraufnahme, tägliche

Zunahmen und Futterverwertung. Die x-Achse zeigt die Position auf dem Genom und die y-Achse den beobachteten $-\log_{10}$ (p-Wert) 127

Abbildung 9: Manhattan-Plots mit den Ergebnissen der genomweiten Assoziationskartierung für die Merkmale Magerfleischanteil (MFA) und Speckmaß (Speck). Die x-Achse zeigt die Position auf dem Genom und die y-Achse den beobachteten $-\log_{10}$ (p-Wert). 128

Abbildung 10: Manhattan-Plots mit den Ergebnissen der genomweiten Assoziationskartierung für die Blutharnstoffmerkmale BUN, MeanBUN1, MeanBUN2 und der vergrößerten Ausschnitte auf Chromosom 7 vom Merkmal BUN. Die x-Achse zeigt die Position auf dem Genom und die die y-Achse den beobachteten $-\log_{10}$ (p-Wert). 129

Abbildung 11: Manhattan-Plots mit den Ergebnissen der genomweiten Assoziationskartierung für die Merkmale Proteinaufnahme, Proteinansatz und Proteinnutzungseffizienz. Die x-Achse zeigt die Position auf dem Genom und die y-Achse den beobachteten $-\log_{10}$ (p-Wert). 130

Abbildung 12: Manhattan- Plots mit den Ergebnissen der genomweiten Assoziationskartierung für die Merkmale Stickstoffaufnahme, -ansatz und -nutzungseffizienz. Die x-Achse zeigt die Position auf dem Genom und die y-Achse den beobachteten $-\log_{10}$ (p-Wert). 131

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADFI	Durchschnittliche tägliche Futteraufnahme/ Average Daily Feed Intake
AMW	Durchschnittliche metabolische Körperge- wicht/Average Metabolic Body Weigth
AS	Aminosäure
BFT	Rückenspeckdicke
BLUP	Best Linear Unbiased Predictions
bp	Basenpaare
BUN	Blood Urea Nitrogen
bzw.	beziehungsweise
D _{F1}	Datensatz mit Filterung 1
D _{F2}	Datensatz mit Filterung 2
Di	Dienstag
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Do	Donnerstag
DP	Tropfsaftverlust/Dressing Percentage
D _S	Standarddatensatz
et al.	et alii
EU	Europäische Union
FA	Futteraufnahme
FDR	False Discovery Rate
FWW	Futterverwertung
G	Genomische Verwandtschaftsmatrix
g	Gramm
G-BLUP	Genomic Best Linear Unbiased Predictions
GCTA	Genome-wide Complex Trait Analysis
GfE	Gesellschaft für Ernährungsphysiologie
GIT	Gastrointestinaltrakt
GRM	Genomische Verwandtschaftsmatrix
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
h^2	Heritabilität
h_k^2	Heritabilität des mikrobiellen Tiereffekts

IMF	Intramuskulärer Fettgehalt
\hat{k}	mikrobieller Tiereffekt
kg	Kilogramm
LD	Linkage Disequilibrium
LE	Linkage Equilibrium
LMC	Magerfleischgehalt/Lean Meat Content
M	Mikrobielle Verwandtschaftsmatrix
m^2	Microbiability
MAF	Minor-Allel-Frequenz
Mb	Megabasen
M-BLUP	Microbial Best Linear Unbiased Predictions
ml	Milliliter
MLMA-LOCO	Mixed linear model association leave one chromosome out
MWAS	Mikrobiomweite Assoziationsstudie
N	Stickstoff
NAn	Stickstoffansatz
NAuf	Stickstoffaufnahme
Ne	effektive Populationsgröße
NEff	Stickstoffeffizienz
NH ₃	Ammoniak
NSP	Nicht-Stärke-Polysacchariden
OTU	Operational Taxonomic Units
PAn _{GfE}	Proteinansatz
PAuf	Proteinaufnahme
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
ProtEff _{GfE}	Proteineffizient
PUN	Plasma Urea Nitrogen
QTL	Quantitative Trait Locus/ Quantitative Trait Loci
RFI	Residual Feed Intake
SCFA	Short Chain Fatty Acids
SE	Standardfehler

Abkürzungsverzeichnis

SNP	Single Nucleotide Polymorphism (Einzelnukleotid-Polymorphismus)
SSC	Sus Scrofa
Tab	Tabelle
TM	Trockenmasse
TZ	Tägliche Zunahmen
UBA	Umweltbundesamt
Unc.	Uncultured
z.B.	zum Beispiel
σ^2	Varianz
°C	Grad Celsius

ZUSAMMENFASSUNG

Die meisten Merkmale in der Tierzucht, einschließlich der Effizienzmerkmale bei Schweinen, werden von vielen Genen mit geringer Wirkung beeinflusst und haben eine mäßig hohe Heritabilität zwischen 0,1 und 0,5, was eine züchterische Bearbeitung ermöglicht. Diese Merkmale werden als quantitative Merkmale bezeichnet und werden durch genetische Faktoren und Umweltfaktoren beeinflusst. Die Nutzung von Next-Generation-Sequenzierungsmethoden, wie beispielsweise 16S-rRNA-Sequenzierung, ermöglicht die standardmäßige Erfassung und Analyse des Darmmikrobioms von Nutztieren. Es konnte gezeigt werden, dass die Zusammensetzung der Mikrobiota im Magen-Darm-Trakt erblich ist und einen Einfluss auf Effizienzmerkmale hat. Somit beeinflusst das Tiergenom den Phänotyp nicht nur direkt durch die Veränderung von Stoffwechselwegen, sondern auch indirekt durch die Veränderung der Zusammensetzung der Mikrobiota. Dadurch steigt das Interesse an der Implementierung der Darmmikrobiota in bestehende Züchtungsstrategien als erklärende Variable.

Das Potential, Nährstoffe effizient zu nutzen und aus dem Futter zu absorbieren, unterliegt einer tierindividuellen Variation. Die Unterschiede der Nährstoffabsorption sind abhängig von der Futterraufnahme, dem Aufschluss der Nahrungsbestandteile im Magen und Darm und der Aufnahme der verdauten Nährstoffe aus dem Gastrointestinaltrakt in Blut- und Lymphgefäße. Unverdauter Stickstoff wird als Harnstoff ausgeschieden und kann daher über den Blutharnstoffgehalt (BUN) festgestellt werden. Da der BUN mit Effizienzmerkmalen korreliert ist und Unterschiede

zwischen verschiedenen Rassen bestehen, wäre der BUN als Hilfsmerkmal einer effizienteren Verwertung in der Schweinezucht denkbar.

Im ersten Kapitel dieser Studie wurde ein bestehender Datensatz des FG für Tiergenetik und Züchtung der Universität Hohenheim verwendet. Hierbei handelt es sich um einen Datensatz mit 207 phänotypisierten und genotypisierten Piétrain-Sauen. Es wird der Zusammenhang zwischen der mikrobiellen Zusammensetzung im Darm, Effizienzmerkmalen und dem Schweinegenom unter Anwendung von quantitativ-genetische Methoden untersucht. Die Heritabilitäten des gemischten genomischen Modells für die Merkmale FVW, RFI, TZ und FI lagen in einem Bereich von 0,11 bis 0,47. Die Microbiabilities des gemischten mikrobiellen Modells waren signifikant und lagen in einem Bereich von 0,16 bis 0,45. In einem weiteren Schritt wurden die zuvor generierten mikrobiellen Tierereffekt als Beobachtungsvektor für ein gemischtes genomisches Modell verwendet. Im Anschluss wurden Heritabilitäten für den mikrobiellen Tierereffekt geschätzt, diese erstreckten sich von 0,20 bis 0,61. Durch die ähnliche Höhe der berechneten Heritabilitäten und der Microbiabilities, lässt dies ein Rückschluss darauf zu, dass die Merkmale zu ähnlich hohen Anteilen, sowohl durch die Genetik als auch die mikrobielle Ausstattung im Darm beeinflusst wird und dass der mikrobielle Tierereffekt durch die Genetik determiniert wird. Diese Feststellung wird durch die Identifizierung von Phyla und Genera mit signifikanten Effekten auf die Merkmalsausprägung unterstrichen. Die mikrobielle Architektur der Merkmale weist eine polymikrobielle Natur auf, da viele OTUs mit kleinen Effekten an der Variation der Merkmalsausprägung beteiligt sind. Zur Vorhersage der

komplexen Merkmale wurden „Genomic Best Linear Unbiased Predictions“ (G-BLUP) und „Microbial Best Linear Unbiased Predictions“ (M-BLUP) durchgeführt. Die Genauigkeiten der M-BLUP und G-BLUP lagen alle in einem ähnlichen Bereich zwischen 0,14-0,41. Es zeigt sich, dass die Darmmikrobiota zur Schätzung von Leistungsmerkmalen oder als erklärende Variable in die bestehenden Modelle der Zuchtwertschätzung aufgenommen werden kann, um eine Steigerung der Genauigkeiten zu realisieren.

Im nächsten Kapitel der Arbeit handelt es sich um Daten eines Verbundprojekts namens „ProtiPig“ und bearbeitet den Teilbereich der Genetik dieses Projektes. Der Datensatz besteht aus 475 Sauen und Kastraten einer F1-Kreuzung aus Deutscher Landrasse x Piétrain und wurde auf die Protein- bzw. Stickstoffnutzungseffizienz untersucht. Da es sich bei der Stickstoffnutzungseffizienz aufgrund von Bilanzversuche um ein aufwendig zu analysierendes Merkmal und schwierig in der standardmäßigen Erfassung integrierbares Merkmal handelt, soll geprüft werden, inwiefern der BUN sich als einfacher erfassbares Hilfsmerkmal eignet. Für alle Merkmale konnten moderate bis mittlere Heritabilitäten geschätzt werden und lagen bei dem angewendeten gemischten linearen Modell zwischen 0,13 und 0,49. Die genomweiten Assoziationsstudien zeigten, dass es sich um polygene Merkmale handelt. Für zwei Merkmale des Blutharnstoffgehalts konnten SNPs detektiert werden, die über dem genomweiten Signifikanzniveau lagen. Zwischen einigen Merkmalen konnten signifikante genetische und phänotypische Korrelationen festgestellt werden. Durch die hier gezeigten Heritabilitäten und den signifikanten

genetischen Korrelationen zwischen BUN und der Stickstoffnutzungseffizienz besteht die Möglichkeit den BUN zur Selektion auf eine verbesserte Effizienz zu nutzen.

Bevor die hier generierten Forschungsergebnisse in der züchterischen Praxis umgesetzt werden können, müssen weitere Fragen geklärt werden. Zudem ist eine größere Tieranzahl zur Validierung der gezeigten Ergebnisse notwendig. Die hier dargestellten Ergebnisse demonstrieren das Potential einer mikrobiell-unterstützten Zuchtwertschätzung und der Verwendung von Blutharnstoffgehalten zu Identifizierung von Selektionskandidaten zur Zucht auf eine gesteigerte Nährstoffeffizienz.

SUMMARY

Most traits in animal breeding, including efficiency traits in pigs, are influenced by many genes with small effect and have moderate heritabilities between 0.1 and 0.5, which enables efficient selection. These so-called quantitative traits are influenced by genetic factors and environmental factors. The use of next-generation sequencing methods, such as 16S rRNA sequencing to analyse the gut microbiome of livestock, allows identification and analysis of the gut microbiota. It has been shown that the composition of the microbiota in the gastrointestinal tract is heritable and has an influence on efficiency traits. Thus, the animal genome influences the phenotype not only directly by altering metabolic pathways, but also indirectly by changing the composition of the microbiota. This increases the interest in implementing gut microbiota into existing breeding strategies as an explanatory variable.

The potential of an efficient utilization and absorption of nutrients varies between individuals. Differences in nutrient absorption depend on feed intake, digestion of dietary components in the stomach and intestine, and intake of digested nutrients from the gastrointestinal tract into blood and lymphatic vessels. Undigested nitrogen is excreted as urea and can be detected by blood urea nitrogen (BUN). The BUN is correlated with efficiency traits and there exist differences between pig breeds. Thus, therefore the BUN would be conceivable as an easier recordable trait for nitrogen utilisation efficiency in pig breeding.

In the first chapter of this study, an existing data set of the Department for Animal Genetics and Breeding of the University of Hohenheim was

used. This is a data set with 207 phenotyped and genotyped Piétrain sows. The relationship between gut microbial composition, efficiency traits and the porcine genome is investigated using quantitative genetic methods. The heritabilities of the traits FVW, RFI, TZ, and FI ranged from 0.11 to 0.47. The microbiabilities of the traits were significant and ranged from 0.16 to 0.45. In a further step, the previously generated microbial animal effects were used as observation vector for a genomic mixed model. Subsequently, heritabilities for the microbial animal effect were estimated, ranging from 0.20 to 0.61. The similarity of the heritabilities and microbiabilities suggests that the traits are influenced to a similar extent by both genetics and gut microbiota and that the microbial animal effect is determined by the host. These results are underlined by the identification of genera and phyla with significant effects on efficiency traits. The microbial architecture of the traits demonstrated a poly-microbial nature, there are many OTUs with small effects involved in the variation of the observed traits. Genomic Best Linear Unbiased Predictions (G-BLUP) and Microbial Best Linear Unbiased Predictions (M-BLUP) were performed to predict complex traits. The accuracies of M-BLUP and G-BLUP were all in a similar range between 0.14-0.41. This shows that gut microbiota could be used to predict performance traits or be included as a variable in the existing models of breeding value estimation to realize an increase in accuracies.

The second part of the paper analysed a dataset from a research project called "ProtiPig". The data set included 475 sows and castrates of cross-

breeds of German Landrace x Piétrain and was analysed for protein utilization efficiency and nitrogen(N)-utilization efficiency. N-utilization efficiency is a trait that is difficult to record. Because conventional metabolic cage methods are a very complex procedure and difficult to integrate in the standard recording, it was tested whether the BUN is suitable as a proxy trait. Moderate to medium heritabilities could be estimated for all traits and ranged from 0.13 to 0.49. The genome-wide association studies showed that the traits were polygenic. For the BUN, SNPs could be detected that were above the genome-wide significance level. Significant genetic and phenotypic correlations were found between some traits. In particular, the heritabilities of BUNs and the significant genetic correlation between BUN and N-utilization efficiency indicate an opportunity to use the BUN to select for improved N-utilization efficiency.

Before the research results generated here can be implemented in breeding practice, further questions must be clarified. In addition, a larger number of animals is needed to validate the results. The results presented here demonstrate the potential of microbial-assisted breeding value estimation and the use of BUN to identify selection candidates for breeding for increased efficiency.

ALLGEMEINE EINLEITUNG

Die Landwirtschaft erlebte in den letzten Jahrzehnten einen starken Strukturwandel. Von kleinbäuerlichen Betrieben hin zu hochspezialisierten Unternehmen mit hohem Tierbesatz in den Beständen (Statistisches Bundesamt 2020). Die Intensivierung der Landwirtschaft führte zu Flächennutzungskonflikten zwischen Produktion von Nahrungs- und Futtermitteln. Durch den steigenden globalen Wohlstand ist ein tendenzielles Wachstum des Fleischkonsums zu erkennen (Poore und Nemecek 2018). Da Futterkosten den größten Anteil an den Gesamtproduktionskosten ausmachen, ist die Minimierung dieses Kostenpunkts von großem wirtschaftlichen Interesse (Asse und Zacharias 2017a; Hoy 2013). Zudem kommt es durch die steigende Zahl der Weltbevölkerung zu einer Konkurrenz um Proteinträger. Ein wichtiges Ziel in der Produktion von Schweinefleisch ist daher die Erhöhung der Futtereffizienz. Trotz der Anpassung der Rationen an eine ideale Nährstoffversorgung der Tiere gibt es große phänotypische Unterschiede in der tierindividuellen Verdauung zwischen Nährstoffen und der damit verbundenen Futterverwertung beim Schwein (Ouweltjes et al. 2018). Das Potential der Individuen Energie und Nährstoffe aus dem Futter zu absorbieren ist dabei abhängig von der Futteraufnahme, dem Aufschluss der Nahrungsbestandteile im Magen und Darm und der Aufnahme der verdauten Nährstoffe aus dem Gastrointestinaltrakt in Blut- und Lymphgefäße (Absorption) (Huber 2018). Durch Selektion auf Futtereffizienzmerkmale über mehrere Generationen konnten Unterschiede in der fäkalen Verdaulichkeit verschiedener Nährstoffe aufgezeigt werden (Harris et al. 2012; Mauch et al. 2018). Um solche Merkmale züchterisch zu nutzen, ist es wichtig den Hintergrund der

Variation zu untersuchen. Ein möglicher Einflussfaktor auf die Verwertung von Futter ist das intestinale Mikrobiom, die bakterielle Zusammensetzung im Gastrointestinaltrakt. Einige Studien haben gezeigt, dass ein Einfluss des Mikrobioms im Darm auf komplexe Merkmale nachweisbar ist und ebenso das Mikrobiom durch das Tiergenom beeinflusst wird (Camarinha-Silva et al. 2017; Davenport 2016; Spor et al. 2011; Verschuren et al. 2021). Sollte das Tiergenom einen Einfluss auf die mikrobielle Zusammensetzung haben, könnte man Merkmale beeinflussen, die durch das Mikrobiom bestimmt werden und auf eine optimierte mikrobielle Zusammensetzung selektieren (Difford et al. 2018; Estellè et al. 2014).

Da es große Unterschiede in der phänotypischen Variation der Futtermittelerwertung und der reduzierten Ausscheidung von stickstoffhaltigen Verbindungen gibt, rückt das Interesse der züchterischen Bearbeitung von Stickstoffeffizienzmerkmalen in der Tierzucht zunehmend in den Fokus. Dabei ist es sinnvoll, bei schwer zu erfassenden Merkmalen, wie der Stickstoffnutzungseffizienz, Hilfsmerkmale zu identifizieren, die leichter zu erfassen sind. Innerhalb des Organismus ist Stickstoff (N) das Hauptbauprodukt von Proteinen und wird beim Tier über den Kot und den Harn ausgeschieden. Da der Stickstoff im Körper als Harnstoff über das Blut transportiert wird, kann durch eine Messung des Blutharnstoffgehaltes (Blood Urea Nitrogen, BUN) im Tier Rückschlüsse auf die Stickstoffnutzungseffizienz und Stickstoffausscheidung gezogen werden (Abeni et al. 2018; Oh et al. 2019). Ein niedrigerer BUN steht für eine reduzierte Aus-

scheidung von unverdaute Nahrungsbestandteile und geht einher mit einer Steigerung der Effizienz. Unverdaute Stickstoffverbindungen können zudem durch die Lagerung und Ausbringung zu Ammoniak (NH₃), Ammonium, Stickstoffoxiden und Lachgas umgebaut werden und in die Atmosphäre gelangen. NH₃ gehört zu den hoch reaktiven Stoffen und hat einen starken Umwelteffekt. Durch die Korrelation zwischen BUN und der Stickstoffnutzungseffizienz kann der BUN indirekt als Maß für Stickstoffausscheidung und die damit verbundene Ammoniakproduktion in der Schweineproduktion genutzt werden und ist als Selektionskriterium denkbar (Liu et al. 2015; Verdal et al. 2011).

Im ersten Kapitel dieser Studie wurde ein bestehender Datensatz des FG für Tiergenetik und Züchtung der Universität Hohenheim verwendet und ist genauer in Camarinha-Silva et al. (2017) beschrieben. Hierbei handelt es sich um einen Datensatz mit 207 phänotypisierten und genotypisierten Piétrain-Sauen. In diesem Teil soll der Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung des Darmmikrobioms, Wirtgenoms und komplexer Merkmale beim Schwein herausgefunden werden. Dafür wurde jeweils der Effekt des Tiergenoms, des Mikrobioms, sowie des Hologenoms auf die Merkmalsausprägung analysiert. Außerdem wurde der Einfluss verschiedener Datenfilterungen auf die Heritabilitäten und Microbiabilities untersucht. Zur weiteren Analyse wurde der Effekt einzelner Genera und Phyla auf die Merkmalsausprägung betrachtet und eine mikrobiomweite Assoziationsstudie (MWAS) durchgeführt, um OTUs auf Assoziation mit dem betrachteten Merkmal zu testen. Zur Vorhersage der komplexen Merkmale wurden „Genomic Best Linear Unbiased Predictions“ (G-

BLUP) und „Microbial Best Linear Unbiased Predictions“ (M-BLUP) durchgeführt. Die Genauigkeiten der M-BLUP und G-BLUP lagen alle in einem ähnlichen Bereich zwischen 0,14-0,41. Im Anschluss wurden Möglichkeiten diskutiert, die gewonnen Erkenntnisse als mittelfristig denkbare Züchtungsstrategie zu nutzen.

Im zweiten Teil der Arbeit handelt es sich um Daten eines Verbundprojekts namens „ProtiPig“ und bearbeitet den Teilbereich der Genetik dieses Projektes. Der Datensatz besteht aus 475 Sauen und Kastraten einer F1-Kreuzung aus Muttersauen der Rasse Deutsche Landrasse verpaart mit Piétraineber. Es ging um die Untersuchung genetischer Faktoren der tierindividuellen Varianz im BUN und der Protein- bzw. Stickstoffnutzungseffizienz. Da es sich bei der Stickstoffnutzungseffizienz aufgrund aufwendiger Bilanzversuche um ein schwer zu erfassendes Merkmal und schwierig in der standardmäßigen Erfassung integrierbares Merkmal handelt, soll geprüft werden, inwiefern der BUN sich als einfacher erfassbares Hilfsmerkmal eignet. Es wurden genomweite Assoziationsstudien (GWAS) durchgeführt, um einen Einblick in die genetische Architektur der Merkmale zu erhalten. Zusätzlich sollte der BUN auf phänotypische und genetische Korrelationen zwischen klassischen Effizienzmerkmalen und Merkmalen der N-Nutzungseffizienz untersucht werden. Zudem wurde die Eignung des BUNs zur Entwicklung innovativer Züchtungsstrategien zur Verbesserung der effizienten Verwertung von Futter und Futterbestandteilen geprüft.

Die Arbeit endet mit einer allgemeinen Diskussion, die die beiden Kapitel verbindet. Es werden kurz die Methoden, Ergebnisse und die mögliche

Umsetzung der Erkenntnisse in bestehende Zuchtprogramme diskutiert.
Zudem werden Perspektiven für die zukünftige Forschung aufgezeigt.

**MIKROBIOMBASIERTE ZÜCHTUNG AUF OPTIMIERTE
FUTTERVERWERTUNG BEIM SCHWEIN**

1 EINLEITUNG

Als Mikrobiota werden alle Organismen bezeichnet, die auf oder in einem Wirt angesiedelt sind. Das Genom der gesamten Mikrobiota wird als Mikrobiom oder Metagenom bezeichnet. Der Holobiont ist eine Gemeinschaft symbiotisch lebender Organismen, oft verstanden als der eukaryotische Wirt mit seiner Mikrobiota. Dabei sind die Partner stark voneinander abhängig und entwickeln sich gemeinsam. Alle Gene der beteiligten Arten (Wirt und Mikrobiota) werden als Hologenom bezeichnet (Bordenstein und Theis 2015; Estellé 2019). Es konnte nachgewiesen werden, dass die Mikrobiota einen Effekt auf Produktionsmerkmale wie Wachstum und Futtereffizienz und auch auf komplexe Merkmale wie Gesundheit und Methanproduktion hat (Camarinha-Silva et al. 2017; Difford et al. 2018; Estellé et al. 2014). Aufgrund der symbiotischen Beziehung wurde unbewusst durch Selektion auf die klassischen Zuchtmerkmale der Effekt auf die phänotypische Variation, die durch die Mikrobiota zu erklären ist, genutzt (Estellé 2019).

In den letzten Jahren wuchs das Interesse an Effizienzmerkmalen als Selektionskriterium der Züchtung. Grund dafür ist ein zunehmendes Bewusstsein für eine ökologisch und ökonomisch günstige Produktion in der Landwirtschaft. Einer der größten Kostenpunkte in der Tierhaltung stellt hierbei die Fütterung dar (Asse und Zacharias 2017b; Hoy 2013; Prange 2004). Da es große Unterschiede in der phänotypischen Variation der Futtermittelverwertung und den täglichen Zunahmen gibt, rückt das Interesse der züchterischen Bearbeitung von Effizienzmerkmalen in der Tierzucht zunehmend in den Fokus. Es ist von entscheidender Bedeutung, die Ursache

der Merkmalsvariation zu verstehen, um diese züchterisch effizient zu bearbeiten. Die Energie aus dem Futter, die dem Tier zur Verfügung steht, ist durch verschiedene physiologische Prozesse limitiert. Die Energie- und Nährstoffverfügbarkeit hängt ab von der Futteraufnahme, dem Aufschluss der Nahrungsbestandteile im Magen und Darm und der Aufnahme der verdauten Nährstoffe aus dem Gastrointestinaltrakt in Blut- und Lymphgefäße (Absorption) (Huber 2018). Die Energiebereitstellung für das Leistungsprodukt kann maßgeblich durch zwei Faktoren beeinflusst werden. Diese sind zum einen die Umverteilung der Energie im Tier und zum anderen die Akquisition, die dem Input an Energie im Tier aus dem Futter entspricht. Ein Problem, das sich hieraus ergibt, stellt die Mobilisation von Körpersubstanzen dar. Tiere stellen zunehmend Energie in die Leistungsprodukte bereit und weniger in den Eigenbedarf. Das entstandene Energiedefizit kann nur bedingt durch Steigerung der Futteraufnahme und energiereichere Rationen gedeckt werden. Eine andauernde negative Energiebilanz hat nachteilige Effekte auf das Tier wie z.B. gesundheitliche Probleme, Fruchtbarkeitsstörungen, frühere Remontierung des Bestands, usw. (Flachowsky et al. 2009). Eine Möglichkeit, diesem Problem aus züchterischer Sicht entgegenzuwirken, ist die Züchtung von Tieren, die eine bessere Futtermittelverwertung haben und denen daher mehr Energie zur Verfügung steht. Durch Steigerung der Akquisition wird der Input der Energie aus dem Futter, die dem Tier zu Verfügung steht, erhöht. Die Höhe der genutzten Akquisitions-Effekte kann durch die Zusammensetzung des Mikrobioms im Darm beeinflusst werden.

Das intestinale Mikrobiom ist ein wichtiger Einflussfaktor auf die Verwertung von Futter und ist somit als Merkmal in der Tierzucht vorstellbar (Estellè et al. 2014). Einige Studien haben gezeigt, dass ein Einfluss des Mikrobioms im Darm auf komplexe Merkmale nachweisbar ist und ebenso das Mikrobiom durch das Tiergenom beeinflusst wird (Camarinha-Silva et al. 2017; Davenport 2016; Spor et al. 2011). Sollte das Tiergenom einen Einfluss auf die mikrobielle Zusammensetzung haben, könnte man Merkmale beeinflussen, die durch das Mikrobiom bestimmt werden und auf eine optimierte mikrobielle Zusammensetzung selektieren (Difford et al. 2018).

Ziel dieser Studie ist es, den Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung des Darmmikrobioms, Wirtgenoms und komplexer Merkmale beim Schwein herauszufinden. Dafür wurde jeweils der Effekt des Tiergenoms, Mikrobioms, sowie des Hologenoms auf die Merkmalsausprägung analysiert. Außerdem wurde der Einfluss verschiedener Datenfilterungen auf die Heritabilitäten und Microbiabilities untersucht. Zudem wurde die Eignung mikrobieller Schätzungen der Zielmerkmale (z. B. Futterverwertung oder tägliche Zunahme) für die Verwendung als Hilfmerkmal bei der genomischen Zuchtwertschätzung zur Entwicklung mikrobiell-basierter Züchtungsstrategien zur Verbesserung der Futterverwertung vorwiegend mittels optimierter Akquisition untersucht.

2 LITERATUR

2.1 Futtermittelverwertung beim Schwein

Die Futtermittelverwertung als Selektionskriterium stellt aus ökonomischer, ökologischer und ernährungsphysiologischer Sicht eine wichtige Rolle in der heutigen Tierzucht dar. Die Fütterung ist mit 50 % einer der größten Kostenpunkte in der Schweinehaltung (Asse und Zacharias 2017b). Eine schlechte Futtermittelverwertung führt zu einer Erhöhung der Produktionskosten und ist von großer wirtschaftlicher Bedeutung. Daher ist eine Bearbeitung des Merkmals aus züchterischer Sicht hin zur idealeren Futtermittelverwertung sinnvoll und fließt in der deutschen Schweinezucht in den Gesamtzuchtwert mit ein. In der Piétrain-Schweinezucht macht die Futtermittelverwertung beispielsweise 31 % vom Gesamtzuchtwert aus (Eisenreich et al. 2018).

In den letzten Jahren ist eine steigende Nachfrage nach Getreide festzustellen und damit verbunden ein gestiegener Preis (IGC 2018). Ein Grund ist die steigende Nachfrage nach Fleisch und die dadurch hohen Futtermengen. Getreide wird nicht nur zur Deckung des Nahrungsbedarfs von Tieren verwendet, sondern ist auch ein wichtiger Bestandteil der menschlichen Ernährung und der Erzeugung von Biokraftstoffen. Die weltweite Getreideproduktion hat allerdings einen Peak erreicht und mit einer Erhöhung der Anbaumengen ist nicht zu rechnen, wodurch es zu einem Interessenkonflikt kommt. Es ist von großem Interesse Tiere zu züchten,

die eine gesteigerte Futtermittelverwertung zeigen um somit eine höhere tierische Leistung mit denselben Futtermittelmengen zu erzielen um Ressourcen zu schonen und Kosten zu senken (Godfray et al. 2010; Seppelt et al. 2014).

Merkmalerfassung

Um zu zeigen, wie hoch die Leistung eines Tieres und die Ausnutzung der Bestandteile im Futter im Vergleich zu anderen Artgenossen ist, kann man verschiedene Möglichkeiten in Betracht ziehen. Die Methode, die am häufigsten Anwendung findet, ist die Futtermittelverwertung (FVW). Hier wird die Futteraufnahme (FA) in kg durch die täglichen Zunahmen (TZ) in kg dividiert. Ein niedriger Wert ist so zu deuten, dass die Tiere weniger Futter benötigen pro Einheit Zunahmen. Die Futtereffizienz berechnet sich als die TZ dividiert durch die FA. Ein höherer Wert steht hier für eine gesteigerte Zunahme pro Einheit Futter. Eine weitere Bestimmungsmöglichkeit ist die Residual Feed Intake (RFI). Die RFI ist definiert als die wahre Futteraufnahme minus die erwartete Futteraufnahme, die für den Erhaltungsbedarf und das Leistungsprodukt des Tieres benötigt werden (Gilbert et al. 2007).

Einflussfaktoren auf die Futtermittelverwertung

Die Futtermittelverwertung kann durch äußere Faktoren ebenso beeinflusst werden, wie durch das Tier selbst. Externe Einflüsse können die Fütterung, Management und thermale Umwelt sein. Einen großen Effekt auf die Futtermittelverwertung hat die Futtermischung. Eine an die Bedürfnisse der

Tiere angepasste Fütterung ist erstrebenswert, um eine bedarfsgerechte Versorgung der Tiere mit Nährstoffen und Energie zu realisieren. Die Zusammensetzung der Futterbestandteile wirkt sich zudem auf die Verdaulichkeit und Absorptionsfähigkeit des Futters aus (Elbers et al. 1989). Die Art des Herstellungsprozesses hat einen Effekt auf die Verwertung des Futters, da sich das Futter auf die Akzeptanz durch das Tier und die Verdaulichkeit auswirkt. Eine Futterrestriktion kann sich positiv auf die Futtereffizienz auswirken, da Schweine zur Verschwendung von Futter neigen, wenn das Futter ad libitum dargereicht wird (Patience et al. 2015). Einen weiteren Einfluss hat die Temperatur in der das Tier gehalten wird. Idealerweise werden die Schweine im thermoneutralen Bereich gehalten, da hier wenig Energie für den Erhalt der Körpertemperatur aufgewendet werden muss (Quiniou et al. 2001).

Wie effizient ein Tier Futter verwertet, hängt von verschiedenen energetischen Prozessen ab. Die Energie aus dem Futter, die dem Tier zur Verfügung steht, wird zur Deckung des Erhaltungsbedarfs und zur Erzeugung des Leistungsprodukts, wie beispielsweise zum Wachstum, genutzt. Die Menge der Energie wird limitiert durch die aufgenommene Futtermenge, Aufschluss im Gastrointestinaltrakt (GIT) und Absorption. Die Höhe der Futteraufnahme wird durch die Genetik, Größe des GITs, Futtereigenschaften, Gesundheit und viele weitere Faktoren beeinflusst (Huber 2018). Der Aufschluss im GIT und die Absorption ist abhängig von der Physiologie des GIT, des Futters und der mikrobiellen Zusammensetzung (Kohl und Carey 2016).

Tierindividuell schwankt die Höhe des Erhaltungsbedarfs und wird maßgeblich durch die Körperzusammensetzung und den Gesundheitszustand beeinflusst. Viele physiologische Prozesse führen zu einer Veränderung der Futtereffizienz wie die basale Stoffwechselrate, Protein Turnover Rate und Wachstumsrate (Knap und Wang 2012; Patience et al. 2015). Dekkers (2007) konnte feststellen, dass Tiere aus Linien mit einem niedrigeren RFI, sowohl bei ad libitum als auch bei restriktiver Fütterung, trotz geringerer Futteraufnahme gleiche Gewichtszunahmen zeigen. Dies liefert einen Hinweis auf einen verbesserten Protein Turnover. Mit zunehmendem Körpergewicht sinkt die Effizienz. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass während der Mastperiode die Einlagerung von Fett steigt und für den Fettansatz 16 % mehr Energie benötigt, wird als für den Proteinansatz (Kyriazakis und Whittmore 2006). Die Körperzusammensetzung und damit verbundene Futtermittelverwertung werden durch die Genetik und das Geschlecht beeinflusst. So zeigen fleischbetonte Rassen eine gesteigerte Effizienz im Vergleich zu anderen Rassen. Weitere Studien konnten bei einem Vergleich verschiedener Rassen feststellen, dass eine Zucht auf einen niedrigen RFI zur Verbesserung der Futtermittelverwertung möglich ist, ohne dabei andere Leistungsparameter negativ zu beeinflussen (Aliakbari et al. 2021; Do et al. 2013; Gilbert et al. 2007). Männliche Tiere weisen durch den geringeren intramuskulären Fettgehalt und den hohen Muskelansatz die höchste Futtermittelverwertung zwischen den Geschlechtern auf. Kastraten sind wiederum weniger effizient als weibliche Tiere (Lange 2014). Zudem kann ein niedriger RFI zu einer reduzierten Ausscheidung von Stickstoff und Phosphor führen und somit die Effizienz der Tiere steigern (Saintilan et al. 2013).

Innerhalb eines Tieres gibt es verschiedene Stoffflüsse durch die Energie für das Tier verfügbar gemacht werden kann. Diese energetischen Prozesse werden als Allokation von Ressourcen und Akquisition der Stoffflüsse im Tier bezeichnet (siehe Abbildung 1). Die Akquisition entspricht dem Input an Energie im Tier aus dem Futter, wohingegen Allokation die Verteilung der verfügbaren Energie im Tier darstellt (Glazier 2008; Puillet et al. 2016). Da die Energie, die durch Allokation bereitgestellt wird, keine Neugewinnung an Energie darstellt, sondern nur umverteilt wird, fehlt diese Energie eventuell an anderer Stelle im Organismus. Eine hohe Produktivität ist aufgrund dessen oft negativ korreliert mit Merkmalen wie Fruchtbarkeit und Gesundheit (Egger-Danner et al. 2014; Köck et al. 2018). Das Energiedefizit, das durch die Allokation entsteht, kann nur bedingt durch Steigerung der Futteraufnahme und energiereichere Rationen gedeckt werden (Flachowsky et al. 2009). Akquisition wird unter anderem durch die mikrobielle Zusammensetzung im Darm beeinflusst. Durch die Mikrobiota können viele Futterbestandteile für das Tier verwertbar gemacht werden. Es kann zu einer Erhöhung der kurzketigen Fettsäuren (SCFAs = Short Chain Fatty Acids), Aminosäuren, Vitaminen, usw. für den Wirt kommen. Sowohl die Allokation als auch die Akquisition haben eine genetische Komponente und sind an der phänotypischen Variation der Futtermittelverwertung beteiligt (Arthur et al. 2001; Puillet et al. 2016). Einige Studien konnten zeigen, dass die mikrobielle Zusammensetzung im Darm durch die Genetik des Tieres beeinflusst werden kann und ebenfalls einen Effekt auf die FVW zeigt (Camarinha-Silva et al. 2017; Lovendahl et al. 2018). Aufgrund dieser Tatsache ist

aus züchterischer Sicht eine Steigerung der Akquisition unter Selektion von Tieren mit idealer Mikrobiotazusammensetzung denkbar.

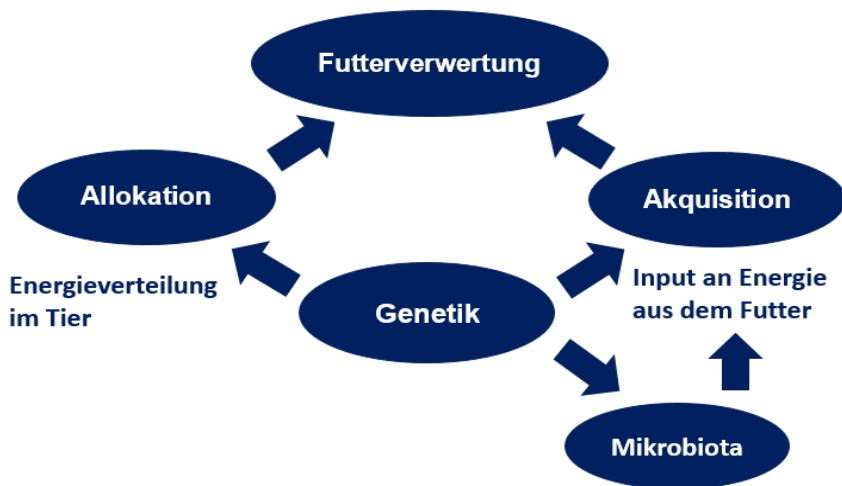


Abbildung 1: Graphische Darstellung der energetischen Einflussfaktoren auf die Futtermittelverwertung

2.2 Mikrobielle Zusammensetzung im Darm beim Schwein

Die Mikrobiota umfasst Archaeen, Bakterien, Viren und eukaryotische Zellen. Die Mikroorganismen können symbiotischer, kommensaler und pathogener Art sein. Es können viele verschiedene Orte besiedelt werden, wie Haut, Nase, Rachen und Urogenitaltrakt, aber mengenmäßig am meisten Mikroorganismen sind im Gastrointestinaltrakt angesiedelt. Man geht davon aus, dass auf eine Wirtszelle etwa 1,3 Mikroorganismen kommen (Sender et al. 2016).

Die Mikroorganismen übernehmen dabei eine Vielzahl von Funktionen und sind an Prozessen wie beispielsweise an der körpereigenen Immunabwehr, den Stoffwechselprozessen im Verdauungstrakt, usw. beteiligt. Eine Störung der symbiotischen Beziehung zwischen Wirt und Mikrobiom entsteht durch Stress, Fütterung, Medikamente, Umweltfaktoren und genetische Veranlagungen, die sich im Verlauf zum adulten Lebewesen entwickeln. Erst mit der Geburt findet eine Beimischung des Neugeborenen mit der mütterlichen Mikrobiota statt. Von der Geburt bis zum adulten Alter durchläuft die Mikrobiota einen starken Wandel und auch im adulten Alter ist die Zusammensetzung nicht statisch (Kim und Isaacson 2015; Mach et al. 2015; Thompson et al. 2008). In den ersten Lebenswochen dominiert der Anteil an laktoseabbauenden Bakterien. Im adulten Alter überwiegen hingegen im Ileum Firmicutes und Proteobacteria und die Bakterien im Caecum und Colon setzen sich aus Bacteroidetes, Spirochaetes, Firmicutes und Proteobacteria zusammen (Kim und Isaacson 2015; Looft et al. 2014).

Einfluss von Umweltfaktoren auf die Mikrobiota im Darm

In Abhängigkeit von verschiedenen Umweltfaktoren wie Gesundheitsstatus des Wirts, Stress, Fütterung, Medikamentengabe, Haltungsbedingung und vielem mehr ändert sich die Mikrobiota (Kim und Isaacson 2015; Pluske et al. 2017; Spor et al. 2011; Tan et al. 2018). Bakterien sind an eine bestimmte Nische angepasst. Sollte es zu einer Veränderung der Futterinhaltsstoffe kommen, führt dies zu einer Erhöhung der Häufigkeiten der Bakterientaxa, die dieses Substrat bevorzugen und an die geänderten

Bedingungen besser angepasst sind (Spor et al. 2011). Durch die Verwendung von Futtermischungen mit hohem Getreidgehalt wie Weizen, Roggen, Hafer und Gerste steigt der Anteil an löslichen Nicht-Stärke-Polysacchariden (NSP). Dies führt zu einer erhöhten Viskosität, einer Reduktion der Nährstoffverdaulichkeit und einer Erhöhung der Darmpassagerate. Die nichtverwerteten Nährstoffe und NSPs gelangen in den Dickdarm und werden dort von Mikroorganismen fermentiert. Ein Anstieg oder eine Senkung der Nährstoffverdaulichkeit und der damit verbundenen veränderten Darmpassagezeit kann die Anzahl der Mikrobiota stark variieren lassen. Schwer verdauliche Kohlenhydrate wie Oligosaccharide, NSP und Ballaststoffe führen im Darm ebenso zu einer Veränderung der Mikrobiotazusammensetzung (George und McCracken 2002; Pierce und Stevenson 2008; Zentek et al. 2007).

