

# Genetische Statistik

## WS 2021/2022 Übung 1 - Grundlagen

Dr. Janne Pott ([janne.pott@uni-leipzig.de](mailto:janne.pott@uni-leipzig.de))

November 02, 2021

# Vorstellung

- Name
- Fachrichtung
- Erwartung an Übung
- Arbeits-Du ok?

# Hinweise zu Moodle

zu Moodle:

- Alle relevanten Unterlagen stehen auf Moodle zur Verfügung
- MC-Tests

zur Übung:

- Die Lösungen der Aufgaben werden in der Übung gemeinsam besprochen - kein Monolog von meiner Seite
- Am Ende des Moduls wird wahrscheinlich eine Musterlösung bereitgestellt

# Aufgabe 1: Definitionen

Definieren Sie **SNP**, **CNV** und **Chromosomen-Mutationen** und geben Sie je ein Beispiel dafür an.

# Aufgabe 1: Lösung

**SNP** = single nucleotid polymorphism = Einzelnukleotid Polymorphismus  
= Punktmutation

- Variation eines Basenpaares an einer Stelle im Genom
- Bsp.: SNP in *MCM6* führt zu Laktoseintoleranz

**CNV** = copy number variation = Kopienzahlvariation

- Form der strukturellen Variation (Chromosomen-Mutation)
- Deletion oder Duplikation von ganzen Genen
- Bsp.: Walters et al (2010), Deletion von ~ 600 kb auf 16p11.2 ist assoziiert mit Übergewicht
- Bsp.: Jacquemont et al. (2011), Duplikation von ~ 600 kb auf 16p11.2 ist assoziiert mit Untergewicht

**Chromosomen-Mutation** = Deletion, Duplikation, Inversion (intra), oder Insertion, Translokation (inter) von Genen aber auch ganzen Chromosomen

- Bsp.: Translokations-Trisomie 21: Chr 21 3x vorhanden, eines davon hat sich an Chr. 13, 14,15 oder 22 angelagert

## Aufgabe 2: Transkription & Translation

DNA-Sequenz: 5' ATGCTTAAGC AGCATGCCGA GTAA 3'

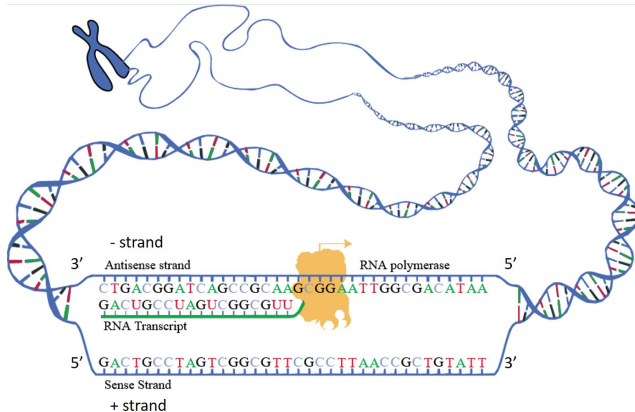
- Antisense-Strang, mRNA, tRNA
- Aminosäuren, Polarität und Basizität, Sekundärstruktur?
- Insertion bzw. zwei Mutationen?
  - 5' ATGCTCTAAG CAGCATGCCG AGTAA 3'
  - 5' ATGCTTACGC AGCATCCCGA GTAA 3'

## Aufgabe 2: Lösung (1)

**Table 1:** Anti-Sense, mRNA und tRNA zu der gegebenen Sense-Sequenz.

Sense 5'	ATG	CTT	AAG	CAG	CAT	GCC	GAG	TAA
Anti 3'	TAC	GAA	TTC	GTC	GTA	CGG	CTC	ATT
mRNA	AUG	CUU	AAG	CAG	CAU	GCC	GAG	UAA
tRNA	UAC	GAA	UUC	GUC	GUA	CGG	CUC	AUU
AS	Met	Leu	Lys	Gln	His	Ala	Glu	Stp
Typ	unp	unp	bas	pol	bas	unp	sau	-
Indel	Met	Leu	Stp					
SNPs	Met	Leu	Thr	Gln	His	Pro	Glu	Stp

## Aufgabe 2: Lösung (2)



**Figure 1:** Transkription. Modifiziert aus wikipedia



# Aufgabe 3: SNP-Recherche

- Recherche zu **rs8176719** und **rs8176747**
  - Chromosom und Basenposition
  - Allele (Major, Minor) und MAF
  - das Gen und mögliche Auswirkungen der SNPs
- Def. **dominant**, **rezessiv**, und **kodominant**!
- **Tabelle** mit Merkmalen von autosomal dominant, autosomal rezessiv, X dominant, X rezessiv und Y

