



# Grundlagen Molekulargenetik

Birgit Gredler-Grandl

# Termine und Inhaltsübersicht

- 06. Nov. 2015 VCE, BLUP-Zuchtwertschätzung
  - 13. Nov. 2015 BLUP-Zuchtwertschätzung
  - 20. Nov. 2015 Grundlagen Molekulargenetik
  - 27. Nov. 2015 QTL-Mapping und Genomweite Assoziationsstudien
  - 04. Dez. 2015 Genomweite Assoziationsstudien und Genomische Selektion
  - 11. Dez. 2015 Genomische Selektion
  - 18. Dez. 2015 Prüfung
- 
- The diagram illustrates the course schedule and topics. It shows a list of dates and corresponding topics. A large brace on the right side groups the first five items under 'ZL I' (Zurich Lectures I), and another large brace groups the last three items under 'ZL II' (Zurich Lectures II). The topics are: VCE, BLUP-Zuchtwertschätzung; BLUP-Zuchtwertschätzung; Grundlagen Molekulargenetik; QTL-Mapping und Genomweite Assoziationsstudien; Genomweite Assoziationsstudien und Genomische Selektion; Genomische Selektion; and Prüfung.

# Heutige Vorlesung

- **Grundbegriffe**
- **Merkmalstypen und Modelle der phänotypischen Ausprägung**
- **Quantitative Trait Locus (QTL)**
- **Was sind Genetische Marker?**
- **Was ist QTL-Mapping?**
- **Kopplung und Kopplungsungleichgewicht**
  
- Danksagung: Ideen, Konzepte, Folien von Marlies Dolezal, Hermann Schwarzenbacher, Urs Schuler, Beat Bapst