Eine wechselseitige Beziehung lässt sich auch zwischen der Mikrobiota und der Gesundheit des Wirts feststellen. Eine Dysbiose bezeichnet eine Störung der Darmflora durch eine von der Norm abweichenden Mikrobiota (Spor et al. 2011). Eine Dysbiose kann ursächlich für Krankheiten wie Übergewicht, entzündliche Darmkrankheiten und Diabetes sein (Larsen et al. 2010; Sartor 2008; Turnbaugh et al. 2009). Durch Transplantation von Darmmikrobiota von erkrankten Tieren in keimfreie Tiere kann gezeigt werden, dass Krankheiten wie beispielsweise Übergewicht, metabolisches Syndrom und Koliken übertragen werden können (Turnbaugh et al. 2008; Vijay-Kumar et al. 2010). Ursache für eine Dysbiose kann eine Infektion des Wirts sein. In der Praxis wird oft bei einer gesundheitlichen Beeinträchtigung durch eine Antibiotikagabe versucht Abhilfe zu

verschaffen, wodurch aber nicht nur pathogene Bakterien reduziert, sondern durch die antibakterielle Wirkung die gesamte Mikrobiota geschädigt und in ihrer Funktion gestört wird (Weiss und Hennet 2017).

Zwischen dem neuroendokrinen System und dem intestinalen Mikrobiom kann eine Wechselwirkung festgestellt werden. Da das neuroendokrine System einem starken Einfluss von Stress unterliegt, wirken sich Stressoren ebenso auf die Mikrobiota im Darm aus. Stress kann durch Infektionen, Umstallen, sozialem Stress, Umweltreize usw. entstehen. Oft geht Stress mit einer Einschränkung weiterer physiologischer Prozesse wie intestinale Barrierefunktion, Immunfunktion, Blut-Hirn-Schranke, Darmhormone und mikrobieller Metabolismus einher, da eine Beeinflussung dieser Prozesse durch das neuroendokrine System und das intestinale Mikrobiom verursacht wird. Eine veränderte Mikrobiota kann somit auch stressinduziert sein (Farzi et al. 2018).

Genetische Einflussfaktoren auf die Mikrobiota im Darm

Zahlreiche Studien befassen sich mit den Einflussfaktoren des Wirtgenoms auf die mikrobielle Zusammensetzung im Darm und konnten feststellen, dass die Mikrobiota durch die Genetik des Wirts und der Rasse beeinflusst wird (Xiao et al. 2016). Eine Studie von Xiao et al. (2017) konnte bei einem Vergleich von vier verschiedenen Schweinerassen rassentypische Bakterien identifizieren. Pajarillo et al. (2014) konnte ebenfalls rassenspezifische Variationen in der mikrobiellen Zusammensetzung im Darm bei Duroc, Landrasse und Yorkshire feststellen. Yang et

al. (2014b) fand Unterschiede zwischen westlichen und chinesischen Schweinerassen. Die Rassen Duroc, Yorkshire und Landrasse, die Ähnlichkeiten in den Merkmalsausprägungen der Wachstumsrate, Fruchtbarkeit und Magerfleischanteil zeigen, wiesen Gemeinsamkeiten in der Zusammensetzung der Mikrobiota im Darm auf im Vergleich zu anderen lokalen Rassen. Es können verschiedene Zusammensetzungen der Mikroorganismen im Darm sowohl auf Phyla- sowie Generalebene zwischen Rassen analysiert werden (Huang et al. 2020; Pajarillo et al. 2014; Yang et al. 2014b).

Trotzdem können auch in einer Population Unterschiede in der mikrobiellen Zusammensetzung im Darm festgestellt werden. So variiert beispielsweise das Mikrobiom innerhalb von Wurfgeschwistern (Ley et al. 2005). Eine Studie von Kubasova et al. (2018) konnte zeigen, dass Tiere aus Zuchtlinien mit hohem RFI und niedrigem RFI, die zusammen aufgezogen wurden, trotzdem Unterschiede in der Mikrobiota zeigen. Somit scheint der Unterschied in der Leistungsausprägung nicht ausschließlich durch vertikale Übertragung und Haltungsbedingungen erklärbar zu sein, sondern eine genetische Komponente zu haben.

In einigen Studien konnten Hinweise dazu gefunden werden, dass die Variation der mikrobiellen Zusammensetzung eine genetische Komponente aufzeigt. Eine der ersten Arbeiten, die sich mit dem Einfluss der Genetik des Wirts auf die Mikrobiota beschäftigt, stammt von Estellè et al. (2014). Die Autoren fanden Heritabilitäten auf der Ebene der mikrobiellen Gattung (Genera) von 0,20 – 0,82, davon zeigte 8 Genera eine hohe h^2 ($> 0,4$).

Chen et al. (2018) analysierte für 81 Taxa eine Heritabilität $> 0,15$ in Kotproben von Schweinen. In der Arbeit von Camarinha-Silva et al. (2017) konnten Heritabilitäten im Bereich von $0,32 - 0,57$ analysiert werden. Der nächste Schritt wäre die Identifizierung von Quantitative Trait Loci (QTL) um Gene zu finden, die an der Merkmalsausprägung beteiligt sind. Eine Pionierarbeit von Benson et al. (2010) identifizierte 18 QTL, die mit der Häufigkeit der individuellen bakteriellen Taxa im Kot von Mäusen assoziiert sind.

Effekte der Mikrobiota auf die Ausprägung von komplexen Merkmalen

Ein großes Interesse besteht darin, festzustellen, welchen Effekt das Mikrobiom auf die Ausprägung komplexer Merkmale hat. Es wird versucht, den mikrobiellen Effekt in gemischte Modelle zu integrieren, oft mittels mikrobieller Verwandtschaftsmatrix (M). Eine der ersten Studien, der es gelang eine effiziente Methode zur Schätzung komplexer Merkmale zu entwickeln, die mit dem Mikrobiom assoziiert sind, war Ross et al. (2013). Es konnte gezeigt werden, dass unter Verwendung des Mikrobioms eine Schätzung der Phänotypen für die Merkmale Methanproduktion von Rindern und dem Gesundheitsstatus von Menschen, mit hohen Sicherheiten möglich ist. Es konnte in einer Studie von Estellè et al. (2014) bei Ferkeln ein Zusammenhang zwischen Immunmerkmalen des Wirts und der Mikrobiota im Darm festgestellt werden. Eine Steigerung der tierischen Leistung und Robustheit ist durch Selektion auf ein ideales Mikrobiom laut Estellè et al. (2014) möglich. Aufgrund des Effekts auf den

Immunstatus des Tieres ist die Nutzungsmöglichkeit der mikrobiellen Zusammensetzung als Probiotikum und als Alternative zum Antibiotikaeinsatz denkbar. Durch Stuhltransplantationen ist es möglich, eine Reduktion von schädlichen Bakterien und eine Erhöhung von Mikroben mit positivem Effekt auf die Darmgesundheit beim Schwein zu erzielen (Hu et al. 2018).

Als Gegenstück zur klassischen Heritabilität (h^2) setzt sich in den Untersuchungen im Bereich der Mikrobiota die Microbiability (m^2) zunehmend durch. Sie beschreibt den Anteil der phänotypischen Variation, der durch das Mikrobiom erklärt werden kann. Eine Arbeit von Difford et al. (2018) untersuchte den Einfluss der Genetik von Rindern und deren Mikrobiom auf die Methanproduktion. Es konnte festgestellt werden, dass die Genetik des Wirts die Mikrobiota im Rumen beeinflusst und Tiere die sich auf genetische Ebene ähnlich sind, Ähnlichkeiten in der mikrobiellen Besiedelung des Rumens zeigen. Bei Tieren mit einer erhöhten Methanproduktion, konnte eine ähnliche Besiedelung des Rumens festgestellt werden. Es konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem Mikrobiom im Rumen von Rindern und der Methanproduktion ($m^2 = 0,15$) besteht. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Camarinha-Silva et al. (2017). Hier wurden für die Merkmale Futtermittelaufnahme, Futtermittelverwertung und tägliche Zunahme der Anteil der Merkmalsvariationen, der durch das Mikrobiom erklärt werden kann, bestimmt. Die Microbiabilities lagen in einem Bereich zwischen 0,16 – 0,28. Es scheint somit eindeutige Hinweise auf einen Einfluss der mikrobiellen Zusammensetzung auf verschiedene Leistungsmerkmale zu geben.

2.3 Genomische Analysen

Genomische Selektion

Der Phänotyp wird durch zwei Faktoren beeinflusst, dem Genotyp und der Umwelt. Die genetische Komponente lässt wiederum unterteilen in additiven, dominanten und epistatischen Geneffekt. Aus züchterischer Sicht ist hauptsächlich der additiv-genetische Effekt von Interesse, da dieser einen Großteil der Variation erklärt und mit den heutigen Methoden züchterisch beeinflussbar ist. Zudem zerfallen der dominante und epistatische Effekt bei der Vererbung und machen deren Erfassung sehr schwer (Falconer und Mackay 2009). Die meisten Merkmale in der Tierzucht werden von vielen Genen mit geringer Wirkung beeinflusst, die gleichmäßig über das gesamte Genom verteilt sind und jeweils einen kleinen Anteil an der genetischen Varianz erklären. Durch die Einführung von kostengünstiger Hochdurchsatz-Genotypisierung mit SNP-Arrays (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) gelang der genomischen Selektion der Einzug in die Tierzucht. Durch die Schätzung von genomischen Zuchtwerten ist es möglich, das genetische Potential jedes Tieres zu schätzen, um diese als Hilfsmittel für Selektionsprozesse zu nutzen und zudem das Verständnis der genetischen Architektur von Merkmalen zu fördern. Quantitative Merkmale haben eine moderate Erbllichkeit zwischen 0,1 und 0,5 und lassen sich durch genomische Selektion züchterisch nutzen (Meuwissen et al. 2001). Um eine Verbindung zwischen den Leistungsmerkmalen und der genomischen Information herzustellen, ist eine Referenzpopulation mit genauer Leistungsinformation und ausreichendem Umfang unabdingbar. Anhand der Referenzpopulation lassen sich

die Markereffekte beispielsweise mit BLUP (Best Linear Unbiased Prediction) oder Bayes'schen Methoden schätzen, diese werden wiederum zur Vorhersage der direkten genomischen Werte der ausschließlich genotypisierten Selektionskandidaten verwendet.

BLUP (Best linear unbiased prediction)

BLUP ist ein statistisches Verfahren und wird zur Schätzung von Effekten herangezogen. Die Schätzwerte werden bestmöglich, also mit kleinen Schätzfehlern geschätzt, um somit eine hohe Genauigkeit bzw. Sicherheit zu generieren. Bei den angewandten Modellen handelt es sich um lineare Modelle. Die Zuchtwerte werden unverzerrt geschätzt, dies geschieht durch eine simultane Schätzung von fixen und zufälligen Effekten und führt zu einer hohen Vergleichbarkeit von Zuchtwerten. Bei den Analysen können verschiedene pedigree-basierte Modelle Anwendung finden. Man unterscheidet u.a. zwischen Vatermodell und Tiermodell. Beim BLUP werden die Verwandtschaftsbeziehungen zwischen den Tieren durch die additiv-genetische Verwandtschaftsmatrix dargestellt. Durch die Lösung von linearen Gleichungssystemen kann jedem Tier ein individueller geschätzter Zuchtwert zugewiesen werden. Im Gegensatz zur pedigree-basierten Verwandtschaftsmatrix (A) nutzt die genomische Verwandtschaftsmatrix (G) genetische Marker wie SNPs. Mit G-BLUP kann aus der Summe der geschätzten tierindividuellen SNP-Effekten für jedes Tier ein direkter genomischer Zuchtwert ermittelt werden. Die SNP-Typisierung und die darauf basierende Ermittlung der genomischen

Zuchtwerte ist heute in vielen Bereichen zum Routineverfahren geworden.

2.4 Mikrobielle Analysen

Mikrobielle Varianz und M-BLUP

Um die mikrobiellen Varianzkomponenten und Tiereffekte zu schätzen, wurden mikrobielle gemischte Modelle angewendet. Diese Modelle enthalten einen zufälligen Tiereffekt mit einer Kovarianzstruktur, die durch eine mikrobielle Verwandtschaftsmatrix M modelliert wird. Zur Erstellung der M -Matrix wird eine ähnliche Methode wie die SNP-basierte Verwandtschaftsmatrix verwendet. Die mikrobielle Verwandtschaft zwischen den Schweinen wurde auf der Grundlage ihrer Ähnlichkeit in der mikrobiellen Zusammensetzung im Darm durch eine mikrobielle Verwandtschaftsmatrix (M) dargestellt. Diese mikrobielle Verwandtschaftsmatrix kann die relativen Häufigkeiten der Phyla, Genera oder OTUs enthalten. Die Microbiability, die aus den mikrobiellen gemischten Modellen ermittelt wird, ist der Anteil der phänotypischen Varianz eines Merkmals, der durch die mikrobielle Zusammensetzung im Darm erklärt werden kann (Difford et al. 2018). Durch die geschätzten mikrobiellen Tiereffekte aus der M-BLUP-Analyse, kann für jedes Tier ein mikrobielle Zuchtwert berechnet werden (Camarinha-Silva et al. 2017).

Mikrobiomweite Assoziationsstudien (MWAS)

Unter der mikrobiellen Architektur eines quantitativen Merkmals versteht man den Einfluss der mikrobiellen Zusammensetzung in einem betrachteten GIT-Abschnitt (Difford et al. 2018; Camarinha-Silva et al. 2017; Vollmar et al. 2020). Um merkmalsgekoppelte OTUs, Genera und Phyla zu identifizieren, können gemischt-lineare Modelle genutzt werden. Die Analyse läuft ähnlich wie eine genomweite Assoziationsstudie (GWAS) ab. Bei einer GWAS wird ein SNP nach dem anderen auf Assoziation mit den zu testenden Phänotypen untersucht (Goddard 2009; Schmid und Bennewitz 2017; Yang et al. 2014b). Die MWAS bedient sich dieser Methodik und testet jeden OTU, Genus oder Phylum einzeln auf einen Zusammenhang mit dem Phänotyp (Vollmar et al. 2020). Hierfür wird z.B. jeder Genus als fixer Regressionskoeffizient in das Modell aufgenommen und auf eine Abweichung von 0 mittels Likelihood-Ratio-Test getestet. Mit dieser Methode kann für jeden Genus ein p-Wert berechnet werden. Sollte dieser unterhalb einer festgelegten Signifikanzschwelle liegen, kann von einer Assoziation zwischen Merkmal und Genus ausgegangen werden. Da eine große Anzahl von Tests mit einem Datensatz durchgeführt wird, tritt das Problem des multiplen Testens auf. Somit muss eine Korrektur der p-Werte vorgenommen werden, um falsch-positive Ergebnisse zu reduzieren. Eine Korrektur kann nach Bonferroni oder FDR (false discovery rate) erfolgen.

Um die OTUs simultan zu identifizieren, die mit einem Merkmal assoziiert sind, wird eine Multi-OTU-Assoziationsstudie (MWAS) durchge-

führt. Die marginalen OTU-Effekte können aus den geschätzten mikrobiellen Tiereffekten gewonnen werden. Hierbei werden für alle OTUs die Effekte gleichzeitig geschätzt. Ebenfalls ist es möglich die Methode auf Phyla- oder Genera-Ebene anzuwenden und diese auf Merkmalskorrelation zu testen (Vollmar et al. 2020).

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Datenerhebung

Die genaue Datenerhebung fand in Verbindung mit vorherigen Versuchen statt und kann der Arbeit von Camarinha-Silva et al. (2017) entnommen werden. Die Erfassung der Daten hat während der Mast- und Schlachtleistungsprüfung an der Landesanstalt für Schweinezucht in Boxberg stattgefunden. Die Haltung, Schlachtung und Phänotypisierung der Tiere fand unter standardisierten Bedingungen statt. Die Erfassung der Daten begann mit 30 kg Lebendgewicht und endete mit einem Schlachtgewicht von 105 kg. Die Tiere wurden in einem Alter von 188 (\pm 14) Tagen geschlachtet. Bei jedem Schwein wurden die tägliche Zunahme in g (TZ) und die Futteraufnahme in kg (FA) erfasst. Die Futtermittelverwertung (FVW) wurde aus dem Verhältnis von aufgenommenem Futter zu den Zunahmen in kg während ihres Aufenthalts auf der Station ermittelt. Die Berechnung des Residual Feed Intakes (RFI) wurden angelehnt nach Saintilan et al. (2013) berechnet, die Berechnungsgrundlage ist ein Piétrain-Datensatz und mittels multiple Regressionsanalyse konnte eine Gleichung zur Berechnung der RFIs hergeleitet werden. Die Gleichung lautete:

$$\text{RFI} = \text{ADFI} - 1,38 \text{ ATZ} - 5,36 \text{ DP} - 1,91 \text{ BFT} + 28,3 \text{ LMC} - 105 \text{ AMW},$$

wobei ADFI (average daily feed intake) die durchschnittliche tägliche Futteraufnahme in g/d ist, DP (dressing percentage) die Ausschlagung in % ist, BFT (backfat thickness) die Rückenspeckdicke in mm ist, LMC (lean meat content) der Magerfleischgehalt in % ist und AMW (average

metabolic body weight) das durchschnittliche metabolische Körpergewicht während der Leistungstestphase ist. Statt der Ausschachtung wurde hier der Tropfsaftverlust in % in das Modell aufgenommen. Die Merkmale wurden standardisiert mit einem Mittelwert von Null und eine Varianz von eins. Eine Übersicht über die Merkmale kann der Tabelle 1 entnommen werden. Es wurden von 207 Piétrain-Schweinen Blutproben und Chymusproben aus dem mittleren Teil des Colons entnommen.

Genotypisierung

Die Genotypisierung der Tiere wurden mittels Illumina PorcineSNP60 BeadChip (Illumina, San Diego, CA, USA) durchgeführt. Dem Genomassembly *Sus scrofa* (SCC) 11.1 wurde die genaue Markerposition für den Chip entnommen (Warr et al. 2017). Im Anschluss wurden die Genotypdaten gefiltert nach Call Rate (Entfernung von SNPs mit einer Call Rate von weniger als 95 %), Minor-Allel-Frequenz (Ausschluss von SNPs mit einer Minor-Allel-Häufigkeit kleiner als 0,05 %), Call-Frequenz (Ausschluss von SNPs mit einer Call-Frequenz unter 0,95) und nach Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ($p < 0,0001$). Die Filterung erfolgte mit dem Programm GenomeStudio (Illumina, San Diego, CA, USA). Im Anschluss wurden die Geschlechtschromosomen entfernt. Fehlende Genotypen wurden mit dem Programm Beagle imputiert (Browning und Browning 2007; Browning und Browning 2008). Insgesamt wurden 207 Schweine genotypisiert und es verblieben 44059 SNPs.

Tabelle 1: Darstellung der Merkmalswerte.

Merkmal	Mittelwert	Standardabweichung	Min	Max
FWW	2,4	0,2	1,9	3,5
RFI	846,86	125,51	546,23	1132,79
TZ	759,8 g/Tag	79,7 g/Tag	445 g/Tag	984 g/Tag
FA	177,8 kg	14,6 kg	136 kg	257,3 kg

Bakterielle DNA-Extraktion und Sequenzierung

Die Sequenzierung der bakteriellen 16S-rRNA und die Datenaufbereitung wurden von dem Fachgebiet Mikrobielle Ökologie bei Nutztieren der Universität Hohenheim durchgeführt. Die Proben wurden auf Eis aufgetaut, im Anschluss homogenisiert und 250 mg zur DNA-Extraktion verwendet. Die DNA-Extraktion der Kotproben wurde mit FastDNA SPIN Kit for Soil (MP Biomedicals, Solon, OH, USA) vorgenommen und es wurde nach dem vorliegenden Protokoll des Kits vorgegangen. Mittels PCR fand eine Amplifizierung der V1-2 Region der 16S-rRNA statt. Die Sequenzierung wurde mittels Illumina MiSeq (Illumina, San Diego, CA, USA) durchgeführt. Die nach weiterer Aufbereitung erhaltenen Daten wurden anhand ihrer Ähnlichkeit von $\geq 97\%$ zu Operational Taxonomic Units (OTUs) zusammengefasst und anschließend gefiltert. Dadurch wurden alle OTUs, die eine Häufigkeit $< 0,01\%$ und in weniger als 5 Proben vorkamen, aus dem Datensatz entfernt. Die Zuordnung der Taxa erfolgte mit naïve Bayesian RDP Klassifikator und die OTUs wurden mit der Seqmatch Funktion der RDP Datenbank ausgewertet (Wang et al. 2007).

Datenfilterung

Insgesamt wurde mit drei Datensätzen gearbeitet. Es wurde mit dem, wie oben beschrieben, gefilterten OTU-Datensatz gerechnet mit insgesamt 1.870 OTUs. Dieser wird im weiteren Verlauf als D_S (Standarddatensatz) bezeichnet. Zudem fanden zwei weitere gefilterte Datensätze Anwendung und wurden im Weiteren mit D_{F1} und D_{F2} bezeichnet. Die Filterung fand auf OTU-Ebene statt, sodass OTUs selektiert wurden, die eine sehr geringe Standardabweichung bzw. Mittelwert innerhalb der untersuchten Population zeigten. Die Standardabweichung und der Mittelwert wurden für jeden OTU über die betrachtete Population hinweg berechnet. Sollten in allen Tieren bestimmte OTUs vorhanden sein, also die Standardabweichung von einem OTU sehr gering sein, wird davon ausgegangen, dass dieser kaum einen Effekt an der Variation der Merkmalsausprägung haben kann, da diese in derselben Höhe bei den effizienteren und ineffizienten Tieren vorhanden sind. Zudem sind wir davon ausgegangen, dass ein OTU, der sehr selten in der Population zu finden ist, also einen niedrigen Mittelwert hat, eine Selektion auf diesen seltenen OTU sehr schwierig macht. Der erste gefilterte Datensatz D_{F1} enthält nur OTUs mit den 80% größten Standardabweichungen. Hierzu wurden 374 OTUs aus dem ursprünglichen Datensatz aussortiert. D_{F2} enthält OTUs mit den 80% größten Standardabweichungen und 80% größten Mittelwerten. Somit verblieben hier noch 1196 OTUs zur weiteren Analyse.

3.2 Statistische Auswertung

Genomische Parameter der Leistungsmerkmale

Die Schätzung der Varianzkomponenten erfolgte mit univariaten gemischt linearen Modellen. Die Modelle wurden an die Merkmale Futtereffizienz (FVW und RFI), Futteraufnahme (FA), tägliche Zunahmen (TZ), Rückenspeckdicke (BFT) und intramuskulärer Fettgehalt (IMF) angepasst. Als fixe Effekte wurden das Gewicht bei Ankunft auf der Station und das Schlachtgewicht in das Modell aufgenommen. Die Schätzung der genetischen Parameter wurde mit dem Paket ASReml in R (Butler et al. 2009) für das folgende gemischte genomische Modell durchgeführt:

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}_b \mathbf{b} + \mathbf{Z}_{sd} \mathbf{sd} + \mathbf{Z}_{pen} \mathbf{pen} + \mathbf{a} + \mathbf{e}, \quad (1)$$

wobei \mathbf{y} der Beobachtungsvektor für die Merkmale FVW, RFI, FA, TZ, BFT und IMG ist, \mathbf{b} ist der Vektor mit den fixen Effekten, \mathbf{sd} der Vektor der zufälligen Schlachttageeffekte mit Varianz σ_{sd}^2 , \mathbf{pen} der Vektor der zufälligen Buchteffekte mit Varianz σ_{pen}^2 und \mathbf{a} der Vektor der zufälligen genetischen Effekte des Tieres ist. \mathbf{X}_b , \mathbf{Z}_{sd} bzw. \mathbf{Z}_{pen} sind die dazugehörigen Designmatrizen und \mathbf{e} der Vektor der Residuen mit Varianz σ_e^2 . Die Verteilung der zufälligen genetischen Tiereffekte ist $\mathbf{a} \sim N(0, \mathbf{G} \sigma_a^2)$, wobei σ_a^2 die additiv-genetische Varianz und \mathbf{G} die genomische Verwandtschaftsmatrix nach VanRaden (2008) ist und berechnet wird mit:

$$\mathbf{G} = \frac{(\mathbf{Z} - 2\mathbf{Q})(\mathbf{Z} - 2\mathbf{Q})^T}{\sum_m 2\mathbf{p}_m(1 - \mathbf{p}_m)}, \quad (2)$$

\mathbf{Z} entspricht der Gen-Content Matrix und liegt in der 0, 1 und 2 Allelkodierung für jedes SNP und Tier vor. p_m entspricht den Häufigkeiten für jedes SNP m und ist in der \mathbf{Q} -Matrix enthalten.

Mikrobielle Parameter der Leistungsmerkmale

Folgendes gemischte mikrobielle Modell wurde zur Schätzung der mikrobiellen Parameter angewendet:

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}_b \mathbf{b} + \mathbf{Z}_{sd} \mathbf{s}d + \mathbf{Z}_{pen} \mathbf{p}en + \mathbf{k} + \mathbf{e}, \quad (3)$$

die Modellparameter sind dieselben wie zuvor in Modell 1, außer dem Vektor \mathbf{k} , der die zufälligen mikrobiellen Tiereffekte enthält. Für die mikrobiellen Tiereffekte wurde folgende Verteilung angenommen $\mathbf{k} \sim N(0, \mathbf{M}\sigma_k^2)$, wobei σ_k^2 die mikrobielle Varianz ist und die mikrobiellen Kovarianzmatrix \mathbf{M} berechnet wurde, wie in Camarinha-Silva et al. (2017) beschrieben. Die mikrobielle Verwandtschaftsmatrix wurde ermittelt aus $\mathbf{M} = 1/N\mathbf{X}\mathbf{X}^T$, wobei die Matrix \mathbf{X} die Dimension $n * N$ und n der Tieranzahl entspricht und N der OTU-Anzahl. \mathbf{X} wurde ermittelt mit:

$$X_{ik} = \frac{\log P_{ik} - \overline{\log P_{\circ k}}}{sd(\log P_{\circ k})}, \quad (4)$$

P_{ik} ist hier eine Matrix, die die relative Häufigkeit der OTU k für jedes Tier i enthält. $\overline{\log P_{\circ k}}$ entspricht dem logarithmierten Mittelwert jeder Zeile von P_{ik} und $sd(\log P_{\circ k})$ ist die Standardabweichung vom logarithmierten Mittelwert jeder Zeile. Dies dient zur Standardisierung der Werte

mit Mittelwert gleich Null und einer Standardabweichung von 1. Nicht-Diagonalelemente wurden berechnet mit:

$$\mathbf{M}_{ij} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \mathbf{X}_{ik} \mathbf{X}_{jk}. \quad (5)$$

\mathbf{X}_{jk} entspricht der transponierten Matrix von \mathbf{X}_{ik} . Die Diagonalelemente wurden mit folgender Formel berechnet:

$$\mathbf{M}_{ii} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \mathbf{X}_{ik}^2 = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \frac{(\log P_{ik} - \overline{\log P_{\circ k}})^2}{\text{var}(\log P_{\circ k})}. \quad (6)$$

Die Microbiability m^2 ist definiert als der Anteil der phänotypischen Variation, der durch das Mikrobiom erklärt werden kann (Difford et al. 2018). m^2 ergibt sich aus $m^2 = \sigma_m^2 / \sigma_p^2$ mit $\sigma_p^2 = \sigma_m^2 + \sigma_{sd}^2 + \sigma_{pen}^2 + \sigma_e^2$.

Hologenomische Parameter der Leistungsmerkmale

Mit einem Zwei-Schritt-Verfahren wurden die hologenomischen Parameter geschätzt. Im ersten Schritt wurde mit Modell 3 für jedes Tier i ein mikrobieller Tiereffekt $\hat{\mathbf{k}}$ geschätzt. Anschließend wurden die geschätzten mikrobiellen Tiereffekte aus der Statistik genommen, die eine Sicherheit (r^2) $< 0,20$ zeigten, da eine Verwendung von nicht sicher geschätzten mikrobiellen Tiereffekten zu einer Verzerrung der weiteren Analyse führen könnte. Die Sicherheit wurde mit folgender Formel (Mrode und Thompson 2014) ermittelt:

$$r^2 = 1 - \left(\frac{SE}{\sigma_m^2} \right),$$

SE entspricht hier dem Standardfehler der geschätzten mikrobiellen Tiereffekte und die restlichen Parameter sind wie bereits zuvor beschrieben definiert. Im zweiten Schritt wurde folgendes genomische gemischte lineare Modell zur Schätzung der hologenomischen Parameter herangezogen:

$$\hat{\mathbf{k}} = \mathbf{1}'_n \boldsymbol{\mu} + \mathbf{a} + \mathbf{e} \quad (7)$$

wobei $\mathbf{1}'_n$ ein Vektor mit Einsen ist, $\boldsymbol{\mu}$ dem Mittelwert entspricht und die anderen Parameter wie in Modell 1 definiert sind. Die Heritabilitäten der geschätzten mikrobiellen Tiereffekte wurden als h_k^2 bezeichnet und berechnet mit $h_k^2 = \sigma_a^2 / \sigma_p^2$.

Zur Testung der Hypothese gegen die Nullhypothese wurde ein Likelihood-Ratio-Test durchgeführt und lässt somit eine Interpretation der Ergebnisse zu. Hierfür wurde das Modell verwendet, das die zu testende Variable enthält und verglichen mit dem Modell, das diese nicht enthält. Die Loglikelihood-Werte mit und ohne Tiereffekte wurden mit dem Paket ASReml getestet. Für die p-Werte der Heritabilitäten und der Microbiabilities wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

Genomische und mikrobielle Vorhersage (G-BLUP und M-BLUP)

Es wurde eine Vorhersage der Leistungsmerkmale basierend auf genomischer oder mikrobieller Daten durchgeführt. Die Berechnung erfolgte für

die G-BLUP Vorhersage mit dem Modell 1 und 7 und bei der Vorhersage mittels M-BLUP mit Modell 3, wobei jeweils die Varianzkomponenten aus den vorherigen Analysen entnommen und fixiert wurden. Eine Vorhersage der betrachteten Merkmale erfolgte mit einer fünffachen Kreuzvalidierung mit 2.000 Iterationen. Hierzu wurden zufällig 80 % der Tiere ohne zurücklegen als Referenzpopulation ausgewählt um anschließend für die restlichen 20 % der Tiere die phänotypische Merkmalsausprägung vorherzusagen. Die Genauigkeit der Vorhersage entspricht der Korrelation zwischen dem geschätzten und dem wahren Phänotyp der Werte der Validierungspopulation und wurde als Mittelwert der 2.000 Korrelationsschätzwerten berechnet. Die Konfidenzintervalle errechneten sich aus dem 2,5 und 97,5% Quantil der 2.000 Korrelationen.

Variation der M-Matrix

Für weitere Analysen wurde die M-Matrix variiert. Ebenso wie die Herleitung der M-Matrix auf OTU-Ebene erfolgte eine Analyse auf Genera-Ebene und Phyla-Ebene. Die Gleichungen 4-6 wurden dafür wie zuvor beschrieben verwendet, außer dass N der Anzahl der Genera ($n=51$) oder Phyla ($n=13$) entspricht und P_{ik} eine Matrix ist, die die relative Häufigkeit der Genera oder Phyla k für jedes Tier i enthält.

Mikrobiomweite Assoziationsstudie (MWAS)

Zur Identifizierung von Phyla und Genera mit einem signifikanten Effekt auf die Merkmalsausprägung wurde eine MWAS durchgeführt. Die

MWAS erfolgte für die Merkmale FVW, RFI, FA und TZ. Für Phyla und Genera mit einem p-Wert < 0,05 wurde ein signifikanter Zusammenhang mit dem betrachteten Merkmal assoziiert. Folgende gemischte lineare Modelle wurden für jeden Genus bzw. Phylum angewandt:

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}_b\mathbf{b} + \mathbf{Z}_{sd}\mathbf{sd} + \mathbf{Z}_{pen}\mathbf{pen} + \mathbf{k} + \mathbf{e}, \quad (8)$$

und:

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}_b\mathbf{b} + \mathbf{Z}_{sd}\mathbf{sd} + \mathbf{Z}_{pen}\mathbf{pen} + \mathbf{a} + \mathbf{e}, \quad (9)$$

durchgeführt. Der Vektor \mathbf{b} enthält die fixen Effekte, wie die Modelle 1 und 3, zudem enthält er die relative Häufigkeit eines Phylums bzw. Genus für jedes Tier i . Die restlichen Parameter sind den Modellen 1 und 3 zu entnehmen. Die beiden Modelle 8 und 9 unterscheiden sich anhand der Modellparameter auf die regressiert wird. Bei Modell 8 wird um die Effekte der OTUs korrigiert und bei Modell 9 um die SNP-Effekte.

Jeder Genus oder Phylum wurde als fixer Regressionseffekt im Modell betrachtet und auf eine Abweichung von Null getestet. Somit konnte für jeden Genus oder Phylum ein p-Wert bestimmt werden. Lag der p-Wert unterhalb der Signifikanzschwelle von $p < 0,05$, wurde dieser als signifikant betrachtet und es kann von einer Assoziation zwischen Genus bzw. Phylum und Merkmal ausgegangen werden. Da eine große Anzahl an Test mit demselben Datensatz vorgenommen wurde, muss um das multiple Testen korrigiert werden. Dies erfolgte mittels Bonferroni-Korrektur

$$p_{ad} = 1 - (1 - p)^n.$$

Die Anzahl der Tests wird als n bezeichnet und p sind die zuvor in Modell 8 bzw. 9 ermittelten p -Werte der jeweiligen Phyla oder Genera. Die False Discovery Rate (FDR) wurde nach Benjamini und Hochberg (1995) ermittelt und dient dazu, die Anzahl der falsch-positiven Ergebnisse zu identifizieren.

Leave-One-OTU-Out-Matrix

Im Modell 8 ist der zu testende Genus sowohl in den fixen Effekten als auch in der M-Matrix enthalten. Dies kann zu einer Unterschätzung des getesteten Genus führen. Deshalb wurde für alle Genera mit einem signifikanten Effekt auf die Merkmalsausprägung eine MWAS mit einer Leave-One-OTU-Out-Matrix vorgenommen. Hierfür wurden für jeden einzelnen signifikanten Genus die enthaltenen OTUs aus der M-Matrix eliminiert, um somit die Leave-One-OTU-Out-Matrix zu erhalten. Folgendes gemischte mikrobielle Modell wurde mit denselben Parametern wie zuvor in Modell 8 angewendet:

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}_b \mathbf{b} + \mathbf{Z}_{sd} \mathbf{sd} + \mathbf{Z}_{pen} \mathbf{pen} + \mathbf{k}_L + \mathbf{e}, \quad (10)$$

außer dem Vektor \mathbf{k}_L , der die zufälligen mikrobiellen Tiereffekte enthält, aber wie oben beschrieben unter Ausschluss der OTUs die in dem untersuchten Genus enthalten sind. Für die mikrobiellen Tiereffekte wurde folgende Verteilung angenommen $\mathbf{k}_L \sim N(0, \mathbf{M}_L \sigma_{kL}^2)$, wobei σ_{kL}^2 die mikrobielle Varianz und die mikrobiellen Kovarianzmatrix \mathbf{M}_L ist. \mathbf{M}_L wurde

nach der beschriebenen Berechnungsgrundlage wie in Gleichung 4-6 beschrieben, berechnet unter Ausschluss der OTUs die in dem untersuchten Genus enthalten sind.

Multi-OTU-MWAS

Um die OTUs simultan zu identifizieren, die mit einem Merkmal assoziiert sind, wurde eine Multi-OTU-Assoziationsstudie (MWAS) durchgeführt. Basierend auf den Ergebnissen der M-BLUP wurden für jeden OTU marginale OTU-Effekte berechnet, um OTUs zu identifizieren, die an der Merkmalsausprägung beteiligt sind. Die OTU-Effekte wurden für jedes Leistungsmerkmal (Camarinha-Silva et al. 2017) wie folgt berechnet:

$$\hat{\mathbf{u}} = \frac{\mathbf{X}_{ik}\mathbf{M}^{-1}\hat{\mathbf{k}}}{N}$$

wobei $\hat{\mathbf{u}}$ der Vektor der geschätzten OTU-Effekte, \mathbf{X}_{ik} die Dimension $n * N$ und n der Tieranzahl entspricht und N der OTU-Anzahl, \mathbf{M}^{-1} die invertierte mikrobielle Verwandtschaftsmatrix und $\hat{\mathbf{k}}$ der Vektor der geschätzten zufälligen mikrobiellen Tiereffekte aus Modell 3 war.

Mikrobielle Gemeinschaft

Zur Identifizierung von signifikanten Unterschieden in der mikrobiellen Zusammensetzung zwischen verschiedenen Leistungsgruppen, fand eine Analyse der mikrobiellen Gemeinschaft statt. Die Darstellung der mikro-

biellen Gemeinschaft wurde in Kooperation mit dem Fachgebiet Mikrobielle Ökologie bei Nutztieren der Universität Hohenheim durchgeführt. Hierfür wurde ein multivariater Datensatz, der die jeweiligen relativen Häufigkeiten jeden OTUs enthält, mit PRIMER analysiert (Version 7.0.9, PRIMER-E, Plymouth Marine Laboratory, Plymouth, UK; Clarke und Warwick 2001). Die Daten wurden standardisiert und mittels dem Bray-Curtis-Koeffizienten eine Ähnlichkeitsmatrix erstellt, so entstand aus den relativen Häufigkeiten der OTUs ein Phylotyp über alle Tiere hinweg (Bray und Curtis 1957). Die Ähnlichkeiten der Struktur in der mikrobiellen Gemeinschaft wurden durch nicht-metrische multidimensionale Skalierungsdiagramme (nMDS) dargestellt (Clarke und Warwick 2001). Zuvor wurden jeweils Gruppen mit den 25 besten und schlechtesten Tieren für jedes Merkmal mit nur einer Wiederholung jedes Vaters identifiziert. Spezies, welche die Unterschiede der Merkmalsausprägung, also der Bray-Curtis-Similarity verursachten, wurden anhand von Similarity Percentage (SIMPER) identifiziert (Clarke und Warwick 2001). Die beiden Gruppen wurden mittels Analysis of Similarity (ANOSIM) verglichen und die Gruppen wurden als signifikant von Null verschieden betrachtet bei $p < 0,05$. Der Stresswert gibt hier den Unterschied zwischen der Distanz im reduzierten Modell an. Stresswerte $< 0,2$ Punkte stehen für eine gute Verteilung der nMDS und alle $> 0,2$ können als willkürlich verteilt angesehen werden.

4 ERGEBNISSE

Ergebnisse auf OTU-Ebene

Die Heritabilitäten und Microbiabilities können der Tabelle 2 entnommen werden und liegen weitestgehend in einem für die Merkmale erwarteten Bereich. Die Microbiabilities für die Merkmale FVW, RFI, TZ und FA waren signifikant und lagen in einem Bereich von 0,16 - 0,45. Für die Merkmale IMF und BFT waren die Microbiabilities nicht signifikant. Daher wurde von einer weiteren Analyse abgesehen. Bei den errechneten Heritabilitäten (h^2) aus Modell 1 konnten signifikante Ergebnisse für das Merkmal TZ und RFI ermittelt werden und die geschätzte Heritabilitäten (h_k^2) aus Modell 7 zeigten Signifikanzen für die Merkmale FVW, RFI und TZ. Die Ergebnisse für Modell 1 lagen in einem Bereich von 0,11 bis 0,47 und für Modell 7 erstreckten sich von 0,20 bis 0,61. Die Microbiabilities waren für alle Merkmale höher als die geschätzten Heritabilitäten (h^2) aus Modell 1. Es kann festgestellt werden, dass das Mikrobiom die Effizienzmerkmale (FA, RFI, TZ, FVW) beeinflusst, aber nicht die Schlachtkmerkmale (BFT, IMF).

Tabelle 2: Geschätzte Heritabilitäten und Microbiabilities für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA), Futtermittelverwertung (FVW und RFI) und Schlachtmerkmale (BFT, IMF) mit den dazugehörigen SE und p-Werten.

	Microbiability (Modell 3)		Heritabilität (Modell 1 und 7)			
	m^2	<i>p</i> -Wert	h^2	<i>p</i> -Wert	h_k^2	<i>p</i> -Wert
FVW	0,21 (0,14)	0,01	0,19 (0,13)	0,08	0,37 (0,17)	0,008
RFI	0,45 (0,15)	<0,01	0,47 (0,14)	<0,01	0,61 (0,17)	<0,01
TZ	0,28 (0,13)	0,01	0,42 (0,14)	<0,01	0,56 (0,16)	<0,01
FA	0,16 (0,10)	0,03	0,11 (0,11)	0,22	0,20 (0,15)	0,13
IMF	<0,01 (0,08)	0,96				
BFT	<0,01 (<0,01)	1				

h_k^2 = Heritabilität der geschätzten mikrobiellen Tiereffekte für die drei Merkmale (Modell 7), nicht vergleichbar mit h^2 aus Modell 1.

Die Ergebnisse der Genauigkeit der vorhergesagten Werte mittels M-BLUP und G-BLUP für die betrachteten Merkmale können der Tabelle 3 entnommen werden. r_k stellt die Korrelation zwischen y und mikrobiell vorhergesagtem y (Modell 3) dar und lag in einem Bereich von 0,33 - 0,41. Zudem zeigten allen Vorhersagen mit M-BLUP die höchsten Genauigkeiten. r_g als Korrelation zwischen y und genomisch vorhergesagtem y (Modell 1) war für das Merkmal TZ am höchsten mit einem Wert von 0,35. Für das Merkmal FA fiel der Wert am geringsten aus (0,20).

$r_{k,g}$ entspricht der Korrelation zwischen \hat{k} und genomisch vorhergesagtem \hat{k} (Modell 7) und es wurden Werte in einem Bereich von 0,14 bis 0,37 ermittelt. Bei beiden Vorhersagen mittels G-BLUP fällt auf, dass das Vertrauensintervall teilweise im negativen Bereich liegt. Festzustellen ist, dass die Genauigkeiten der M-BLUP Werte für die Merkmale FVW, TZ und FA höher sind als die Vorhersagegenauigkeiten der G-BLUP Werte.

Tabelle 3: Genauigkeit der vorhergesagten Werte mittels M-BLUP und G-BLUP für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Fut-
teraufnahme (FA) und Futterverwertung (FVW und RFI) mit
den Konfidenzintervallen (CI) aus den Kreuzvalidierungen.