## Aufgabe 3: Lösung (1)

**Table 2:** Recherche zu den zwei SNPs rs8176719 und rs8176747

Kriterium	rs8176719	rs8176747
Chromosom	9	9
Basenposition	133257521 (hg19)	133255928 (hg19)
Allele	-/G (-Strang)	G/C (-Strang)
MAF	0.349	0.123
Gen	<i>ABO</i> Gen (-Strang)	<i>ABO</i> Gen (-Strang)
Auswirkung	Deletion	AS-Tausch
	Frameshift	G -> Blutgruppe A möglich
	inaktives Protein	C -> Blutgruppe B möglich
	D-Galaktose bleibt frei	
	Blutgruppe 0 möglich	

## Aufgabe 3: Lösung (2)

- Rezessiv: zeigt nur einen Effekt, wenn homozygot (Blutgruppe 0)
- Dominant: zeigt einen Effekt, wenn mindestens ein Allel vorliegt (Blutgruppe AA & AO, Blutgruppe BB & BO)
- Kodominant: Beide Alleleffekte beobachtbar (Blutgruppe AB)

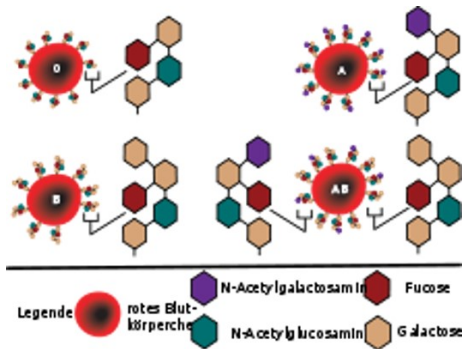


Figure 2: Blutgruppen im Menschen

# Aufgabe 3: Lösung (3)

	Geschlechter- verteilung	Generationen- häufigkeit	Kind-Eltern-Beziehung	Geschwister- beziehung
<b>autosomal dominant</b>	50/50	In jeder Generation	Ist ein Kind betroffen, ist auch mind. ein Elter betroffen	1/2 der Kinder von Eltern, wo nur einer betroffen ist, sind auch betroffen.
<b>autosomal rezessiv</b>	50/50	Generationen werden übersprungen		Wenn es Betroffene gibt, dann 1/4 all seiner Geschwister betroffen
<b>X dominant</b>	Häufiger in Frauen	In jeder Generation	Ist ein Vater betroffen, dann alle Töchter, aber keine Söhne betroffen	Ist eine Mutter betroffen, dann 1/2 aller Kinder betroffen, unabhängig vom Geschlecht
<b>X rezessiv</b>	Fast nur in Männern	Generationen werden übersprungen	Wenn Vater betroffen ist, dann ist die Tochter betroffen, wenn Mutter ein Carrier ist, ansonsten wird die Tochter Carrier. Söhne betroffener Väter bekommen nie väterliches Krankheitsgen	Wenn Sohn betroffen ist, war die Mutter Carrier, dann 1/2 der Söhne krank, 1/2 Töchter Carrier
<b>Y</b>	Nur in Männern	In jeder Generation	Wenn ein Sohn betroffen ist, dann auch der Vater, wenn ein Vater betroffen ist, dann auch sein Sohn	

**Figure 3:** Tabelle der Vererbungsschema

# Aufgabe 4: Crossing-over

- Definition **Crossing-over**
- Definieren Sie geeignete **Segmente** in Abbildung 1! Zwischen welchen Segmenten beobachtet man eine **Rekombination**? Zwischen welchen nicht?
- **Rekombinationshotspot**?
- Warum ist das Crossing-over relevant für die **genetische Statistik**?

## Aufgabe 4: Lösung (1)

- **gegenseitigen Austausches von einander entsprechenden Abschnitten zweier homologer Chromosomen**
- 4 Segmente, getrennt durch 3 Rekombinationsereignisse
  - von Chromatiden 1 & 3 zwischen A & B,
  - von Chromatiden 2 & 4 zwischen B & C, und
  - von Chromatiden 2 & 3 zwischen C & D statt.
- **Rekombinationshotspots:** Bereiche in der DNA, bei denen vermehrt Rekombinationen stattfinden.
- **Bezug zur genetischen Statistik:** Austausch von genetischen Material; bestimmte Genbereiche mit hoher Wahrscheinlichkeit gemeinsam vererbt werden. Diese (Un-)Abhängigkeitsstruktur muss in statistischen Analysen berücksichtigt werden (Stichwort Linkage Disequilibrium, LD).