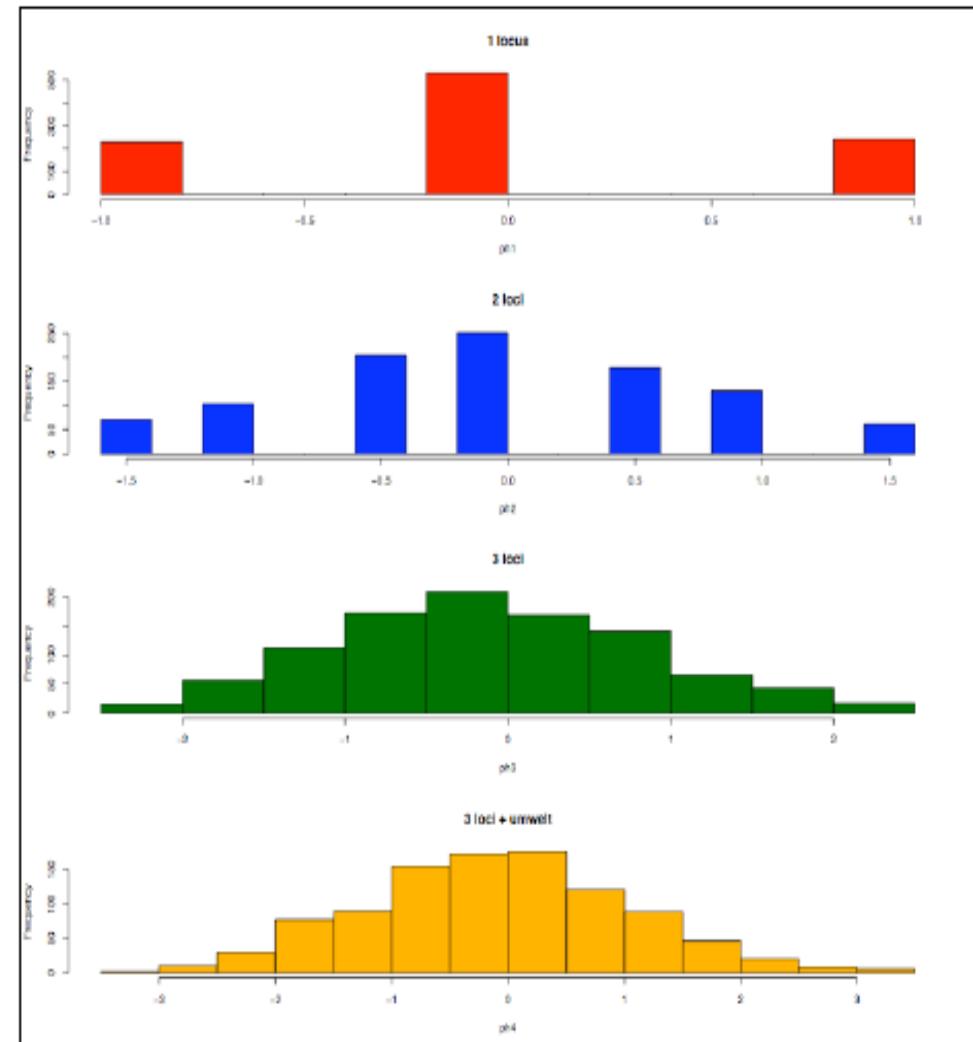


## Ein paar wichtige Begriffe zur Wiederholung ...

- **GENOM**: Gesamtheit der Erbinformation eines Individuums im Zellkern (diploid  $2n$ , haploid  $n$ ), zum Teil auch in den Mitochondrien. Summe der Gene eines Individuums.
- **GEN**: Funktionseinheit der Vererbung. Eine DNA-Sequenz auf einem Chromosom, welche für Protein kodiert (Gregor Mendel sprach noch von „Erbfaktoren“)
- **LOCUS**: Ort eines Gens auf dem Chromosom (gibt die Position auf dem Chromosom an).
- **ALLEL**: Genvariante (Zustandsform) an einem Locus (verschiedene Genvarianten können auftreten: Allele auf väterl. und mütterl. Chromosom können identisch oder verschieden sein → AA, Aa, aa)
- **GENOTYP**: Kombination der Allele an einem Genort (Def. im engeren Sinn) oder an allen Genorten (Def. im weiteren Sinn)

# Unterschiedliche genetische Architektur

- **Monogene Merkmale**
  - Werden von 1 Gen beeinflusst
  - Diskrete Verteilung
  - „Mendelmerkmale“  
(Mendelsche Regeln)
  
- **Polygene Merkmale**
  
- **Quantitative Merkmale**
  - Sehr grosse Anzahl (gegen unendlich) an Genen, jedes mit sehr kleinem Effekt
  - Einfluss von Umwelt
  - Kontinuierliche Verteilung



Dolezal, 2013

## Verschiedene Merkmalstypen

**Diskrete, qualitative  
Merkmale**



**Quantitative  
Merkmale**



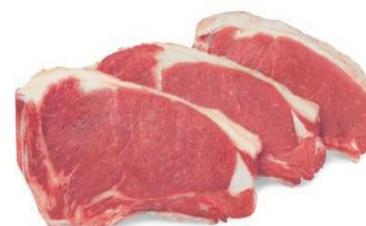
## Verschiedene Merkmalstypen

### Diskrete, qualitative Merkmale



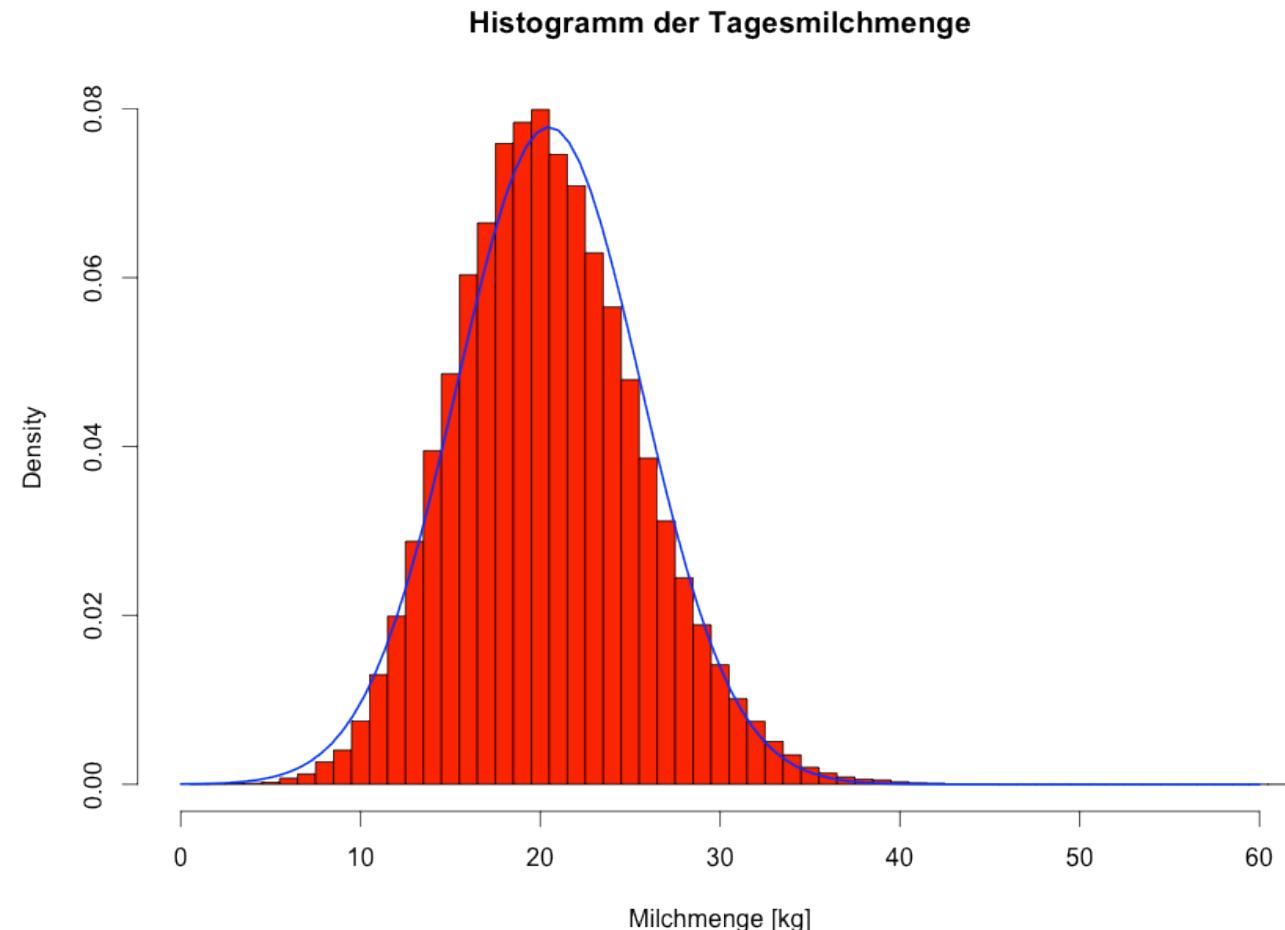
- Es können klar unterscheidbare Kategorien beobachtet werden
- Vererbung folgt oft den Mendelschen Regeln
- Merkmal wird von einem Gen beeinflusst