	M-BLUP		G-BLUP			
	Genauigkeit		Genauigkeit			
	r_k	CI 0,95%	r_g	CI 0,95%	$r_{k,g}$	CI 0,95%
FVW	0,33	0,07:0,54	0,23	-0,04:0,48	0,25	-0,03:0,53
RFI	0,36	0,09:0,06	0,31	0,14:0,56	0,37	0,09:0,60
TZ	0,41	0,18:0,62	0,35	0,08:0,58	0,32	0,07:0,53
FA	0,33	0,15:0,51	0,20	-0,08:0,46	0,14	-0,13:0,41

r_k : Korrelation zwischen y und mikrobiell vorhergesagtem y (Modell 3); r_g : Korrelation zwischen y und genomisch vorhergesagtem y (Modell 1); $r_{k,g}$: Korrelation zwischen \hat{k} und genomisch vorhergesagtem \hat{k} (Modell 7).

Tabelle 4: Ergebnisse aus der mikrobiomweiten Assoziationsstudie (Modell 3) der OTUs mit starkem Einfluss auf die Effizienzmerkmale mit relativer Häufigkeit und Gattungsbezeichnung der OTUs.

OTU-Nr	Merkmal	Genus	relative Häufigkeit	Absoluter OTU-Effekt	
463	FVW	<i>Oscillibacter</i>	0,070	0,00501	
521		Unc. <i>Bacteroidales</i>	0,049	0,00489	
612		Unc. <i>Bacteroidetes</i>	0,050	0,00486	
759		<i>Corynebacterium</i>	0,014	0,00493	
777		Unc. <i>Lachnospiraceae</i>	0,037	0,00607	
901		Unc. <i>Bacteroidales</i>	0,029	0,00658	
1334		<i>Anaerovibrio</i>	0,013	0,00508	
1488		Unc. <i>Lachnospiraceae</i>	0,019	0,00484	
2068		Unc. <i>Firmicutes</i>	0,010	0,00490	
2413		Unc. <i>Bacteroidales</i>	0,011	0,00488	
488		RFI	Unc. <i>Prevotellaceae</i>	0,054	0,01281
618			<i>Oscillibacter</i>	0,029	0,01605
873			Unc. <i>Clostridia</i>	0,030	0,01346
895	Unc. <i>Prevotellaceae</i>		0,024	0,01317	
1284	Unc. <i>Selenomonadales</i>		0,017	0,01317	
1356	Unc. <i>Bacteroidales</i>		0,019	0,01312	
1459	Unc. <i>Prevotellaceae</i>		0,010	0,01411	
1582	<i>Prevotella</i>		0,015	0,01279	
1842	Unc. <i>Clostridia</i>		0,012	0,01461	
1873	Unc. <i>Clostridia</i>		0,010	0,01315	

Es konnte festgestellt werden, dass einige OTUs mit höheren Effekten dem gleichen Genus zugeordnet werden konnten (Tabelle 4). Der Genus Uncultured (Unc.) *Bacteroidales* zeigten für beide Merkmale moderate Effekte. Zudem traten vermehrt Unc. *Prevotellaceae* und Unc. *Clostridia* mit höheren OTU-Effekten beim Merkmal RFI auf.

Ergebnisse des gefilterten Datensatzes

Durch die Filterung der Daten kommt es bei den Ergebnissen aus Tabelle 4 und 5 zu einem geringen Unterschied im Vergleich zum gesamten Datensatz. Die Filterung führt zu einer Reduktion der betrachteten OTUs, jedoch nicht zu größeren Veränderungen der Ergebnisse. Die Ergebnisse der Filterung des Datensatzes auf OTU-Ebene (D_{F1}) mit den 80 % größten Standardabweichungen (Tabelle 4) führt zu einer Absenkung der Microbiabilities und des Standardfehlers für die Merkmale FVW und TZ. Die Heritabilitäten (h_k^2) der Merkmale FVW und FA steigt für den gefilterten Datensatz. Die geschätzten Microbiabilities sind alle signifikant und liegen zwischen 0,17 und 0,46. Die Heritabilitäten (h_k^2) aus Modell 7 lagen in einem Bereich von 0,23 bis 0,61 und sind signifikant für die Merkmale FVW, RFI und TZ.

Tabelle 5: Geschätzte Heritabilitäten und Microbiabilities für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA) und Futtermittelverwertung (FVW) mit den dazugehörigen SE und p-Werten mit dem Datensatz DF1.

	Microbiability (Modell 3)		Heritabilität (Modell 7)	
	m^2	p -Wert	h_k^2	p -Wert
FVW	0,20 (0,13)	0,01	0,38 (0,17)	0,01
RFI	0,46 (0,16)	<0,0001	0,61 (0,17)	<0,0001
TZ	0,25 (0,12)	<0,0001	0,52 (0,16)	<0,0001
FA	0,17 (0,10)	<0,0001	0,23 (0,15)	0,08

h_k^2 = Heritabilität der geschätzten mikrobiellen Tiereffekte für die drei Merkmale (Modell 7)

Die Resultate des zweiten gefilterten Datensatzes (D_{F2}) mit den 80 % größten Standardabweichungen und Mittelwerte sind der Tabelle 5 zu entnehmen. Alle Microbiabilities sind signifikant und höher für die Merkmale TZ und FA als zuvor in Tabelle 4. Die Heritabilitäten (h_k^2) für die Merkmale FVW, RFI und TZ liegen in einem signifikanten Bereich und liefern für die FVW und FA höhere Heritabilitäten (h_k^2) als mit dem kompletten Datensatz.

Tabelle 6: Geschätzte Heritabilitäten und Microbiabilities für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA) und Futterverwertung (FVW) mit den dazugehörigen SE und p-Werten mit dem Datensatz DF2.

	Microbiability (Modell 3)		Heritabilität (Modell 7)	
	m^2	p -Wert	h_k^2	p -Wert
FVW	0,18 (0,13)	0,02	0,39 (0,16)	0,004
RFI	0,46 (0,15)	< 0,0001	0,62 (0,17)	0,0001
TZ	0,30 (0,12)	< 0,0001	0,54 (0,16)	0,0002
FA	0,20 (0,11)	< 0,0001	0,24 (0,15)	0,07

h_k^2 = Heritabilität der geschätzten mikrobiellen Tiereffekte für die drei Merkmale (Modell 7)

Ergebnisse auf Phyla- und Genera-Ebene

Im Weiteren wurde mit einer variierten M-Matrix unter Verwendung der Besiedelung des Darms auf Phyla- bzw. Genera-Ebene gerechnet. Die Heritabilitäten und Microbiabilities für TZ, FA und FVW auf Genera-Ebene können der Tabelle 6 entnommen werden. Die Microbiability ist lediglich für das Merkmal TZ signifikant. Die Microbiabilities lagen in einem Bereich von < 0,01 bis 0,06. Die geschätzte Heritabilitäten (h_k^2) aus Modell 7 zeigten einen signifikanten Wert für das Merkmal TZ (0,31) und erstreckten sich von < 0,01 für das Merkmal FA bis 0,34 für das Merkmal FVW.

Tabelle 7: Geschätzte Heritabilitäten und Microbiabilities für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA) und Futtermittelverwertung (FVW) mit den dazugehörigen SE und p-Werten auf Genera-Ebene.

	Microbiability (Modell 3)		Heritabilität (Modell 7)	
	m^2	p -Wert	h_k^2	p -Wert
FVW	0,02 (0,03)	0,18	0,34 (0,22)	0,08
RFI	0,21 (0,09)	< 0,001	0,44 (0,17)	0,003
TZ	0,06 (0,04)	0,002	0,31 (0,15)	0,009
FA	< 0,01 (0,02)	0,56	< 0,01 (0,21)	0,97

h_k^2 = Heritabilität der geschätzten mikrobiellen Tiereffekte für die drei Merkmale (Modell 7)

Von weiteren Berechnungen oder Filterungen der Daten wurde aufgrund der nicht signifikant und in geringer Höhe ausfallenden Ergebnissen auf Genera-Ebene abgesehen.

Tabelle 8: Ergebnisse der MWAS auf Phyla-Ebene (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA), Futtermittelverwertung (FVW) und Residual Feed Intake (RFI) mit dem gemischten genomischen Modell (Modell 9, Korrektur um Genom)

Merkmal	Phylum	p	p_{ad}	Relative Häufigkeiten			\hat{b}	SE	FDR
				min	mean	max			
FVW	Planctomycetes	0,002	0,03	0	0,02	0,18	1,47	0,48	0,030
	Synergistetes	0,011	0,15	0	0,03	0,12	1,18	0,46	0,073
FA	Planctomycetes	0,004	0,05	0	0,02	0,18	103,74	35,60	0,053
	Synergistetes	0,028	0,37	0	0,03	0,12	76,46	34,51	0,175
	Tenericutes	0,040	0,52	0,04	0,33	2,59	-5,72	2,76	0,175
TZ	Proteobacteria	0,014	0,19	0,24	1,66	6,12	-9,45	3,82	0,187
	Spirochaetes	0,041	0,54	0,10	0,97	9,59	-7,69	3,73	0,210
	Planctomycetes	0,049	0,63	0	0,02	0,18	-390,53	196,48	0,210
RFI	Planctomycetes	0,024	0,31	0	0,02	0,18	-733,72	320,50	0,306

Tabelle 9: Ergebnisse der MWAS auf Phyla-Ebene (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA), Futterverwertung (FVW) und Residual Feed Intake (RFI) mit dem gemischten mikrobiellen Modell (Modell 8, Korrektur um Mikrobiota)

Merkmal	Phylum	p	p_{ad}	Relative Häufigkeiten			\hat{b}	SE	FDR
				min	max	mean			
FVW	Planctomycetes	0,01	0,12	0	0,18	0,02	6,83	2,60	0,12
FA	Planctomycetes	0,008	0,10	0	0,18	0,02	6,86	2,55	0,10
TZ	Proteobacteria	0,04	0,38	0,24	6,12	1,66	-0,11	0,05	0,24
	Planctomycetes	0,04	0,38	0	0,18	0,02	-0,54	2,63	0,24
RFI	Planctomycetes	0,02	0,23	0	0,18	0,02	-6,97	2,97	0,27

Tabelle 10: Ergebnisse der MWAS auf Genera-Ebene (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA), Futterverwertung (FVW) und Residual Feed Intake (RFI) mit dem gemischten genomischen Modell (Modell 9, Korrektur um Genom)

Merkmal	Genus	p	p_{ad}	Relative Häufigkeiten			\hat{b}	SE	FDR
				min	max	mean			
FVW	<i>Unc. Veillonellaceae</i>	0,046	0,46	0	0,34	4,07	-0,04	0,02	0,67
TZ	<i>Roseburia</i>	< 0,001	0,01	0,02	0,52	5,14	18,99	5,12	0,01
	<i>Anaerovibrio</i>	< 0,001	0,01	0	0,08	1,49	79,66	22,54	0,01
	<i>Megasphaera</i>	0,001	0,01	0	0,32	4,06	21,76	6,65	0,02
	<i>Parabacteroides</i>	0,004	0,05	0,01	0,50	4,01	-27,09	9,13	0,04
	<i>Unc. Veillonellaceae</i>	0,004	0,05	0	0,34	4,07	23,72	8,04	0,04
	<i>Unc. Bacteroidia</i>	0,005	0,06	0,10	1,91	8,31	-7,52	2,65	0,04
	<i>Campylobacter</i>	0,009	0,11	0	0,10	2,62	-34,90	13,29	0,07
	<i>Prevotella</i>	0,014	0,17	0,13	3,57	30,31	2,58	1,04	0,09
	<i>Blautia</i>	0,024	0,27	0	0,24	3,19	28,99	12,76	0,14
	<i>Faecalibacterium</i>	0,045	0,45	0	0,18	2,08	31,85	15,73	0,23
FA	<i>Unc. Prevotellaceae</i>	0,029	0,32	1,01	11,98	40,43	-0,26	0,12	0,89
RFI	<i>Roseburia</i>	0,006	0,08	0,02	0,52	5,14	27,42	9,87	0,17
	<i>Megasphaera</i>	0,007	0,09	0	0,32	4,06	27,64	10,00	0,17
	<i>Anaerovibrio</i>	0,013	0,16	0	0,08	1,49	89,18	35,21	0,17
	<i>Parabacteroides</i>	0,013	0,16	0,01	0,50	4,01	-36,55	14,57	0,17
	<i>Unc. Gammaproteobacteria</i>	0,034	0,36	0	0,05	2,61	-58,58	27,31	0,32
	<i>Unc. Spirochaetales</i>	0,038	0,40	0	0,03	1,53	-87,37	41,60	0,32

Tabelle 11: Ergebnisse der MWAS auf Genera-Ebene (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA), Futterverwertung (FVW) und Residual Feed Intake (RFI) mit dem gemischten mikrobiellen Modell (Modell 8, Korrektur um Mikrobiota)

Merkmal	Genus	p	p_{ad}	Relative Häufigkeiten			\hat{b}	SE	FDR
				min	max	mean			
TZ	<i>Anaerovibrio</i>	0,001	0,02	0	1,49	0,08	1,00	0,31	0,07
	<i>Campylobacter</i>	0,006	0,07	0	2,62	0,10	-0,47	0,17	0,15
	<i>Roseburia</i>	0,014	0,16	0,017	5,14	0,52	0,24	0,10	0,23
	<i>Prevotella</i>	0,020	0,24	0,133	30,31	3,57	0,05	0,02	0,24
	Unc. <i>Peptococcaceae</i>	0,023	0,26	1,011	40,43	11,98	0,23	0,10	0,24
	Unc. <i>Gammaproteobacteria</i>	0,030	0,32	0	2,61	0,05	-0,54	0,25	0,25
	<i>Streptococcus</i>	0,050	0,48	0	16,93	1,38	-0,05	0,03	0,36
RFI	<i>Anaerovibrio</i>	0,010	0,12	0	1,49	0,08	0,85	0,33	0,30
	Unc. <i>Gammaproteobacteria</i>	0,016	0,19	0	2,61	0,05	-0,63	0,26	0,30
	<i>Prevotella</i>	0,019	0,22	0,133	30,31	3,57	0,05	0,02	0,30
	<i>Roseburia</i>	0,023	0,26	0,017	5,14	0,52	0,28	0,12	0,30

In der Tabelle 8 und 9 sind die Ergebnisse der MWAS-Analysen auf Phyla-Ebene dargestellt. Es fällt auf, dass Planctomycetes bei der MWAS für alle untersuchten Merkmale signifikant ist. Für die Merkmale FVW und FA der GWAS ist dieses Phylum auch nach der Bonferroni-Korrektur weiterhin in einem signifikanten Bereich. Allerdings lässt sich feststellen, dass Planctomycetes für FVW und FA im Modell 8 und 9 einen auf das Merkmal steigernden Effekt hat und auf die RFI und TZ einen reduzierenden Effekt.

Die Resultate der Untersuchungen auf Genera-Ebene der GWAS in Tabelle 10 und 11 dargestellt und weisen für alle Merkmale unter Verwendung von Modell 9 signifikante Genera auf. Für das Modell 8 (Tabelle 11) konnten lediglich für die TZ und RFI Genera identifiziert werden, die einen signifikanten Einfluss haben. Hierbei kam es zu Überschneidungen der Genera bei beiden Merkmalen für *Anaerovibrio*, *Unc. Gammaproteobacteria*, *Prevotella* und *Roseburia*. Es konnten übereinstimmende Genera bei den Analysen mit Modell 8 und 9 für TZ und RFI gefunden werden. Für die täglichen Zunahmen sind die Genera *Anaerovibrio*, *Campylobacter*, *Roseburia* und *Prevotella* und für die RFI *Anaerovibrio*, *Unc. Gammaproteobacteria* und *Roseburia* in beiden Modellen signifikant.

Für die beiden Genera *Anaerovibrio* und *Prevotella* konnten ebenfalls OTUs identifiziert werden, die höheren OTU-Effekte bei der mikrobiomweiten Assoziationsstudie aufweisen (Tabelle 4). Für diese Genera wurden sowohl signifikante Effekte auf die Merkmalsausprägung als auch höhere OTU-Effekte festgestellt und scheinen im engen Zusammenhang mit Merkmalsausprägung zu stehen.

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der Leave-One-OTU-Out-Matrix zu sehen. Es kam hierdurch zu einer Reduktion der Anzahl der Genera mit einem signifikanten Effekt bei beiden Merkmalen. Das Signifikanzniveau blieb in einem ähnlichen Bereich, ebenso wie die Höhe des Regressionskoeffizienten.

Tabelle 12: Ergebnisse der MWAS auf Genera-Ebene (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futtermittelaufnahme (FA), Futtermittelverwertung (FVW) und Residual Feed Intake (RFI) unter Verwendung einer Leave-One-OTU-Out-Matrix (Modell 10)

Merkmal	Genera	p	p_{adj}	\hat{b}	SE	FDR
TZ	<i>Anaerovibrio</i>	0,001	0,01	1,00	0,30	0,02
	<i>Campylobacter</i>	0,006	0,08	-0,47	0,17	0,04
	<i>Roseburia</i>	0,013	0,16	0,23	0,09	0,06
	Unc. Gammaproteobacteria	0,025	0,28	-0,55	0,24	0,08
RFI	<i>Anaerovibrio</i>	0,009	0,11	0,83	0,31	0,08
	Unc. Gammaproteobacteria	0,012	0,15	-0,64	0,25	0,08
	<i>Roseburia</i>	0,023	0,26	0,27	0,12	0,10

Ergebnisse der Mult-OTU-MWAS

Die Ergebnisse der Mult-OTU-Assoziationsanalyse sind in den Manhattan-Plots in Abbildung 2 dargestellt. Es lässt sich erkennen, dass es viele OTUs mit kleinen Effekten gibt, aber wenige OTUs mit großen Effekten. Im Allgemeinen findet man für RFI größere OTU-Effekte als für

die Merkmale FVW, TZ und FA, was angesichts der höheren Microbiability vom RFI erwartet wurde. Einige Ausreißer für die beiden Merkmale RFI und FVW wurden identifiziert und können der Tabelle 4 entnommen werden.

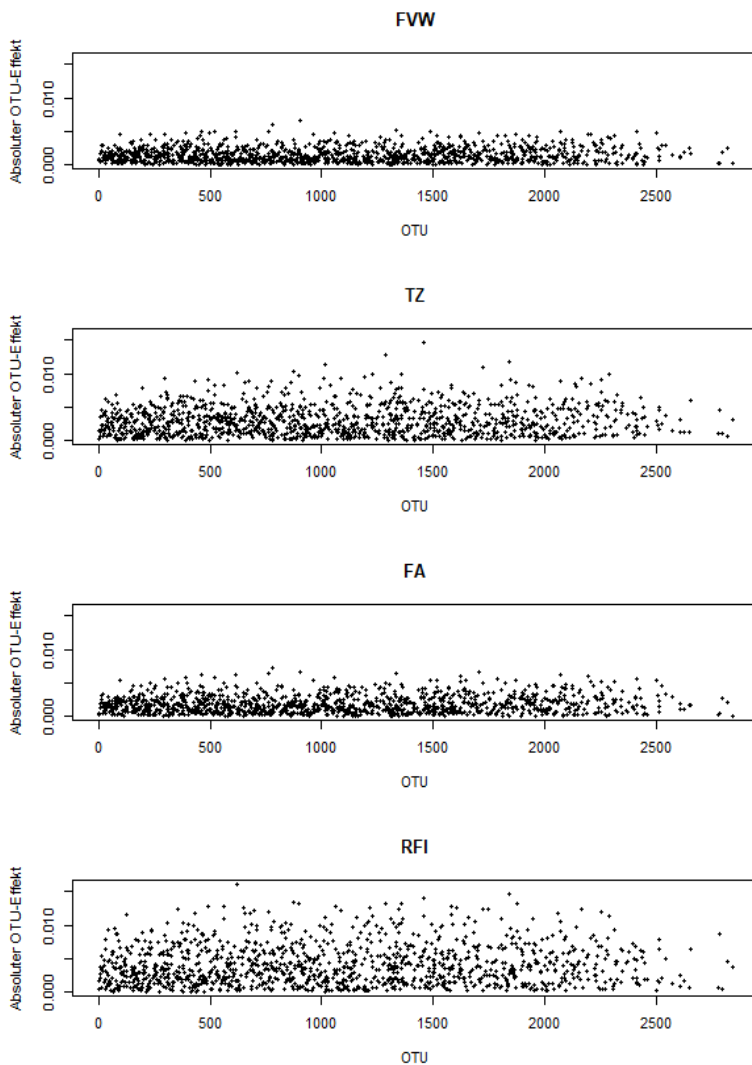


Abbildung 2: Manhattan-Plot der marginalen OTU-Effekten aus der Multi-OTU- MWAS mit Modell 3 von oben nach unten für die Merkmale FWW, TZ, FA und RFI.

Ergebnisse der Unterteilung in high- und low-Tiere

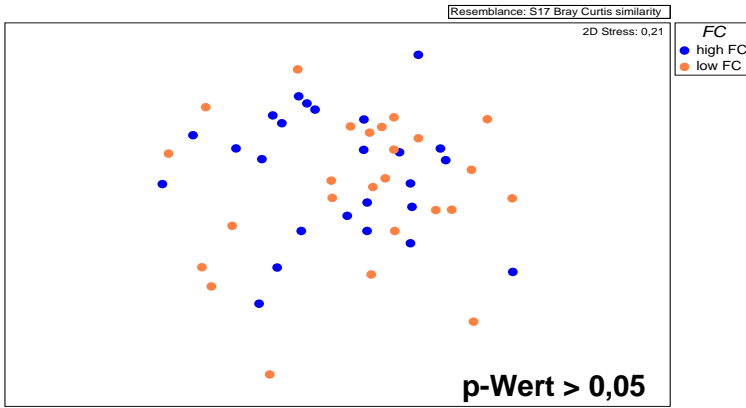


Abbildung 3: Tierindividuelle mikrobielle Zusammensetzung auf OTU-Ebene der 25 besten und schlechtesten Tiere für das Merkmal Futterverwertung

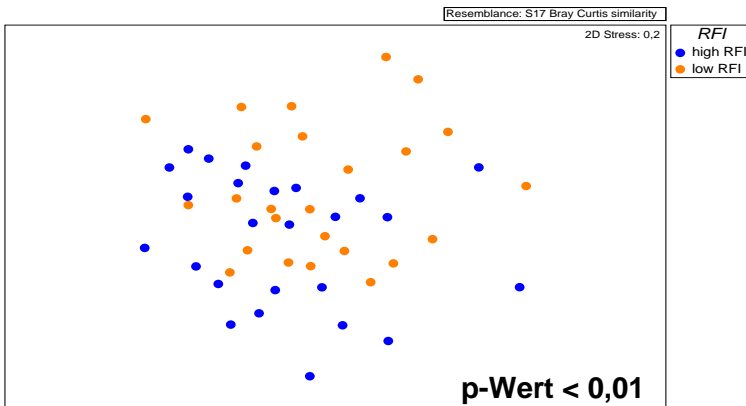


Abbildung 4: Tierindividuelle mikrobielle Zusammensetzung auf OTU-Ebene der 25 besten und schlechtesten Tiere für das Merkmal Residual Feed Intake

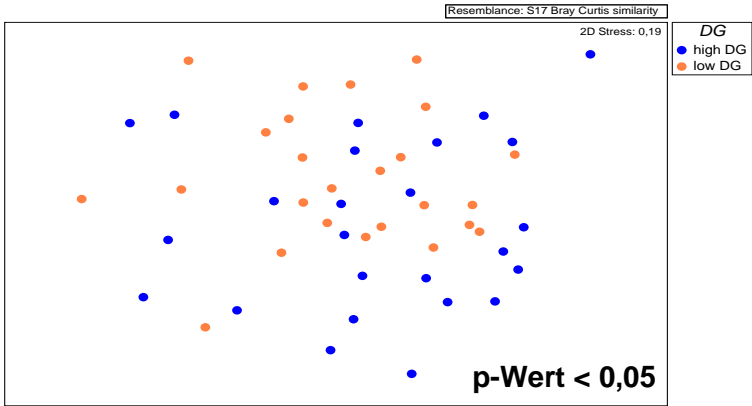


Abbildung 5: Tierindividuelle mikrobielle Zusammensetzung auf OTU-Ebene der 25 besten und schlechtesten Tiere für das Merkmal tägliche Zunahmen

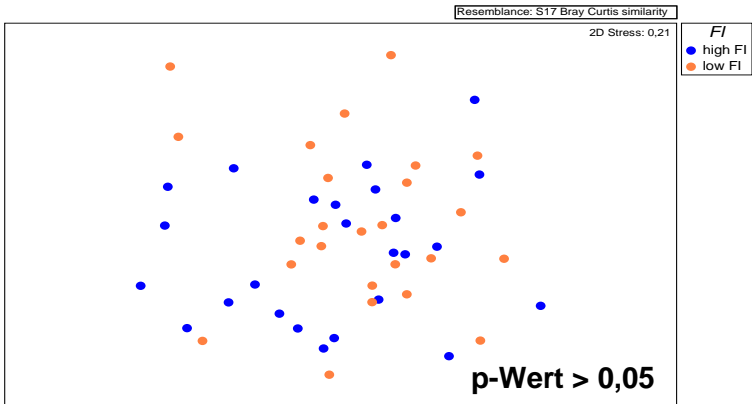


Abbildung 6: Tierindividuelle mikrobielle Zusammensetzung auf OTU-Ebene der 25 besten und schlechtesten Tiere für das Merkmal Futteraufnahme

Für die Abbildungen 3 - 6 wurden für die Merkmale FVW, RFI, TZ und FA jeweils die 25 besten und schlechtesten Tiere für jedes Merkmal mit nur einer Wiederholung jeden Vaters identifiziert. Jeder Punkt steht für die tierindividuelle mikrobielle Zusammensetzung auf OTU-Ebene. Jeweils in blau die Tiere mit der besten Merkmalsausprägung und in orange die mit den schlechtesten Werten. Je näher die Punkte beieinanderliegen, desto ähnlicher sind sich diese Tiere in ihrer Mikrobiota. Für das Merkmal RFI sind die beiden Gruppen signifikant unterschiedlich und für das Merkmal TZ ist ebenfalls ein Trend zu erkennen. Es ist eine Beziehung zwischen der Höhe der Leistung dieser Merkmale und der Mikrobiota der Gruppen erkennbar.

5 DISKUSSION

In dieser Arbeit wurde die mikrobielle Zusammensetzung im Colon von Schweinen genutzt, um deren Effekt auf quantitative Merkmale unter Verwendung von gemischten mikrobiellen bzw. genomischen Modellen zu untersuchen. Diese Arbeit stellt eine Erweiterung der Analyse der bereits veröffentlichten Ergebnisse von Camarinha-Silva et al. (2017) dar. Zudem wurde eine Strategie entwickelt um mikrobielle Daten in quantitative Zuchtprogramme zu integrieren, die quantitativ-genetische Herleitung ist im Detail in Weishaar et al. (2020) nachzulesen.

Einfluss der Darmmikrobiota auf die Leistungsmerkmale

Innerhalb der betrachteten Population konnte trotz gleicher Haltung, Umwelt und Fütterung eine große phänotypische Variation festgestellt werden. Die ähnliche Höhe der berechneten Heritabilitäten (h^2) mit Modell 1 und der Microbiabilities lässt einen Rückschluss darauf zu, dass die Merkmale zu ähnlich hohen Anteilen, sowohl durch die Genetik als auch die mikrobielle Ausstattung im Darm beeinflusst wird (Tabelle 1). Diese Feststellung wird durch die Identifizierung von Phyla und Genera mit signifikanten Effekten auf die Merkmalsausprägung unterstrichen (Tabelle 8-11). Zudem lassen die Ergebnisse der h_k^2 Berechnung darauf schließen, dass der mikrobielle Tiereffekt eines Merkmals durch die Genetik des Wirts beeinflusst wird.

Es zeigte sich, dass die Microbiabilities auf OTU-Ebene für die vier Merkmale RFI, FVW, TZ und FA signifikant sind. Es kann somit von

einem Zusammenhang zwischen der mikrobiellen Zusammensetzung im Darm und der Merkmalsausprägung ausgegangen werden. Bei den Heritabilitäten (h^2) aus Modell 1 wurde für die Merkmale TZ und RFI ein signifikantes Ergebnis berechnet (Tabelle 1). Zudem lässt sich feststellen, dass die Microbiabilities für die Merkmale FVW und FA höher als die Heritabilitäten (h^2) aus Modell 1 sind, somit werden diese Merkmale erheblich durch die Zusammensetzung der Mikrobiota im Darm beeinflusst. Dies lässt Rückschlüsse darauf zu, dass der Einfluss der Mikrobiotazusammensetzung auf die Merkmalsausprägung stärker ist als der Einfluss der Genetik des Wirts. Es kann festgestellt werden, dass das Mikrobiom die Effizienzmerkmale (FA, TZ, FVW und RFI) beeinflusst, aber nicht die Schlachtmerkmale (BFT, IMF). Die Mikrobiota scheint somit einen Einfluss auf die zu Verfügung stehende Energie zu haben, nicht aber wie diese Energie im Tier genutzt wird. Auch die Heritabilitäten (h_k^2), die mit Modell 7 ermittelt wurden, zeigten signifikante Ergebnisse für die Futtermittelverwertung, RFI und die täglichen Zunahmen. Die geschätzten mikrobiellen Tiereffekte aus Modell 7 zeigten eine deutliche genetische Komponente, wie aus Tabelle 1 zu entnehmen ist. Auf Grundlage der berechneten Werte kann davon ausgegangen werden, dass die phänotypische Varianz der untersuchten Leistungsmerkmale durch die Summe aus mikrobieller Varianz, genetischer Varianz und Umweltvarianz beeinflusst wird. Die Ergebnisse dieser Studie decken sich mit anderen Studien, die nachwiesen, dass die bakterielle Zusammensetzung im Darm erheblich ist (Camarinha-Silva et al. 2017; Estellè et al. 2014; Goodrich et al. 2014; Zhao et al. 2013). Es konnte gezeigt werden, dass die effiziente

Bereitstellung von Energie für das Tier reguliert wird durch die Darmmikrobiota. Außerdem konnten signifikante Assoziationen zwischen Effizienzparametern wie täglichen Zunahmen, Futteraufnahme und Futterverwertung und der Mikrobiota identifiziert werden (Kim und Isaacson 2015; Tan et al. 2017; Verschuren et al. 2018; Vigors et al. 2016). Dies liefert Hinweise darauf, dass das Tiergenom die Merkmale ‚direkt‘ als auch ‚indirekt‘ über eine veränderte Mikrobiotazusammensetzung beeinflusst. Eine bessere Verwertung der Futterbestandteile oder physiologische Prozesse könnten ebenso die Variation verursacht haben (Kubasova et al. 2018).

Die Standardfehler der berechneten Microbiabilities und Heritabilitäten sind relativ hoch, was durch den kleinen Datensatz zu erklären ist. Zudem wirkt sich der geringe Stichprobenumfang verringernd auf die Genauigkeit der Schätzung der Zuchtwerte aus. Die Ergebnisse zeigen dennoch einen Einfluss der Mikrobiota auf die untersuchten Merkmale und das Potential des zweistufigen Modells (Modell 7). Außerdem ist unklar, ob die Tiere repräsentativ für die Zuchtpopulation sind. Um die Ergebnisse zu validieren, müsste der Probenumfang erweitert werden und sowohl an Kreuzungstiere als auch an andere Rassen angepasst werden.

Die Genauigkeiten der vorhergesagten Werte mittels M-BLUP und G-BLUP lagen für alle Merkmale in einem Bereich zwischen 0,20-0,41 (Tabelle 3). Die Genauigkeiten der G-BLUP Vorhersage sind ebenfalls hoch, wenn das G-BLUP Modell mit den geschätzten Mikrobiotaeffekten trainiert wird (Modell 7). Dies zeigt, dass die Modellannahmen passend gewählt wurden und die höheren Korrelationen der M-BLUP Vorhersage

im Vergleich mit den G-BLUP Vorhersagen aus Modell 1 sprechen für einen deutlichen Einfluss des Mikrobioms auf die Merkmalsausprägung. Der große Unterschied zwischen den Korrelationen unterstreicht die Notwendigkeit einer sorgfältig ausgewählten Kreuzvalidierungsstrategie. Das Merkmal und die Zusammensetzung der Mikrobiota werden beide durch die Bucht und den Schlachttag beeinflusst. Wenn die Individuen im Validierungssatz miteinander verwandt, alle in derselben Bucht untergebracht oder am selben Tag geschlachtet wurden, kann dies zu einer verzerrten Genauigkeit führen. Somit ist eine genauere Auswahl der Tiere zur Validierungssatz notwendig.

Es ist anzumerken, dass die Züchtung auf den Mikrobiota-Effekt für die gesteigerte Futtereffizienz die Zusammensetzung der Mikrobiota nur für dieses Merkmal optimiert, was möglicherweise antagonistisch zum Zuchtziel der Gesamtzuchtwertmaximierung steht. Es kann daher sinnvoller sein, nicht auf den mikrobiellen Tierereffekt für die Futtereffizienz, sondern auf eine ideale Mikrobiota für den Gesamtzuchtwert zu selektieren. Man kann nicht ausschließen, dass durch die klassische Zucht das Merkmal verbessert und als Nebeneffekt auch das Mikrobiom. Eventuell wäre dadurch keine Selektion auf das Mikrobiom notwendig, da durch Zucht auf ein Merkmal auch das Mikrobiom beeinflusst wird. Ein Mehrnutzen durch die Zucht auf eine ideale mikrobielle Zusammensetzung im Darm müsste erst geprüft werden.

Bei der mikrobiomweiten Assoziationsstudie konnten viele kleine marginale OTU-Effekte auf die Merkmalsausprägung festgestellt werden

(siehe Abbildung 2). Die mikrobielle Architektur der Merkmale weist somit auf eine polymikrobielle Natur hin, da viele OTUs mit kleinen Effekten an der Variation der Merkmalsausprägung beteiligt sind. Dieses Ergebnis könnte aber auch auf das Modell zurückzuführen sein, dass hier Anwendung findet. Das angewandte Modell nimmt normalverteilte OTU-Effekte an, sodass große OTU-Effekte zum Mittelwert hin regressiert werden. Zudem beeinflussen sich die OTUs untereinander. So kommt es durch ein vermehrtes Aufkommen von bestimmten OTUs automatisch zu einer Anreicherung von mit diesem OTU korrelierten OTUs. Bayes'sche Modelle gehen von einer t-Verteilung der SNP-Effekte aus und beispielsweise BayesB gehen davon aus, dass nur ein Teil der SNPs einen Einfluss auf die Varianz eines Merkmals hat (Meuwissen et al. 2001). Durch Anwendung solcher Modelle auf OTU-Ebene, die eine stärker auslaufende Verteilung von OTU-Effekten ermöglichen, könnte dieses Problem überwunden werden und die mikrobielle Architektur besser dargestellt werden.

Durch die Datenfilterung kann ein geringer Effekt auf die Ergebnisse festgestellt werden, es lässt sich eine leichte Verbesserung der Ergebnisse verzeichnen (siehe Tabelle 4 und 5). Man kann davon ausgehen, dass eine Datenfilterung durchaus zielführend ist, da sehr seltene OTUs oder OTUs ohne Variation zwischen den Individuen keinen größeren Effekt auf die Merkmalsausprägung haben und züchterisch nicht relevant sind. Aufgrund der geringen Datengrundlage sollte aber in diesem Fall von einer Filterung abgesehen werden, da es eventuell zur Verzerrung der Ergebnisse kommt.

Ein Problem stellt derzeit die Vergleichbarkeit zwischen Studien dar. Es bestehen Unterschiede in der Methodik wie z.B. das verwendete Protokoll für die DNA-Extraktion der Darmproben, Auswahl der untersuchten 16S-rRNA-Genregion der Bakterien oder die Art der Identifizierung der mikrobiellen Gemeinschaft (Borda-Molina et al. 2020). Die interindividuelle Variation der mikrobiellen Zusammensetzung kann durch Alter, Fütterung, Gesundheit und Haltung stark variieren. Dies führt dazu, dass ein Vergleich zwischen Studien schwierig ist.

Einflussfaktoren auf die Mikrobiota

Durch die steigende Konkurrenz um Ressourcen sollte eine optimale Nutzung dieser im Vordergrund stehen und somit die Effizienzsteigerung der Tiere. Es besteht die Möglichkeit, Schweine zu züchten, die eine hohe Resistenz gegen Darmkrankheiten verursachende Mikroorganismen haben oder durch den mikrobiellen Aufschluss von Futterbestandteilen im Darm eine gesteigerte Effizienz aufweisen. Somit könnten Ressourcen durch ein an die Produktionsbedingungen angepasstes Mikrobiom bestmöglich geschont werden (Estellé 2019). Hierfür ist es unumgänglich die genaue Wirkung der Einflussfaktoren auf die Mikroorganismen im Darm zu kennen. Die Besiedelung von Mikroorganismen im Darm variiert stark zwischen Darmabschnitten, Alter der Tiere, Genetik und aufgrund von Umweltfaktoren. In dieser Arbeit wurden die Tiere unter standardisierten Bedingungen auf einer Versuchsstation aufgezogen und damit die Umwelteffekte minimiert. Es bleibt zu untersuchen, wie diese Effekte genutzt werden können und wie sie unter praxisnahen Bedingungen effizient in

die statistischen Modelle einbezogen werden können. Für die praktische Anwendung im züchterischen Sinne sollten Daten von Tieren erhoben und verglichen werden, die nicht unter den gleichen Umweltbedingungen gehalten wurden. Es muss überprüft werden, wie die Umwelteffekte aus die Mikrobiota wirkt, um dann den mikrobiellen Tiereffekt von Umweltwirkungen voneinander zu trennen.

Zwischen den Geschlechtern lassen sich Unterschiede in der bakteriellen Zusammensetzung im Darm feststellen. Östrogen und Androstenon haben eine regulierende Wirkung auf die Aktivität der Mikrobiota im Darm und führt zu unterschiedlicher Zusammensetzung zwischen den Geschlechtern (Goodrich et al. 2016; Tan et al. 2018; Yurkovetskiy et al. 2013). Androstenon weist einen hemmenden Effekt auf das Mikrobiom auf, daher zeigen Sauen eine höhere Variation des intestinalen Mikrobioms. In einer Studie von He et al. (2019) konnten Unterschiede auf Genera- und OTU-Ebene zwischen Kastraten bzw. Ebern und Sauen festgestellt werden. Einige Phyla und Genera können vermehrt bei einem Geschlecht auftreten, da diese beim Abbau von Hormonen beteiligt sind. Firmicutes, Proteobacteria und Actinobacteria können Sexualhormone abbauen und umwandeln (García-Gómez et al. 2013). Einige Studien fanden Unterschiede zwischen Geschlechtern bei den Genera *Prevotella*, *Veillonellaceae*, *Faecalibacterium*, *Blautia* und *Ruminococcus* (He et al. 2019; Verschuren et al. 2018; Xiao et al. 2016).

Die Rationsgestaltung hat einen starken Einfluss auf die mikrobielle Zusammensetzung im Darm. Verschuren et al. (2020) konnte einen signifi-

kanten Einfluss der Ration auf die mikrobielle Zusammensetzung analysieren. Getreidereiche Fütterung führt zu einem Anstieg von *Prevotella*, *Acetivibrio*, *Oribacterium*, *Paraprevotella*, *Roseburia* und *Succinivibrio* (Mach et al. 2015). Die Häufigkeit von *Bifidobacterium* und *Prevotella* im Kot war bei Schweinen, die mit Roggen bzw. Triticale gefüttert wurden, um das 5-fache bzw. 2,5-fache erhöht. Es konnte eine gesteigerte Abundanz von *Bifidobacterium* und *Prevotella* sowohl in Proben aus der ilealen Digesta als auch in Kot analysiert werden. Dies lässt sich durch die Fähigkeit beider Gattungen erklären Rohprotein abzubauen (Rist et al. 2013; Zhou et al. 2016). Da der Anteil von Rohprotein bei Roggen höher ist als bei Triticale (Rodehutsord et al. 2016), steigt die Häufigkeit dieser Mikroorganismen bei einer entsprechenden Ration. Die von uns untersuchten Schweine bekamen alle dieselbe Futtermischung, allerdings sollte bei weiteren Versuchen der Effekt der Fütterung näher beleuchtet werden, um den Fütterungseffekt vom mikrobiellen Tierereffekt zu differenzieren.

Die Darmgesundheit ist ein wichtiger Faktor für eine hohe Leistung. Eine Steigerung von Bakterien, die mit einer gesteigerten Darmgesundheit assoziiert sind, kann zu einer Verbesserung der Leistungsparameter führen. Das Mikrobiom kann somit als Probiotikum angewendet werden, um Tiere mit einem an die Produktionsbedingungen angepassten Darmmikrobiom zu züchten und die dadurch eine gesteigerte Gesundheit zeigen. Studien zeigten, dass bei Ferkeln die Darmgesundheit durch die Mikrobiota beeinflusst werden kann. Hierdurch kann eine Reduktion von bei Di-

arrhö und dadurch ein reduzierter Antibiotikaeinsatz erzielt werden (Estellé 2019). Ergebnisse zeigten, dass *Faecalibacterium* zu einer Steigerung der täglichen Zunahmen führt. Dieses Bakterium steht im Zusammenhang mit einer gesteigerten Darmgesundheit, wird als Biomarker für Darmgesundheit betrachtet und auch als Probiotikum eingesetzt (Miquel et al. 2013). Zudem konnte gezeigt werden, dass *Streptococcus* eine Reduktion der täglichen Zunahmen führt. Diese Bakterien gelten als pathogene Spezies bei Schweinen und Menschen. Crespo-Piazuelo et al. (2019) konnte zeigen, dass *Streptococci* eine Leistungssenkung hervorrufen kann, aber ebenfalls eine hemmende Wirkung auf die Besiedelung mit anderen pathogenen Mikroorganismen hat. Daher sollte bedacht werden, dass ein gesteigertes Vorkommen sich zwar negativ auf die Leistung eines Tieres auswirkt, aber ein Fehlen dieser Mikroorganismen zu einer Vermehrung anderer pathogener Bakterien führen kann. Durch eine gesteigerte Verwertung der Futtermittel kommt es zu einer erhöhten Darmgesundheit. Viele Bakterien bauen vom Wirt unverwertbare Nahrungsbestandteile ab und produzieren Short-Chain Fatty Acids (SCFAs). Diese dienen als Energiequelle für Darmepithelzellen, senken den pH-Wert und führen dadurch zu einer Steigerung von gesundheitsfördernden Bakterien und zu einer Reduktion von Pathogenen (Duncan et al. 2009; Slavin 2013; Yang et al. 2017).