## Aufgabe 4: Lösung (2)

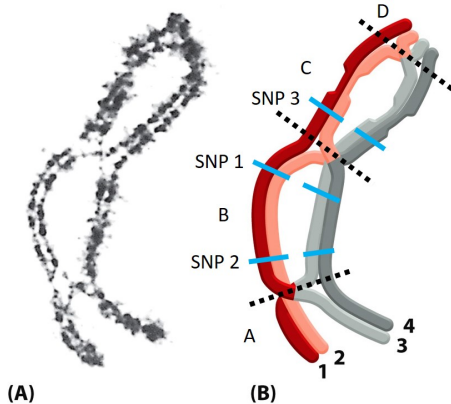
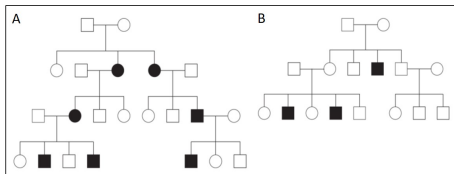


Figure 21-10 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

**Figure 4:** Crossing-over eines Chromosoms. A) Elektronenmikroskopische Aufnahme. B) Schematische Darstellung. Modifiziert aus Alberts et al.; Molecular Biology of the Cell; 2008

# Aufgabe 5: Stammbäume

- Definition **Penetranz**
- Angabe:
  - eine Legende,
  - die Träger/in,
  - wahrscheinlichstes Segregationsmuster
- Welche Entscheidung würden Sie ohne Berücksichtigung von eingeschränkter Penetranz treffen?



**Figure 5:** Zwei Stammbäume. Aus Ziegler/König. A Statistical Approach to Genetic Epidemiology. 2006

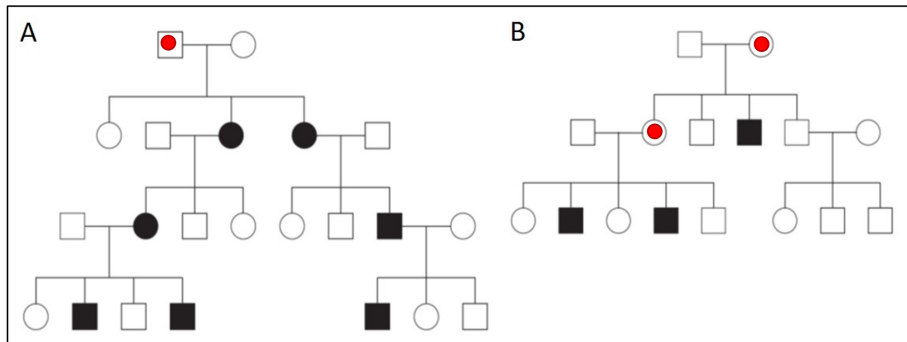


## Aufgabe 5: Lösung (1)

Penetranz: prozentuale Wahrscheinlichkeit, mit der ein bestimmter Genotyp den ihm zugehörigen Phänotyp ausbildet

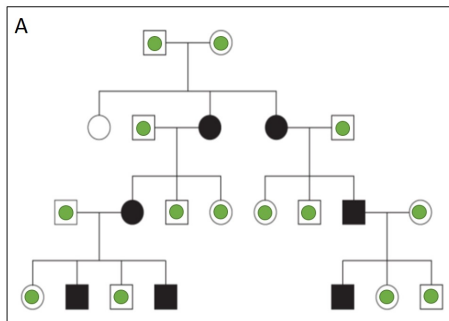
- Kreis/Quadrat: Frau/Mann
- Keine Füllung/Füllung/Punkt: gesund/krank/Anlageträger
- Träger/in: s. Abbildung 6
- Wahrscheinlichstes Segregationsmuster:
  - Autosomal dominant
  - x-chromosomal rezessiv
- autosomal-rezessiv

## Aufgabe 5: Lösung (2)



**Figure 6:** Stammbäume mit eingeschränkter Penetranz. Aus Ziegler/König. A Statistical Approach to Genetic Epidemiology. 2006

## Aufgabe 5: Lösung (3)



**Figure 7:** Stammbaum A mit vollständiger Penetranz. Aus Ziegler/König. A Statistical Approach to Genetic Epidemiology. 2006