### Quantitative Merkmale

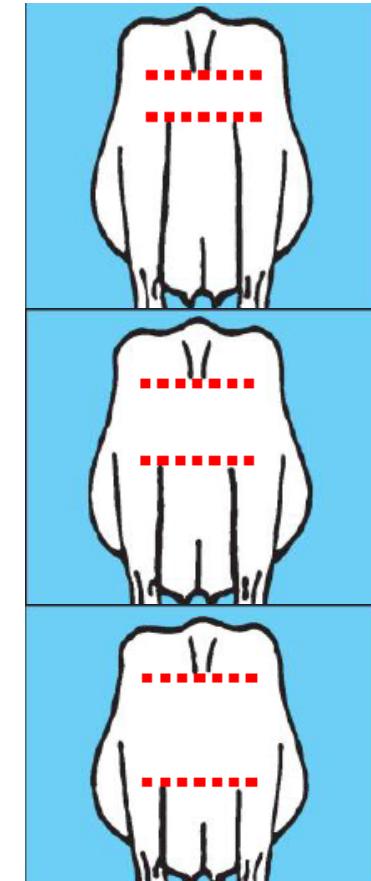
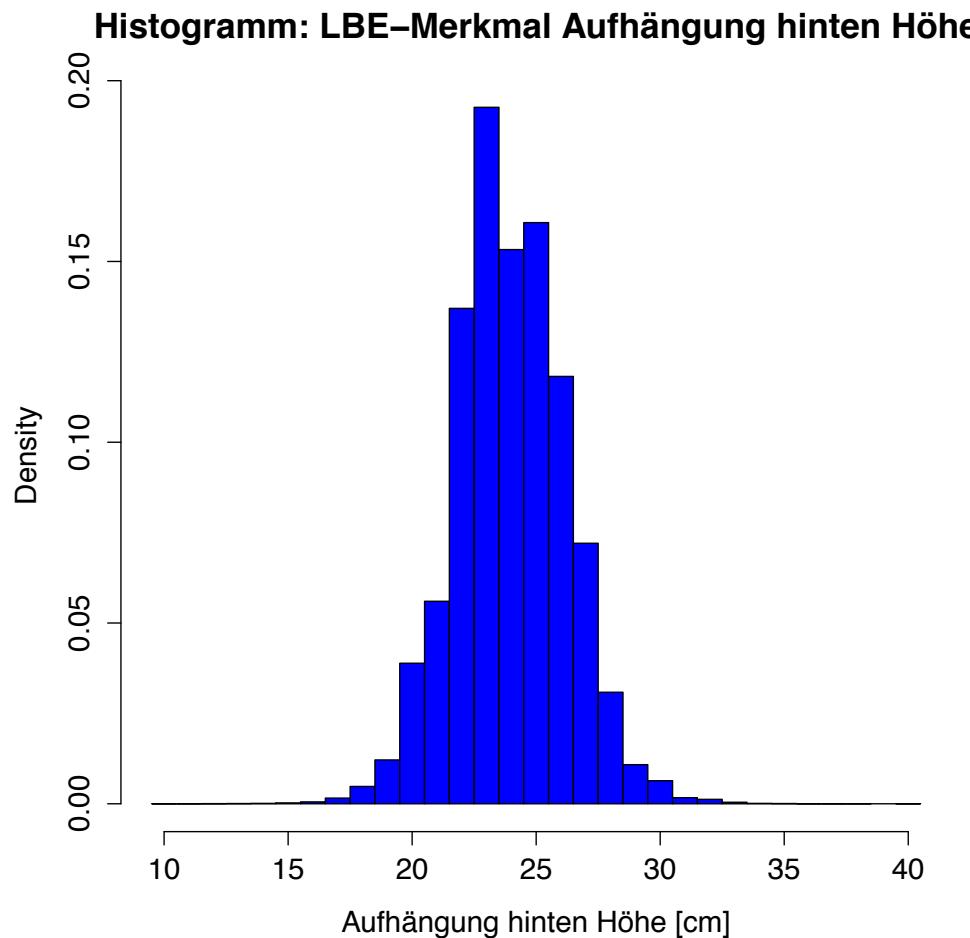