Die Mikrobiota wird durch die Genetik des Wirts und der Rasse beeinflusst (Xiao et al. 2016). Es sollte somit geprüft werden welchen Einfluss die Rasse auf die mikrobielle Zusammensetzung im Darm hat. Es müsste für reinrassige Tiere als auch für Kreuzungstiere die Mikrobiota erfasst

werden und der Effekt auf die Leistungsmerkmale identifiziert werden, um eine aussagekräftige Selektion auf das Mikrobiom zu ermöglichen.

Der Buchteffekt floss als zufälliger Effekt in die Modelle ein. Es wurden signifikante Effekte der Bucht auf die mikrobielle Zusammensetzung im Darm festgestellt. Verwandte Tiere in derselben Haltungsumgebung sind sich ähnlicher als Unverwandte. Tiere die in derselben Bucht gehalten wurden, zeigten Ähnlichkeiten in der Zusammensetzung der Mikrobiota (Ley et al. 2005; Yang et al. 2017). Es sollte somit beachtet werden, in welcher Haltungsumwelt die Schweine gehalten werden und wie sich diese auf das Metagenom ausgewirkt haben, um somit den Buchteneffekt vom mikrobiellen Tierereffekt trennen zu können.

Ein Punkt der kritisch hinterfragt werden sollte ist die Erfassung des Mikrobioms. Da das Mikrobiom nicht statisch ist, sollten Entnahmezeitpunkt und -ort entsprechend gewählt werden, dass diese repräsentativ für die Mikroorganismen im Darm sind, die einen Effekt auf ein Merkmal haben und züchterisch bearbeitet werden sollen. Des Weiteren variiert es im Laufe des Lebens und die über Darmabschnitte hinweg, sodass weitere Studien zur Validierung folgen müssen. Die Entnahme der Darmproben ist oftmals mit einem hohen Aufwand beim toten Tier verbunden. Da die Proben post mortem genommen werden, ist keine weitere Nutzung der Individuen mehr möglich. Validierung mit Kotproben am juvenilen Tier wäre von Vorteil, um eine genau Vorhersage der späteren Mikrobiota vorzunehmen zu können und eine frühe Selektion zu ermöglichen.

Zusammenhänge zwischen der mikrobiellen Besiedelung im Darm auf Leistungsparameter

Es gibt Anzeichen darauf, dass Schweine mit einer besseren Effizienz durch die mikrobielle Zusammensetzung Protein und ebenfalls Polysaccharid aus dem Futter besser verwerten können und dadurch eine Steigerung der Futtermittelverwertung oder RFI erzielt wird. Zudem kommt es durch die verbesserte Verwertung zu einer erhöhten Darmgesundheit (Yang et al. 2017). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Quan et al. (2018). Die Autoren untersuchten die Zusammensetzung in verschiedenen Darmabschnitten und den Unterschied zwischen high und low FFW-Subpopulationen innerhalb einer DLY-Kreuzung (Duroc*(Landrace*Yorkshire)). Der Unterschied der Effizienz ist durch eine veränderte Verwertung des im Futter enthaltenen Proteins und Polysacchariden und damit einer veränderten SCFAs- und Indolproduktion zu begründen. Dies führt zu einer Steigerung der Futtereffizienz und einer verbesserten Darmgesundheit durch einen Effekt auf die Barrierefunktion des Darmepithels und einen geringen Anteil an Nährstoffen im hinteren Darmabschnitt, der zur Besiedlung von Pathogenen führen kann. McCormack et al. (2017) hat festgestellt, dass Tiere mit einem niedrigen RFI (effizientere Tiere) eine größere Fülle von verschiedenen Spezies und Unterschiede in der Häufigkeit der Firmicutes in Darm aufzeigten. Zudem konnte bei diesen Tieren ein Zusammenhang zwischen mikrobieller Zusammensetzung, Darmgesundheit und Fettgehalte im Tier ermittelt werden. Die von uns untersuchten Tiere, die in high- und low-Merkmalgruppen unterteilt worden sind, zeigen teilweise signifikante Unterschiede in

der mikrobiellen Besiedelung im Darm (Abbildung 3-6). Dabei sind sich Individuen derselben Gruppe ähnlicher und signifikant von der zweiten Gruppe verschieden. Dies zeigt einen Zusammenhang zwischen den Bakterien, die sich im Darm befinden und der Merkmalsausprägung.

Mikroorganismen des Phylum Firmicutes sind an der Umwandlung von Kohlenhydraten zu Milchsäure oder Essigsäure beteiligt (Nicholson et al. 2012). In der Humanmedizin und in einigen Studien beim Schwein konnte eine Assoziation zu Übergewicht und Körpergewicht festgestellt werden (Drissi et al. 2014; Million et al. 2013). Ein erhöhtes Aufkommen von Firmicutes ist positiv korreliert mit Körpergewicht (Pedersen et al. 2013) und ein Anstieg von Firmicutes um 20 % führt zu einer Steigerung der Energieausbeute um 150 kcal (Jumpertz et al. 2011). *Megasphaera* und *Blautia*, die zur Phyla Firmicutes gehören, zeigten einen steigenden Effekt auf die Merkmalsausprägung von TZ und RFI (Tabelle 9). Sie sind hauptsächlich für die effiziente Verdauung von Kohlenhydraten verantwortlich. Die Mikroben treten vermehrt nach dem Absetzen durch die Futterumstellung auf pflanzlichen Kohlenhydraten auf (Wang et al. 2019). Eine gesteigerte Kohlenhydratverdauung führt zu einer Steigerung der Energie, die dem Tier zur Verfügung steht und zu einer Verbesserung der Leistungsparameter. Auch eine Studie von Wang et al. (2019) stellte einen steigenden Effekt auf die Effizienzmerkmale durch die Genera *Megasphaera* und *Blautia* fest. Für die Merkmale RFI und TZ konnte ein signifikanter Effekt für den Genus *Roseburia* festgestellt werden (Tabelle 9-11). *Roseburia* ist ein wichtiger Produzent von Butyrat, dies stellt die wichtigste Energiequelle für Kolonozyten (Epithelzellen des Colons) dar

(Flint et al. 2012). Butyrat stimuliert somit das Wachstum von Epithelzellen (Roediger 2018) und die Schleimproduktion (Tsukahara et al. 2006). Daher kann von einem gesundheitsfördernden Effekt ausgegangen werden (Kaewtapee et al. 2017).

Viele Bakterien des Phylums Protoeobacteria werden zu den pathogenen Mikroorganismen gezählt. Oft werden diese mit einer reduzierten Leistung in Verbindung gebracht (Oh et al. 2020). Auch in den von uns dargestellten Ergebnissen ist ein Absenken beim Leistungsmerkmal TZ zu erkennen (Tabelle 8). Ein Phylum, das für alle betrachteten Merkmale assoziiert ist, ist Planctomycetes (Tabelle 7 und 8). Hu et al. (2019) stellte durch eines vermehrten Aufkommens von Planctomycetes einen steigenden Effekt auf die Leistungsmerkmale fest, welcher durch eine gesteigerte Darmgesundheit zurückzuführen ist. Ebenso konnte in dieser Arbeit ein merkmalssteigernder Effekt für die Merkmale FA und FVW festgestellt werden. Allerdings weist Planctomycetes bei den von uns generierten Ergebnissen eine Leistungsreduktion für RFI und TZ auf. Einen signifikanten Effekt auf die Merkmale FVW und FA wurde für den Phylum Synergistetes analysiert (Tabelle 7). Dieses Phylum tritt vermehrt bei Darmerkrankungen wie Diarrhoe auf (Magalhaes et al. 2007). Durch eine reduzierte Abundanz von Synergistetes kann eine steigernder Effekt auf die Effizienz von Sauen und Ferkeln festgestellt werden (Chen et al. 2019). Ein leistungssenkender Effekt auf die Merkmalsausprägung konnte für Campylobacter und Gammaproteobacteria festgestellt werden (Tabelle 9-11). Beide sind pathogene Mikroorganismen und gehören zu den wichtigsten Zoonosen weltweit (EFSA 2015). Sie sind beispielsweise

Hauptverursacher von Enteritis, chronische Darmentzündung und Durchfall (Berman 2012; Clark et al. 2016; Spiller 2007).

Prevotella ist das am häufigsten vorkommenden Bakterium in Schweinekot und gehört zu dem Phylum der Bacteroidetes und ist für seine proteolytischen und saccharolytischen Aktivitäten bekannt (Lamendella et al. 2011; Pajarillo et al. 2015a; Purushe et al. 2010). Der Genus besitzt die Fähigkeit Mucin und pflanzliche Kohlenhydrate abzubauen (Ivarsson et al. 2014; Lamendella et al. 2011; Pajarillo et al. 2015b) und kann die abgebauten Polysaccharide zur Bildung von SCFA nutzen (Heinritz et al. 2016; Metzler-Zebeli et al. 2017). Die hier präsentierten Ergebnisse der MWAS weisen auf einen signifikanten Effekt des Genus auf die Merkmale TZ und RFI hin (Tabelle 9 und 10). Mach et al. (2015) stellte fest, dass Schweine mit einem erhöhten Vorkommen von *Prevotella* eine bessere Wachstumsleistung nach der Absetzphase zeigen, was die von uns gezeigten Resultate untermauert. In dieser Studie konnte ebenfalls ein positiver Effekt der relativen Häufigkeit des Genus zu den Leistungsmerkmalen festgestellt werden. Zudem konnten weitere Studien eine erhöhtes Vorkommen von *Prevotella* auf ein höheres Körpergewicht zurückführen (Oh et al. 2020; Ramayo-Caldas et al. 2016), was einen Assoziation zwischen Leistungsmerkmalen und diesem Genus untermauert. Die relative Häufigkeit von *Prevotella* nimmt mit dem Alter eines Schweines zu (Lu et al. 2018).

Mittelfristig denkbare Züchtungsstrategie

Grundvoraussetzung für die Nutzung von Merkmalen unter Berücksichtigung von mikrobiellen Informationen für ein Zuchtprogramm ist, dass das Merkmal sowohl erblich ist, also auch durch die Mikrobiota im Darm beeinflusst wird. Aufgrund der Signifikanzen der Heritabilitäten und der Microbiabilities wäre es durchaus möglich das Mikrobiom oder Hologenom züchterisch zu nutzen. Es wäre ein Selektionserfolg auf die Effizienzmerkmale zu erwarten. Die hohen Microbiabilities und Heritabilitäten des Hologenoms (h_k^2) und die niedrigeren klassischen Heritabilitäten (h^2) lassen darauf schließen, dass ein großer Effekt auf die Leistungsmerkmale auf die Darmmikrobiota zurückzuführen ist. Es sollte bedacht werden, dass es sich hierbei um schwer erfassbare Leistungsmerkmale handelt, die eine Standardisierung und Validierung der Probennahme unerlässlich machen, wodurch wiederum eine Nutzung aus züchterischer Sicht erschwert sein kann. Zudem wird das Darmmikrobiom von vielen Umwelteinflüssen beeinflusst, was für die Verwendung hinderlich sein kann. Daher muss vor der Nutzung des Hologenoms festgestellt werden, welche Kombination von Wirt und Mikrobiom ideal ist um die Leistung zu den gegebenen Bedingungen zu optimieren.

Die Darmmikrobiota könnte zur Schätzung von schwer erfassbaren Leistungsmerkmalen herangezogen werden oder als erklärende Variable in die bestehenden Modelle der Zuchtwertschätzung aufgenommen werden, um eine Steigerung der Genauigkeiten zu realisieren. In der Abbildung 3 sieht man eine Darstellung einer möglichen praktischen Anwendung der erlangten Erkenntnisse. Die Individuen in der Referenzpopulation sind

genotypisiert, sowie Merkmal erfasst und zusätzlich ist die mikrobielle Zusammensetzung charakterisiert. Von diesen Tieren wird zum einen, wie in der klassischen Zuchtwertschätzung bekannt, eine Schätzung der Markereffekte für den Phänotyp vorgenommen. Mit den Mikrobiotadaten würde zuerst eine Schätzung der OTU-Effekt und der mikrobiellen Tiereffekte, die man mit M-BLUP als Linearkombination der OTU-Häufigkeiten erhält, ermittelt werden. Dann wird eine Schätzung der Markereffekte für den mikrobiellen Tiereffekt durchgeführt. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse können dann an potenzielle Selektionskandidaten zur Schätzung von genomischen Zuchtwerten angewendet werden. Man erhält zum einen den klassischen Zuchtwert für die Merkmalsausprägung und zum anderen den neuen mikrobiellen Zuchtwert für die betrachtete Merkmalsausprägung. Mit Hilfe der beiden Zuchtwerte würde man dann die Tiere auswählen, die zur Erzeugung der nächsten Generation genutzt werden sollen. Somit wäre es möglich Tiere zu selektieren, die ein optimiertes Mikrobiom aufweisen und eine damit einhergehende gesteigerte z.B. Futtermittelverwertung zeigen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit Akquisitionseffekte nutzt und nicht zu sehr auf einer Umverteilung der Energie beruht. Die quantitativ-genetische Herleitung bei einem hologenomischen Züchtungsschema wurde in der Arbeit von Weishaar et al. (2020) dargestellt und kann in dieser entnommen werden.

Weitere Forschungsarbeit ist notwendig, um die Stabilität der mikrobiellen Zusammensetzung im hinteren Verdauungstrakt zu bestimmen. Die Mikrobiota ist stark vom Alter und Darmabschnitt der Probennahme ab-

hängig und eine Validierung ist daher unabdingbar. Damit in einer Routineanwendung die Zusammensetzung in den Kotproben bestimmt werden kann und mit anderen Proben vergleichbar ist (Kim und Isaacson 2015; Mach et al. 2015; Thompson et al. 2008). Ferner ist eine größere Tieranzahl zur Validierung der Ergebnisse und zur Schätzung der genetischen Korrelation zwischen Zielmerkmal und mikrobiell geschätztem Hilfsmerkmal notwendig. Da ein starker Einfluss der Umwelt auf den Holobionten besteht, muss die Frage geklärt werden welcher Holobiont unter welchen Produktionsbedingungen die beste Leistung bringt um die Zucht optimal daran anzupassen (Estellé 2019).

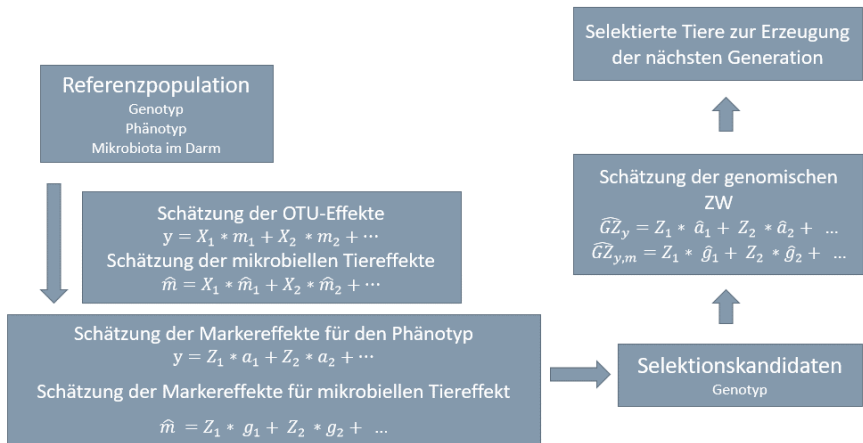


Abbildung 7: Darstellung der mittelfristig vorstellbaren Züchtungsstrategie

Eine repräsentative Feststellung der tierindividuellen Besiedelung im Darm ist zwingend erforderlich, um die OTU-Effekte auf das quantitative Merkmal abzuschätzen, wie es im ersten Schritt der vorgeschlagenen Strategie erfolgt. Eine kritische Frage ist, wie groß die Referenzpopulation sein muss, um zuverlässige OTU-Effekte abschätzen zu können. Es kann davon ausgegangen werden, dass für eine gegebene Größe die OTU-Effekte mit einer höheren Genauigkeit als SNP-Effekte schätzbar ist, da die Anzahl der zu schätzenden OTU-Effekte kleiner ist. Für genomische Vorhersagen stehen deterministische Gleichungen zur Verfügung, um die Genauigkeit von Schätzungen vorherzusagen (Daetwyler et al. 2008; Goddard 2009). Diese müssen für mikrobielle Vorhersagen erweitert werden, um die Größe einer Referenzpopulation zu beurteilen, die benötigt wird, um zuverlässige mikrobielle Tiereffekte zu schätzen.

**GENOMISCHE ANALYSEN VON
STICKSTOFFNUTZUNGSEFFIZIENZMERKMALEN BEI
SCHWEIN**

1 EINLEITUNG

Durch die zunehmende Industrialisierung und hiermit verbunden einer gesteigerten Anzahl an Tieren in den Beständen und durch die Spezialisierung von Betrieben, kommt es zunehmend zu einer Entkopplung vom Pflanzenbau. Dadurch bedingt ist eine Konzentrierung von Tierhaltungsbetrieben festzustellen. In diesen Hotspotregionen lässt sich ein Nährstoffüberschuss durch das Überangebot von tierischen Fäkalien feststellen. Der Stickstoff aus den Ausscheidungen kann durch die Lagerung und Ausbringung zu Ammoniak (NH_3), Ammonium, Stickstoffoxiden und Lachgas umgebaut werden und in die Atmosphäre gelangen. Diese Gase können bei Menschen und Tier durch Einatmung zu gesundheitlichen Einschränkungen führen. Zudem gehört NH_3 zu den hoch reaktiven Stoffen und hat einen starken Umwelteffekt. Wenn der Stickstoff in die Grund- und Oberflächengewässer gelangt, kann er als umweltschädliches Nitrat zu Eutrophierung und Versauerung der Gewässer und Ökosystemen beitragen. Hieraus entstehen erhebliche Schäden der Biodiversität, wodurch die Zusammensetzung und Vielfalt der Tier- und Pflanzenwelt stark beeinflusst wird. Da etwa 95 % der Ammoniakemission 2018 durch die Landwirtschaft verursacht wurden, liegt großes Verbesserungspotential in der landwirtschaftlichen Produktion (UBA 2019). Deutschland hat sich im Rahmen der Richtlinie über die Reduktion der nationalen Emissionen bestimmter Luftschadstoffe (NEC-Richtlinie (EU) 2016/2284) dazu verpflichtet die Ammoniakemissionen von 2005 bis zum Jahre 2030 um 29 % zu senken. Bei den Minderungsstrategien der Bundesregierung ist auch die Tierzucht involviert. Durch eine gesteigerte Leistung der

Tiere kann dieselbe Menge eines Produkts schneller oder mit einer geringeren Tieranzahl generiert werden. Dies führt zu einer Reduktion der tierbezogenen Emission pro Produktionseinheit. Zudem wird die Zucht dazu angehalten das Zuchtziel hin zu einer gesteigerten Fruchtbarkeit und Gesundheit zu bearbeiten um somit zu einem nachhaltigen Produktionssystem beizutragen (Sorg et al. 2021; UBA 2019). Aufgrund dieser Tatsachen und der Forderung an die Tierzucht, einen Beitrag für die Reduktion der Stickstoffausscheidung zu leisten, stellt sich die Frage der Ursache tierindividueller Variation der Stickstoffausscheidung und dem Minderungspotential aus züchterischer Sicht.

Stickstoff (N) ist das Hauptabbauprodukt von Proteinen und wird beim Tier über den Kot und den Harn ausgeschieden. Dabei handelt sich bei der N-Ausscheidung im Kot hauptsächlich um unverdautes Protein aus dem Futter, Bakterienprotein und endogene Proteine. Der Großteil des N wird über die Leber zu Harnstoff umgebaut und über die Nieren mit dem Harn ausgeschieden. Eine Möglichkeit der Reduktion der negativen Wirkungen in der Tierhaltung stellt die effizientere Nutzung des Proteins bzw. des Stickstoffs dar. Eine Erhöhung der Protein- oder Stickstoffnutzungseffizienz, die über die gängigen Fütterungsmöglichkeiten hinausgeht, stellt ein wichtiges Forschungsziel der Nutztierwissenschaften dar. Eine denkbare Erfassungsmöglichkeit ist der Blood Urea Nitrogen (BUN). Da das Hauptabbauprodukt von Proteinen Harnstoff ist, kann durch eine Messung des Blutharnstoffgehaltes im Tier Rückschlüsse auf die Nutzungseffizienz von Stickstoff bzw. Protein gezogen werden.

Die heutige Landwirtschaft steht somit vor der Herausforderung der Ernährungssicherung unter Berücksichtigung einer klimafreundlichen Produktion. Sie steht in der Verantwortung der Produktion von hochwertigen Lebensmitteln, da vor allem tierische Proteinquellen, aus ernährungsphysiologischer Sicht einen wichtigen Bestandteil zur gesunden und ausgewogenen Ernährung für die Menschheit darstellen (UBA, 2018). Auch die Tierzucht hat die Aufgabe die definierten Selektionsziele auf die heutigen Anforderungen der Tierhaltung anzupassen. Die Nutztiere sollten möglichst effizient, verfügbaren Ressourcen nutzen, um für den Menschen nicht oder bedingt nutzbare Biomassen in hochwertige Lebensmittel umzuwandeln. Ziel ist es dabei die Nahrungsmittelkonkurrenz zwischen dem Menschen und Nutztieren zu minimieren. Gleichzeitig sollte die Reduktion der negativen Umweltfolgen im Vordergrund stehen. Eine Möglichkeit stellt die Zucht von Schweinen mit einer gesteigerten Proteinnutzungseffizienz dar. Nutztiere mit einer gesteigerten Proteineffizienz haben die Eigenschaft die Proteinquellen im Futter möglichst verlustarm zu absorbieren und dadurch die Mehrenergie in die Leistung zu stecken bzw. weniger Ressourcen zu verbrauchen. Dies kann zu einer reduzierten Ausscheidung von Stickstoff führen und dadurch zu einer gesenkten Umweltbelastung. Dies erfordert eine Schätzung genetischen Parameter, wie Heritabilität und genetische Korrelationen mit anderen Merkmalen. Hierfür werden Information von einer großen Anzahl von Schweinen benötigt und ist daher mit der Nutzung der gängigen Verfahren, wie Bilanzversuchen, kaum realisierbar. Es ist sinnvoll nach einem einfach zu erfassenden Hilfsmerkmal zu forschen, dass in hoher Korrelation mit dem

zu untersuchenden Merkmal steht. Ein mögliches Hilfsmerkmal zur Erfassung der Stickstoffnutzungseffizienz stellt der BUN dar.

Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob tierindividuelle Variationen in der Stickstoffnutzungseffizienz auf genetische Faktoren zurückzuführen sind. Zudem soll geprüft werden, ob sich der BUN als leichter zu erfassendes Hilfsmerkmal für die Stickstoffnutzungseffizienz eignet. Zur Analyse dieser Merkmale wurden genomweite Assoziationsstudien durchgeführt, um einen Einblick in die genetische Architektur der Merkmale zu erhalten. Zusätzlich sollte die Stickstoffnutzungseffizienz und der BUN auf phänotypische und genetische Korrelationen zwischen klassische Effizienzmerkmale untersucht werden, um mögliche züchterische Konflikte auszuschließen. Basierende auf den Ergebnissen der genetischen Analysen sollte die Implementierung der Stickstoffnutzungseffizienz bzw. der BUN als zukünftiges Zuchtziel geprüft werden.

2 LITERATUR

2.1 Ernährungsphysiologische Grundlagen der Proteinnutzungseffizienz

Proteine sind aus Aminosäuren (AS) aufgebaut und durch Peptidbindungen verknüpft. Sie sind der Hauptnährstoff, neben Kohlenhydraten und Fetten, und einer der wichtigsten Energielieferanten. Das Futterprotein wird durch Peptidasen zu kurzkettigen Peptiden und AS gespalten. Die erste Denaturierung des Futtereweißes findet im Magen statt. Das aufgenommene Futterprotein wird durch Pepsin zu Peptiden gespalten. Endopeptidasen der Bauchspeicheldrüse führen zu einem weiteren Aufschluss im Dünndarm. Durch spezielle Transporter werden die Abbauprodukte des Proteins in die Dünndarmzelle absorbiert. Viele AS können Tiere selber synthetisieren. Essenzielle Aminosäuren wie beispielsweise Lysin, Methionin, Tryptophan und Threonin können allerdings vom Tier selbst nicht gebildet werden und müssen daher durch die Nahrung aufgenommen werden. Grundsätzlich haben Nutztiere keinen Proteinbedarf, sondern einen Bedarf an deren Grundbausteinen, den AS. Vor allem die essenziellen AS spielen eine wichtige Rolle bei der bedarfsgerechten Fütterung von Nutztieren, um das volle Leistungspotential zu nutzen. Trotz dieser trivialen Zusammenhänge ist der Bedarf eines Tieres an den einzelnen AS nicht vollständig geklärt und die Verdaulichkeit und intermediäre Verfügbarkeit kann stark schwanken und macht eine bedarfsangepasste Fütterung schwierig. Weicht das Aminosäurebedarfsmuster vom für das Tier benötigten Ideal ab, egal ob dies im Mangel oder Überschuss

ist, führt dies zu einer Reduktion der Aminosäure- bzw. Proteinnutzungseffizienz. Wenn eine AS im Mangel ist, wird der Anteil der restlichen resorbierten AS ausgeschieden. Ebenso verhält es sich bei einem Überschuss. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei einer an den Proteinbedarf angepassten Fütterung die Verwertung des zugeführten Proteins am höchsten ist. Daher ist es zielführend zur Realisierung einer hohen Proteinnutzungseffizienz eine bedarfsgerechte Rationsgestaltung oder eine Zuführung der limitierenden AS in synthetischer Form durchzuführen (Jeroch et al. 2020).

Da AS stickstoffhaltige Verbindungen sind, wird beim Abbau die Aminogruppe (-NH₂) abgespalten und zu toxischem Ammoniak umgewandelt. Der durch den Abbau entstandene Stickstoff wird in der Leber zu Harnstoff (Urea) umgewandelt und im Anschluss über die Nieren ausgeschieden. Anhand der Harnstoffkonzentration im Blut und Harn kann somit die Stickstoffnutzungseffizienz im Tier festgestellt werden. Je mehr Protein im Tier umgesetzt wird, desto höher fällt die Harnstoffausscheidung des Tieres aus. Daher kann die Stickstoff- bzw. Proteinnutzungseffizienz mit dem BUN über das Blut oder den Harnstoffgehalt im Urin festgestellt werden (Eggum 1970; Jeroch et al. 2020; Kohn et al. 2005).

Als Proteinansatz versteht man die Differenz zwischen Proteinaufbau und -abbau. Die Proteineffizienz ist definiert als das Verhältnis von Proteinansatz zur gesamten Proteinaufnahme durch das Futter. Saggau et al. (2000) konnte in einer Studie feststellen, dass nur ein Drittel des aufge-

nommenen Proteins angesetzt wurde. Da man Stickstoff mit 6,25 multiplizieren kann, um auf dem Proteingehalt zu kommen, können Stickstoff- und Proteinnutzungseffizienz als Synonyme erachtet werden.

2.2 Einflussfaktoren auf Kennzahlen der Proteinnutzungseffizienz

Fütterung

Die Stickstoffnutzungseffizienz ist ein Merkmal, dass durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst wird. Einen sehr großen Effekt hat dabei die Fütterung. Zur guten fachlichen Praxis gehört in der Schweinefütterung eine an die Leistungsanforderungen angepasste Rationsgestaltung. Hierbei soll der Proteinbedarf an die bedarfsgerechte Zufuhr an praecaecal verdaulichen Aminosäure im Verlaufe der Mast angepasst werden. Dies bedeutet eine Absenkung des Proteingehalts im Laufe der Mast. Wenn dies nicht der Fall ist, kommt es zu einer Überversorgung der Aminosäuren und diese werden dann mit dem endogenen Kot und Harn ausgeschieden. Gegenüber der Universalmast kann durch eine Phasenfütterung die N-Ausscheidung um 15 % gesenkt werden (Jeroch et al. 2020). Daher wird in der Praxis eine Phasenfütterung angewendet, um die Futterinhaltsstoffe an den Bedarf der unterschiedlichen Mastabschnitte anzupassen. Bei einer Phasenfütterung in Kombination mit einer Zuführung der erstlimitierenden AS kann sogar die N-Ausscheidung im Vergleich zur Universalmast um ein Drittel reduziert werden (Jeroch et al. 2020).

Neben der Phasenfütterung kann auch eine Reduktion des Proteingehalts im Futter zielführend sein. Eine N-reduzierte Fütterung kann diverse Vorteile bringen. Durch die reduzierte Harnstoffbildung ist die Stoffwechselbelastung für das Tier geringer und Energie kann eingespart werden. Eine Reduktion des Rohproteingehalts im Futter führt zu einer Absenkung der Stickstoffausscheidung (Toledo et al. 2014). Allerdings muss eventuell ein Mangel einer AS mit einer Zulage freier AS ausgeglichen werden. Diese sind teilweise sehr teuer im Vergleich mit einer Fütterung von Sojaprotein und die Akzeptanz nicht immer gegeben. Ruiz-Ascacibar et al. (2017) konnte zeigen, dass 30 % der Tiere bei rohproteinarmer Fütterung eine vergleichbare Leistung wie die Tiere mit Standardfütterung haben. Diese hohe tierindividuelle Variation wird durch Unterschiede in dem genetischen Potenzial der Verwertung des Futterproteins oder im Bedarf der essentiellen AS zurückgeführt. Durch eine Reduktion des Rohproteingehalts ist es möglich, die N-Verluste zu senken, ohne dabei Effekte auf das Wachstum festzustellen (Kerr et al. 2003; Toledo et al. 2014).

Die Proteinaufnahme und die Proteinqualität stellen wichtige Einflussfaktoren auf den BUN dar. Nach der Futteraufnahme steigt der Harnstoffgehalt im Blut an, da das Futterprotein verdaut wird. Wie stark dieser Anstieg ist, variiert aufgrund der Höhe des Proteingehaltes in der Ration sowie der Qualität des Futterproteins (Eggum 1970). Der BUN kann als Maß dienen um bei Schweinen Rückschlüsse auf die effiziente N-Verwertung des Futterproteins zu ziehen (Abeni et al. 2018). Bekommen Schweine eine Ration mit reduzierten Proteingehalt fällt der BUN im

Vergleich zu Tieren mit einem hohen Gehalt von Futterprotein in der Ration niedriger aus (Brestenský et al. 2018; Madeira et al. 2016; Toledo et al. 2014; Whang et al. 2003). Die Qualität des verfütterten Proteins hat einen Einfluss auf die Harnstoffkonzentration im Blut. Besteht die Ration aus einem hohen Anteil für das Tier unverdaulichem Protein, kann dieses nicht verwertet werden und wird zu einem großen Teil ausgeschieden. Bei Rationen mit gleichem Energie- und Proteingehalt führt eine Verfütterung einer Ration mit schlechter Proteinverdaulichkeit zu einem signifikant höherem BUN (Brown und Cline 1974; Eggum 1970). Berschauer (1977) kam zu dem Ergebnis, dass eine schlechte Proteinqualität zu einer verzögerten Steigerung des BUNs und einem schnelleren Abfall führt. Bei einem Fütterungsversuch mit unterschiedlich hohen Lysingehalten konnte Coma et al. (1995a) zeigen, dass mit steigender Lysinkonzentration im Futter der BUN sinkt. Anhand des BUNs war es möglich den idealen Lysingehalt in der Ration zu identifizieren und die N-Verwertung zu optimieren. Der Harnstoffgehalt im Blutplasma stellt somit einen Indikator für den Proteinmetabolismus im Tier, die Qualität des Proteins und der im Futter enthaltenen AS dar.

Genetik

Aufgrund der großen phänotypischen Variationen der Stickstoffnutzungseffizienz zwischen Individuen und der ökonomischen und ökologischen Relevanz ist das Merkmal züchterisch von großem Interesse. Teilweise scheinen die erhobenen Unterschiede der Stickstoffnutzungseffizi-

enz in Studien methodisch bedingt. Da aber große phänotypische Variation bei Tieren innerhalb eines Versuchs und zwischen verschiedenen Populationen festgestellt werden können, liegt die Hypothese nahe, dass es einen genetischen Effekt gibt. Innerhalb von Populationen kann eine starke Differenz zwischen Individuen bei der Stickstoffnutzungseffizienz und BUN festgestellt werden (Coma et al. 1995b). Nach Brickhardt (2004) ist zwischen Rassen ein signifikanter Unterschied beim Blutharnstoffgehalt festzustellen. So haben beispielsweise Piétrains signifikant höhere Harnstoffgehalte im Blut im Vergleich zu Mutterrassen wie Deutsche Landrasse-Schweine oder Edelschweine (Kixmüller 2004, Seutter 1995). Fleischreiche Rassen haben eine höhere Somatotropinkonzentrationen im Blutplasma und durch die anabole Wirkung von Somatotropin einen gesteigerten Proteinstoffwechsel (Wiesemüller und Bolduan 1993). Allerdings ist die Ausprägung dieser Variation nicht zwischen allen Rassen gleichermaßen gegeben (Lengerken et al. 1994). Taylor et al. (2015) konnte zeigen, dass bei Fütterung von Rationen mit einem Lysinmangel Unterschiede im Wachstum zwischen verschiedenen Rassen festzustellen sind, welche auf eine effizientere Verwertung der AS zurückzuführen sind. Bei Schweinen der Landrasse konnte ein signifikant höherer Proteinansatz als iberische Schweine nachgewiesen werden. Da aber der Protein Turnover bei beiden Rassen gleich ist, erklärt sich der höhere Proteinansatz durch eine höhere Proteinsynthese (Rivera-Ferre et al. 2006). Der BUN weist Korrelationen zu Leistungsmerkmalen auf so konnten vergangene Arbeiten konnten einen Zusammenhang zwischen dem BUN und der Futtermittelverwertung zeigen (Whang und Easter 2000; Whang et al.

2003; Zhang und Kim 2014). Außerdem kennzeichnen sich Tiere mit einem mageren Wachstum durch eine hohe Stickstoffnutzungseffizienz und haben einen niedrigeren BUN (Taylor et al. 2015). Whang und Easter (2000) beschrieben, dass die Futtereffizienzmerkmale und der Fettgehalt im Tier korreliert sind mit dem BUN. Es zeigt sich, dass vor allem Rassen, die sich durch eine geringe Verfettung kennzeichnen, eine gesteigerte Verwertung aufweisen (Chen et al. 1995; Liu et al. 2015; Taylor et al. 2015). Es besteht beim Schwein somit eine Beziehung zwischen dem BUN und magerem Wachstum bzw. dem Fettgehalt im Tier (Cameron et al. 2003; Chen et al. 1995; Coma et al. 1995b). Rassen die sich durch einen geringen intramuskulären Fettgehalt kennzeichnen, haben im Vergleich zu fetteren Rassen einen niedrigeren BUN (Abeni et al. 2018; Liu et al. 2015; Madeira et al. 2016). Innerhalb einer Rasse konnte durch Selektion von Linien auf hohes bzw. niedriges mageres Wachstum ein Unterschied im BUN und der Verwertung von Aminosäuren festgestellt werden (Cameron et al. 2003). Ein wichtiges Kriterium in der Fleischproduktion in Deutschland stellt die Produktion von Fleisch mit einem geringen intramuskulären Fettgehalt unter möglichst geringem Futtereinsatz dar. Der Harnstoffgehalt im Blut kann als potenzieller Indikator für die Effizienz des verwerteten Proteins als auch des Wachstums von magerem Gewebe dienen.

Der Fokus der Schweinezucht der letzten Jahrzehnte lag auf der Steigerung der Futtereffizienz zur Reduktion der Kosten und Minimierung der Verschwendung von Futterbestandteilen durch die Ausscheidung über

den Kot. Um allerdings die Umweltwirkung der Schweinehaltung zu reduzieren, sollte der Fokus auf eine gesteigerte Nährstoffeffizienz und hierbei vor allem der Fokus auf die Stickstoffnutzungseffizienz gelegt werden. Das Hauptabbauprodukt von Proteinen ist N, der für die Produktion von umweltschädlichen Stoffen verantwortlich ist. Ein Zusammenhang zwischen der effizienten Verwertung von Proteinen, der N-Nutzungseffizienz bzw. N-Ausscheidung und einem verminderten Umwelteffekt ist denkbar. In einer Studie von Verdal et al. (2013) konnte gezeigt werden, dass eine Selektion von Masthühnern auf eine reduzierte N-korrigierte umsetzbare Energie zu einer Reduktion des umweltschädlichen N führt. Es zeigten sich bei Merkmalen der N-Nutzungseffizienz und Leistungsmerkmalen phänotypisch und genetische Korrelation bei Geflügel (Verdal et al. 2011). Saintilan et al. (2013) analysierte in einem Rassevergleich Heritabilitäten für die N-Ausscheidung in einem Bereich von 0.29 ± 0.06 bis 0.40 ± 0.06 . Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Kasper et al. (2020), die Heritabilität der N-Nutzungseffizienz lag bei Leerkörper bei 0,41 und vom Schlachtkörper bei 0,36 und zudem war eine Selektion von Schweinen auf eine gesteigerte N-Nutzungseffizienz möglich. Es konnten genetische Korrelationen zwischen Futtereffizienzmerkmalen und Exkretionsmerkmalen analysiert werden. Diese fielen für die untersuchten Eberlinien (0,57 bis 0,86) größer aus als für die Sauenlinien (0,38 bis 0,53) (Kasper et al. 2020). Eine Selektion von Schweinen auf eine niedrige Residual Feed Intake (RFI) kann zielführend sein um Emissionen, die bei der Schweinehaltung entstehen, zu reduzieren (Soleimani und Gilbert 2020). Bei Vergleichen verschiedener Rassen mit unterschiedli-

cher effizienter Verwertung konnte bei Schweinen mit einer ineffizienteren Verwertung ein höherer BUN festgestellt werden. Eine Reduktion des Rohproteingehalts in der Ration führt zu einer Absenkung des BUNs und ebenfalls konnte eine verminderte Stickstoffemission gezeigt werden (Oh et al. 2019). In einer Arbeit von Abeni et al. (2018) konnte eine Korrelation zwischen dem BUN und der Stickstoffausscheidung festgestellt werden. Zudem steht der BUN auch im Zusammenhang mit der fäkalen Ausscheidung von Ammoniak. Ein niedrigerer BUN hat eine reduzierte Ammoniakausscheidung zur Folge und kann zur Senkung der Ammoniakemission und damit der Umweltbelastung in der Schweineproduktion genutzt werden (Liu et al. 2015). In einer Studie von Kasper et al. (2020) konnte festgestellt werden, dass es eine genetische Komponente der N-Nutzungseffizienz beim Schwein gibt. 41 % der phänotypischen Variation kann mit der genetischen Information erklärt werden. Allerdings zeigte sich, dass hohe Umwelteffekte an der Merkmalsausprägung beteiligt sind. Schweine mit einer hohen N-Nutzungseffizienz hatten hohe tägliche Zunahmen und dadurch bedingt eine negative Korrelation zur FCR. In der Arbeit von Verdal et al. (2011) konnte gezeigt werden, dass durch eine Zucht auf Futtereffizienz zwar eine Verbesserung der Umweltrelevanten Parameter möglich ist, aber eine größere Effektivität bei einer direkten Selektion auf Indikatoren der Stickstoffausscheidung zu erkennen ist.

Geschlecht

Unterschiede im Proteinsynthesevermögen können durch das Geschlecht hervorgerufen werden. Zwischen den Geschlechtern liegt eine Variation des Fettgehalts im Körper vor. Da eine Korrelation zwischen dem BUN und den Merkmalen Körpergewicht und Rückenspeckdicke besteht (Lents et al. 2013), erklärt sich dieser Zusammenhang. Eber haben einen geringen intramuskulären Fettgehalt im Vergleich zu Kastraten und Sauen. Sauen weisen im Allgemeinen höhere Magerfleischanteile und geringere Speckdicken auf, besitzen also insgesamt magerere Schlachtkörper als Börgen. Bei Kastraten konnte ein 15 % höherer BUN als bei Sauen festgestellt werden (Heinritzi und Plonait 2004). Diese Unterschiede liegen der Variation der Proteinsyntheserate zwischen den Geschlechtern zugrunde und kann anhand der Höhe des Harnstoffgehalte im Blut dargestellt werden (Brickhardt 2004; Kixmüller 2004; Taylor et al. 2015; Whang und Easter 2000; Whang et al. 2003). In der Physiologie zwischen den Geschlechtern zeigen sich ebenfalls Variationen. Ruiz-Ascacibar et al. (2019) konnte feststellen, dass bei Ebern im Vergleich zu Kastraten und Sauen der gastrointestinale Trakt ein größeres Gewicht aufweist und dieser im Zusammenhang mit der Effizienz steht. Ein größeres Gewicht könnte mit einer längeren Passagezeit und mit einer gesteigerten Verwertung zusammenhängen.

Der Unterschied in der Hormonausstattung kann ein weiterer Grund für die Variation der N-Nutzungseffizienz sein und sollten bei Untersuchungen von Tieren mit verschiedenen Geschlechtern bedacht werden. Tes-

tosteron und Androstenon fördert die Proteinsynthese und führen zu einem tendenziell niedrigeren BUN (Baum et al. 1975). Intakte männliche Tiere zeigen bei gleicher Fütterung einen gesteigerten Proteinansatz und damit verbunden eine Reduktion des BUNs (Tran-Thun 1975). Noblet et al. (2013) konnte in seiner Studie zeigen, dass es einen signifikanten Eberffekt in der N-Verdaulichkeit gibt. Der Hormonspiegel bei weiblichen Tieren unterscheidet sich aufgrund des Zyklus. Der Gehalt an Estriol, luteinisierende Hormon (LH) und follikelstimulierende Hormon (FSH) variiert dabei stark. Auch zwischen Trächtigkeit, Laktation und Gützeit sind Unterschiede im BUN festzustellen (Heinritzi und Plonait 2004; Seutter 1995). Dies unterstreicht den starken Effekt der Hormone auf den BUN. Xu et al. (2020) konnte zeigen, dass Sauen, die eine niedrigere Hormonkonzentration im Blut haben und ein längeres Zeitintervall bis zur nächsten Belegung zeigen, einen niedrigeren BUN aufweisen. Jungsauen mit einem höheren Körpergewicht und Rückenspeckdichte haben, kommen im Vergleich zu anderen Tieren im selben Alter früher in die erste Brunst (Xu et al. 2020). Die Zyklusphase von Sauen hat einen Effekt auf den BUN und könnte daher Schwankungen in der Erfassung des BUNs in verschiedenen Zeiträumen erklären.

Alter

Ein weiterer wichtiger Faktor auf die Leistung der Tiere ist das Alter. Das Proteinsynthesevermögen und dem damit verbundenen BUN von Tieren variiert stark mit dem Alter. Jungtiere haben zu Beginn ihres Lebens eine schlechte Ausstattung an proteinspaltenden Enzymen. Mit steigendem

Alter zeigt sich ein Anstieg der Verdaulichkeit der Proteine (Entwicklung des Magen-Darm-Trakts) beim juvenilen Tier und somit auch der Verwertung. Aufgrund dessen ist ein rascher Anstieg des BUNs in den ersten zwei Wochen nach dem Absetzen festzustellen, der im Anschluss wieder absinkt (Egeli et al. 1998; Seutter 1995). Zudem überwiegen im Wachstum eines Tieres beim Protein Turnover die Aufbauprozesse den Abbauvorgängen. Dadurch kommt es zu einer positiven Stickstoffbilanz. Bei juvenilen Tieren zeigen sich im Vergleich zu adulten Tieren tendenziell niedrigere Blutharnstoffgehalte (Berschauer 1977). Mit zunehmendem Alter sinkt dann wiederum die Verdaulichkeit von Proteinen, was auf die steigende Verfettung zurückzuführen ist. Bei der Untersuchung von Tieren in verschiedenen Altersstadien konnte belegt werden, dass der vermehrte Proteinstoffwechsel zu einem früheren Beprobungszeitraum zu einem signifikant niedrigerem BUN führt als zu einem späteren Zeitpunkt (Berschauer 1977). Auch Wehrend et al. (1999) fanden eine hochsignifikante Korrelation zwischen Lebensalter und Harnstoffkonzentration.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand hat einen großen Effekt auf die Leistung eines Tieres und damit verbunden auf den Harnstoffgehalt im Blut. Tiere mit einer Infektion zeigen einen signifikant höheren Harnstoffgehalt im Blut als gesunde Tiere (Wilson et al. 1972). Ebenso konnte bei Kümmerern ein gesteigerter Harnstoffgehalt festgestellt werden (Adamesteanu et al. 1974). Bei vielen Krankheiten kommt es im Körper zum Abbau von Pro-

teinen, um den erhöhten Bedarf zu decken. Infolgedessen kann bei Krankheiten wie beispielsweise Fieber, Durchfall und Verletzungen oder durch Dehydrierung ein erhöhter Harnstoffgehalt im Blut diagnostiziert werden. Ein weiterer Grund für einen gesteigerten BUN sind Störungen der Nierenfunktion. Die Nieren sind für die Filtration des Harnstoffs aus dem Blut zuständig. Ein Verlust dieser Funktion ist somit ein Indiz für eine Nierenerkrankung (Waldmann et al. 1991). Leber- und Stoffwechselerkrankungen führen zu starken Abweichungen des Blutharnstoffgehalts vom Normbereich. Es kommt zu Störungen der Stickstoffausscheidung und dadurch zu einem erhöhtem Ammoniakgehalt im Körper (Hyperammonämie) (Häberle et al. 2019; Mönch 2000).

Darmmikrobiota

Mikroorganismen im Verdauungstrakt spielen eine wichtige Rolle beim Umsatz von Nährstoffen. Die Darmmikroorganismen besitzen die Fähigkeit präececal unverdaute Proteine und endogene Proteine zu kurzkettigen Fettsäuren und Ammoniak abzubauen. Die Fettsäuren können vom Schwein absorbiert werden und der Ammoniak wird entweder absorbiert und vom Schwein über die Leber und Nieren abgebaut oder von den Mikroorganismen zur Synthese von Mikobenprotein verwendet (Jeroch et al. 2020). Einige Bakterien besitzen die Fähigkeit Ammonium zu fixieren und somit Harnstoff in organische Verbindungen wie Aminosäuren umzubauen und somit für das Tier nutzbar zu machen (Takahashi et al. 1980). Eine Reduktion des Rohproteingehalts in der Ration kann in Ver-

bindung mit einem reduzierten Aufkommen von E.Coli und einer Steigerung von Lactobacilli gebracht werden (Oh et al. 2019). Die relative Häufigkeit von Bakterien, die assoziiert sind mit einem gesteigerten N-Metabolismus und der Verwertung von Polysacchariden, kommen in Tieren mit einer verringertem Rohproteingehalt in der Ration vermehrt vor (Ma et al. 2020; Zhao et al. 2020). Die wichtigsten Mikroorganismen, die beim N-Stoffwechsel beteiligt sind, sind Proteobacteria und Bacteroidetes. Eine Steigerung dieser Phyla steht im Zusammenhang mit einer erhöhten N-Verwertung (Oh et al. 2019). Die Mikrobiota zeigt einen hohen Effekt auf Leistungsparameter (Camarinha-Silva et al. 2017; McCormack et al. 2017). Ebenso konnte ein genetischer Einfluss auf die mikrobielle Zusammensetzung im Darm nachgewiesen werden (Difford et al. 2018; Vollmar et al. 2020; Weishaar et al. 2020). Aufgrund dessen wäre eine Zucht auf Schweine mit einer mikrobiellen Zusammensetzung, die der N-Nutzungseffizienz förderlich ist, denkbar.

Blutentnahme & Analysemethode

Die Harnstoffkonzentration im Blut kann in Abhängigkeit von der Blutentnahme variieren. Vorangegangene Studien konnten belegen, dass die Harnstoffkonzentration im Blut nach der Futteraufnahme steigt und dann für einige Stunden ein Plateau erreicht um abschließend wieder abzusinken. Die Geschwindigkeit des Anstiegs ist dabei von der tierindividuellen Proteinverdauung und die Höhe des enthaltenen Proteins in der Ration abhängig. Bei der Blutentnahme ist zu beachten, dass eine Stunde nach der Fütterung der Harnstoffgehalt ansteigt und anschließend für ca. 4h auf

einem konstanten Niveau bleibt (Tran-Thun 1975). Zudem variiert der Gehalt des Harnstoffgehalts je nachdem an welcher Vene das Blut entnommen wird. So kann bei der Portalvene (Vena portae) ein geringerer Wert als bei der Halsvene (Vena jugularis) festgestellt werden und wird durch die Exkretion von Harnstoff im Dünndarm verursacht (Rérat und Aumaitre 1971). Daher ist es unabdingbar den Blutentnahmezeitpunkt und -ort so zu wählen, dass der BUN möglichst geringen Schwankungen unterliegt (Berschauer 1977; Pedersen und Boisen 2001).

2.3 Methoden zur Bestimmung der Stickstoffnutzungseffizienz

Zur Bestimmung der N-Nutzungseffizienz werden hauptsächlich drei Methoden angewendet: die N-Bilanz, der Harnstoffgehalt im Urin und der Blood Urea Nitrogen (BUN).

N-Bilanz

Die gängige Methode zur Bestimmung der Verwertung von Nahrungsproteinen beim Tier sind N-Bilanzen in Stoffwechselläufigen. Das separate Auffangen von Kot und Harn ermöglicht das quantitative und qualitative Erfassen von Harn- und Kotstickstoff. Hierbei wird der durch die Exkreme ausgehütteten Stickstoff vom gesamten aufgenommenen Stickstoff abgegrenzt um die N-Aufnahme, den N-Ansatz und die N-Nutzungseffizienz zu ermitteln. Dies ist sehr aufwendig, da eine verlustfreie

Erfassung des Kot- und Harnstickstoffs notwendig ist. Bei den N-Ausscheidung handelt es sich zum einen um die nicht verwerteten AS und zum anderen um Verluste durch Darmepithelzellen, Mikrobenprotein und Verdauungsenzyme (Jeroch et al. 2020).

Harnstoffgehalt im Urin

Da beim Schwein 80 - 90 % des anfallenden Stickstoffs über den Harn ausgeschieden werden, ist es möglich mittels des Harnstoffgehalts im Urin die N-Nutzungseffizienz zu bestimmen (Cornelius et al. 1975; Nehring 1973). Durch den aufgenommenen verdaulichen Stickstoffgehalt und den Stickstoffgehalt im Urin, lässt sich die N-Ausscheidung sowie die Verwertung des Stickstoffs schätzen.

Blood Urea Nitrogen

Der Blutharnstoffgehalt ist eines der wichtigsten stickstoffhaltigen Abbauprodukte im Protein- bzw. Aminosäurekatabolismus. Dieser kann zur Bewertung des Proteinbedarfs eines Tieres herangezogen werden. In der Literatur wird der BUN oft als Plasma Urea Nitrogen (PUN) bezeichnet. Dieser Begriff ist als Synonym zu betrachten. Der Stickstoff aus den Aminosäuren wird zu Ammoniak abgebaut und dann in Verbindung mit Kohlenstoffdioxid zu Harnstoff umgewandelt. Der Harnstoff wird über das Blut transportiert und schlussendlich über die Nieren durch den Harn ausgeschieden. Aufgrund dieser Eigenschaft kann die Harnstoffkonzentration im Blut zur Schätzung der N-Retention und schlussendlich als ein

Indikator für die N-Nutzungseffizienz herangezogen werden. In Tabelle 13 ist eine Übersicht der beschriebene Harnstoffgehalte im Blut von Schweinen in der Literatur dargestellt. In Studien konnte gezeigt werden, dass der durch den Harn ausgeschiedene N korreliert ist mit dem BUN (Berschauer 1977). Ein geringer BUN steht im Zusammenhang mit einer geringen Harnstoffsynthese und daher kann auf eine hohe Proteineffizienz der Verwertung des Futters geschlossen werden (Kohn et al. 2005). Zwischen dem BUN und der N-Nutzungseffizienz besteht ein Zusammenhang. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine hohe Proteinaufnahme die N-Nutzungseffizienz sinkt und der BUN steigt. Ebenfalls können Rationen mit einem hohen Anteil an verdaulichem Protein die effiziente N-Nutzungseffizienz fördern und den BUN reduzieren. Es zeigt sich, dass der BUN hoch korreliert ist mit der über das Futter aufgenommenen Aminosäuremenge und der N-Nutzungseffizienz (Eggum 1970).

Tabelle 13: Übersicht beschriebenen Harnstoffgehalte im Blut von Schweinen in der Literatur

Quelle	Rasse	Referenzwert
Heinritzi und Plonait (2004)		5,5 mmol/l \pm 1,3 mmol/l
Kixmüller (2004)	Hybrid	2,32 - 6,12 mmol/l
Friendship und Hendry (1992)		2,57 - 8,57 mmol/l

Eine Nutzung der hier genannten Analysemethoden aus tierzüchterischer Sicht setzt voraus, dass diese gut zu standardisieren, leicht und ohne Verzerrung zu erfassen und für eine große Anzahl an Tieren anwendbar ist.

Die Blutharnstoffkonzentration könnte als denkbarer Parameter für die N-Nutzungseffizienz dienen (Berschauer 1977). Allerdings handelt es sich bei der Bestimmung des Blutharnstoffs durch die Blutentnahme um ein invasives Verfahren. Dies macht eine standardmäßige Erfassung des Parameters auf landwirtschaftlichen Betrieben schwierig (Lavery und Ferris 2021). Es ist notwendig ausreichend geschultes Personal zu haben, die die Blutentnahmen durchführen können. Allerdings ist das Verfahren praktikabler, als eine aufwendige Bilanzierung bzw. der Gewinnung von Harn- und Kotproben und hat daher ein Potential als Hilfsmerkmal zu fungieren. Um eine Einschätzung der Methoden zur Bestimmung der N-Nutzungseffizienz vorzunehmen, muss geklärt werden, welche Faktoren einen Einfluss auf die N-Nutzungseffizienz haben, um die Umweltfaktoren zu minimieren und die Praxistauglichkeit zu prüfen. Dies wird im nun folgenden Kapitel thematisiert.

2.4 Genomische Analysen

Die Literatur der genomischen Analysen wurde größtenteils im Kapitel 1 beschrieben und kann im Kapitel 1.2.3. nachgelesen werden.

Genomweite Assoziationsstudien- Single-Marker Analysen

Um SNPs zu identifizieren, die eine Assoziation mit dem zu testenden Merkmal zeigen, werden genomweite Assoziationsstudien angewendet unter der Nutzung von gemischt linearen Modellen (Goddard und Hayes 2009; Yang et al. 2014a; Schmid und Bennewitz 2017). Jeder einzelne

SNP wird dabei als fixer Regressionseffekt in das Modell aufgenommen und auf eine Abweichung von Null getestet (Schmid und Bennewitz, 2017). Bei p-Werten, die unterhalb der festgelegten Signifikanzniveaus liegen, kann von einer Assoziation mit dem Merkmal ausgegangen werden. Der Marker kann hierbei im LD mit dem für die Mutation verantwortlichen Marker stehen oder selbst für die Mutation verantwortlich sein. Durch das separate Testen jeden SNPs kommt es bei Datensätzen mit hoher Markerdichte zum Problem des multiplen Testens. Um falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden, werden Korrekturen vorgenommen, wie beispielsweise Bonferroni-Korrektur oder die False Discovery Rate (FDR). Als zufälliger polygener Effekt wird in das Modell die Verwandtschaftsstruktur der untersuchten Population integriert. Die Verwandtschaft kann sowohl über eine pedigreebasierte Verwandtschaftsmatrix als auch über die genomische Verwandtschaftsmatrix (VanRaden 2008) modelliert werden. Bei der Verwendung der genomischen Verwandtschaftsmatrix kommt zu einer doppelten Modellierung. Der zu testende SNP geht sowohl als fixer Effekt in das Modell ein und ebenfalls als zufälliger Effekt durch die Modellierung der Verwandtschaftsstrukturen. Dies führt zu einer reduzierten Kartierungspower (Yang et al. 2014a; Schmid et al. 2018). Dadurch haben sich Methoden etabliert, die bei der Verwandtschaftsmatrix das Chromosom ausschließen, auf dem der SNP liegt (Yang et al. 2014a).

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung fand an der Versuchsanstalt Unterer Lindenhof der Universität Hohenheim in Ehningen statt. Die Haltung, Schlachtung und Phänotypisierung der Tiere erfolgte unter standardisierten Bedingungen. Insgesamt wurden 508 Schweine beprobt. Es handelt sich um Kreuzungstiere aus Muttersauen der Rasse Deutsche Landrasse verpaart mit Piétraîneber. Es wurden 20 Piétraîneber mit durchschnittlich 4 Wiederholungen an die Sauen verpaart. Pro Wurf wurden vier Tiere eingestallt, jeweils zwei weibliche und zwei kastrierte, männliche Ferkel. Es wurde das schwerste Tier des jeweiligen Geschlechts und das Ferkel jeden Geschlechts, dessen Gewicht am nächsten am Wurfmittel lag, ausgewählt. Jeweils 25 Schweinen waren in einer Kohorte und aus 6 verschiedenen Würfen, daher wurde zufällig aus einem Wurf ein weiteres Ferkel ausgewählt, um auf 25 Tiere zu kommen. Die Schweine wurden mit einem Durchschnittsalter von 76 Tagen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 29,2 kg eingestallt. Gehalten wurden sie in Einzelbuchten und bekamen vor der ersten Beprobung zwei Wochen Zeit zur Eingewöhnung an die neue Haltungsumwelt. Jeder Beprobungszeitraum bestand aus fünf aufeinanderfolgenden Tagen und wurde zwei Mal durchgeführt. Die Probennahme fand etwa im Alter von 90 und 111 Tagen statt. Das Schlachalter lag im Schnitt bei 149 Tagen und 96 kg. Die Schweine erhielten eine Zwei-Phasenfütterung. Die erste Futtermischung bekamen sie ab dem Zeitpunkt des Einstallens und die Zweite zwei Wochen vor der zweiten

Beprobung. Die Futtermischung wurde so konzipiert, dass es einen leichten Lysinmangel in der Ration gab. Die Schweine erhielten eine ad libitum Fütterung.

Bei jedem Versuchstier wurden die tägliche Zunahme in kg (TZ) und die Futteraufnahme in kg TM (FA) erfasst. Die Futterverwertung (FVW) wurde aus dem Verhältnis von aufgenommenem Futter zu den Zunahmen ermittelt. An jedem Beprobungstag wurden jeweils vormittags und nachmittags zwei Kotproben von mindestens 50 g genommen. An drei aufeinanderfolgenden Tagen (Di-Do) wurde Blut an der Halsvene entnommen. Dabei wurden zwei Blutröhrchen mit Gerinnungsaktivator mit ca. 7 ml Vollblut gefüllt. Diese dienten zur Bestimmung des BUNs, des Cortisolgehalts und Immunparametern. Die Blutprobe wurde nach der Entnahme zentrifugiert, das Blutserum in Eppendorfer Tubes transferiert und bei - 18°C für weitere Analysen gelagert. Die Bestimmung des Harnstoffgehalts aus dem Blut fand durch photometrische Analysen in einem externen Labor (IDEXX GmbH) statt. Die BUN-Werte BUN1-3 entsprechen den Blutharnstoffgehalten der Blutproben aus der ersten Beprobung an Tag 2 - 4 und MeanBUN1 steht für den Mittelwert dieser Werte. BUN4-6 sind die Blutharnstoffwerte der zweiten Probennahmewoche an Tag 2 - 4 der Beprobung und MeanBUN2 entspricht dem Mittelwert dieser BUNs. Der Wert der im Weiteren als BUN bezeichnet wird, ist der Mittelwert über alle BUN-Proben hinweg. Zudem wurde einmal bei jedem Tier 8 ml Blut zur Genotypisierung genommen. Die Schlachtung von 440 Tieren fand am Schlachthof in Ulm (Ulmer Fleisch GmbH) statt. Hier wurden die Daten des Magerfleischanteils (MFA) und das Speckmaß

(Speck) mittels FOM erfasst. Die Messstelle für das Speckmaß befindet sich an der dünnsten Stelle des Lendenspecks. Der MFA errechnet sich aus dem Fleisch- und dem Speckmaß. Zur Berechnung der Proteinnutzungseffizienz ($\text{ProtEff}_{\text{GfE}}$) über den gesamten Mastzeitraum wurde der Proteinansatz (PAN_{GfE}) mit Hilfe von einer Formel der Gesellschaft für Ernährungsphysiologie (GfE) (Flachowsky et al. 2006) geschätzt und im Anschluss geteilt durch die Proteinaufnahme im Futter (PAuf). Diese Schritte wurden vom Fachgebiet für Tierernährung an der Universität Hohenheim durchgeführt. Eine Übersicht der Merkmalswerte und der Anzahl von Tieren, die einen Wert für das jeweilige Merkmal hatten und somit in die Analysen aufgenommen wurden, kann der Tabelle 14 und 15 entnommen werden.

Bilanzversuch

Die für den Bilanzversuch vorgesehenen Schweine wurden bis drei Tage vor dem Start der Bilanz ebenso gehalten wie die anderen Versuchstiere. Drei Tage vor der ersten Beprobung (Freitag) startet eine Adaptionphase an den Stoffwechselläufig. Die Tiere standen in Einzelhaltung in Käfigen mit Selbsttränke, Futtertrog und Gitterböden. Während der Sammelperiode wurde bei den Schweinen ein Kotsammelbeutel an dem Hinterteil befestigt, um den Kot vom Urin zu trennen. Am letzten Beprobungstag (Freitag) wurden sie gewogen und in die vorherigen Buchten umgestellt. Analog zum zeitlichen Ablauf der ersten Probennahmephase wurde für die zweite Beprobung verfahren. Im Rahmen des Bilanzversuchs wurden

Daten erfasst, die zur Bestimmung der Stickstoffnutzungseffizienz dienen. Die Kennzahlen der Stickstoffnutzungseffizienz wurden vom Fachgebiet für Tierernährung an der Universität Hohenheim für jeden einzelnen Versuchszeitraum ermittelt. Anhand der Daten der Futteraufnahme und Futterinhaltsstoffe konnten der aufgenommene Stickstoff (NAuf) festgestellt werden. Mittels multipler Regression wurde der angesetzte Stickstoff im Tier (NAn) geschätzt. Die Stickstoffnutzungseffizienz (NEff) errechnet sich aus der NAn geteilt durch den NAuf multipliziert mit 100. Für die weitere Analyse wurden die Werte der beiden Versuchszeiträume für die NAuf, NAn und NEff gemittelt. Diese Berechnung wird an anderer Stelle in zukünftigen Arbeiten vom Fachgebiet für Tierernährung detaillierter beschrieben.

Genotypisierung

Für die Genotypisierung wurde zunächst die DNA der Tiere isoliert. Die Isolierung der DNA erfolgte bei den Versuchstieren aus Vollblut mit dem Maxwell® 16 Blood DNA Purification Kit (Promega, Madison, WI, USA). Im Anschluss wurden alle Schweine mit dem Illumina Porcine-SNP60 BeadChip genotypisiert (Illumina, San Diego, CA, Ramos et al., 2009). Die Position der Marker auf dem porcinen 60K SNP-Chip wurde dem neuesten Genomeassembly *Sus scrofa* (SSC) 11.1 entnommen (Warr et al. 2017). Der Abgleich der Nukleotidsequenzen von Illumina mit der FASTA Sequenz der Genomeassemblierung SSC 11.1, sowie deren Filterung ist in Stratz et al. (2018) beschrieben. Die Genotypen wurden nach signifikanter Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht

($p < 0,0001$), Call Rate (Entfernung von SNPs mit Call Rates $< 95\%$), Minor-Allel-Frequenz (MAF; Entfernung von SNPs mit $MAF < 3\%$) und Call-Frequenz (Ausschluss von SNPs mit einer Call-Frequenz unter 0,95) gefiltert. Die Filterung erfolgte mit dem Programm GenomeStudio (Illumina, San Diego, CA, USA). Außerdem wurden die Geschlechtschromosomen nicht berücksichtigt. Sporadisch fehlende Genotypen wurden mit Beagle (Browning und Browning 2007; Browning und Browning 2008) imputiert. Es verblieben 48748 SNPs für die weiteren Analysen. Zudem wurden Schweine ausgeschlossen, die nicht sicher einem Vater zugeordnet werden konnten. Die Anzahl der Tiere, die im finalen Datensatz je Merkmal enthalten sind und zur Analyse genutzt wurden, können der Tabelle 14 und 15 entnommen werden.

Tabelle 14: Darstellung der Effizienzmerkmale

Merkmal (Abkürzung)	Tier- anzahl	Mittelwert	Standardab- weichung	Min	Max
Futterverwertung (FVW)	475	0,41	0,03	0,33	0,48
Futteraufnahme (FA)	475	2,23 kg TM/Tag	0,19 kg TM/Tag	1,6 kg TM/Tag	2,7 kg TM/Tag
Tägliche Zunahmen (TZ)	475	0,91 kg/Tag	0,09 kg/Tag	0,63 kg/Tag	1,17 kg/Tag
Magerfleischanteil (MFA)	414	57,89 %	1,94 %	50,1 %	63,1 %
Speckmaß (Speck)	414	13,74 mm	2,34 mm	8,4 mm	24,8 mm

Tabelle 15: Darstellung der Stickstoffeffizienzmerkmale

Merkmal (Abkürzung)	Tier- anzahl	Mittelwert	Standardab- weichung	Min	Max
Proteinaufnahme (PAuf)	475	0,42 kg/Tag	0,04 kg/Tag	0,31 kg/Tag	0,51 kg/Tag
Proteinansatz (PAn _{GIE})	414	0,14 kg/Tag	0,01 kg/Tag	0,10 kg/Tag	0,18 kg/Tag
Proteineffizienz (ProtEff _{GIE})	414	0,33	0,02	0,23	0,44
Blutharnstoffge- halt 1 (BUN1)	475	5,67 mmol/l	0,87 mmol/l	3,6 mmol/l	9,3 mmol/l
Blutharnstoffge- halt 2 (BUN2)	475	5,61 mmol/l	0,90 mmol/l	3,6 mmol/l	9,6 mmol/l
Blutharnstoffge- halt 3 (BUN3)	475	5,68 mmol/l	0,98 mmol/l	3,2 mmol/l	9,3 mmol/l
Blutharnstoffge- halt 4 (BUN4)	475	5,71 mmol/l	0,97 mmol/l	3,6 mmol/l	10,7 mmol/l
Blutharnstoffge- halt 5 (BUN5)	475	5,61 mmol/l	0,98 mmol/l	3,6 mmol/l	9,6 mmol/l
Blutharnstoffge- halt 6 (BUN6)	475	5,61 mmol/l	0,98 mmol/l	3,9 mmol/l	9,6 mmol/l
MeanBUN1	475	5,65 mmol/l	0,87 mmol/l	3,7 mmol/l	8,9 mmol/l
MeanBUN2	475	5,6mmol/l	0,93 mmol/l	3,7 mmol/l	10 mmol/l
BUN	475	5,65 mmol/l	0,84 mmol/l	3,92 mmol/l	9,32 mmol/l
Stickstoffaufnahme (NAuf)	475	67,56 g/Tag	8,60 g/Tag	42,25 g/Tag	90,9 g/Tag
Stickstoffansatz (NAn)	475	30,96 g/Tag	4,05 g/Tag	19,15 g/Tag	42,6 g/Tag
Stickstoffeffizienz (NEff)	475	46,28 %	2,50 %	36,4 %	54,1 %

3.2 Statistische Auswertung

Die Schätzung der Varianzkomponenten erfolgte unter der Verwendung von gemischten linearen Modellen. Zur Identifizierung signifikanter Einflussvariablen auf die untersuchten Merkmale wurde vor der Durchführung der Varianzkomponentenschätzung ein Wald-Test mit dem R-Paket ASReml-R (Butler et al. 2009) für die fixen Effekte durchgeführt. Zusätzlich wurden mögliche zufällige Effekte auf Signifikanz getestet. Im Modell verblieben im Anschluss nur Variablen mit einem p-Wert $< 0,05$. Folgendes gemischt genomische Modell wurde in der anschließenden Analyse zur Schätzung der genetischen Parametern mit dem Packet ASReml in R (Butler et al. 2009) angewendet:

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}_b \mathbf{b} + \mathbf{Z}_{co} \mathbf{co} + \mathbf{a} + \mathbf{e}, \quad (11)$$

wobei \mathbf{y} der Beobachtungsvektor für die Merkmale FVW, FA, TZ, MFA, Speck, MeanBUN1-2, BUN, PAN_{GfE}, PAuf, ProtEff_{GfE}, NAuf, NAn und NEff ist, \mathbf{b} ist der Vektor, der die fixen Effekte Geschlecht und das Schlachalter enthält. \mathbf{co} entspricht dem Vektor des zufälligen Kohorteneffekts mit der Varianz σ_{co}^2 und \mathbf{a} ist der Vektor der zufälligen genetischen Effekte des Tieres. \mathbf{X}_b bzw. \mathbf{Z}_{co} sind die dazugehörigen Designmatrizen und \mathbf{e} der Vektor der Residuen mit Varianz σ_e^2 . Die Verteilung der zufälligen genetischen Tiereffekte ist $\mathbf{a} \sim \mathbf{N}(0, \mathbf{G}\sigma_a^2)$, wobei σ_a^2 die additiv-genetische Varianz und \mathbf{G} die genomische Verwandtschaftsmatrix nach VanRaden (2008) ist und berechnet wird mit:

$$\mathbf{G} = \frac{(\mathbf{Z} - 2\mathbf{Q})(\mathbf{Z} - 2\mathbf{Q})^T}{\sum_m 2\mathbf{p}_m(1 - \mathbf{p}_m)}, \quad (12)$$

\mathbf{Z} entspricht der Gen-Content Matrix und liegt in der 0, 1 und 2 Allelkodierung für jedes SNP und Tier vor. p_m entspricht den Häufigkeiten für jedes SNP m und ist in der \mathbf{Q} -Matrix enthalten. Die Heritabilität wurde berechnet mit $h^2 = \sigma_a^2 / \sigma_p^2$. σ_p^2 entspricht hierbei der phänotypischen Varianz und lässt sich berechnen mit $\sigma_p^2 = \sigma_a^2 + \sigma_{co}^2 + \sigma_e^2$. σ_a^2 ist die additiv-genetische Varianz, σ_{co}^2 ist die Varianz des Kohorteneffekts und σ_e^2 entspricht der residualen Varianz. Zur Berechnung genetischer und phänotypischer Korrelationen wurden paarweise bivariate Analysen für alle Merkmale durchgeführt. Hierfür wurde Modell 1 verwendet, wie zuvor bei den Heritabilitäten und mit dem Paket ASReml in R berechnet.

Ein Likelihood-Ratio-Test wurde durchgeführt um die Hypothese (die zu testende Variable unterscheidet sich signifikant von null) gegen die Nullhypothese zu testen. Dazu wurde das oben beschriebene Modell 11 angewendet, dass die zu testende Variable enthält und mit dem Modell ohne diese Variable verglichen. Die Likelihood-Werte mit und ohne Tiereffekt wurden mit dem Paket ASReml getestet. Eine Heritabilität wurde als signifikant angenommen, wenn der p-Wert $< 0,05$ ist.

Genomweite Assoziationskartierung – Single-Marker-Modell

Im ersten Schritt wurden die Daten mit dem Programm PLINK aufgearbeitet (Purcell et al., 2007). Im Anschluss wurde für die Merkmale FVW, FA, TZ, MFA, Speck, MeanBUN1-2, BUN, PAN_{GfE}, PAuf, ProtEff_{GfE}, NAuf, NAn und NEff eine genomweite Assoziationskartierung durchgeführt. Die Single-Marker-Analyse erfolgte mit dem Programm GCTA

(Genome-wide Complex Trait Analysis) (Yang et al. 2011; Yang et al. 2014a). Folgendes Modell wurde hierfür angewendet:

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\mathbf{b} + \mathbf{g} + \mathbf{e}, \quad (13)$$

wobei \mathbf{y} der Vektor mit den phänotypischen Werten für die Merkmale FVW, FA, TZ, MFA, Speck, MeanBUN1-2, BUN, PAn_{GfE}, PAuf, Prot-Eff_{GfE}, NAuf, NAn und NEff ist. Im Vektor \mathbf{b} sind die festen Effekte des Geschlechts, des Schlachalters, der Kohorte und der Effekt des getesteten SNPs enthalten und \mathbf{X} entspricht der dazugehörigen Designmatrix. \mathbf{X} enthält die Anzahl an Kopien des 1er-Allels am SNP (0, 1 oder 2 Kopien). \mathbf{g} enthält die additiv-genetischen Tiereffekte mit der Verteilung $\mathbf{g} \sim N(0, \mathbf{G}\sigma_g^2)$, wobei \mathbf{G} die genomische Verwandtschaftsmatrix beschreibt und σ_g^2 der additiv-genetische Varianz entspricht. Das Residuum ist im Vektor \mathbf{e} enthalten mit der Verteilung $\mathbf{e} \sim N(0, \mathbf{I}\sigma_e^2)$. \mathbf{I} entspricht einer Einheitsmatrix und σ_e^2 ist die Varianz des Residuums.

Es wurde eine GWAS mit gemischtem linearen Modell mit dem Befehl MLMA-LOCO (mixed linear model association leave one chromosome out) durchgeführt (Yang et al. 2014a). Dabei wird jeweils das Chromosom aus der GRM ausgeschlossen auf dem der zu testende SNP liegt. Durch die Vermeidung der doppelten Modellierung der Effekte des zu testenden SNPs wird eine Unterschätzung der Effekte umgangen und die statistische Power des Modells gesteigert (Yang et al. 2014a). Es wurden zwei unterschiedliche Signifikanzniveaus angenommen. Zum einen ein genomweites Signifikanzniveau ($p_{genomweit} < 1 * 10^{-6} = 0,05/\text{Anzahl SNPs}$) und ein Signifikanzniveau von $p_{nominal} < 5 * 10^{-5}$.

4 ERGEBNISSE

Die Heritabilitäten aus Modell 11 können der Tabelle 16 entnommen werden. Alle Heritabilitäten der untersuchten Merkmale lagen in einem moderaten Bereich zwischen 0,13 - 0,41. Die Heritabilität des BUNs und der TZ sind als mittel einzustufen. Die Standardfehler für alle Heritabilitäten lagen in einem erwarteten Bereich zwischen 0,07 und 0,09. Alle hier dargestellten Heritabilitäten waren hochsignifikant. Lediglich das Signifikanzniveau der Heritabilität der $\text{ProtEff}_{\text{GE}}$ lag bei 0,02.

Tabelle 16: Geschätzte Heritabilitäten mit Standardfehlern (SE) mit den dazugehörigen p-Werten und den additiv-genetischen Varianzen (σ_a^2), der Varianz des zufälligen Kohorteneffekts (σ_{co}^2) und der Residualvarianz (σ_e^2) für alle Merkmale des univariaten gemischten Modells (Modell 11).

Merkmal	Heritabilität (SE)	p-Wert	σ_a^2 (SE)	σ_{co}^2 (SE)	σ_e^2 (SE)
FVW	0,27 (0,07)	<0,001	1,7*10 ⁻⁴ (4,7*10 ⁻⁵)	1,9*10 ⁻⁴ (6,8*10 ⁻⁵)	2,7*10 ⁻⁴ (3,2*10 ⁻⁵)
TZ	0,47 (0,09)	<0,001	0,003 (7*10 ⁻⁴)	0,001 (5*10 ⁻⁴)	0,002(4*10 ⁻⁴)
FA	0,40 (0,09)	<0,001	0,01 (0,003)	0,006 (0,002)	0,01 (0,002)
MFA	0,27 (0,09)	<0,001	0,80 (0,30)	0,39 (0,18)	1,79 (0,23)
Speck	0,35 (0,09)	<0,001	1,38 (0,42)	0,67 (0,39)	2 (0,28)
PAuf	0,36 (0,09)	<0,001	4,5*10 ⁻⁴ (1,2*10 ⁻⁴)	2,9*10 ⁻⁴ (1,2*10 ⁻⁴)	5*10 ⁻⁴ (7,3*10 ⁻⁵)
PAn _{GE}	0,18 (0,08)	<0,001	2,7*10 ⁻⁵ (1,2*10 ⁻⁵)	2,9*10 ⁻⁵ (1,2*10 ⁻⁵)	9*10 ⁻⁵ (9*10 ⁻⁶)
ProtEff _{GE}	0,13 (0,07)	0,02	7,6*10 ⁻⁵ (4,4*10 ⁻⁵)	9,7*10 ⁻⁵ (4,1*10 ⁻⁵)	4*10 ⁻⁵ (4,2*10 ⁻⁵)
BUN1	0,40 (0,08)	<0,001	0,28 (0,07)	0,11 (0,05)	0,32 (0,04)
BUN2	0,30 (0,08)	<0,001	0,24 (0,07)	0,17 (0,07)	0,37 (0,04)
BUN3	0,37 (0,08)	<0,001	0,33 (0,09)	0,18 (0,07)	0,40 (0,05)
BUN4	0,38 (0,08)	<0,001	0,32 (0,08)	0,26 (0,10)	0,27 (0,04)
BUN5	0,38 (0,09)	<0,001	0,32 (0,08)	0,26 (0,10)	0,28 (0,04)
BUN6	0,41 (0,09)	<0,001	0,33 (0,08)	0,19 (0,07)	0,28 (0,04)
Mean-BUN1	0,41 (0,08)	<0,001	0,29 (0,07)	0,14 (0,06)	0,27 (0,04)
Mean-BUN2	0,41 (0,09)	<0,001	0,31 (0,07)	0,23 (0,09)	0,22 (0,04)
BUN	0,49 (0,09)	<0,001	0,30 (0,06)	0,14 (0,05)	0,17 (0,03)
NAuf	0,33 (0,09)	<0,001	23,66 (6,91)	12,81 (5,32)	34,55 (4,52)
NAn	0,18 (0,07)	<0,001	3,00 (1,19)	3,82 (1,48)	9,53 (0,99)
NEff	0,25 (0,07)	<0,001	1,60 (0,51)	1,71 (0,65)	3,18 (0,37)

Bivariate Modell

Alle Ergebnisse der genetischen und phänotypischen Korrelationen aus den bivariaten Modellen können der Tabelle 19 aus dem Anhang entnommen werden. Im Weiteren werden die genetischen und phänotypischen Korrelationen der Merkmale BUN, MeanBUN1 und MeanBUN2 in Tabelle 17 dargestellt. Aufgrund der hohen genetischen und phänotypischen Korrelationen wurde nachfolgend nur der Mittelwert über alle Blutharnstoffgehalte betrachtet. In Tabelle 18 werden die Korrelationen für die Merkmale FVW, FA, TZ, MFA, BUN, ProtEff_{GIE} und NEff gezeigt. Oberhalb der Diagonale sind die phänotypischen Korrelationen und unterhalb die genetischen Korrelationen zu finden. In den Klammern sind die Standardfehler und fettgedruckt sind alle genetischen Korrelationen mit $p < 0,05$. Die Standardfehler der geschätzten Korrelationen waren teilweise hoch, was bei einem kleinen Datensatz zu erwarten war.

Für einige Merkmale konnten signifikante genetische Korrelationen identifiziert werden. Die drei Merkmale BUN und MeanBUN1-2 waren hoch genetisch korreliert (Tabelle 17). Ebenfalls genetisch hoch korreliert war die FA der ProtEff_{GIE}, sowie die FVW und ProtEff_{GIE}. Eine negative mittlere genetische Korrelation lag bei den Merkmalen BUN und NEff vor. Zudem konnte für den BUN mehrere signifikante genetische Korrelationen zu weiteren Merkmalen im niedrigeren Bereich identifiziert werden (Tabelle 18).

Tabelle 17: Phänotypischen (oberhalb der Diagonalen) und genetischen (unterhalb der Diagonalen) Korrelationen (Standardabweichungen) für die Merkmale MeanBUN1-2 und BUN. Fettgedruckt sind alle genetischen Korrelationen mit einem p-Wert < 0,05.

	MeanBUN1	MeanBUN2	BUN
MeanBUN1		0,69 (0,04)	0,92 (0,01)
MeanBUN2	0,99 (0,03)		0,92 (0,01)
BUN	0,99 (0,007)	0,99 (0,007)	

Tabelle 18: Phänotypischen (oberhalb der Diagonalen) und genetischen (unterhalb der Diagonalen) Korrelationen (Standardabweichungen) für die Merkmale FVW, FA, TZ, MFA, BUN, ProtEff_{GfE}, und NEff. Fettgedruckt sind alle genetischen Korrelationen mit einem p-Wert < 0,05.

	FVW	FA	TZ	MFA	BUN	ProtEff _{GfE}	NEff
FVW		-0,25 (0,07)	0,44 (0,06)	-0,04 (0,07)	0,15 (0,08)	0,51 (0,06)	<0,001 (0,08)
FA	0 (0,19)		0,75 (0,03)	-0,20 (0,06)	0,07 (0,08)	-0,38 (0,06)	-0,13 (0,07)
TZ	0,52 (0,14)	0,86 (0,05)		-0,20 (0,07)	0,18 (0,08)	0,006 (0,07)	-0,11 (0,19)
MFA	-0,43 (0,21)	-0,20 (0,21)	-0,40 (0,18)		-0,10 (0,08)	0,33 (0,06)	0,03 (0,07)
BUN	-0,06 (0,17)	0,44 (0,14)	0,33 (0,14)	-0,46 (0,17)		-0,03 (0,08)	-0,39 (0,07)
ProtEff _{GfE}	0,89 (0,15)	-0,73 (0,16)	-0,24 (0,25)	-0,02 (0,35)	-0,29 (0,23)		0,07 (0,07)
NEff	0,01 (0,21)	-0,29 (0,20)	-0,24 (0,19)	0,43 (0,23)	-0,60 (0,13)	0,28 (0,31)	

Genomweite Assoziationskartierung

Die Ergebnisse der genomweiten Assoziationsanalyse sind in den Abbildung 8 - 12 dargestellt. Unter der Annahme des genomweiten Signifikanzniveaus konnten signifikante Assoziationen zwischen den Merkmalen BUN und MeanBUN2 und SNPs gefunden werden. Es wurden jeweils drei signifikante SNPs identifiziert. Hierbei handelt es sich bei beiden Merkmalen um die gleichen SNPs (siehe Tabelle 21 und 22 im Anhang).

Einige Merkmale zeigten Signifikanzen unter der Annahme des nominalen Signifikanzniveaus. Für die FA konnten drei signifikante SNPs auf Chromosom 1 und einer auf Chromosom 3 detektiert werden. Für die täglichen Zunahmen lag ein SNP auf Chromosom 11 oberhalb der Signifikanzniveaus und für das Merkmal FVW ein SNP auf Chromosom 16. Für den MFA wurde ein signifikanter SNP auf Chromosom 1 und für das Merkmal Speck ein signifikanter SNP auf Chromosom 1 und drei SNPs auf Chromosom 2 festgestellt. Bei dem SNP auf Chromosom 1 handelt es sich dabei bei beiden Merkmalen für mageres Wachstum um denselben SNP (siehe Tabelle 20). 16 SNPs sind für das Merkmal BUN signifikant und lagen auf Chromosom 7. Drei SNPs auf Chromosom 7 für den MeanBUN1 lagen im nominalen Signifikanzniveau. Für dem MeanBUN2 konnte jeweils ein signifikanter SNP auf Chromosom 2 und 5 und insgesamt 24 auf Chromosom 7 identifiziert werden. Für das Merkmal Proteinaufnahme konnten in der GWAS ein signifikanter SNP gefunden werden, der sich auf dem 1 Chromosom befinden. Für den Stickstoffansatz konn-

ten zwei signifikante SNPs jeweils einer auf Chromosom 2 und 3 detektiert werden. Im Anhang in den Tabellen 20-22 sind alle signifikanten SNPs aufgelistet.