- Merkmale die einer kontinuierlichen Verteilung folgen
- In der Zucht sind wir hauptsächlich an solchen Merkmalen interessiert
- Meist von sehr vielen Genen beeinflusst

# Quantitative Merkmale – kontinuierliche Verteilung

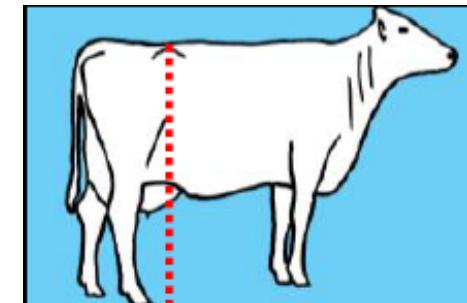
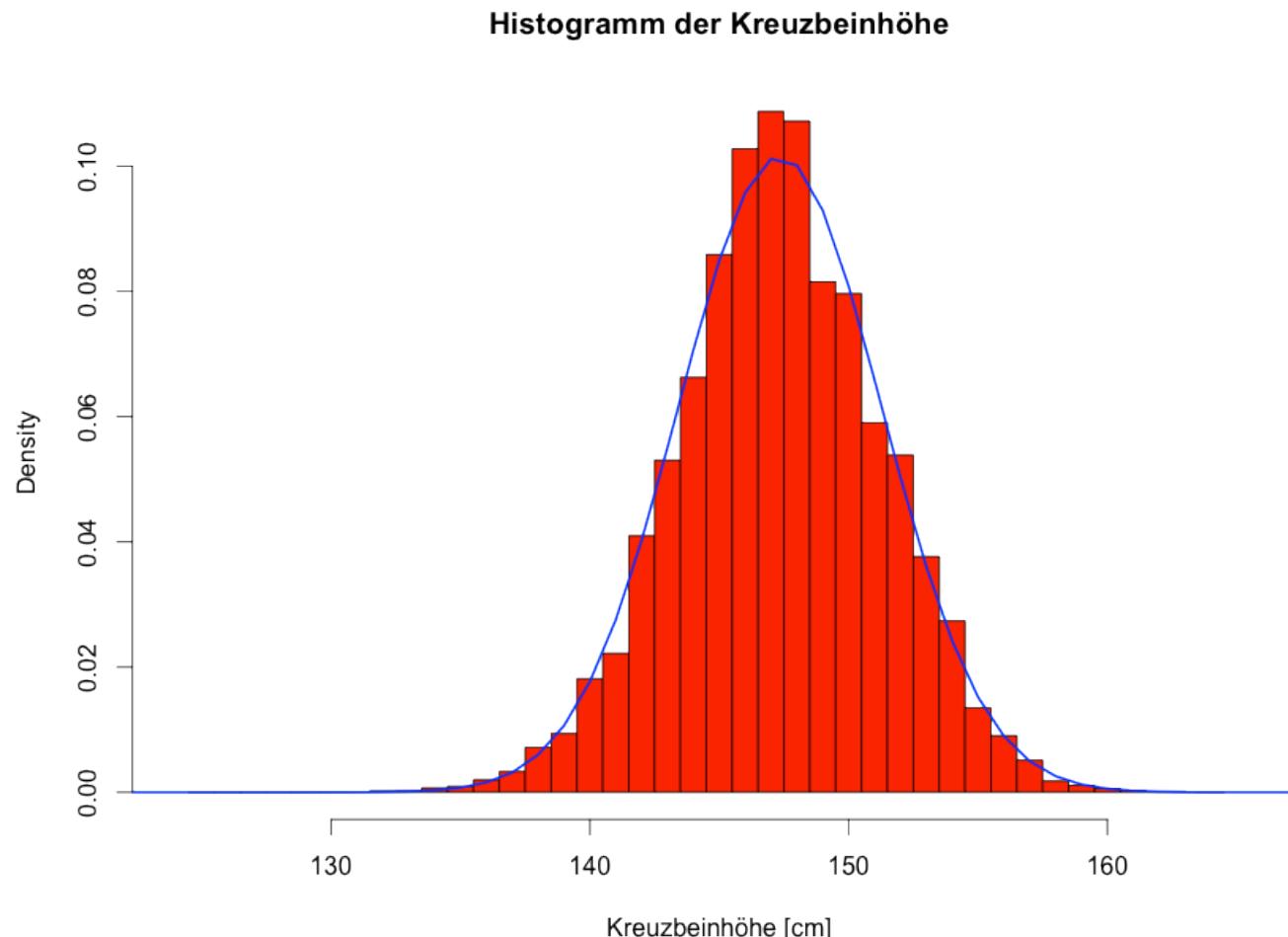


# Quantitative Merkmale – kontinuierliche Verteilung



Distanz zwischen Scheide und dem höchsten Punkt bei der äussersten Euterfalte.

# Quantitative Merkmale – kontinuierliche Verteilung



## Quantitative (komplexe) Merkmale

- Phänotyp zeigt kontinuierliche (Gaussische) Verteilung
- Vererbung wird durch die Allele an sehr vielen Genorten bestimmt
- Sehr grosse Anzahl (bis unendliche Anzahl) an Genen beteiligt
- → polygener Erbgang
- Von Umwelt beeinflusst
- Synonym „komplexe Merkmale“ („*complex traits*“)
- Viele wirtschaftlich bedeutende Merkmale in der Tierzucht

$$P = G + U$$

# Zwei Modelle zur Erklärung der genetischen Architektur von Merkmalen

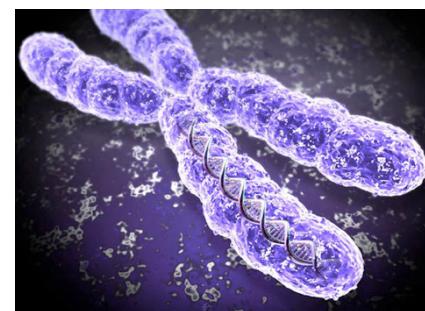
**Infinitesimale  
Modell**  
*(infinitesimal model)*

**Endliche Anzahl an  
Loci**  
*(finite loci model)*

## Infinitesimale Modell

- Ronald Aylmer Fisher (1918)
- Ausprägung eines Merkmals ist bestimmt durch:
  - Theoretisch unendliche Anzahl von ungekoppelten Loci
  - Jeder Locus hat unendlich kleinen Effekt
  - Jeder Effekt wirkt additiv → additive Genwirkung
- Modell der Leistung

$$P = G + U$$



Sir Ronald Fisher  
(1890 – 1962)  
[wikipedia.org](https://en.wikipedia.org)

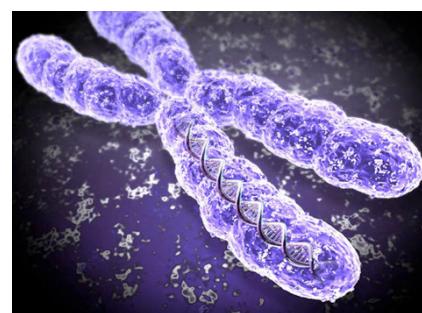
## Infinitesimale Modell

- Sehr starke Vereinfachung der Wirklichkeit
- Rein operatives Modell, das die Grundlage der Tierzucht und Pflanzenzucht bildet
- Basis für die Zuchtwertschätzung
- Entspricht nicht der Wahrheit!
- ABER sehr erfolgreich!



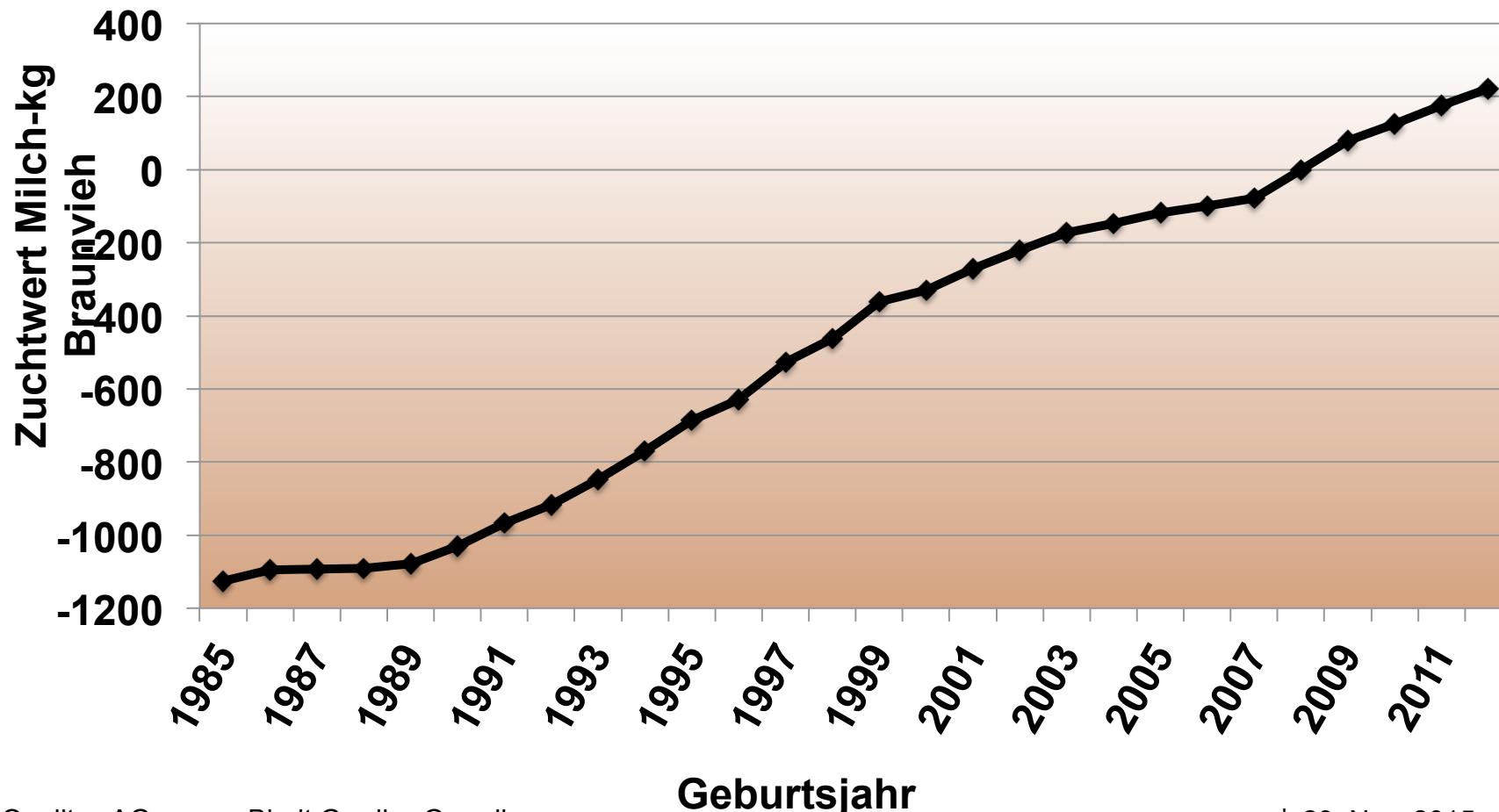
Sir Ronald Fisher  
(1890 – 1962)  
wikipedia.org