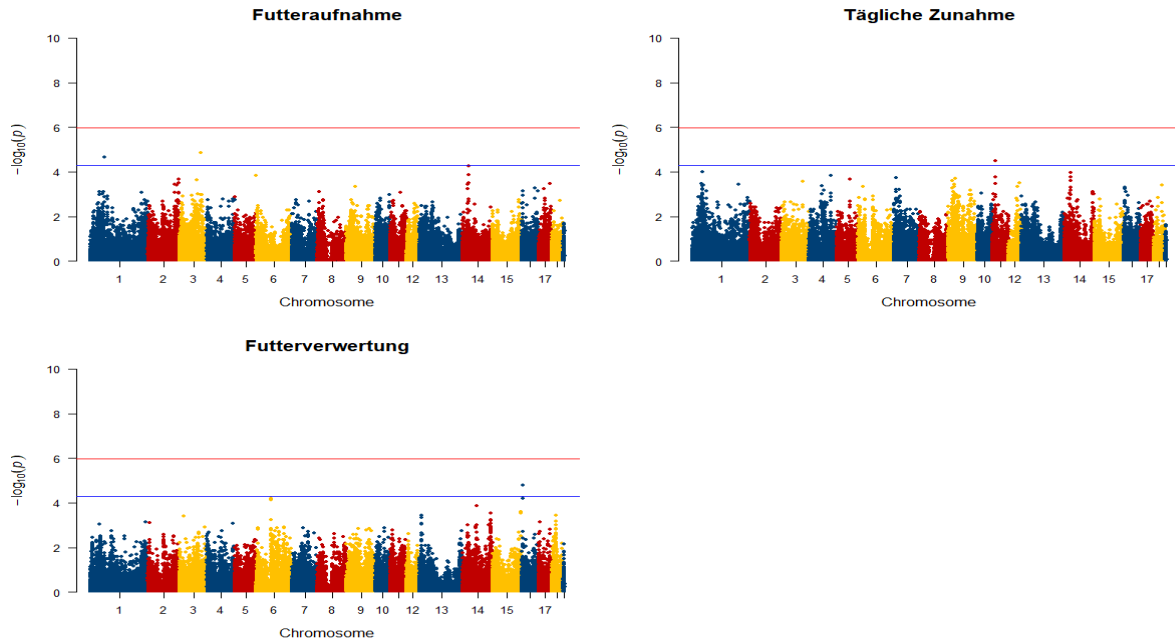


Abbildung 8: Manhattan-Plots mit den Ergebnissen der genomweiten Assoziationskartierung für die Merkmale Futteraufnahme, tägliche Zunahmen und Futterverwertung. Die x-Achse zeigt die Position auf dem Genom und die y-Achse den beobachteten $-\log_{10}$ (p-Wert)

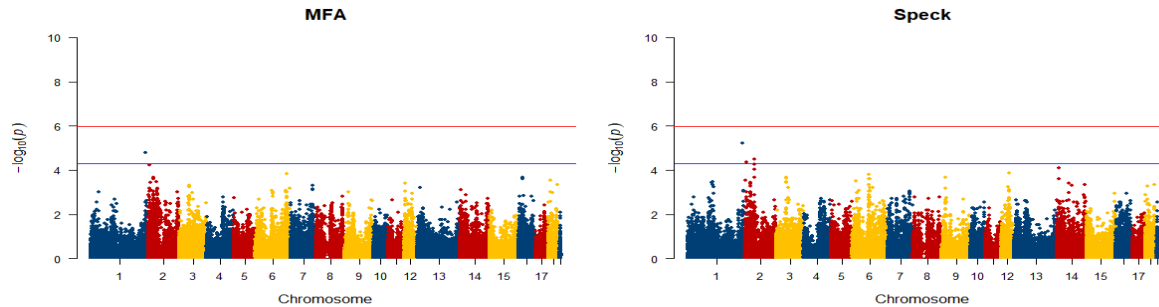


Abbildung 9: Manhattan-Plots mit den Ergebnissen der genomweiten Assoziationskartierung für die Merkmale Magerfleischanteil (MFA) und Speckmaß (Speck). Die x-Achse zeigt die Position auf dem Genom und die y-Achse den beobachteten $-\log_{10}$ (p-Wert).

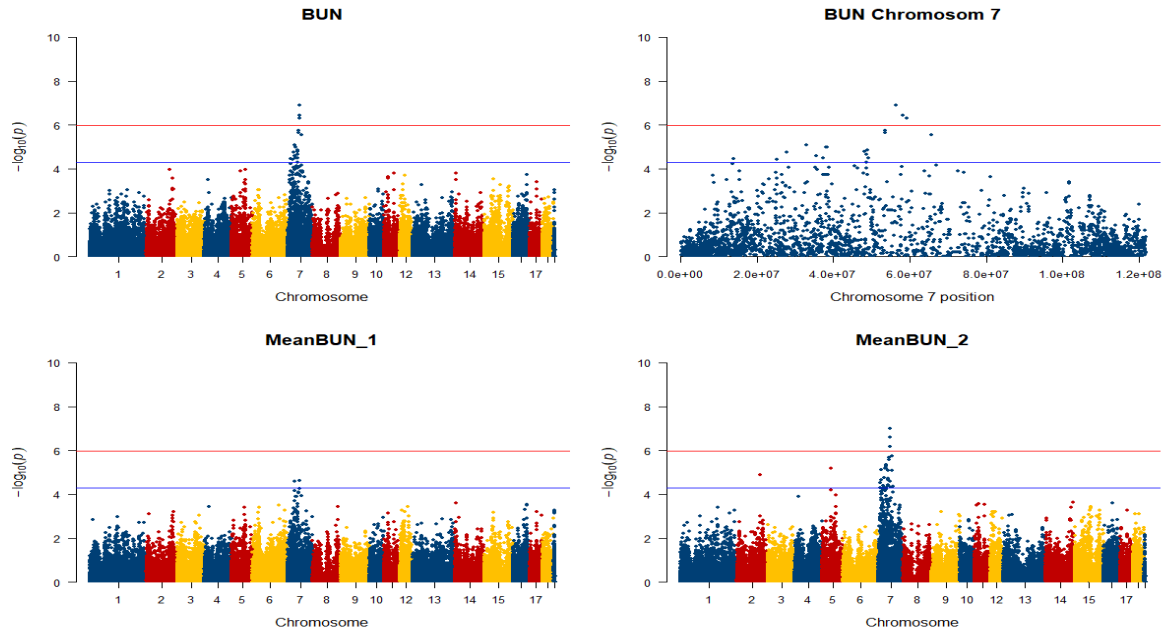


Abbildung 10: Manhattan-Plots mit den Ergebnissen der genomweiten Assoziationskartierung für die Blutharnstoffmerkmale BUN, MeanBUN1, MeanBUN2 und der vergrößerten Ausschnitte auf Chromosom 7 vom Merkmal BUN. Die x-Achse zeigt die Position auf dem Genom und die die y-Achse den beobachteten $-\log_{10}(p)$ -Wert.

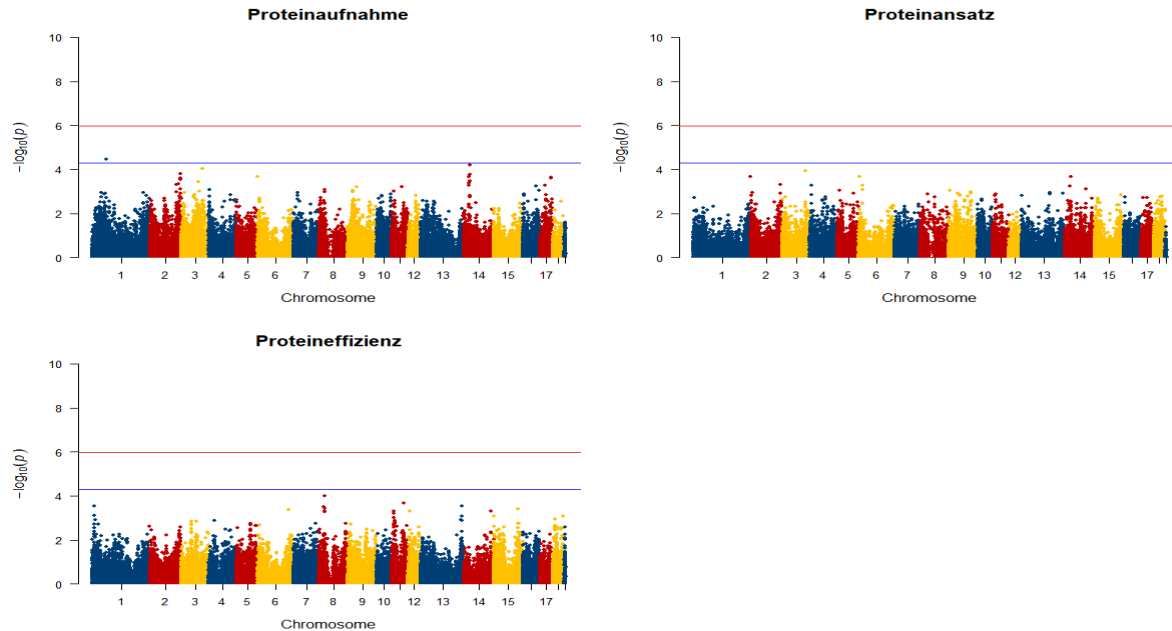


Abbildung 11: Manhattan-Plots mit den Ergebnissen der genomweiten Assoziationskartierung für die Merkmale Proteinaufnahme, Proteinansatz und Proteinnutzungseffizienz. Die x-Achse zeigt die Position auf dem Genom und die y-Achse den beobachteten $-\log_{10}$ (p-Wert).

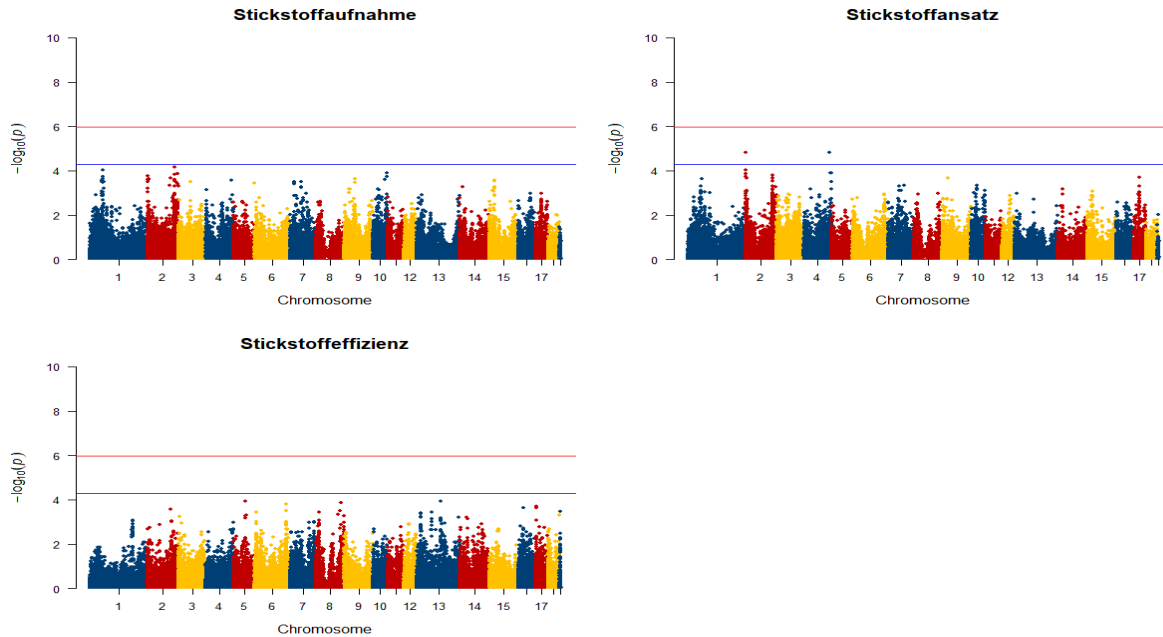


Abbildung 12: Manhattan- Plots mit den Ergebnissen der genomweiten Assoziationskartierung für die Merkmale Stickstoffaufnahme, -ansatz und -nutzungseffizienz. Die x-Achse zeigt die Position auf dem Genom und die y-Achse den beobachteten $-\log_{10}$ (p-Wert).

5 DISKUSSION

In dieser Studie wurden Genotypisierungsdaten zur Analyse von komplexen Merkmalen beim Schwein verwendet. Unter Verwendung quantitativ genetischer Methoden wurde der Zusammenhang zwischen dem Genom und Stickstoffnutzungseffizienzkennzahlen untersucht. Zudem wurden genomweite Assoziationsstudien durchgeführt, um einen Einblick in die genetische Architektur der Merkmale zu erhalten. Im Folgenden werden die Ergebnisse der durchgeführten Analysen und die daraus resultierenden Anwendungsmöglichkeiten für die Zuchtpraxis diskutiert.

Untersuchung der genetische Parameter

Bei der Identifizierung signifikanter Einflussvariablen auf die untersuchten Merkmale zeigte sich, dass das Geschlecht, das Schlachalter und die Kohorte einen signifikanten Effekt haben. In vorangegangenen Studien konnte ein Effekt des Geschlechts auf Merkmale, die im Zusammenhang mit der Proteinnutzungseffizienz, dem Blutharnstoffgehalt und der Stickstoffnutzungseffizienz stehen, analysiert werden (Brickhardt 2004; Heinritzi und Plonait 2004; Kixmüller 2004; Noblet et al. 2013; Taylor et al. 2015). Börgе weisen oft eine tendenziell schlechtere Effizienz auf im Vergleich zu weiblichen Tieren (Heinritzi und Plonait 2004). Ebenfalls kann ein Einfluss des Alters auf N-Nutzungseffizienzkennzahlen festgestellt werden (Berschauer 1977; Wehrend et al. 1999). Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Studie und bestätigt die Korrektur um die hier verwendeten Modellparameter.

Die Heritabilitäten, die sich aus dem gemischten genomischen Modell ergaben, lagen für die verschiedenen BUNs zwischen 0,30 - 0,49, für die Futtereffizienzmerkmale zwischen 0,27 - 0,47 und für die Kennzahlen der Stickstoffnutzungseffizienz in einem Bereich zwischen 0,18 - 0,33. Bei den Proteinnutzungseffizienzmerkmalen lagen die Heritabilitäten zwischen 0,13 - 0,36 und für die Kennzahlen des mageren Wachstums bei 0,27 für MFA und 0,35 bei Speck. Alle Heritabilitäten waren für alle Merkmale signifikant. Dies lässt Rückschlüsse darauf zu, dass ein großer Anteil der Variation des Phänotyps durch die Genetik erklärt werden kann und die hier untersuchten Merkmale das Potential haben, in ein Zuchtprogramm integriert zu werden. Kasper et al. (2020) konnte eine Heritabilität der Proteinnutzungseffizienz des Leerkörpers von 0,32 und des Schlachtkörpers von 0,16 feststellen. Klindt et al. (2006) untersuchte den Blutharnstoffgehalt in drei Lebensphasen von Schweinen und konnte Heritabilitäten von 0,16 - 0,35 schätzen. Diese decken sich etwa mit unseren Analysen. Da es sich um Stationsbedingungen handelt, also um Versuchsbedingungen mit hoher Standardisierung, konnte der Umwelteffekt minimiert und der genetische Effekt hinreichend von restlichen Effekten getrennt werden. Dies führt dazu, dass die Heritabilitäten der gezeigten Ergebnisse hoch ausfallen. Zudem fallen aufgrund dessen die Standardfehler der Heritabilitäten gering aus und es konnten hohe Signifikanz für die Merkmale gezeigt werden. Die meisten Merkmale werden durch eine große Anzahl an Einflussfaktoren beeinflusst, daher muss geprüft werden, ob die hier gewonnenen Erkenntnisse in der Praxis dienlich sind.

Anhand der bivariaten Modelle konnten genetische Korrelationen zwischen einigen der untersuchten Merkmale festgestellt werden. Im Weiteren werden die signifikanten genetischen Korrelationen betrachtet. Alle drei Merkmale des Blutharnstoffgehalts waren hoch genetisch korreliert. Daraus lässt sich schließen, dass das der Zeitpunkt der Merkmalserfassung weniger relevant ist. Die Werte sollten daher nicht als getrennte Merkmale betrachtet werden, sondern als Wiederholungen und daher wurde nicht jeder einzelne erhobene BUN als separates Merkmal in dieser Studie behandelt. Da die Beprobungszeiträume aber sehr nah beieinanderlagen, sollte geprüft werden, ob sich dieselben Ergebnisse bei Tieren im Absetz- oder Schlachalter ergeben. Ebenfalls hoch korreliert waren die Merkmale, die die Aufnahme von Futter, Protein und Stickstoff betreffen. Da Tiere, die viel Futter aufnehmen, ebenfalls viel Protein bzw. Stickstoff konsumieren und die Proteinaufnahme direkt die Stickstoffaufnahme beeinflusst, lässt sich diese hohe genetische Korrelation erklären. Hohe Korrelationen wurden zwischen den Ansatz- und Aufnahmemerkmalen festgestellt. Tiere mit dem genetischen Potential hohe Aufnahmen (FA, PAuf, NAuf) zu generieren, zeigen einen hohen Ansatz (TZ, PAN_{GFE}, NAn). Zudem zeigt sich, dass eine hohe genetische Korrelation zwischen den TZ und dem PAN_{GFE} und dem NAn festzustellen ist, da alle Merkmale den Ansatz der Schweine widerspiegeln. Da sich der MFA aus dem Speckmaß errechnet, konnten auch hier hohe Korrelationen festgestellt werden.

Mittleren genetische Korrelationen konnten zwischen den Effizienzmerkmalen und Aufnahme- und Ansatzmerkmalen geschätzt werden. Da man

davon ausgehen kann, dass Tiere mit dem genetischen Potential viel Nahrung aufzunehmen oder hohen Zunahmen bzw. einen hohen Ansatz zu generieren auch das Futter besser verwerteten, konnten mittlere genetische Korrelation zwischen BUN und der N_{Auf} und N_{Eff} festgestellt werden. Eine Steigerung des BUNs kann durch eine hohe Stickstoffaufnahme zustande kommen. Der Zusammenhang zwischen dem BUN und der effizienten Nutzung des Stickstoffs legt nahe, dass eine Selektion auf den BUN mit einer reduzierten Stickstoffausscheidung einhergeht. Zu diesem Ergebnis kamen auch andere Forschergruppen (Abeni et al. 2018; Liu et al. 2015; Oh et al. 2019; van der Peet-Schwering et al. 2021; Saintilan et al. 2013).

Eine niedrige signifikante genetische Korrelation wurde für die Merkmale FA und P_{Auf} und die Blutharnstoffwerte analysiert. Da Tiere, die ein hohes genetisches Potential für Futter- bzw. Proteinaufnahme zeigen, dadurch bedingt auch einen hohen BUN aufweisen, kann dieser Zusammenhang erklärt werden. Außerdem zeigten sich genetische Korrelationen zwischen den Harnstoffgehalten im Blut und den beiden Merkmalen MFA und Speck. Klindt et al. (2006) konnte zeigen, dass der BUN genetisch korreliert ist mit Fettmerkmalen. Die Ergebnisse legen nahe, dass Schweine mit einer hohen Proteinnutzungseffizienz und einer hohen N-Nutzungseffizienz Futter sehr gut in Körpermaße umwandeln können und ein genetischer Zusammenhang dieser Merkmale mit dem BUN gezeigt werden konnte.

Es ist zu beachten, dass bei einer Selektion auf ein Merkmal ebenfalls weitere Merkmal beeinflusst werden können. Diese Information muss bei

der Auswahl der Selektionskandidaten berücksichtigt werden bzw. kann einen gewünschten oder nachteiligen Nebeneffekt auf ein weiteres Merkmal haben, wie hier gezeigt wurde. Daher sollten die hier generierten Ergebnisse kritisch hinterfragt und mit einem größeren Datensatz validiert werden. Da es sich um Kreuzungstiere handelt, auf die nicht selektiert wird, ist eine Überprüfung der Ergebnisse an Reinzuchtieren bzw. anderen Rassen notwendig.

Ergebnisse der genomische Analysen

Bei der GWAS konnte gezeigt werden, dass es sich bei den Merkmalen um polygene Merkmale handelt. Diese kennzeichnen sich dadurch, dass sie von vielen QTL mit kleinen Effekten beeinflusst werden. Daher wurden nur wenige SNPs gefunden, die eine Assoziation mit dem getesteten Merkmal zeigen. Bei den Manhattan-Plots (Abbildung 8 - 12) der GWAS fällt auf, dass nur einzelne SNPs über der nominalen Signifikanzschwelle lagen. Weitere Marker, die sich im Linkage Disequilibrium (LD) mit dem signifikanten SNP befinden müssten, sollten auch einen niedrigen p-Wert aufweisen. Da dies nicht der Fall ist, könnte es sich bei diesen detektierten Markern um falsch-positive Effekte handeln. Bei den Merkmalen MeanBUN2 und BUN konnten genomweit signifikante SNPs identifiziert werden. Für beide Merkmale konnten dieselben drei signifikanten SNPs gefunden werden (Anhang Tabelle 21 und 22). Da die Merkmale hoch genetisch korreliert sind, lässt dies auf eine gemeinsame genetische Architektur schließen. Diese SNPs scheinen einen Einfluss auf die Ausprägung

der Merkmale zu haben. In Abbildung 10 ist zu erkennen, dass das gesamte Chromosom 7 eine hohe Anzahl an signifikanten SNPs zeigt. Da die Region jedoch sehr groß ist, ist eine Feststellung von Kandidatengen nicht möglich. Aufgrund der verwendeten 60k-Chips ist nur eine grobe Kartierung der Merkmale realisierbar. Durch den hohen Peak bei der GWAS der Merkmale BUN und MeanBUN2 wäre es sinnvoll eine Feinkartierung der Region auf Chromosom 7 durchzuführen. Eventuell könnte dadurch die Region weiter eingegrenzt werden, die einen Effekt auf den Harnstoffgehalt im Blut hat und Kandidatengene könnten eingegrenzt bzw. identifiziert werden.

In den dargestellten Ergebnissen fällt auf, dass bei Merkmalen mit einer hohen genetischen Korrelation an ähnlichen Positionen im Genom Peaks bei der GWAS festzustellen sind. Es können Übereinstimmungen der signifikanten SNPs analysiert werden (Anhang Tabelle 20 - 22). Alle Merkmale des Harnstoffgehalts im Blut zeigen einen Peak auf Chromosom 7 und es sind schwächere Ausschläge auf Chromosom 2 und 5 zu erkennen. Diese können bei der NEff ebenfalls festgestellt werden und zeigen das Potential der Nutzung des BUNs als Hilfsmerkmal für die effiziente Nutzung des Stickstoffs im Tier. Bei den Merkmalen MFA und Speck ist ein Peak am Ende von Chromosom 1 bzw. Anfang Chromosom 2 zu erkennen. Hohe Ähnlichkeiten in den Plots können auch bei FA, PAuf und NAuf erkannt werden. Bei den TZ-FA, TZ-PAuf, TZ-NAuf können sich Peaks im Bereich von Chromosom 1, 3 und 14 feststellen lassen. Die Ergebnisse zeigen, dass Merkmale mit einer hohen genetischen Korrelation eine ähnliche genetische Architektur haben und dies bei einer Selektion auf solche Merkmale beachtet werden muss.

Harnstoffgehalt im Blut als Zuchtmerkmal

In den hier dargestellten Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass der BUN signifikant erblich ist (Tabelle 16), was eine züchterische Nutzung ermöglicht. Aufgrund der Signifikanz der Heritabilität wäre es durchaus möglich den BUN als Merkmale züchterisch zu nutzen. Des Weiteren scheint die Genetik der untersuchten Tiere einen starken Einfluss auf den Harnstoffgehalt im Blut zu haben. In vorherigen Arbeiten konnte ebenfalls ein Einfluss der Genetik innerhalb und zwischen Populationen dargestellt werden, wie hier gezeigt (Brickhardt 2004; Coma et al. 1995a; Coma et al. 1995b; Kixmüller 2004; Seutter 1995).

Um eine Vergleichbarkeit des BUNs sicherzustellen, muss der Entnahmeort und –zeitpunkt des Bluts vergleichbar sein. Zudem muss der Effekt der Fütterung auf die Höhe des BUNs beachtet werden. Nach der Fütterung steigt der BUN erst an um dann ein Plateau zu erreichen und im Anschluss wieder abzufallen (Tran-Thun 1975). Daher ist der Zeitpunkt der Blutentnahme ein wichtiges Kriterium um einen Vergleich zwischen Tieren herzustellen und Verzerrungen zu minimieren (Berschauer 1977; Pedersen und Boisen 2001). Da bei dem durchgeführten Versuch eine ad libitum Fütterung angewandt wurde, ist es schwierig zu sagen, wann und welche Menge an Futter die Tiere vor der Probennahme aufgenommen haben. Wenn die Blutentnahme vor bzw. nach Erreichung des Plateaus gezogen wird, kann der BUN unterschätzt werden. Es wäre denkbar, dass die Tiere längere Zeit vor der Beprobung kein Futter aufgenommen oder erst später angefangen haben zu fressen als andere Tiere und der BUN

schon am Abfallen bzw. erst am Ansteigen war. Dies könnte dazu geführt haben, dass für solche Schweine ein niedriger BUN festgestellt wurde.

Es konnten signifikante genetische Korrelationen zwischen den drei Blutharnstoff-Merkmalen und den Merkmalen MFA und Speck identifiziert werden. In vorangegangenen Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der BUN im Zusammenhang mit magerem Wachstum steht (Coma et al. 1995b; Liu et al. 2015; Taylor et al. 2015). Somit kann durch eine Zucht auf einen verbesserten BUN auch die Fleischqualität verbessert werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass der BUN genetisch korreliert ist mit der FA, PAuf, NAuf und den TZ. Durch eine Selektion auf einen effizienteren BUN könnte eine Steigerung der Leistungsmerkmale ermöglicht werden. Allerdings konnte im Vergleich zu anderen Studien (Whang und Easter 2000; Zhang und Kim 2014) kein Zusammenhang zwischen der Futterverwertung und der Höhe des Harnstoffgehalts im Blut festgestellt werden. Moderate, signifikante Korrelationen zwischen - 0,65 bis - 0,56 zeigten sich zwischen den BUN-Merkmalen und der N-Nutzungseffizienz. Der BUN ist ein Indiz für die effiziente Stickstoffnutzung. Dieses Ergebnis deckt sich mit anderen Arbeiten (Kasper et al. 2020; Oh et al. 2019; Verdal et al. 2011). Anhand der hier gewonnen Erkenntnisse kann bei einer Selektion auf einen verbesserten BUN davon ausgegangen werden, dass weitere Leistungsmerkmale positiv beeinflusst werden. Der BUN kann sich als Hilfsmerkmal für mageres Wachstum und ebenfalls durch den Effekt auf die Ausscheidungshöhe des Stickstoffs zur Bestimmung der Effizienz des verwerteten Proteins, sowie einer möglichen umweltfreundlichen Produktion eignen.

Es konnte gezeigt werden, dass die Beprobung zu einem früheren Zeitpunkt geringere Variation zwischen den Tieren aufweist als die spätere Bestimmung des Harnstoffgehalts im Blut. Da die Tiere mit dem Alter eine sinkende N-Nutzungseffizienz zeigen und in Studien gezeigt werden konnte, dass der BUN mit zunehmendem Alter steigt, decken sich die Ergebnisse dieser Studie mit anderen Arbeiten (Berschauer 1977). Um das volle genetische Potenzial der N-Nutzungseffizienz zu erfassen, wäre eine Merkmalerfassung in einer deutlich späteren Mastphase von Vorteil. Da bei älteren Tieren die Unterschiede in der phänotypischen Ausprägung größer sein müssten und sich dies positiv auf genetische Analysen auswirkt. Es wurde festgestellt, dass die Peaks der GWAS der Merkmale BUN und MeanBUN2 in einem genomweit signifikanten Bereich liegen im Vergleich zum MeanBUN1. Da dieselben SNPs für alle Merkmale signifikant sind und bei allen drei Merkmalen ein Peak auf Chromosom 7 zu erkennen ist, liegt die Vermutung nahe, dass an diesem Quantitative Trait Locus (QTL) im Genom ein oder mehrere Kandidatengene für den Harnstoffgehalt im Blut zu finden ist. Die maximalen und minimalen phänotypischen Werte fallen bei MeanBUN2 am höchsten bzw. geringsten aus und der BUN zeigte eine größere Variation als der MeanBUN1. Die Variation der Merkmale kann die Unterschiede in der Höhe der Peaks erklären, denn je größer die Variation eines Merkmals innerhalb der untersuchten Population ist, desto genauer kann ein möglicher QTL eingegrenzt werden bzw. können auch QTLs mit kleineren Effekten detektiert werden. Allerdings konnten hohe genetische und phänotypische Korrelationen zwischen den BUNs der beiden Beprobungszeiträume und dem Mittelwert über alle Beprobungen analysiert werden. Daher

kann davon ausgegangen werden, dass das Alter bei Beprobung einen geringen Effekt hat. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Klindt et al. (2006), der den Harnstoffgehalt im Blut zu drei Zeitpunkten untersucht hat. In folgenden Studien sollte daher geklärt werden welchen Einfluss das Alter auf den Blutharnstoffgehalt hat. Des Weiteren ist zu beachten, dass es sich aufgrund des Versuchsdesign um F1-Kreuzungen handelt. Durch die Nutzung von wenigen Vatertieren zur Erzeugung der nächsten Generation kommt es vermehrt zu langen Linkage Disequilibrium(LD)-Blöcken (Schmid 2018). Dadurch kann es bei dem BUN und MeanBUN2 zu den hier dargestellten Ergebnissen gekommen sein. Man sieht, dass ein Großteil des Chromosoms 7 niedrige p-Werte aufweist. Solche Assoziation zwischen SNPs und Merkmalen kann durch lange LD-Blöcke verursacht werden.

Die klassische Protein- bzw. Stickstoffnutzungseffizienz ist schwer zu erfassen und mit hohen Kosten verbunden, weswegen die Merkmale in der Tierzucht keine Anwendung finden. Eine Erfassung mittels Hilfsmerkmalen wie beispielsweise dem BUN könnte die N-Nutzungseffizienz zu einem aus züchterischer Sicht praktikablen Merkmal machen. Der Harnstoffgehalt im Blut ist aufgrund der hier generierten Daten als Hilfsmerkmal denkbar. Allerdings ist eine Standardisierung und Validierung der Probennahme unerlässlich, um eine Nutzung aus züchterischer Sicht zu ermöglichen. Zudem wird der BUN von vielen Umweltfaktoren beeinflusst, was für die Verwendung hinderlich sein kann. Vor der Einbeziehung des BUNs als Leistungsmerkmal muss eine große Referenzpopulation phänotypisiert und genotypisiert vorliegen. Anhand dieser Tiere wird

eine Schätzung der Markereffekte für den Blutharnstoffgehalt vorgenommen. Die gewonnenen Informationen können dann bei Selektionskandidaten angewendet werden, die ausschließlich genotypisiert sind, um den genomisch geschätzten Zuchtwert zu ermitteln. Mit Hilfe dieser Zuchtwerte ist es dann möglich auf Tiere zu selektieren, die eine gesteigerte N-Nutzungseffizienz und damit verbunden eine reduzierte N-Ausscheidung haben. Somit könnten Schweine mit einer gesteigerten N-Nutzungseffizienz gezüchtet werden, was zu einem reduzierten Kosteneinsatz und einer verminderten Umweltbelastung führt. Zu ähnlichen Erkenntnissen kamen auch weitere Forschergruppen (van der Peet-Schwering et al. 2021; Verdal et al. 2013). Es ist nicht auszuschließen, dass durch die Selektion von Schweinen auf eine gesteigerte FVW und mageres Wachstum automatisch die N-Nutzungseffizienz verbessert wird. Es konnte gezeigt werden, dass der BUN mit der FVW korreliert ist (Whang und Easter 2000; Whang et al. 2003; Zhang und Kim 2014). Dies konnte im Rahmen dieser Arbeit allerdings nicht festgestellt werden, da es keine aussagekräftigen genetischen Korrelationen zwischen dem BUN und der FVW gab. Außerdem konnte in Studien gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen BUN und Merkmalen des mageren Wachstums vorliegt (Abeni et al. 2018; Coma et al. 1995b; Liu et al. 2015; Madeira et al. 2016), was sich mit den in dieser Arbeit generierten signifikanten genetischen Korrelationen deckt. Es besteht die Möglichkeit, dass die Stickstoffnutzungseffizienz bereits ausreichend durch die klassischen Zuchtziele beeinflusst wird. Es muss geprüft werden, welcher Mehrnutzen durch die Verwendung der Selektion auf die N-Nutzungseffizienz bzw. den BUN vorliegt und ob er in Relation zu den Kosten steht. Verdal et al. (2013) zeigte in

seiner Arbeit über Geflügel, dass eine Zucht auf eine gesteigerte FVW weniger effektiv ist um die N-Ausscheidung zu reduzieren, als eine direkte Zucht auf das Merkmal der N-Ausscheidung. Daher kann davon ausgegangen werden, dass eine Zucht auf eine gesteigerte Stickstoffnutzungseffizienz zu einem schnelleren Erfolg einer umweltfreundlichen und ökonomischen Produktion führt.

ALLGEMEINE DISKUSSION

In dieser Arbeit wurden genomische und mikrobielle Analysen durchgeführt, um den Einfluss der Genetik und der mikrobiellen Zusammensetzung im Darm auf Effizienzmerkmalen beim Schwein zu untersuchen. Im ersten Kapitel dieser Studie wurde ein bestehender Datensatz des FG für Tiergenetik und Züchtung der Universität Hohenheim verwendet und ist genauer in Camarinha-Silva et al. (2017) beschrieben. Hierbei handelt es sich um einen Datensatz mit 207 phänotypisierten und genotypisierten Piétrain-Sauen. In diesem Teil soll der Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung des Darmmikrobioms, Wirtgenoms und komplexer Merkmale beim Schwein herausgefunden werden. Im zweiten Teil der Arbeit handelt es sich um Daten eines Verbundprojekts namens „Proti-Pig“. Der Datensatz besteht aus 475 Sauen und Kastraten einer F1-Kreuzung aus Muttersauen der Rasse Deutsche Landrasse verpaart mit Piétraineber. Es ging um die Untersuchung genetischer Faktoren tierindividueller Variationen im Blutharnstoffgehalt und der Stickstoffnutzungseffizienz.

Mikrobiombasierte Züchtung auf optimierte Futtermittelverwertung beim Schwein

Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Zusammensetzung der Mikrobiota im Magen-Darm-Trakt erblich ist und einen Einfluss auf Effizienzmerkmale hat (Camarinha-Silva et al. 2017; Goodrich et al. 2014; Estellè et al. 2014; Zhao et al. 2013). Durch die ähnliche Höhe der berechneten Heritabilitäten (h^2) aus dem gemischten genomischen Modell und der Microbiabilities aus dem gemischten mikrobiellen Modell, lässt dies ein

Rückschluss darauf zu, dass die Merkmale Futtereffizienz (FVW und RFI), Futteraufnahme (FA) und tägliche Zunahmen (TZ), zu einem ähnlich hohen Anteil durch die Genetik und durch das Mikrobiom beeinflusst wird. Diese Feststellung wird durch die Identifizierung von Phyla und Genera mit signifikanten Effekten auf die Merkmalsausprägung unterstrichen (Tabelle 7 - 11). Dieses Ergebnis wird durch vorherige Arbeiten mit ähnlichen Schlussfolgerungen untermauert (Kim und Isaacson 2015; Tan et al. 2017; Verschuren et al. 2018; Vigors et al. 2016). Zudem lassen die Heritabilitäten der geschätzten mikrobiellen Tiereffekte (h_k^2) darauf schließen, dass der mikrobielle Tiereffekt eines Merkmals durch die Genetik des Wirts beeinflusst wird. Somit beeinflusst das Tiergenom den Phänotyp nicht nur direkt durch die Veränderung von Stoffwechselwegen, sondern auch indirekt durch die Veränderung der Zusammensetzung der Mikrobiota. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Forschungsgruppen (Camarinha-Silva et al. 2017; Difford et al. 2018; Quan et al. 2018; Verschuren et al. 2021; Yang et al. 2017).

Genomische Analysen von Stickstoffnutzungseffizienzmerkmalen beim Schwein

Für alle Merkmale, die im zweiten Teil dieser Arbeit untersucht wurden, konnten moderate bis mittlere Heritabilitäten geschätzt werden. In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass es einen Rasseeffekt auf den BUN (Kixmüller 2004; Seutter 1995; Taylor et al. 2015) gibt und der BUN phänotypisch korreliert ist mit Effizienzmerkmalen (Cameron et al. 2003; Taylor et al. 2015; Whang und Easter 2000; Whang et al. 2003;

Zhang und Kim 2014). Zwischen einigen der untersuchten Merkmale konnten signifikante genetische Korrelationen festgestellt werden. Durch die hier gezeigten Heritabilitäten und den signifikanten genetischen Korrelationen zwischen BUN und Effizienzmerkmalen, wie der Stickstoffnutzungseffizienz, besteht die Möglichkeit den BUN zur Selektion auf eine verbesserte Effizienz zu nutzen.

Einflussfaktoren auf die Mikrobiota und den BUN

Die Datenerhebung beider Versuche fand auf Versuchsstationen statt, somit konnte eine hohe Standardisierung der Versuchsbedingungen realisiert und der Umwelteffekt minimiert werden. Dadurch wurden teilweise niedrige Standardfehler erzielt. Für die praktische Anwendung im züchterischen Sinne sollten Daten von Tieren erhoben und verglichen werden, die nicht unter den gleichen Umweltbedingungen gehalten wurden. Es muss überprüft werden, ob diese Ergebnisse auch auf Praxisbetrieben gelten, um dort den Tiereffekt bzw. den mikrobiellen Tiereffekt von Umweltwirkungen zu trennen.

Zwischen den Geschlechtern lassen sich Unterschiede in der bakteriellen Besiedelung im Darm und des Harnstoffgehalts im Blut feststellen. Grund hierfür ist die Hormonausstattung der Geschlechter, denn diese können regulierende Effekte auf physiologische Prozesse haben. So sorgen Östrogen und Androstenon für eine Variation in der Mikrobiota zwischen den Geschlechtern (Goodrich et al. 2016; Tan et al. 2018; Yurkovetskiy

et al. 2013). Ebenfalls konnte in dieser Arbeit für den BUN ein signifikanter Effekt des Geschlechts festgestellt werden. Dies deckt sich mit vorangegangenen Studien, die einen Effekt des Geschlechts auf Merkmale, die im Zusammenhang mit der Proteinnutzungseffizienz, dem Blutharnstoffgehalt und der Stickstoffnutzungsverwertung stehen, finden konnten (Brickhardt 2004; Heinritzi und Plonait 2004; Kixmüller 2004; Noblet et al. 2013; Taylor et al. 2015).

Die Rationsgestaltung hat einen starken Einfluss auf die hier untersuchten Phänotypen. Getreidereiche Fütterung führt zu einem Anstieg von Genen, die im Zusammenhang mit dem Abbau von Polysacchariden stehen (Dodd et al. 2010; Rist et al. 2013; Rivière et al. 2014; Zhou et al. 2016). Der BUN wird ebenfalls stark vom Proteingehalt und Proteinqualität in der Ration beeinflusst (Brestenský et al. 2018; Madeira et al. 2016; Toledo et al. 2014; Whang et al. 2003). Die von uns untersuchten Schweine bekamen alle die gleiche Futtermischung. Es sollte in weiteren Versuchen der Effekt der Fütterung näher beleuchtet werden, um den Fütterungseffekt von anderen Effekten zu differenzieren.

Neue Merkmale und Methoden zur Effizienzsteigerung beim Schwein

Anhand der hier dargestellten Ergebnisse zeigt sich sowohl das Potential der Nutzung von mikrobiellen Daten als auch die Verwendung des Blutharnstoffgehalts zur zukünftigen Identifizierung von Selektionskandidaten zur Steigerung von Effizienzmerkmalen. Es konnte gezeigt werden,

dass das Mikrobiom im Darm von Schweinen erblich ist und die Mikrobiota Effizienzmerkmale beeinflusst. Durch eine Einbeziehung der mikrobiellen Zusammensetzung in bestehenden Züchtungsmethoden ist eine Verbesserung der Schätzung genetischer Parameter möglich. Zudem besteht die Möglichkeit OTUs, Genera und Phyla mit signifikanten Effekten auf die Merkmalsausprägung zu identifizieren und als Selektionskriterium zu nutzen. Ebenfalls zeigte sich, dass der BUN erblich ist und die Heritabilitäten in einem moderaten bis mittleren Bereich lagen. Zudem wurden signifikante genetische Korrelationen zwischen dem BUN und Effizienzmerkmalen festgestellt.

Durch die dargestellten Methoden ist es möglich Tiere zu selektieren, die mehr Energie aus dem Futter ziehen können. Bei solchen Tieren werden Akquisitionseffekte eher genutzt und weniger Energie durch Umverteilung im Tier zur Verfügung gestellt. Die Umverteilung der Energie im Tier ist Ursache für nachteilige Effekte wie beispielsweise gesundheitliche Probleme, Fruchtbarkeitsstörungen, frühere Remontierung des Bestands, usw. (Flachowsky et al. 2009). Eine Selektion von Tieren mit einer Steigerung der nutzbaren Energie durch Akquisition wäre als vorteilhaft zu betrachten.

Um die Schätzung der SNP-Effekte und OTU-Effekte möglichst genau durchführen zu können, ist die Frage der Größe der Referenzpopulation zu klären. Sowohl für die mikrobielle Besiedelung im Darm als auch für die Feststellung des Harnstoffgehalts im Blut sollte repräsentativ für die untersuchte Population sein. Da die mikrobielle Zusammensetzung im Darm und der BUN teilweise Schwankungen unterliegen, muss weitere

Forschungsarbeit betrieben werden, um den Entnahmezeitpunkt und Entnahmeort entsprechend zu wählen, sodass er aussagekräftig für das Tier ist und eine Vergleichbarkeit zwischen Individuen ermöglicht wird. Idealerweise wäre eine möglichst frühe Probennahme, um Selektionskandidaten frühzeitig zu identifizieren und lange Wartezeiten und die damit verbundenen hohen Aufzuchtkosten bis zur Selektion zu minimieren.

Bei den mikrobiom- und genomweiten Assoziationsstudien sind OTUs bzw. SNPs mit vielen kleinen Effekten an der Merkmalsausprägung beteiligt. Die mikrobielle Architektur der Merkmale weist somit auf eine polymikrobielle Natur hin und die genetische Architektur im zweiten Kapitel ist polygen determiniert. Ein Grund für dieses Ergebnis konnten die Modelle sein, die hier angewendet wurden. Bei den Modellen werden die OTU- oder SNP-Effekte zum Mittelwert hin regressiert. Durch die Verwendung von Bayes'schen Modellen, die von einer t-Verteilung ausgehen, wird angenommen, dass nur ein Teil der OTUs oder SNPs einen Einfluss auf die Merkmalsausprägung hat (Meuwissen et al. 2001). Durch Anwendung solcher Modelle wird eine stärker auslaufende Verteilung der OTU- bzw. SNP-Effekten ermöglicht und die Architektur der Merkmale auf mikrobieller oder genetischer Ebene könnte besser dargestellt werden.