$$P = G + U$$

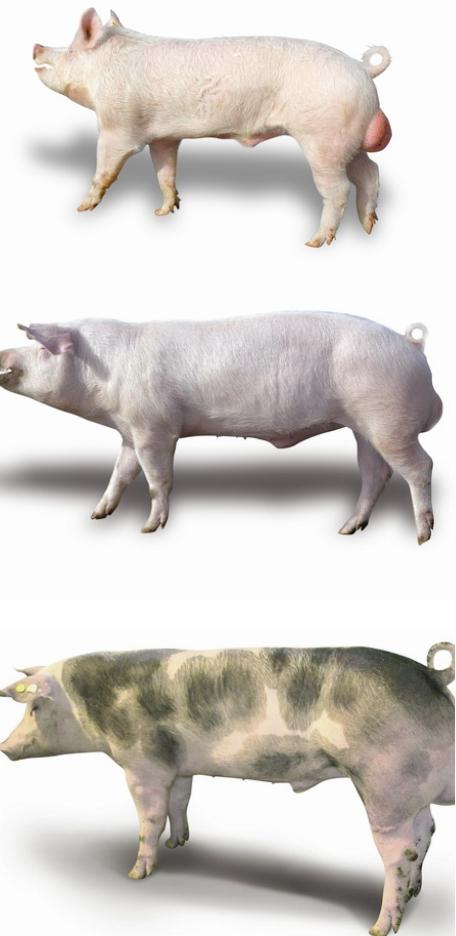
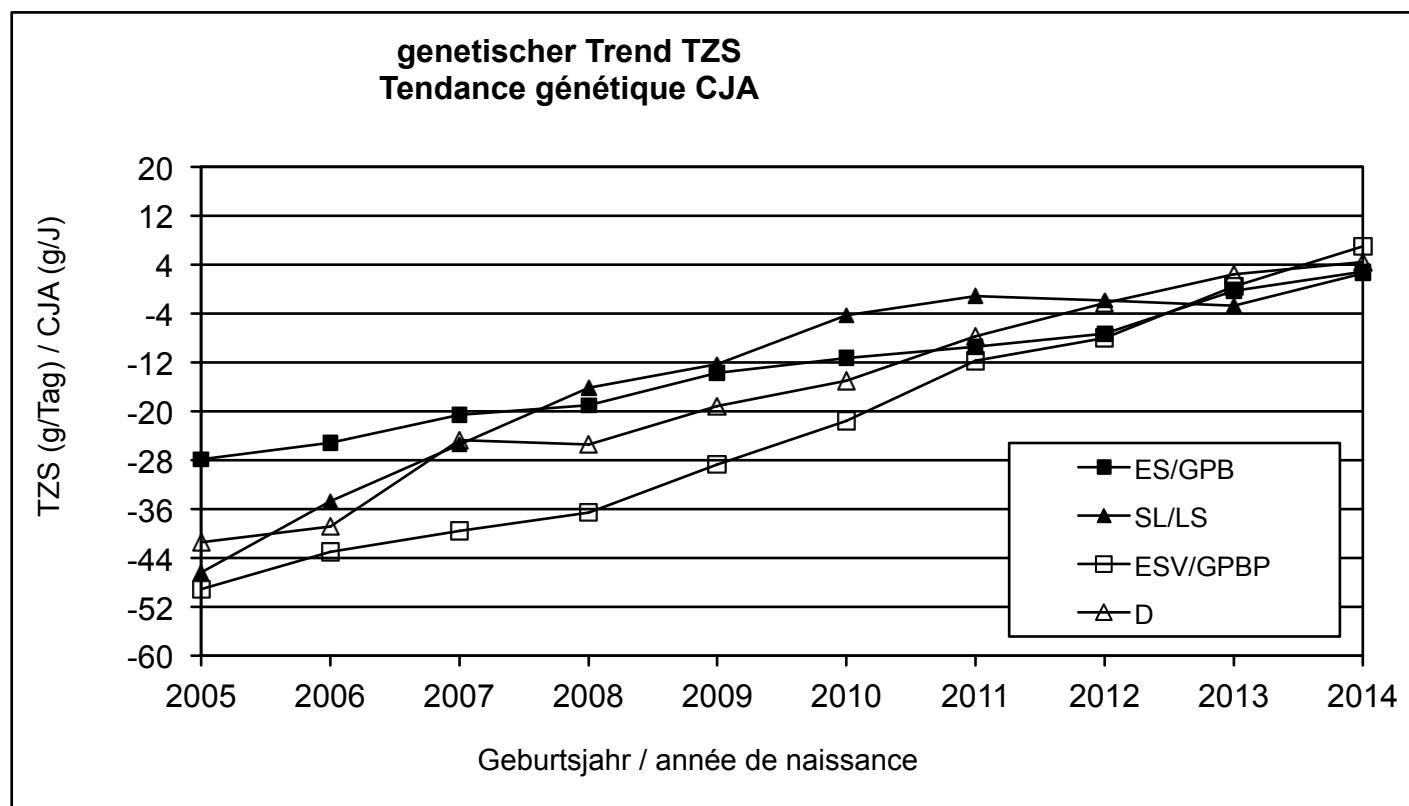


## Genetischer Trend

- Entwicklung der durchschnittlichen geschätzten Zuchtwerte pro Geburtsjahrgang



# Genetischer Trend Schweinezucht



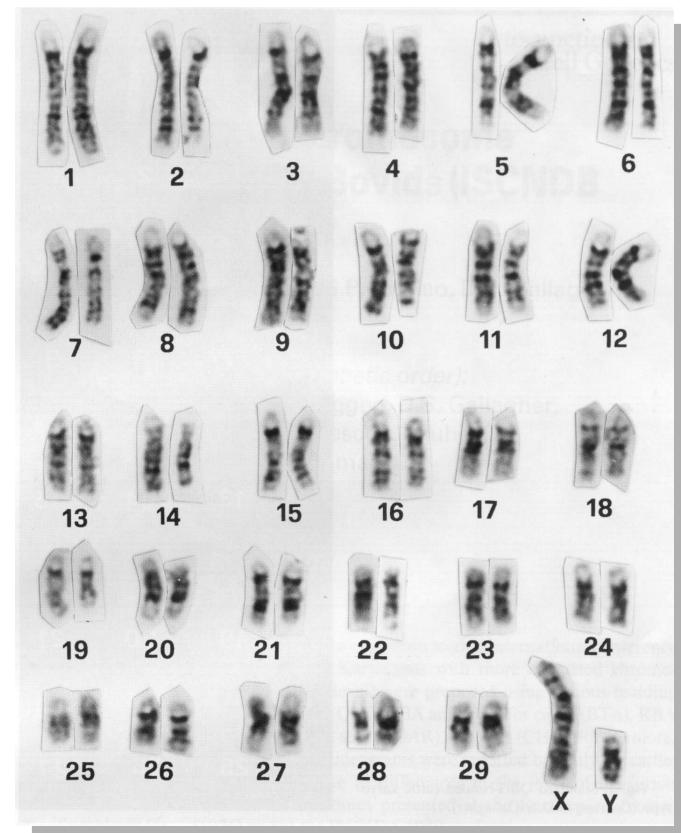
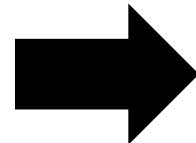
Suisag, 2015

## Zwei Modelle zur Erklärung der genetischen Architektur von Merkmalen

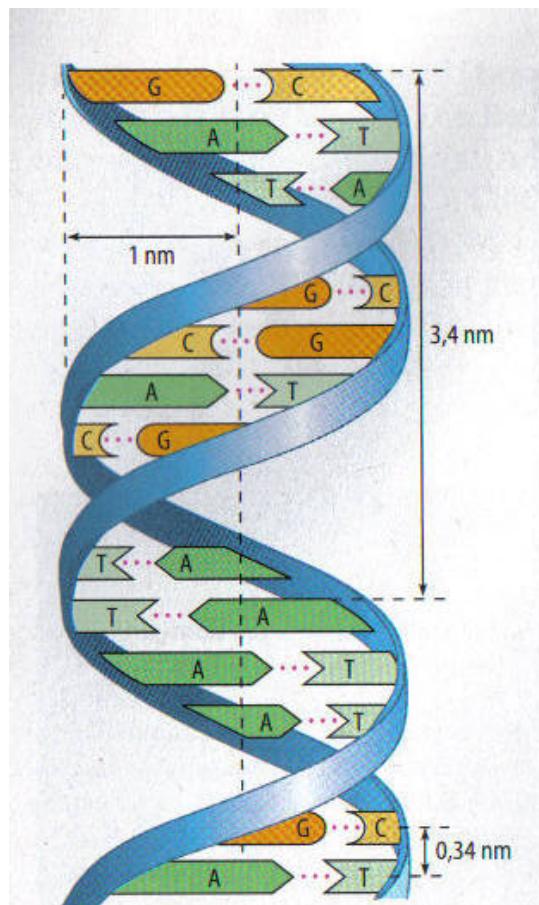
Infinitesimal model  
**FALSCH!**  
(*continuous trait model*)