Ausblick zukünftiger Forschungsarbeit

Die Ergebnisse zeigten, dass die Genetik die Mikrobiota und den BUN beeinflusst. Da im ersten Kapitel reinrassige Piétrains und im zweiten Kapitel Kreuzungstiere untersucht wurden, muss geklärt werden, ob die Ergebnisse für andere Rassen oder Kreuzungstiere Gültigkeit haben. Um eine aussagekräftige Selektion zu ermöglichen ist eine Validierung der Ergebnisse für reinrassige Tiere als auf für Kreuzungstiere wichtig.

Aufgrund der hier gezeigten Ergebnisse der GWAS und um ein besseres Verständnis für den Zusammenhang zwischen der Genetik und der Mikrobiota bzw. der hier untersuchten Merkmale zu erhalten, wäre eine weitere Analyse mittels HD-Genotypisierung sinnvoll. Mit HD-Chips in Kombination mit einer größeren Anzahl an Tieren wäre es möglich, genauere Informationen über den Zusammenhang zwischen genetischen Loci und den Merkmalen zu erhalten und Regionen mit Kandidatengenen zu identifizieren und einzugrenzen.

Für zukünftige Forschung sollte das Verständnis über die Funktion und das Zusammenspiel von mikrobiellen Gemeinschaften ausgebaut werden. Solche Erkenntnisse wären für eine Selektion auf ein ideales Mikrobiom förderlich und würden eine gezielte Auswahl der Selektionskandidaten erleichtern.

Interessant wäre es, ob ein Zusammenhang zwischen dem BUN und der N-Ausscheidung besteht. Es kann davon ausgegangen werden, dass Tiere mit einer gesteigerten N-Nutzungseffizienz weniger Stickstoff ausscheiden. Es konnten signifikante genetische Korrelationen zwischen dem

BUN und der N-Nutzungseffizienz gezeigt werden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass ebenfalls der BUN und die Stickstoffausscheidung korreliert sein sollten (van der Peet-Schwering et al. 2021; Verdal et al. 2013). Da ein großes Interesse an der Senkung der Stickstoffemissionen in der Landwirtschaft besteht, wäre eine Selektion auf solch ein Merkmal erstrebenswert (UBA 2019).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden hauptsächlich Merkmale der Effizienz untersucht. Es ist aber zu klären, ob mögliche Zielkonflikte mit Merkmalen der Fruchtbarkeit und Fleischqualität bestehen und sollten in zukünftigen Arbeiten genauer beleuchtet werden. Zudem muss geprüft werden, welchen Nutzenszuwachs durch eine Anwendung der hier dargestellten Methoden erzielt werden kann.

LITERATURVERZEICHNIS

- Abeni, F., Petrer, F., Dal Prà, A., Rapetti, L., Crovetto, G. M., Galassi, G. (2018). Blood parameters in fattening pigs from two genetic types fed diet with three different protein concentrations. *Translational animal science* 2 (4), 372–382. DOI: 10.1093/tas/txy069.
- Adamesteanu, I., Adamesteanu, C., Danielescu, N. (1974). Development of the glucose and urea content in the blood with increasing age in normal piglets and runting piglets in intensive pig breeding. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 81 (17), 406–409. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0016140219&partnerID=40&md5=024bb5cbc3328245b03515dc6e198c9f>.
- Aliakbari, A., Zemb, O., Billon, Y., Barilly, C., Ahn, I., Riquet, J., Gilbert, H. (2021). Genetic relationships between feed efficiency and gut microbiome in pig lines selected for residual feed intake. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 138. 10.1111/jbg.12539.
- Arthur, P. F., Archer, J. A., Johnston, D. J., Herd, R. M., Richardson, E. C., Parnell, P. F. (2001). Genetic and phenotypic variance and covariance components for feed intake, feed efficiency, and other postweaning traits in Angus cattle. *Journal of Animal Science* 79 (11), 2805–2811. DOI: 10.2527/2001.79112805x.
- Asse, M. und Zacharias, B. (2017a). Erste Ergebnisse zur Schweinemast aus dem Schweinereport Baden-Württemberg 2015/2016. Teil 2: Ökonomische Auswertung. Hg. v. LSZ Boxberg. file:///C:/Users/Ramona/AppData/Local/Temp/LSZ_Teil2_Schweinemast_Schweinereport%202015_2016%20%C3%96konomie-1.pdf, zugegriffen am 04.02.2021.

- Asse, M. und Zacharias, B. (2017b). Schweinereport Baden-Württemberg 2015/2016 - Schweinemast. Teil 2: Ökonomische Auswertung. Hg. v. LSZ Boxberg. <http://www.landwirtschaft-bw.de/pb/MLR.LSZ,Lde/Startseite/Wissen/Schweinereport>.
- Baum, N., Dichoso, C. C., Carlton Jr., C. E. (1975). Blood urea nitrogen and serum creatinine. Physiology and interpretations. *Urology* 5 (5), 583–588. DOI: 10.1016/0090-4295(75)90105-3.
- Benjamini, Y. und Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 57 (1), 289–300. DOI: 10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x.
- Benson, A. K., Kelly, S. A., Legge, R., Ma, F., Low, S. J., Kim, J., Zhang, M., Oh, P. L., Nehrenberg, D., Hua, K., Kachman, S. D., Moriyama, E. N., Walter, J., Peterson, D. A., Pomp, D. (2010). Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107 (44), 18933–18938. DOI: 10.1073/pnas.1007028107.
- Berman, J. J. (2012). Chapter 7 - Gamma Proteobacteria. In: Jules J. Berman (Hg.): *Taxonomic guide to infectious diseases. Understanding the biologic classes of pathogenic organisms*. 1st ed. Amsterdam, Boston: Elsevier/Academic Press, 37–47. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124158955000076>.
- Berschauer, F. (1977). Blutharnstoffkonzentration und Proteinverwertung beim Schwein. Ein Beitrag zur Bewertung von Futterrationen. Zugl.: Stuttgart-Hohenheim, Univ., Diss., 1977 u.d.T.: Berschauer, Friedrich: Die

Blutharnstoffkonzentration als Parameter für die Proteinverwertung beim Schwein. Ulmer, Stuttgart.

Borda-Molina, D., Roth, C., Hernández-Arriaga, A., Rissi, D., Vollmar, S., Rodehutschord, M., Bennewitz, J., Camarinha-Silva, A. (2020). Effects on the ileal microbiota of phosphorus and calcium utilization, bird performance, and gender in Japanese quail. *Animals* 10 (5). DOI: 10.3390/ani10050885.

Bordenstein, S. R. und Theis, K. R. (2015). Host biology in light of the microbiome: Ten principles of holobionts and hologenomes. *PLoS Biology* 13 (8). DOI: 10.1371/journal.pbio.1002226.

Bray, J. und Curtis, J.T.. (1957). An ordination of the upland forest communities of southern Wisconsin. *Ecological monographs* 27. *Ecological Monographs*. 27. 325-349. 10.2307/1942268.

Brestenský, M., Nitrayová, S., Sirotkin, A. V., Patráš, P., Heger, J. (2018). The effect of the dietary protein restriction and re-feeding on the content of leptin, IGF-I and urea nitrogen in the blood plasma and growth performance in pigs. *Animal Production Science* 58 (6), 1119–1124. DOI: 10.1071/AN16333.

Brickhardt, K. (2004). Muskelkrankheiten. In: Karl-Heinz Waldmann, Hans Plonait und Klaus Bickhardt (Hg.): *Lehrbuch der Schweinekrankheiten*. 63 Tabellen. 4. Aufl. Stuttgart: Parey.

Brown, J. A. und Cline, T. R. (1974). Urea excretion in the pig: an indicator of protein quality and amino acid requirements. *Journal of Nutrition* 104 (5), 542–545. DOI: 10.1093/jn/104.5.542.

Browning, B. L. und Browning, S. R. (2008). A unified approach to genotype imputation and haplotype-phase inference for large data sets of trios and

- unrelated individuals. *American journal of human genetics* 84 (2), 210–223. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.01.005.
- Browning, S. R. und Browning, B. L. (2007). Rapid and accurate haplotype phasing and missing-data inference for whole-genome association studies by use of localized haplotype clustering. *American journal of human genetics* 81 (5), 1084–1097. DOI: 10.1086/521987.
- Butler, D. G., B. R. Cullis, A. R. Gilmour, B. J. Gogel (2009). *ASReml-R reference manual*. The State of Queensland, Department of Primary Industries and Fisheries, Brisbane.
- Camarinha-Silva, A., Maushammer, M., Wellmann, R., Vital, M., Preuss, S., Bennewitz, J. (2017). Host genome influence on gut microbial composition and microbial prediction of complex traits in pigs. *Genetics* 206 (3), 1637–1644. DOI: 10.1534/genetics.117.200782.
- Cameron, N. D., McCullough, E., Troup, K., Penman, J. C. (2003). Serum urea concentration as a predictor of dietary lysine requirement in selected lines of pigs. *Journal of Animal Science* 81 (1), 91–100. DOI: 10.2527/2003.81191x.
- Chen, C., Huang, X., Fang, S., Yang, H., He, M., Zhao, Y., Huang, L. (2018). Contribution of Host Genetics to the Variation of Microbial Composition of Cecum Lumen and Feces in Pigs. *Frontiers in Microbiology* 9, 2626. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02626.
- Chen, H. Y., Miller, P. S., Lewis, A. J., Wolverson, C. K., Stroup, W. W. (1995). Changes in plasma urea concentration can be used to determine protein requirements of two populations of pigs with different protein accretion rates. *Journal of Animal Science* 73 (9), 2631–2639. DOI: 10.2527/1995.7392631x.

- Chen, J., Xu, Q., Li, Y., Tang, Z., Sun, W., Zhang, X., Sun, J., Sun, Z. (2019). Comparative effects of dietary supplementations with sodium butyrate, medium-chain fatty acids, and n-3 polyunsaturated fatty acids in late pregnancy and lactation on the reproductive performance of sows and growth performance of suckling piglets. *Journal of Animal Science* 97 (10), 4256–4267. DOI: 10.1093/jas/skz284.
- Clark, C. G., Berry, C., Walker, M., Petkau, A., Barker, D. O. R., Guan, C., Reimer, A., Taboada, E. N. (2016). Genomic insights from whole genome sequencing of four clonal outbreak *Campylobacter jejuni* assessed within the global *C. jejuni* population. *BMC genomics* 17 (1), 990. DOI: 10.1186/s12864-016-3340-8.
- Clarke, K. R. und Warwick, R. M. (2001). *Change in Marine Communities: An Approach to Statistical Analysis and Interpretation*. 2nd Edition, PRIMER-E, Ltd., Plymouth Marine Laboratory, Plymouth.
- Coma, J., Carrion, D., Zimmerman, D. R. (1995a). Use of plasma urea nitrogen as a rapid response criterion to determine the lysine requirement of pigs. *Journal of Animal Science* 73 (2), 472–481. DOI: 10.2527/1995.732472x.
- Coma, J., Zimmerman, D. R., Carrion, D. (1995b). Relationship of rate of lean tissue growth and other factors to concentration of urea in plasma of pigs. *Journal of Animal Science* 73 (12), 3649–3656. DOI: 10.2527/1995.73123649x.
- Cornelius, C, Himes, J, Gronwall, R. (1975). *Experimental liver diseases. Methods and achievements in experimental pathology*. 7. 22-55.

- Crespo-Piazuelo, D., Migura-Garcia, L., Estellé, J., Criado-Mesas, L., Revilla, M., Castelló, A., Muñoz, M., García-Casco, J. M., Fernández, A. I., Ballester, M., Folch, J. M. (2019). Association between the pig genome and its gut microbiota composition. *Scientific Reports* 9 (1). DOI: 10.1038/s41598-019-45066-6.
- Daetwyler, H. D., Villanueva, B., Woolliams, J. A. (2008). Accuracy of predicting the genetic risk of disease using a genome-wide approach. *PLoS ONE* 3 (10), e3395. DOI: 10.1371/journal.pone.0003395.
- Davenport, E. R. (2016). Elucidating the role of the host genome in shaping microbiome composition. *Gut microbes* 7 (2), 178–184. DOI: 10.1080/19490976.2016.1155022.
- Dekkers, J.C.M. (2007). Prediction of response to marker-assisted and genomic selection using selection index theory. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 124 (6), 331–341. DOI: 10.1111/j.1439-0388.2007.00701.x.
- Difford, G. F., Plichta, D. R., Løvendahl, P., Lassen, J., Noel, S. J., Højberg, O., Wright, A.-D. G., Zhu, Z., Kristensen, L., Nielsen, H. B., Guldbbrandsen, B., Sahana, G. (2018). Host genetics and the rumen microbiome jointly associate with methane emissions in dairy cows. *PLoS Genetics* 14 (10), e1007580. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007580.
- Drissi, F., Merhej, V., Angelakis, E., Kaoutari, A. E., Carrière, F., Henrissat, B., Raoult, D. (2014). Comparative genomics analysis of *Lactobacillus* species associated with weight gain or weight protection. *Nutrition and Diabetes* 4 (2). DOI: 10.1038/nutd.2014.6.
- Duncan, S. H., Louis, P., Thomson, J. M., Flint, H. J. (2009). The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota.

- Environmental Microbiology 11 (8), 2112–2122. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2009.01931.x.
- EFSA (2015). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and foodborne outbreaks in 2014. EFS2 13 (12). DOI: 10.2903/j.efsa.2015.4329.
- Egeli, A. K., Framstad, T., Morberg, H. (1998). Clinical Biochemistry, Haematology and Body Weight in Piglets. *Acta Vet Scand* 39 (3), 381–393. DOI: 10.1186/BF03547786.
- Egger-Danner, C., Cole, J. B., Pryce, J. E., Gengler, N., Heringstad, B., Bradley, A., Stock, K. F. (2014). Invited review: Overview of new traits and phenotyping strategies in dairy cattle with a focus on functional traits. *Animal: an international journal of animal bioscience* 9 (2), 191–207. DOI: 10.1017/S1751731114002614.
- Eggum, B. O. (1970). Blood urea measurement as a technique for assessing protein quality. *The British journal of nutrition* 24 (4), 983–988. DOI: 10.1079/BJN19700101.
- Eisenreich, R.; Dahinten, G.; Dodenhoff, J. (Hg.) (2018). *Zuchtbericht Schwein 2017*. Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft (LfL).
- Elbers, A.R.W., Den Hartog, L. A., Verstegen, M.W.A., Zandstra, T. (1989). Between- and within-herd variation in the digestibility of feed for growing-finishing pigs. *Livestock Production Science* 23 (1-2), 183–193. DOI: 10.1016/0301-6226(89)90013-4.
- Estellé, J. (2019). Benefits from the joint analysis of host genomes and metagenomes: Select the holobiont. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 136 (2), 75–76. DOI: 10.1111/jbg.12383.

- Estellè, J., Mach, N., Ramayo-Caldas, Y., Levenz, F., Lemonnier, G. (2014). The influence of host's genetics on the gut microbiota composition in pigs and its links with immunity traits. Proceedings, 10Th World Congress of Genetics Applied to Livestock Production.
- Falconer, D. S. und Mackay, T. F. C. (2009). Introduction to quantitative genetics. Pearson Prentice Hall, Harlow.
- Farzi, A., Fröhlich, E. E., Holzer, P. (2018). Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. *Neurotherapeutics* 15 (1), 5–22. DOI: 10.1007/s13311-017-0600-5.
- Flachowsky, G., Lebzien, P., Meyer, U. (2009). Deduction of energy and nutrient requirements for high yielding cows. *Züchtungskunde* 81 (6), 429–441.
- Flachowsky, G., Pallauf, J., Pfeffer, E., Rodehutsord, M., Schenkel, H., Staudacher, W., Susenbeth, A. (2006). Empfehlungen zur Energie- und Nährstoffversorgung von Schweinen. DLG Verlag, Frankfurt am Main.
- Flint, H. J., Scott, K. P., Louis, P., Duncan, S. H. (2012). The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 9 (10), 577–589. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.156.
- Friendship, R. und Hendry, S. C. (1992). Cardiovascular System, Hematology and clinical chemistry. In: Allen D. Leman (Hg.): Diseases of swine. 7th ed. Ames, Iowa: Iowa State Univ. Press, 3–11.
- García-Gómez, E., González-Pedrajo, B., Camacho-Arroyo, I. (2013). Role of sex steroid hormones in bacterial-host interactions. *BioMed research international* 2013, 928290. DOI: 10.1155/2013/928290.
- George, J. und McCracken, K. J. (2002). Effects of acid and alkali concentration on in vitro measurement of wheat viscosity. *Animal Feed Science and*

Technology 98 (3-4), 237–244. DOI: 10.1016/S0377-8401(02)00020-2.

Gilbert, H., Bidanel, J.-P., Gruand, J., Caritez, J.-C., Billon, Y., Guillouet, P., Lagant, H., Noblet, J., Sellier, P. (2007). Genetic parameters for residual feed intake in growing pigs, with emphasis on genetic relationships with carcass and meat quality traits. *Journal of Animal Science* 85 (12), 3182–3188. DOI: 10.2527/jas.2006-590.

Glazier, D. S. (2008). Resource allocation patterns. In: *Resource Allocation Theory Applied to Farm Animal Production*, 22–43. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84876074852&partnerID=40&md5=b00ae721b61a1a7ca3bb24fbdfdd73e8>.

Goddard, M. (2009). Genomic selection: prediction of accuracy and maximisation of long term response. *Genetica* 136 (2), 245–257. DOI: 10.1007/s10709-008-9308-0.

Goddard, M. E., und B. J. Hayes. (2009). Mapping genes for complex traits in domestic animals

and their use in breeding programmes. *Nature reviews. Genetics* 10 (6):381–391.

Godfray, H. C. J., Beddington, J. R., Crute, I. R., Haddad, L., Lawrence, D., Muir, J. F., Pretty, J., Robinson, S., Thomas, S. M., Toulmin, C. (2010). Food security: the challenge of feeding 9 billion people. *Science* 327 (5967), 812–818. DOI: 10.1126/science.1185383.

Goodrich, J. K., Davenport, E. R., Waters, J. L., Clark, A. G., Ley, R. E. (2016). Cross-species comparisons of host genetic associations with the microbiome. *Science* 352 (6285), 532–535. DOI: 10.1126/science.aad9379.

- Goodrich, J. K., Waters, J. L., Poole, A. C., Sutter, J. L., Koren, O., Blekhman, R., Beaumont, M., van Treuren, W., Knight, R., Bell, J. T., Spector, T. D., Clark, A. G., Ley, R. E. (2014). Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 159 (4), 789–799. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.053.
- Häberle, J., Burlina, A., Chakrapani, A., Dixon, M., Karall, D., Lindner, M., Mandel, H., Martinelli, D., Pintos-Morell, G., Santer, R., Skouma, A., Servais, A., Tal, G., Rubio, V., Huemer, M., Dionisi-Vici, C. (2019). Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *Journal of inherited metabolic disease* 42 (6), 1192–1230. DOI: 10.1002/jimd.12100.
- Harris, A. J., Patience, J. F., Lonergan, S. M., Dekkers, J.C.M., Gabler, N. K. (2012). Improved nutrient digestibility and retention partially explains feed efficiency gains in pigs selected for low residual feed intake. *Journal of Animal Science* 90 (SUPPL4), 164–166. DOI: 10.2527/jas.53855.
- He, M., Gao, J., Wu, J., Zhou, Y., Fu, H., Ke, S., Yang, H., Chen, C., Huang, L. (2019). Host Gender and Androgen Levels Regulate Gut Bacterial Taxa in Pigs Leading to Sex-Biased Serum Metabolite Profiles. *Frontiers in Microbiology* 10, 1359. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01359.
- Heinritz, S. N., Weiss, E., Eklund, M., Aumiller, T., Heyer, C.M.E., Messner, S., Rings, A., Louis, S., Bischoff, S. C., Mosenthin, R. (2016). Impact of a high-fat or high-fiber diet on intestinal microbiota and metabolic markers in a pig model. *Nutrients* 8 (5). DOI: 10.3390/nu8050317.
- Heinritzi K. und Plonait, H. (2004). Blutkrankheiten. In: Karl-Heinz Waldmann, Hans Plonait und Klaus Bickhardt (Hg.): *Lehrbuch der Schweinekrankheiten*. 63 Tabellen. 4. Aufl. Stuttgart: Parey, 169ff.

- Hoy, S. (2013). *Schweinemast*. Eugen Ulmer Verlag, Stuttgart-Hohenheim.
- Hu, C., Xing, W., Liu, X., Zhang, X., Li, K., Liu, J., Deng, B., Deng, J., Li, Y., Tan, C. (2019). Effects of dietary supplementation of probiotic *Enterococcus faecium* on growth performance and gut microbiota in weaned piglets. *AMB Express* 9 (1), 33. DOI: 10.1186/s13568-019-0755-z.
- Hu, J., Chen, L., Tang, Y., Xie, C., Xu, B., Shi, M., Zheng, W., Zhou, S., Wang, X., Liu, L., Yan, Y., Yang, T., Niu, Y., Hou, Q., Xu, X., Yan, X. (2018). Standardized preparation for fecal microbiota transplantation in pigs. *Frontiers in Microbiology* 9 (JUN). DOI: 10.3389/fmicb.2018.01328.
- Huang, J., Zhang, W., Fan, R., Liu, Z., Huang, T., Li, J., Du, T., Xiong, T. (2020). Composition and functional diversity of fecal bacterial community of wild boar, commercial pig and domestic native pig as revealed by 16S rRNA gene sequencing. *Archives of Microbiology* 202 (4), 843–857. DOI: 10.1007/s00203-019-01787-w.
- Huber, K. (2018). Invited review: resource allocation mismatch as pathway to disproportionate growth in farm animals - prerequisite for a disturbed health. *Animal: an international journal of animal bioscience* 12 (3), 528–536. DOI: 10.1017/S1751731117002051.
- IGC, I. G. C. (2018). Grain Market Report, GMR 494. <http://www.igc.int/downloads/gmrsummary/gmrsumme.pdf>, zugegriffen am 24.01.2019.
- Ivarsson, E., Roos, S., Liu, H. Y., Lindberg, J. E. (2014). Fermentable non-starch polysaccharides increases the abundance of *Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas* in ileal microbial community of growing pigs. *Animal: an international journal of animal bioscience* 8 (11), 1777–1787. DOI: 10.1017/S1751731114001827.

- Jeroch, H., Drochner, W., Rodehutschord, M., Simon, A., Simon, O., Zentek, J. (2020). Ernährung landwirtschaftlicher Nutztiere. Ernährungsphysiologie - Futtermittelkunde - Fütterung. Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart.
- Jumpertz, R., Le, D. S., Turnbaugh, P. J., Trinidad, C., Bogardus, C., Gordon, J. I., Krakoff, J. (2011). Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *American Journal of Clinical Nutrition* 94 (1), 58–65. DOI: 10.3945/ajcn.110.010132.
- Kaewtapee, C., Burbach, K., Tomforde, G., Hartinger, T., Camarinha-Silva, A., Heinritz, S., Seifert, J., Wiltafsky, M., Mosenthin, R., Rosenfelder-Kuon, P. (2017). Effect of *Bacillus subtilis* and *Bacillus licheniformis* supplementation in diets with low- and high-protein content on ileal crude protein and amino acid digestibility and intestinal microbiota composition of growing pigs. *Journal of animal science and biotechnology* 8 (1). DOI: 10.1186/s40104-017-0168-2.
- Kasper, C., Ruiz-Ascacibar, I., Stoll, P., Bee, G. (2020). Investigating the potential for genetic improvement of nitrogen and phosphorus efficiency in a Swiss large white pig population using chemical analysis. *Journal of animal breeding and genetics = Zeitschrift für Tierzüchtung und Züchtungsbiologie* 137 (6), 545–558. DOI: 10.1111/jbg.12472.
- Kerr, B. J., Southern, L. L., Bidner, T. D., Friesen, K. G., Easter, R. A. (2003). Influence of dietary protein level, amino acid supplementation, and dietary energy levels on growing-finishing pig performance and carcass composition. *Journal of Animal Science* 81 (12), 3075–3087. DOI: 10.2527/2003.81123075x.

- Kim, H. B. und Isaacson, R. E. (2015). The pig gut microbial diversity: Understanding the pig gut microbial ecology through the next generation high throughput sequencing. *Veterinary Microbiology* 177 (3-4), 242–251. DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.03.014.
- Kixmüller, M. (2004). Labordiagnostische Referenzbereiche bei unterschiedlichen Schweinerassen sowie histopathologische und immunhistochemische Untersuchung von Gehirnen älterer Sauen und Eber auf transmissible spongiforme Enzephalopathie im Rahmen der TSE-Studie. Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Klindt, J., Thallman, R. M., Wise, T. (2006). Effects of sire line, sire, and sex on plasma urea nitrogen, body weight, and backfat thickness in offspring of Duroc and Landrace boars. *Journal of Animal Science* 84 (6), 1323–1330. DOI: 10.2527/2006.8461323x.
- Knap, P. W. und Wang, L. (2012). Pig breeding for improved feed efficiency. In: *Feed Efficiency in Swine*, 167–181. https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84906254307&doi=10.3920%2f978-90-8686-756-1_8&partnerID=40&md5=85d02769efacdd759b4c66ab4cb3dad6.
- Köck, A., Ledinek, M., Gruber, L., Steininger, F., Fuerst-Waltl, B., Egger-Danner, C. (2018). Genetic analysis of efficiency traits in Austrian dairy cattle and their relationships with body condition score and lameness. *Journal of dairy science* 101 (1), 445–455. DOI: 10.3168/jds.2017-13281.
- Kohl, K. D. und Carey, H. V. (2016). A place for host-microbe symbiosis in the comparative physiologist's toolbox. *Journal of Experimental Biology* 219 (22), 3496–3504. DOI: 10.1242/jeb.136325.

- Kohn, R. A., Dinneen, M. M., Russek-Cohen, E. (2005). Using blood urea nitrogen to predict nitrogen excretion and efficiency of nitrogen utilization in cattle, sheep, goats, horses, pigs, and rats. *Journal of Animal Science* 83 (4), 879–889. DOI: 10.2527/2005.834879x.
- Kubasova, T., Davidova-Gerzova, L., Babak, V., Cejkova, D., Montagne, L., Le Floc’h, N., Rychlik, I. (2018). Effects of host genetics and environmental conditions on fecal microbiota composition of pigs. *PLoS ONE* 13 (8). DOI: 10.1371/journal.pone.0201901.
- Kyriazakis, I. und Whittemore, C. (2006). *Whittemore's Science and Practice of Pig Production*. 3rd Edition. 105-147.
- Lamendella, R., Santo Domingo, J. W., Ghosh, S., Martinson, J., Oerther, D. B. (2011). Comparative fecal metagenomics unveils unique functional capacity of the swine gut. *BMC Microbiology* 11. DOI: 10.1186/1471-2180-11-103.
- Larsen, N., Vogensen, F. K., van den Berg, F.W.J., Nielsen, D. S., Andreasen, A. S., Pedersen, B. K., Al-Soud, W. A., Sørensen, S. J., Hansen, L. H., Jakobsen, M. (2010). Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS ONE* 5 (2). DOI: 10.1371/journal.pone.0009085.
- Lavery, A. und Ferris, C. P. (2021). Proxy Measures and Novel Strategies for Estimating Nitrogen Utilisation Efficiency in Dairy Cattle. *Animals: an open access journal from MDPI* 11 (2). DOI: 10.3390/ani11020343.
- Lengerken, G. v., Albrecht, V., Pfeiffe, H., Lengerken, J. von (1994). Eignung biochemischer und physiologischer Kennwerte im Blut von Schweinen für die Früherkennung einer Prädisposition zur Ausbildung von Fleischqualitätsmängel 3. Mitteilung: Einfluss des Genotyps auf die Aktivität

und Konzentration biochemischer Kennwerte im Blut von klinisch gesunden Schweinen. *Archives Animal Breeding* (Berlin 22), 27–38.

Lents, C. A., Rempel, L. A., Klindt, J., Wise, T., Nonneman, D., Freking, B. A. (2013). The relationship of plasma urea nitrogen with growth traits and age at first estrus in gilts. *Journal of Animal Science* 91 (7), 3137–3142. DOI: 10.2527/jas.2012-5778.

Ley, R. E., Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C. A., Knight, R. D., Gordon, J. I. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 (31), 11070–11075. DOI: 10.1073/pnas.0504978102.

Liu, Y., Kong, X., Jiang, G., Tan, B. e., Deng, J., Yang, X., Li, F., Xiong, X., Yin, Y. (2015). Effects of dietary protein/energy ratio on growth performance, carcass trait, meat quality, and plasma metabolites in pigs of different genotypes. *Journal of animal science and biotechnology* 6 (1), 36. DOI: 10.1186/s40104-015-0036-x.

Looft, T., Allen, H. K., Cantarel, B. L., Levine, U. Y., Bayles, D. O., Alt, D. P., Henrissat, B., Stanton, T. B. (2014). Bacteria, phages and pigs: the effects of in-feed antibiotics on the microbiome at different gut locations. *The ISME journal* 8 (8), 1566–1576. DOI: 10.1038/ismej.2014.12.

Lovendahl, P., Difford, G. F., Li, B., Chagunda, M.G.G., Huhtanen, P., Lidauer, M. H., Lassen, J., Lund, P. (2018). Review: Selecting for improved feed efficiency and reduced methane emissions in dairy cattle. *Animal: an international journal of animal bioscience* 12 (s2), S336-S349. DOI: 10.1017/S1751731118002276.

- Lu, D., Tiezzi, F., Schillebeeckx, C., McNulty, N. P., Schwab, C., Shull, C., Maltecca, C. (2018). Host contributes to longitudinal diversity of fecal microbiota in swine selected for lean growth. *Microbiome* 6 (1). DOI: 10.1186/s40168-017-0384-1.
- Ma, C., Gao, Q., Zhang, W., Azad, M. A. K., Kong, X. (2020). Alterations in the Blood Parameters and Fecal Microbiota and Metabolites during Pregnant and Lactating Stages in Bama Mini Pigs as a Model. *Mediators of inflammation* 2020, 8829072. DOI: 10.1155/2020/8829072.
- Mach, N., Berri, M., Estellé, J., Levenez, F., Lemonnier, G., Denis, C., Leplat, J.-J., Chevaleyre, C., Billon, Y., Doré, J., Rogel-Gaillard, C., Lepage, P. (2015). Early-life establishment of the swine gut microbiome and impact on host phenotypes. *Environmental Microbiology Reports* 7 (3), 554–569. DOI: 10.1111/1758-2229.12285.
- Madeira, M. S., Pires, V.M.R., Alfaia, C. M., Lopes, P. A., Martins, S. V., Pinto, R.M.A., Prates, J.A.M. (2016). Restriction of dietary protein does not promote hepatic lipogenesis in lean or fatty pigs. *British Journal of Nutrition* 115 (8), 1339–1351. DOI: 10.1017/S0007114516000453.
- Magalhaes, J. G., Tattoli, I., Girardin, S. E. (2007). The intestinal epithelial barrier: how to distinguish between the microbial flora and pathogens. *Seminars in immunology* 19 (2), 106–115. DOI: 10.1016/j.smim.2006.12.006.
- Mauch, E. D., Young, J. M., Serão, N.V.L., Hsu, W. L., Patience, J. F., Kerr, B. J., Weber, T. E., Gabler, N. K., Dekkers, J.C.M. (2018). Effect of lower-energy, higher-fiber diets on pigs divergently selected for residual feed intake when fed higher-energy, lower-fiber diets. *Journal of Animal Science* 96 (4), 1221–1236. DOI: 10.1093/jas/sky065.

- McCormack, U. M., Curião, T., Buzoianu, S. G., Prieto, M. L., Ryan, T., Varley, P., Crispie, F., Magowan, E., Metzler-Zebeli, B. U., Berry, D., O'Sullivan, O., Cotter, P. D., Gardiner, G. E., Lawlor, P. G. (2017). Exploring a possible link between the intestinal microbiota and feed efficiency in pigs. *Applied and environmental microbiology* 83 (15). DOI: 10.1128/AEM.00380-17.
- Metzler-Zebeli, B. U., Lawlor, P. G., Magowan, E., McCormack, U. M., Curião, T., Hollmann, M., Ertl, R., Aschenbach, J. R., Zebeli, Q. (2017). Finishing pigs that are divergent in feed efficiency show small differences in intestinal functionality and structure. *PLoS ONE* 12 (4). DOI: 10.1371/journal.pone.0174917.
- Meuwissen, T.H.E., Hayes, B. J., Goddard, M. E. (2001). Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics* 157 (4), 1819–1829. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0035045051&partnerID=40&md5=3b11f33f4d3175b53f32ad898f23f29d>.
- Million, M., Thuny, F., Angelakis, E., Casalta, J.-P., Giorgi, R., Habib, G., Raoult, D. (2013). *Lactobacillus reuteri* and *Escherichia coli* in the human gut microbiota may predict weight gain associated with vancomycin treatment. *Nutrition and Diabetes* 3 (SEPTEMBER). DOI: 10.1038/nutd.2013.28.
- Miquel, S., Martín, R., Rossi, O., Bermúdez-Humarán, L. G., Chatel, J. M., Sokol, H., Thomas, M., Wells, J. M., Langella, P. (2013). *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health. *Current Opinion in Microbiology* 16 (3), 255–261. DOI: 10.1016/j.mib.2013.06.003.

- Mönch, E. (2000). Defekte des Harnstoffzyklus. Klinische Bedeutung und Therapie. UNI-MED-Verl., Bremen.
- Mrode, R. A. und Thompson, R. (2014). Linear models for the prediction of animal breeding values. CABI, Wallingford.
- Nehring, H. (1973). Easy method for the quantitative differentiation of a mixture of ammonia and urea. (Eine einfache Methode zur quantitativen Differenzierung eines Gemisches aus Ammoniak und Harnstoff.) Die Pharmazie. 27. 741-2.
- Nicholson, J. K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W., Pettersson, S. (2012). Host-gut microbiota metabolic interactions. Science 336 (6086), 1262–1267. DOI: 10.1126/science.1223813.
- Noblet, J., Gilbert, H., Jaguelin-Peyraud, Y., Lebrun, T. (2013). Evidence of genetic variability for digestive efficiency in the growing pig fed a fibrous diet. Animal: an international journal of animal bioscience 7 (8), 1259–1264. DOI: 10.1017/S1751731113000463.
- Oh, H. J., Song, M. H., Yun, W., Lee, J. H., Lee, C. H., Kwak, W. G., Oh, S. Y., Liu, S., An, J. S., Kim, H. B., Cho, J. H. (2019). Evaluation of correlation between crude protein levels and different space allowances under sawdust bed feeding system on growth performance, nutrient digestibility, blood profiles, and odour emission in growing–finishing pigs. Can. J. Anim. Sci. 99 (3), 553–562. DOI: 10.1139/cjas-2018-0132.
- Oh, J. K., Chae, J. P., Pajarillo, E.A.B., Kim, S. H., Kwak, M.-J., Eun, J.-S., Chee, S. W., Whang, K.-Y., Kim, S.-H., Kang, D.-K. (2020). Association between the body weight of growing pigs and the functional capacity of their gut microbiota. Animal science journal = Nihon chikusan Gakkaiho 91 (1), e13418. DOI: 10.1111/asj.13418.

- Ouweltjes, W., Verschuren, L.M.G., Pijlman, J., Bergsma, R., Schokker, D., Knol, E. F., van der Aar, P. J., Molist, F., Calus, M.P.L. (2018). The repeatability of individual nutrient digestibility in pigs. *Livestock Science* 207, 63–67. DOI: 10.1016/j.livsci.2017.11.013.
- Pajarillo, E. A. B., Chae, J. P., Balolong, M. P., Kim, H. B., Seo, K.-S., Kang, D.-K. (2014). Pyrosequencing-based analysis of fecal microbial communities in three purebred pig lines. *Journal of microbiology (Seoul, Korea)* 52 (8), 646–651. DOI: 10.1007/s12275-014-4270-2.
- Pajarillo, E.A.B., Chae, J. P., Balolong, M. P., Kim, H. B., Seo, K.-S., Kang, D.-K. (2015a). Characterization of the fecal microbial communities of Duroc pigs using 16s rRNA gene pyrosequencing. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 28 (4), 584–591. DOI: 10.5713/ajas.14.0651.
- Pajarillo, E.A.B., Chae, J. P., Kim, H. B., Kim, I. H., Kang, D.-K. (2015b). Bar-coded pyrosequencing-based metagenomic analysis of the faecal microbiome of three purebred pig lines after cohabitation. *Applied Microbiology and Biotechnology* 99 (13), 5647–5656. DOI: 10.1007/s00253-015-6408-5.
- Patience, J. F., Rossoni-Serão, M. C., Gutiérrez, N. A. (2015). A review of feed efficiency in swine: Biology and application. *Journal of animal science and biotechnology* 6 (1). DOI: 10.1186/s40104-015-0031-2.
- Pedersen, C. und Boisen, S. (2001). Studies on the response time for plasma urea nitrogen as a rapid measure for dietary protein quality in pigs. *Acta Agriculturae Scandinavica - Section A: Animal Science* 51 (4), 209–216. DOI: 10.1080/09064700152717182.

- Pedersen, R., Andersen, A. D., Mølbak, L., Stagsted, J., Boye, M. (2013). Changes in the gut microbiota of cloned and non-cloned control pigs during development of obesity: Gut microbiota during development of obesity in cloned pigs. *BMC Microbiology* 13 (1). DOI: 10.1186/1471-2180-13-30.
- Pierce, J. und Stevenson, Z. (2008). Nutrition and gut microbiology: redirecting nutrients from the microbes to the host animal with SSF. In: J. A. Taylor-Pickard und P. Spring (Hg.): Gut efficiency; the key ingredient in pig and poultry production. Elevating animal performance and health. Wageningen: Wageningen Academic Publishers, 167–182.
- Pluske, J. R., Turpin, D. L., Kim, J.-C. (2017). Gastrointestinal tract (gut) health in the young pig. *Animal Nutrition*, 2017.
- Poore, J. und Nemecek, T. (2018). Reducing food's environmental impacts through producers and consumers. *Science (New York, N.Y.)* 360 (6392), 987–992. DOI: 10.1126/science.aaq0216.
- Prange, H. (Hg.) (2004). *Gesundheitsmanagement Schweinehaltung*. 248 Tabellen, Stuttgart. Ulmer.
- Puillet, L., Réale, D., Friggens, N. C. (2016). Disentangling the relative roles of resource acquisition and allocation on animal feed efficiency: Insights from a dairy cow model. *Genetics Selection Evolution* 48 (1). DOI: 10.1186/s12711-016-0251-8.
- Purcell, S., B. Neale, K. Todd-Brown, L. Thomas, M. A. R. Ferreira, D. Bender, J. Maller, P. Sklar, P. I. W. de Bakker, M. J. Daly, and P. C. Sham. (2007). PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American journal of human genetics* 81 (3):559–575.

- Purushe, J., Fouts, D. E., Morrison, M., White, B. A., Mackie, R. I., Coutinho, P. M., Henrissat, B., Nelson, K. E. (2010). Comparative Genome Analysis of *Prevotella ruminicola* and *Prevotella bryantii*: Insights into Their Environmental Niche. *Microbial Ecology* 60 (4), 721–729. DOI: 10.1007/s00248-010-9692-8.
- Quan, J., Cai, G., Ye, J., Yang, M., Ding, R., Wang, X., Zheng, E., Fu, D., Li, S., Zhou, S., Liu, D., Yang, J., Wu, Z. (2018). A global comparison of the microbiome compositions of three gut locations in commercial pigs with extreme feed conversion ratios. *Scientific Reports* 8 (1). DOI: 10.1038/s41598-018-22692-0.
- Quiniou, N., Noblet, J., van Milgen, J., Dubois, S. (2001). Modelling heat production and energy balance in group-housed growing pigs exposed to low or high ambient temperatures. *British Journal of Nutrition* 85 (1), 97–106. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0035135608&partnerID=40&md5=4af58f855c19c257a5bbf60830cdd498>.
- Ramayo-Caldas, Y., Mach, N., Lepage, P., Levenez, F., Denis, C., Lemonnier, G., Leplat, J.-J., Billon, Y., Berri, M., Doré, J., Rogel-Gaillard, C., Estellé, J. (2016). Phylogenetic network analysis applied to pig gut microbiota identifies an ecosystem structure linked with growth traits. *ISME Journal* 10 (12), 2973–2977. DOI: 10.1038/ismej.2016.77.
- Rérat, A. und Aumaitre, A. (1971). Absorption de l'urée et ammoniacal chez le porc. Résultats préliminaires. *Ann. Biol. An. Biochim.* (11), 348–349.
- Rist, V.T.S., Weiss, E., Eklund, M., Mosenthin, R. (2013). Impact of dietary protein on microbiota composition and activity in the gastrointestinal tract

- of piglets in relation to gut health: a review. *Animal* 7 (7), 1067–1078. DOI: 10.1017/S1751731113000062.
- Rivera-Ferre, M. G., Aguilera, J. F., Nieto, R. (2006). Differences in whole-body protein turnover between Iberian and Landrace pigs fed adequate or lysine-deficient diets. *Journal of Animal Science* 84 (12), 3346–3355. DOI: 10.2527/jas.2005-405.
- Rodehutsord, M., Rückert, C., Maurer, H. P., Schenkel, H., Schipprack, W., Bach Knudsen, K. E., Schollenberger, M., Laux, M., Eklund, M., Siegert, W., Mosenthin, R. (2016). Variation in chemical composition and physical characteristics of cereal grains from different genotypes. *Archives of Animal Nutrition* 70 (2), 87–107. DOI: 10.1080/1745039X.2015.1133111.
- Roediger, W.E.W. (2018). Interrelationship between bacteria and mucosa of the gastrointestinal tract. In: *Microbial Metabolism in the Digestive Tract*, 201–210. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84935571840&doi=10.1201%2f9781351074544&partnerID=40&md5=462dfdb74df3af8af07e07834ce6a964>.
- Ross, E. M., Moate, P. J., Maret, L. C., Cocks, B. G., Hayes, B. J. (2013). Metagenomic Predictions: From Microbiome to Complex Health and Environmental Phenotypes in Humans and Cattle. *PLoS ONE* 8 (9). DOI: 10.1371/journal.pone.0073056.
- Ruiz-Ascacibar, I., Stoll, P., Bee, G. (2019). Effects of dietary CP and amino acid restriction on the growth dynamics of organs and body components in entire male, castrated and female pigs. *Animal: an international journal of animal bioscience* 13 (10), 2223–2231. DOI: 10.1017/S1751731119000132.

- Ruiz-Ascacibar, I., Stoll, P., Kreuzer, M., Boillat, V., Spring, P., Bee, G. (2017). Impact of amino acid and CP restriction from 20 to 140 kg BW on performance and dynamics in empty body protein and lipid deposition of entire male, castrated and female pigs. *Animal: an international journal of animal bioscience* 11 (3), 394–404. DOI: 10.1017/S1751731116001634.
- Saggau, E., Schadereit, R., Beyer, M., Susenbeth, A., Voigt, J., Hagemester, H. (2000). Effects of dietary protein quality on protein turnover in growing pigs. *J Anim Physiol Anim Nutr* 84 (1-2), 29–42. DOI: 10.1046/j.1439-0396.2000.00278.x.
- Saintilan, R., Mérour, I., Brossard, L., Tribout, T., Dourmad, J. Y., Sellier, P., Bidanel, J., van Milgen, J., Gilbert, H. (2013). Genetics of residual feed intake in growing pigs: Relationships with production traits, and nitrogen and phosphorus excretion traits. *Journal of Animal Science* 91 (6), 2542–2554. DOI: 10.2527/jas.2012-5687.
- Sartor, R. B. (2008). Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 134 (2), 577–594. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.059.
- Schmid, M. (2018). Using genome-wide association studies to map genes for complex traits in porcine F2 crosses. Kommunikations-, Informations- und Medienzentrum der Universität Hohenheim, Hohenheim.
- Schmid, M. und Bennewitz, J. (2017). Invited review: Genome-wide association analysis for quantitative traits in livestock - A selective review of statistical models and experimental designs. *Archives Animal Breeding* 60 (3), 335–346. DOI: 10.5194/aab-60-335-2017.

- Sender, R., Fuchs, S., Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology* 14 (8). DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533.
- Seppelt, R., Manceur, A. M., Liu, J., Fenichel, E. P., Klotz, S. (2014). Synchronized peak-rate years of global resources use. *Ecology and Society* 19 (4). DOI: 10.5751/ES-07039-190450.
- Seutter, U. (1995). Einfluss von Rasse, Haltung, Fütterung, Management, Alter und Reproduktionsstadium auf hämatologische und klinisch-chemische Parameter beim Schwein. Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Slavin, J. (2013). Fiber and prebiotics: Mechanisms and health benefits. *Nutrients* 5 (4), 1417–1435. DOI: 10.3390/nu5041417.
- Soleimani, T. und Gilbert, H. (2020). Evaluating environmental impacts of selection for residual feed intake in pigs. *Animal: an international journal of animal bioscience* 14 (12), 2598–2608. DOI: 10.1017/S175173112000138X.
- Sorg, D., Klatt, A., Plambeck, N. O., Köder, L. (2021). Perspektiven für eine umweltverträgliche Nutztierhaltung in Deutschland. Unter Mitarbeit von Frederike Balzer, Anne Biewald, Michael Bilharz, Knut Ehlers, Tobias Frische, Doris Fuchs et al. Hg. v. Umweltbundesamt (33). <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/perspektiven-fuer-eine-umweltvertraegliche>.
- Spiller, R. C. (2007). Role of infection in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 42 (S17), 41–47. DOI: 10.1007/s00535-006-1925-8.
- Spor, A., Koren, O., Ley, R. (2011). Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nature Reviews Microbiology* 9 (4), 279–290. DOI: 10.1038/nrmicro2540.

- Statistisches Bundesamt (2020). Trend zu Großbetrieben in der Landwirtschaft - Schweinehaltung besonders betroffen. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/01/PD20_N001_413.html, zugegriffen am 14.01.2020.
- Stratz, P., Schmid, M., Wellmann, R., Preuß, S., Blaj, I., Tetens, J., Thaller, G., Bennewitz, J.. (2018). Linkage disequilibrium pattern and genome-wide association mapping for meat traits in multiple porcine F2 crosses. *Animal Genetics*. 49. 10.1111/age.12684.
- Takahashi, M., Benno, Y., Mitsuoka, T. (1980). Utilization of ammonia nitrogen by intestinal bacteria isolated from pigs. *Applied and environmental microbiology* 39 (1), 30–35. DOI: 10.1128/aem.39.1.30-35.1980.
- Tan, Z., Wang, Y., Yang, T., Ao, H., Chen, S., Xing, K., Zhang, F., Zhao, X., Liu, J., Wang, C. (2018). Differences in gut microbiota composition in finishing Landrace pigs with low and high feed conversion ratios. *Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology* 111 (9), 1673–1685. DOI: 10.1007/s10482-018-1057-1.
- Tan, Z., Yang, T., Wang, Y., Xing, K., Zhang, F., Zhao, X., Ao, H., Chen, S., Liu, J., Wang, C. (2017). Metagenomic Analysis of Cecal Microbiome Identified Microbiota and Functional Capacities Associated with Feed Efficiency in Landrace Finishing Pigs. *Frontiers in Microbiology* 8, 1546. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01546.
- Taylor, A. E., Jagger, S., Toplis, P., Wellock, I. J., Miller, H. M. (2015). The effects of previous dietary Lys concentration on subsequent growth performance of two different pig genotypes. *Livestock Science* 176, 121–128. DOI: 10.1016/j.livsci.2015.03.005.

- Thompson, C. L., Wang, B., Holmes, A. J. (2008). The immediate environment during postnatal development has long-term impact on gut community structure in pigs. *ISME Journal* 2 (7), 739–748. DOI: 10.1038/ismej.2008.29.
- Toledo, J. B., Furlan, A. C., Pozza, P. C., Carraro, J., Moresco, G., Ferreira, S. L., Gallego, A. G. (2014). Reduction of the crude protein content of diets supplemented with essential amino acids for piglets weighing 15 to 30 kilograms. *R. Bras. Zootec.* 43 (6), 301–309. DOI: 10.1590/S1516-35982014000600004.
- Tran-Thun, D. (1975). Die Blutharnstoffkonzentration als Parameter für das Proteinsynthesevermögen beim Schwein. Dissertation. Universität Hohenheim, Hohenheim.
- Tsukahara, T., Hashizume, K., Koyama, H., Ushida, K. (2006). Stimulation of butyrate production through the metabolic interaction among lactic acid bacteria, *Lactobacillus acidophilus*, and lactic acid-utilizing bacteria, *Megasphaera elsdenii*, in porcine cecal digesta. *Animal Science Journal* 77 (4), 454–461. DOI: 10.1111/j.1740-0929.2006.00372.x.
- Turnbaugh, P. J., Bäckhed, F., Fulton, L., Gordon, J. I. (2008). Diet-Induced Obesity Is Linked to Marked but Reversible Alterations in the Mouse Distal Gut Microbiome. *Cell Host and Microbe* 3 (4), 213–223. DOI: 10.1016/j.chom.2008.02.015.
- Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunencko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., Sogin, M. L., Jones, W. J., Roe, B. A., Affourtit, J. P., Egholm, M., Henrissat, B., Heath, A. C., Knight, R., Gordon, J. I. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 457 (7228), 480–484. DOI: 10.1038/nature07540.

- UBA, U. (2019). Nationale Trendtabellen für die deutsche Berichterstattung atmosphärischer Emissionen. 1990 - 2016. Unter Mitarbeit von Patrick Gniffke. Hg. v. Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau. <https://www.umweltbundesamt.de/dokument/nationale-trendtabellen-fuer-die-deutsche-2>, zugegriffen am 09.07.2021.
- van der Peet-Schwering, C.M.C., Verschuren, L.M.G., Bergsma, R., Hedemann, M. S., Binnendijk, G. P., Jansman, A.J.M. (2021). The effects of birth weight and estimated breeding value for protein deposition on nitrogen efficiency in growing pigs. *Journal of Animal Science* 99 (6). DOI: 10.1093/jas/skab101.
- VanRaden, P. M. (2008). Efficient methods to compute genomic predictions. *Journal of dairy science* 91 (11), 4414–4423. DOI: 10.3168/jds.2007-0980.
- Verdal, H. de, Mignon-Grasteau, S., Bastianelli, D., Mème, N., Le Bihan-Duval, E., Narcy, A. (2013). Reducing the environmental impact of poultry breeding by genetic selection. *Journal of Animal Science* 91 (2), 613–622. DOI: 10.2527/jas.2012-5572.
- Verdal, H. de, Narcy, A., Bastianelli, D., Chapuis, H., Mème, N., Urvoix, S., Le Bihan-Duval, E., Mignon-Grasteau, S. (2011). Improving the efficiency of feed utilization in poultry by selection. 2. Genetic parameters of excretion traits and correlations with anatomy of the gastrointestinal tract and digestive efficiency. *BMC Genetics* 12. DOI: 10.1186/1471-2156-12-71.
- Verschuren, L. M. G., Schokker, D., Bergsma, R., Jansman, A. J. M., Molist, F., Calus, M. P. L. (2020). Prediction of nutrient digestibility in grower-finisher pigs based on faecal microbiota composition. *Journal of animal*

- breeding and genetics = Zeitschrift für Tierzucht und Züchtungsbiologie 137 (1), 23–35. DOI: 10.1111/jbg.12433.
- Verschuren, L.M.G., Calus, M.P.L., Jansman, A.J.M., Bergsma, R., Knol, E. F., Gilbert, H., Zemb, O. (2018). Fecal microbial composition associated with variation in feed efficiency in pigs depends on diet and sex. *Journal of Animal Science* 96 (4), 1405–1418. DOI: 10.1093/jas/sky060.
- Verschuren, L.M.G., Schokker, D., Bergsma, R., van Milgen, J., Molist, F., Calus, M.P.L., Jansman, A.J.M. (2021). Variation in faecal digestibility values related to feed efficiency traits of grower-finisher pigs. *Animal: an international journal of animal bioscience* 15 (9). DOI: 10.1016/j.animal.2021.100211.
- Vigors, S., O'Doherty, J. V., Kelly, A. K., O'Shea, C. J., Sweeney, T. (2016). The Effect of Divergence in Feed Efficiency on the Intestinal Microbiota and the Intestinal Immune Response in Both Unchallenged and Lipopolysaccharide Challenged Ileal and Colonic Explants. *PLoS ONE* 11 (2), e0148145. DOI: 10.1371/journal.pone.0148145.
- Vijay-Kumar, M., Aitken, J. D., Carvalho, F. A., Cullender, T. C., Mwangi, S., Srinivasan, S., Sitaraman, S. V., Knight, R., Ley, R. E., Gewirtz, A. T. (2010). Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking toll-like receptor 5. *Science* 328 (5975), 228–231. DOI: 10.1126/science.1179721.
- Vollmar, S., Wellmann, R., Borda-Molina, D., Rodehutschord, M., Camarinha-Silva, A., Bennewitz, J. (2020). The Gut Microbial Architecture of Efficiency Traits in the Domestic Poultry Model Species Japanese Quail (*Coturnix japonica*) Assessed by Mixed Linear Models. *G3 (Bethesda, Md.)* 10 (7), 2553–2562. DOI: 10.1534/g3.120.401424.

- Waldmann KH, Wendt M, Bickhardt K. (1991). Kreatinin-Clearance als Grundlage klinischer Nierenfunktionsbestimmung beim Schwein. *Tierärztliche Praxis* (19), 373–380.
- Lange, C.D. (2014). New NRC (2012) Nutrient Requirements of Swine.
- Wang, Q., Garrity, G. M., Tiedje, J. M., Cole, J. R. (2007). Naïve Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy. *Applied and environmental microbiology* 73 (16), 5261–5267. DOI: 10.1128/AEM.00062-07.
- Wang, Q., Sun, Q., Qi, R., Wang, J., Qiu, X., Liu, Z., Huang, J. (2019). Effects of *Lactobacillus plantarum* on the intestinal morphology, intestinal barrier function and microbiota composition of suckling piglets. *Journal of animal physiology and animal nutrition* 103 (6), 1908–1918. DOI: 10.1111/jpn.13198.
- Warr, A., Hall, R., Kim, K., Tseng, E., Koren, S., Phillippy, A. M., Bickhart, D. M., Rosen, B. D., Schroeder, S. G., Hume, D. A., Talbot, R., Rund, L., Schook, L. B., Chow, W., Howe, K., Nonneman, D. J., Rohrer, G. A., Putnam, N., Green, E., Watson, M., Smith, T. P., Archibald, A.L. (2017). Exploiting long read sequencing technologies to establish high quality highly contiguous pig reference genome assemblies (25025).
- Wehrend, A., Tschachtschal, J., Bostedt, H. (1999). Fluctuations of plasma concentrations in urea, cholesterol and triglyceride in healthy piglets during the first four weeks of life. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 106 (12), 506–509. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0033252167&partnerID=40&md5=adb39bb18d7d1ad12d66611b0622afc3>.

- Weishaar, R., Wellmann, R., Camarinha-Silva, A., Rodehutsord, M., Bennewitz, J. (2020). Selecting the hologenome to breed for an improved feed efficiency in pigs-A novel selection index. *Journal of animal breeding and genetics = Zeitschrift für Tierzucht und Züchtungsbiologie* 137 (1), 14–22. DOI: 10.1111/jbg.12447.
- Weiss, G. A. und Hennet, T. (2017). Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and Molecular Life Sciences* 74 (16), 2959–2977. DOI: 10.1007/s00018-017-2509-x.
- Whang, K. Y. und Easter, R. A. (2000). Blood Urea Nitrogen as an Index of Feed Efficiency and Lean Growth Potential in Growing-Finishing Swine. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 13 (6), 811–816. DOI: 10.5713/ajas.2000.811.
- Whang, K. Y., Kim, S. W., Donovan, S. M., McKeith, F. K., Easter, R. A. (2003). Effects of protein deprivation on subsequent growth performance, gain of body components, and protein requirements in growing pigs. *Journal of Animal Science* 81 (3), 705–716. DOI: 10.2527/2003.813705x.
- Wiesemüller, Winfried; Bolduan, Gerhard (Hg.) (1993). *Ernährung monogastri-scher Nutztiere. Mit 166 Tabellen*. Jena, Stuttgart. G. Fischer.
- Wilson, G.D.A., Harvey, D. G., Snook, C. R. (1972). A Review of Factors Affecting Blood Biochemistry in the Pig. *British Veterinary Journal* 128 (12), 596–610. DOI: 10.1016/s0007-1935(17)36632-0.
- Xiao, L., Estellé, J., Kiilerich, P., Ramayo-Caldas, Y., Xia, Z., Feng, Q., Liang, S., Pedersen, A., Kjeldsen, N.J., Liu, C., Maguin, E., Doré, J., Pons, N., Le Chatelier, E., Prifti, E., Li, J., Jia, H., Liu, X., Xu, X., Ehrlich, S. D.,

- Madsen, L., Kristiansen, K., Rogel-Gaillard, C., Wang, J. (2016). A reference gene catalogue of the pig gut microbiome. *Nature Microbiology* 1. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.161.
- Xiao, Y., Li, K., Xiang, Y., Zhou, W., Gui, G., Yang, H. (2017). The fecal microbiota composition of boar Duroc, Yorkshire, Landrace and Hampshire pigs. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 30 (10), 1456–1463. DOI: 10.5713/ajas.16.0746.
- Xu, K., Bai, M., Liu, H., Duan, Y., Zhou, X., Wu, X., Liao, P., Li, T., Yin, Y. (2020). Gut microbiota and blood metabolomics in weaning multiparous sows: Associations with oestrous. *Journal of animal physiology and animal nutrition* 104 (4), 1155–1168. DOI: 10.1111/jpn.13296.
- Yang, H., Huang, X., Fang, S., He, M., Zhao, Y., Wu, Z., Yang, M., Zhang, Z., Chen, C., Huang, L. (2017). Unraveling the fecal microbiota and metagenomic functional capacity associated with feed efficiency in pigs. *Frontiers in Microbiology* 8 (AUG). DOI: 10.3389/fmicb.2017.01555.
- Yang, J., Lee, S. H., Goddard, M. E., Visscher, P. M. (2011). GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis. *American journal of human genetics* 88 (1), 76–82. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.11.011.
- Yang, J., Zaitlen, N. A., Goddard, M. E., Visscher, P. M., Price, A. L. (2014a). Advantages and pitfalls in the application of mixed-model association methods. *Nature genetics* 46 (2), 100–106. DOI: 10.1038/ng.2876.
- Yang, L., Bian, G., Su, Y., Zhu, W. (2014b). Comparison of faecal microbial community of lantang, bama, erhualian, meishan, xiaomeishan, duroc, landrace, and yorkshire sows. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 27 (6), 898–906. DOI: 10.5713/ajas.2013.13621.

- Yurkovetskiy, L., Burrows, M., Khan, A. A., Graham, L., Volchkov, P., Becker, L., Antonopoulos, D., Umesaki, Y., Chervonsky, A. V. (2013). Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity* 39 (2), 400–412. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.013.
- Zentek, J., Hellweg, P., Khol-Parisini, A. (2007). Nutritional influence on gut microbial populations.
- Zhang, Z. F. und Kim, I. H. (2014). Effects of dietary threonine:lysine ratios on growth performance, blood urea nitrogen, and nitrogen balance in weaned pigs. *Journal of Applied Animal Research* 42 (4), 440–444. DOI: 10.1080/09712119.2013.875915.
- Zhao, L., Wang, G., Siegel, P., He, C., Wang, H., Zhao, W., Zhai, Z., Tian, F., Zhao, J., Zhang, H., Sun, Z., Chen, W., Zhang, Y., Meng, H. (2013). Quantitative genetic background of the host influences gut microbiomes in chickens. *Scientific Reports* 3. DOI: 10.1038/srep01163.
- Zhao, Y., Tian, G., Chen, D., Zheng, P., Yu, J., He, J., Mao, X., Huang, Z., Luo, Y., Luo, J., Yu, B. (2020). Dietary protein levels and amino acid supplementation patterns alter the composition and functions of colonic microbiota in pigs. *Animal nutrition (Zhongguo xu mu shou yi xue hui)* 6 (2), 143–151. DOI: 10.1016/j.aninu.2020.02.005.
- Zhou, L., Fang, L., Sun, Y., Su, Y., Zhu, W. (2016). Effects of the dietary protein level on the microbial composition and metabolomic profile in the hind-gut of the pig. *Anaerobe* 38, 61–69. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2015.12.009.

ANHANG

*Beispielhafte Darstellung der Berechnungsgrundlage**M-Matrix*

5 Tiere

4 OTU

	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5
OTU 1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,4
OTU 2	0,3	0,2	0,2	0,1	0,3
OTU 3	0,2	0,2	0,4	0,3	0,1
OTU 4	0,3	0,4	0,3	0,4	0,2

$$P_{ik} = \begin{pmatrix} 0,2 & 0,2 & 0,1 & 0,2 & 0,4 \\ 0,3 & 0,2 & 0,2 & 0,1 & 0,3 \\ 0,2 & 0,2 & 0,4 & 0,3 & 0,1 \\ 0,3 & 0,4 & 0,3 & 0,4 & 0,2 \end{pmatrix}$$

$$P_{ik}^T = \begin{pmatrix} 0,2 & 0,3 & 0,2 & 0,3 \\ 0,2 & 0,2 & 0,2 & 0,4 \\ 0,1 & 0,2 & 0,4 & 0,3 \\ 0,2 & 0,1 & 0,3 & 0,4 \\ 0,4 & 0,3 & 0,1 & 0,2 \end{pmatrix}$$

$$P_{ik2} = \log(P_{ik}^T + 0,01)$$

$$P_{ik2} = \begin{pmatrix} -1,5606477 & -1,171183 & -1,5606477 & -1,1711830 \\ -1,5606477 & -1,560648 & -1,5606477 & -0,8915981 \\ -2,2072749 & -1,560648 & -0,8915981 & -1,1711830 \\ -1,5606477 & -2,207275 & -1,1711830 & -0,8915981 \\ -0,8915981 & -1,171183 & -2,2072749 & -1,5606477 \end{pmatrix}$$

z-Standardisierung

$$X_{ik} = \frac{\log P_{ik} - \overline{\log P_{\cdot k}}}{sd(\log P_{\cdot k})}$$

Oder vereinfacht ausgedrückt:

$$X_{ik} = \frac{(P_{ik2} - \text{Zeilenmittelwert } P_{ik2})}{\text{Standartabweichung je Zeile } P_{ik2}}$$

$$X_{ik} = \begin{pmatrix} -0,009639872 & 0,85680521 & -0,1661306 & -0,1234711 \\ -0,009639872 & -0,06245511 & -0,1661306 & 0,8936076 \\ -1,399630544 & -0,06245511 & 1,1831419 & -0,1234711 \\ -0,009639872 & -1,58870021 & 0,6193031 & 0,8936076 \\ 1,428550160 & 0,85680521 & -1,4701837 & -1,5402729 \end{pmatrix}$$

Nicht-Diagonalelemente

$$M_{ij} = \frac{X_{ik} * X_{ik}^T}{N}$$

N = Anzahl der Tiere

Diagonalelemente

$$M_{ii} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N X_{ik}^2 = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \frac{(\log P_{ik} - \overline{\log P_{\circ k}})^2}{\text{var}(\log P_{\circ k})}$$

$$M = \begin{pmatrix} 0,20232052 & -0,03369819 & -0,05477932 & -0,3896476 & 0,2858046 \\ -0,03369819 & 0,21545655 & -0,07165074 & 0,1967538 & -0,2968614 \\ -0,05477932 & -0,07165074 & 0,84603920 & 0,1819381 & -0,8915472 \\ -0,38964758 & 0,19675377 & 0,18193808 & 0,9272677 & -0,9063120 \\ 0,28580456 & -0,29686139 & -0,89154723 & -0,9063120 & 1,8189160 \end{pmatrix}$$

Erstellen der Inverse von M

$$\text{inv}M = \begin{pmatrix} 52,751669 & -3,408474 & 7,72678 & 32,028818 & 10,90121 \\ -3,408474 & 40,006556 & 28,12454 & 9,629163 & 25,64821 \\ 7,726780 & 28,124543 & 25,50678 & 15,193269 & 23,44863 \\ 32,028818 & 9,629163 & 15,19327 & 26,138690 & 17,01006 \\ 10,901206 & 25,648212 & 23,44863 & 17,010059 & 22,99190 \end{pmatrix}$$

G-Matrix

5 SNPs

4 Tiere

	SNP 1	SNP 2	SNP 3	SNP 4	SNP 5
Tier 1	0	1	2	2	0
Tier 2	1	0	2	1	1
Tier 3	2	1	0	0	1
Tier 4	0	2	1	0	2

Z entspricht der Gen-Content Matrix und liegt in der 0, 1 und 2 Allelkodierung für jedes SNP und Tier vor

$$Z = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 2 & 2 & 0 \\ 1 & 0 & 2 & 1 & 1 \\ 2 & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 2 & 1 & 0 & 2 \end{pmatrix}$$

p_m entspricht den Häufigkeiten für jedes SNP m und ist in der Q -Matrix enthalten

$$p_m = (0,375 \quad 0,5 \quad 0,625 \quad 0,375 \quad 0,5)$$

$$Q = \begin{pmatrix} 0,75 & 1 & 1,25 & 0,75 & 1 \\ 0,75 & 1 & 1,25 & 0,75 & 1 \\ 0,75 & 1 & 1,25 & 0,75 & 1 \\ 0,75 & 1 & 1,25 & 0,75 & 1 \end{pmatrix}$$

$$G = \frac{(Z - 2Q)(Z - 2Q)^T}{\sum_m 2p_m(1 - p_m)}$$

$$(Z - 2Q) = \begin{pmatrix} -0,75 & 0 & 0,75 & 1,25 & -1 \\ 0,25 & -1 & 0,75 & 0,25 & 0 \\ 1,25 & 0 & -1,25 & -0,75 & 0 \\ -0,75 & 1 & -0,25 & -0,75 & 1 \end{pmatrix}$$

$$(Z - 2Q)^T = \begin{pmatrix} -0,75 & 0,25 & 1,25 & -0,75 \\ 0 & -1 & 0 & 1 \\ 0,75 & 0,75 & -1,25 & -0,25 \\ 1,25 & 0,25 & -0,75 & -0,75 \\ -1 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

$$G = \begin{pmatrix} 1,5 & 0,3 & -1,2 & -0,6 \\ 0,3 & 0,7 & -0,3 & -0,6 \\ -1,2 & -0,3 & 1,5 & -0,02 \\ -0,6 & -0,6 & -0,02 & 1,3 \end{pmatrix}$$

Erstellen der Inverse von G

$$\text{inv}G = \begin{pmatrix} 25,7 & 24,3 & 25,2 & 24,8 \\ 24,3 & 26,2 & 24,5 & 25,0 \\ 25,2 & 24,5 & 25,5 & 24,7 \\ 24,8 & 25,0 & 24,7 & 25,5 \end{pmatrix}$$

Tabelle 19: Phänotypischen (oberhalb der Diagonalen) und genetischen (unterhalb der Diagonalen) Korrelationen (Standardabweichungen) für die Merkmale FVW, FA, TZ, MFA, Speck, MeanBUN1-2, BUN, PAn_{GfE}, PAuf, ProtEff_{GfE}, NAuf, NAn und NEff sowie den Heritabilitäten auf der Diagonalen. Fettgedruckt sind alle genetischen Korrelationen mit einem p-Wert < 0,05.

	FVW	FA	TZ	MFA	Speck	Mean-BUN1	Mean-BUN2	BUN	PAuf	PAn _{GfE}	PVW	NAuf	NAn	NEff
FVW	0,27 (0,07)	-0,25 (0,07)	0,44 (0,06)	-0,04 (0,07)	0,13 (0,07)	0,09 (0,08)	0,19 (0,08)	0,15 (0,08)	-0,18 (0,08)	0,24 (0,07)	0,51 (0,06)	0,002 (0,08)	0,01 (0,08)	<0,001 (0,08)
FA	0 (0,19)	0,40 (0,09)	0,75 (0,03)	-0,20 (0,06)	0,35 (0,06)	0,06 (0,08)	0,06 (0,09)	0,07 (0,08)	0,92 (0,02)	0,58 (0,05)	-0,38 (0,06)	0,70 (0,04)	0,62 (0,05)	-0,13 (0,07)
TZ	0,52 (0,14)	0,86 (0,05)	0,47 (0,05)	-0,20 (0,07)	0,41 (0,06)	0,12 (0,08)	0,19 (0,08)	0,18 (0,08)	0,73 (0,04)	0,70 (0,04)	0,006 (0,07)	0,65 (0,04)	0,57 (0,05)	-0,11 (0,19)
MFA	-0,43 (0,21)	-0,20 (0,21)	-0,40 (0,18)	0,27 (0,09)	-0,83 (0,02)	-0,09 (0,07)	-0,09 (0,08)	-0,10 (0,08)	-0,09 (0,07)	0,21 (0,06)	0,33 (0,06)	-0,11 (0,07)	-0,10 (0,07)	0,03 (0,07)
Speck	0,35 (0,19)	0,48 (0,16)	0,57 (0,13)	-0,90 (0,05)	0,35 (0,09)	0,16 (0,07)	0,16 (0,08)	0,18 (0,08)	0,25 (0,08)	-0,05 (0,07)	-0,31 (0,06)	0,33 (0,07)	0,30 (0,07)	-0,07 (0,08)
Mean-BUN1	0,05 (0,18)	0,41 (0,15)	0,36 (0,15)	-0,47 (0,18)	0,44 (0,16)	0,41 (0,08)	0,69 (0,04)	0,92 (0,01)	0,14 (0,08)	0,05 (0,07)	-0,04 (0,07)	0,27 (0,14)	0,02 (0,07)	-0,46 (0,06)
Mean-BUN2	-0,13 (0,18)	0,43 (0,14)	0,28 (0,15)	-0,44 (0,17)	0,40 (0,16)	0,99 (0,03)	0,41 (0,09)	0,92 (0,01)	0,20 (0,08)	0,14 (0,08)	-0,01 (0,08)	0,34 (0,07)	0,06 (0,08)	-0,28 (0,08)
BUN	-0,06 (0,17)	0,44 (0,14)	0,33 (0,14)	-0,46 (0,17)	0,41 (0,15)	0,99 (0,007)	0,99 (0,007)	0,49 (0,09)	0,18 (0,08)	0,11 (0,07)	-0,03 (0,08)	0,34 (0,06)	0,05 (0,08)	-0,39 (0,07)
PAuf	-0,03 (0,20)	0,99 (0,001)	0,84 (0,06)	-0,16 (0,22)	0,44 (0,16)	0,44 (0,15)	0,44 (0,15)	0,46 (0,14)	0,36 (0,09)	0,65 (0,04)	-0,38 (0,06)	0,73 (0,04)	0,59 (0,06)	-0,15 (0,08)
PAn _{GfE}	0,55 (0,20)	0,84 (0,12)	0,98 (0,06)	0,003 (0,30)	0,29 (0,26)	0,24 (0,22)	0,28 (0,22)	0,27 (0,21)	0,82 (0,12)	0,18 (0,08)	0,45 (0,06)	0,57 (0,05)	0,53 (0,05)	-0,05 (0,08)
PVW	0,89 (0,15)	-0,73 (0,16)	-0,24 (0,25)	-0,02 (0,35)	-0,22 (0,28)	-0,28 (0,24)	-0,27 (0,25)	-0,29 (0,23)	-0,74 (0,16)	-0,17 (0,36)	0,13 (0,07)	-0,19 (0,17)	-0,08 (0,07)	0,07 (0,07)
NAuf	-0,07 (0,20)	0,99 (0,03)	0,85 (0,08)	-0,42 (0,21)	0,59 (0,16)	0,51 (0,14)	0,50 (0,14)	0,52 (0,13)	0,99 (0,03)	0,62 (0,19)	-0,72 (0,19)	0,33 (0,09)	0,87 (0,02)	-0,11 (0,07)
NAn	-0,002 (0,24)	0,92 (0,07)	0,80 (0,11)	-0,25 (0,26)	0,57 (0,20)	0,18 (0,21)	0,18 (0,20)	0,21 (0,20)	0,91 (0,07)	0,59 (0,22)	-0,62 (0,24)	-0,90 (0,05)	0,18 (0,07)	0,27 (0,07)
NEff	0,01 (0,21)	-0,29 (0,20)	-0,24 (0,19)	0,43 (0,23)	-0,32 (0,21)	-0,56 (0,14)	-0,65 (0,08)	-0,60 (0,13)	-0,32 (0,20)	-0,18 (0,27)	0,28 (0,31)	-0,44 (0,19)	0,05 (0,24)	0,25 (0,07)

Tabelle 20: Signifikante SNPs ($p < 5 \cdot 10^{-5}$) der GWAS mit p-Werten, chromosomaler Position (SSC), Bonferroni Korrektur und False Discovery Rate (FDR) für die Merkmale tägliche Zunahmen (TZ), Futteraufnahme (FA), Futterverwertung (FVW), Magerfleischanteil (MFA), Speckmaß (Speck), Stickstoffansatz (NAn) und Proteinaufnahme (PAuf).

Merkm al	SNP	SSC	Position (MB)	p-Wert	Bonfer- roni	FDR
TZ	WU_10.2_11_16655560	11	16,32	$3,15 \cdot 10^{-5}$	0,78	0,64
FA	INRA0002742	1	65,8	$2,29 \cdot 10^{-5}$	0,67	0,28
	ASGA0015640	3	102,83	$1,42 \cdot 10^{-5}$	0,5	0,23
	DRGA0004124	3	102,86	$1,42 \cdot 10^{-5}$	0,5	0,23
	MARC0058316	3	103,25	$1,42 \cdot 10^{-5}$	0,5	0,23
FVW	ALGA0088704	16	4,26	$1,60 \cdot 10^{-5}$	0,54	0,78
MFA	MARC0042411	1	261,84	$1,66 \cdot 10^{-5}$	0,55	0,81
Speck	MARC0042411	1	261,84	$6,17 \cdot 10^{-6}$	0,26	0,3
	WU_10.2_2_9630034	2	10,08	$4,31 \cdot 10^{-5}$	0,88	0,53
	DIAS0001332	2	47,46	$3,33 \cdot 10^{-5}$	0,8	0,53
	WU_10.2_2_50875973	2	47,51	$3,33 \cdot 10^{-5}$	0,8	0,53
NAn	WU_10.2_2_5459490	2	6,36	$1,49 \cdot 10^{-5}$	0,52	0,37
	M1GA0006658	4	125,15	$1,50 \cdot 10^{-5}$	0,52	0,37
PAuf	INRA0002742	1	65,8	$3,62 \cdot 10^{-5}$	0,83	0,89

Tabelle 21: Signifikante SNPs ($p < 5 \cdot 10^{-5}$) der GWAS mit p-Werten, chromosomaler Position (SSC), Bonferroni Korrektur und False Discovery Rate (FDR) für die Merkmale BUN und MeanBUN1.

Merkmal	SNP	SSC	Position (MB)	p-Wert	Bonferroni	FDR
BUN	ALGA0038804	7	13,95	$3,53 \cdot 10^{-5}$	0,82	0,1
	ALGA0039786	7	25,23	$3,89 \cdot 10^{-5}$	0,85	0,1
	ALGA0040000	7	27,71	$1,72 \cdot 10^{-5}$	0,57	0,06
	DIAS0000657	7	33,02	$8,14 \cdot 10^{-6}$	0,33	0,06
	ALGA0040661	7	35,41	$2,49 \cdot 10^{-5}$	0,7	0,08
	ALGA0040847	7	37,35	$3,15 \cdot 10^{-5}$	0,78	0,09
	MARC0042983	7	38,16	$1,07 \cdot 10^{-5}$	0,41	0,06
	INRA0025196	7	38,36	$1,07 \cdot 10^{-5}$	0,41	0,06
	ASGA0033742	7	48,22	$1,60 \cdot 10^{-5}$	0,54	0,06
	H3GA0021630	7	48,76	$2,23 \cdot 10^{-5}$	0,66	0,08
	INRA0025801	7	48,84	$1,39 \cdot 10^{-5}$	0,49	0,06
	DIAS0004279	7	49,02	$1,36 \cdot 10^{-5}$	0,49	0,06
	ALGA0041790	7	49,13	$3,20 \cdot 10^{-5}$	0,79	0,09
	H3GA0021849	7	53,45	$1,80 \cdot 10^{-6}$	0,08	0,02
	H3GA0021852	7	53,63	$2,27 \cdot 10^{-6}$	0,1	0,02
	INRA0026114	7	56,42	$1,31 \cdot 10^{-7}$	0,01	0,01
	WU_10.2_7_62954063	7	58,27	$3,60 \cdot 10^{-7}$	0,02	0,01
	ALGA0042296	7	59,25	$4,84 \cdot 10^{-7}$	0,02	0,01
ASGA0034405	7	65,74	$2,85 \cdot 10^{-6}$	0,13	0,02	
Mean-BUN1	ALGA0040728	7	35,91	$2,56 \cdot 10^{-5}$	0,71	0,42
	INRA0026114	7	56,42	$2,44 \cdot 10^{-5}$	0,7	0,42
	ALGA0042296	7	59,25	$2,31 \cdot 10^{-5}$	0,68	0,42

Tabelle 22: Signifikante SNPs ($p < 5 \cdot 10^{-5}$) der GWAS mit p-Werten, chromosomaler Position (SSC), Bonferroni Korrektur und False Discovery Rate (FDR) für das Merkmal MeanBUN2.

Merkmal	SNP	SSC	Position (MB)	p-Wert	Bonferroni	FDR
Mean-BUN2	MARC0072061	2	112,82	$1,29 \cdot 10^{-5}$	0,47	0,04
	ASGA0089843	5	44,32	$6,53 \cdot 10^{-6}$	0,27	0,03
	WU_10.2_7_8960021	7	8,56	$3,00 \cdot 10^{-5}$	0,77	0,06
	WU_10.2_7_14418241	7	13,66	$2,27 \cdot 10^{-5}$	0,67	0,05
	ALGA0038804	7	13,95	$7,89 \cdot 10^{-6}$	0,32	0,03
	DIAS0001001	7	23,15	$4,18 \cdot 10^{-5}$	0,87	0,06
	ALGA0040000	7	27,71	$1,77 \cdot 10^{-5}$	0,58	0,05
	H3GA0020625	7	28,4	$4,88 \cdot 10^{-5}$	0,91	0,06
	ALGA0040661	7	35,41	$6,80 \cdot 10^{-6}$	0,28	0,03
	ALGA0040847	7	37,35	$5,11 \cdot 10^{-6}$	0,22	0,03
	MARC0042983	7	38,16	$6,42 \cdot 10^{-6}$	0,27	0,03
	INRA0025196	7	38,36	$6,42 \cdot 10^{-6}$	0,27	0,03
	H3GA0021245	7	38,82	$4,45 \cdot 10^{-6}$	0,2	0,03
	ASGA0033742	7	48,22	$4,03 \cdot 10^{-5}$	0,86	0,06
	ALGA0041729	7	48,63	$3,67 \cdot 10^{-5}$	0,83	0,06
	H3GA0021630	7	48,76	$2,00 \cdot 10^{-5}$	0,62	0,05
	INRA0025801	7	48,84	$1,89 \cdot 10^{-5}$	0,6	0,05
	DIAS0004279	7	49,02	$8,21 \cdot 10^{-6}$	0,33	0,03
	ALGA0041790	7	49,13	$2,25 \cdot 10^{-5}$	0,67	0,05
	H3GA0021849	7	53,45	$2,08 \cdot 10^{-6}$	0,1	0,02
	H3GA0021852	7	53,63	$2,65 \cdot 10^{-6}$	0,12	0,02
	INRA0026114	7	56,42	$1,04 \cdot 10^{-7}$	0,01	0,01
	M1GA0010452	7	57,94	$2,59 \cdot 10^{-5}$	0,72	0,06
	WU_10.2_7_62954063	7	58,27	$2,53 \cdot 10^{-7}$	0,01	0,01
	ALGA0042296	7	59,25	$6,55 \cdot 10^{-7}$	0,03	0,01
	WU_10.2_7_68579075	7	63,77	$4,71 \cdot 10^{-5}$	0,9	0,06
	ASGA0034405	7	65,74	$1,81 \cdot 10^{-6}$	0,08	0,02
	MARC0029793	7	66,9	$8,15 \cdot 10^{-6}$	0,33	0,03
	MARC0102289	7	74,1	$4,36 \cdot 10^{-5}$	0,88	0,06

DANKSAGUNG

Am Ende meiner Arbeit, möchte ich Danke sagen an all' die Menschen, die mich von der Datenerhebung über die Auswertung bis zu Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Bennewitz. Dafür, dass er mich für die Genetik so begeistern konnte, für die fachliche Förderung und dafür, dass er mir ein solch großes Projekt und die thematische Expertise zugetraut hat. Bedanken möchte ich mich auch für die Möglichkeit an Tagungen und Seminaren teilnehmen zu können. Mit Ihm hatte man einen Chef zu Seite, der einen motivieren, fördern und anspornen konnte und trotzdem einen wunderbaren zwischenmenschlichen Kontakt pflegte.

Bei Herrn Prof. Dr. Wimmers bedanke ich mich für die Übernahme des Koreferats.

Einen herzlichen Dank richte ich an die H. Wilhelm Schaumann Stiftung durch deren finanzielle Unterstützung die Umsetzung des Forschungsprojektes und der damit verbundenen Dissertation überhaupt erst ermöglicht wurde.

Ein besonderer und herzlicher Dank gilt den Mitarbeitern des Unteren Lindenhofs der Universität Hohenheim. Ohne ihren Einsatz, Unterstützung und wertvolle Arbeit wäre dieser Versuch nicht möglich gewesen. Mit ihrem fachlichen Wissen und den netten Gesprächen standen sie mir immer zu Seite.

Bei meinen Projektpartnern möchte ich für die tolle Zusammenarbeit bedanken. Zwar mussten wir situationsbedingt einige Hürden meistern,

konnten aber aus den teils schwierigen Bedingungen das Beste machen und haben so einige schöne Stunden im Stall verbracht. Auch wenn wir an Orten waren, an dem noch nie ein Mensch zuvor gewesen ist, haben wir nie unseren Humor verloren.

An dieser Stelle möchte ich mich bei Christina Schweizer bedanken, die bei allen organisatorischen Dingen zu Seite stand und ein offenes Ohr in allen Lebensfragen hatte.

Der größte Dank gilt meinen Kollegen und Kolleginnen des FG 460g. Dr. rer. nat. Siegfried Preuß, Gabriela Roth-Tacea, Adelheid Tanzer-Schink, Beate Mezger und Marisa Fanelli ohne eurer Zutun hätte ich weder so viel über die Arbeit im Labor gelernt noch hätte ich Daten zur Auswertung gehabt. Danke für eure Mithilfe auf allen Ebenen und der guten Beziehung, die wir hatten. Sowohl Dr. Markus Schmid als auch Dr. Dr. Robin Wellmann nahm sich immer Zeit, um mich bei den statistischen Analysen mit ihrer fachlichen Expertise zu helfen und bei der Ausarbeitung meiner Dissertation zu unterstützen.

Für die schöne Zeit, die großartigen Gespräche und den Rückhalt, den ich bekommen habe, möchte ich allen Doktoranden danken. Ihr habt mir immer geholfen und mir in jeder Lebenslage der PhD-Zeit geholfen. Ich werde euch und unsere Meetings immer vermissen und ihr habt diese Zeit für mich unvergesslich gemacht. So konnten wir doch für jeden von uns die richtige Position in der Gruppe finden :-P

Vielen Dank an meine Familie und Freunde! Ihr habt mich immer unterstützt und bedingungslos mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Ihr habt

mit mir Höhen und Tiefen durchlebt und mich bestärkt diesen Weg weiterzugehen. Dafür kann ich euch nicht genug danken!

Ein besonderer Dank geht auch an Lidija Petrovic von Lidija Photography, die mich so tatkräftig beim Layout und Design meines Einbandes der gedruckten Version unterstützt hat und hierbei so viel Arbeit und Mühe investierte.

Abschließend möchte ich mich noch bei all jenen bedanken, denen ich hier nicht persönlich gedankt habe.