Endliche Anzahl an Loci  
**(finite loci model)**

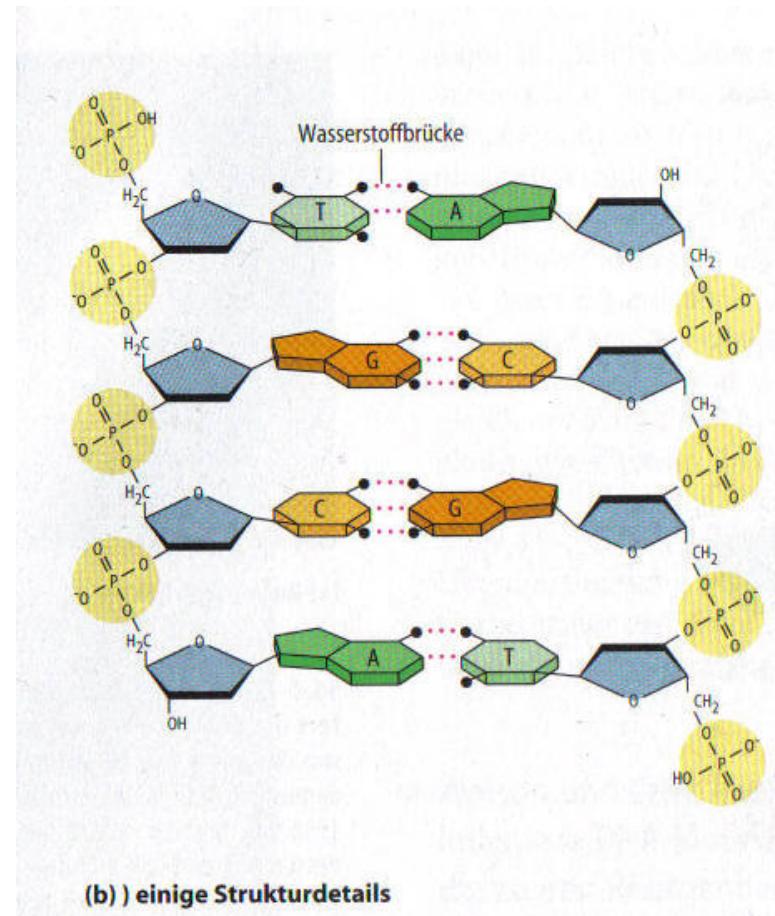
## Finite loci model



# Finite loci model

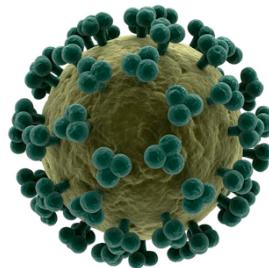


aus: Campbell und Reece.  
Biologie

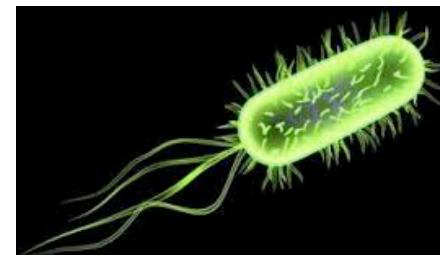


## Finite loci model – Genome sind endlich

HIV Virus:  
9'700 Basen



E. Coli:  
4'600'000 Basen



Huhn: 78 Chr.  
1'000'000'000  
Basen



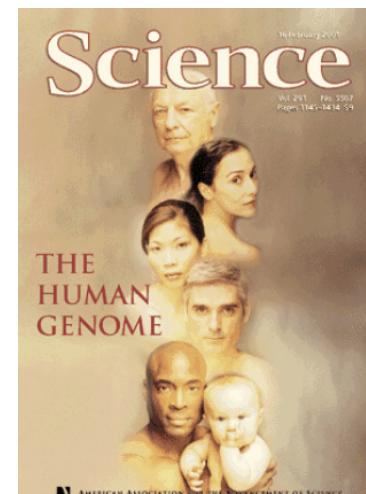
Maus: 40 Chr.  
2'500'000'000 Basen



Rind: 60 Chr.  
2'670'000'000  
Basen



Mensch: 46 Chr.  
3'000'000'000  
Basen



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome>

## Finite loci model

- Genome haben endliche Grösse!
- ~23'000 Gene in Säugetiergenomen
- Modellannahmen:
  - Wenige Gene mit grossen Effekten auf die Ausprägung eines Merkmalss
  - Viele Gene mit kleinen Effekten auf die Ausprägung eines Merkmals

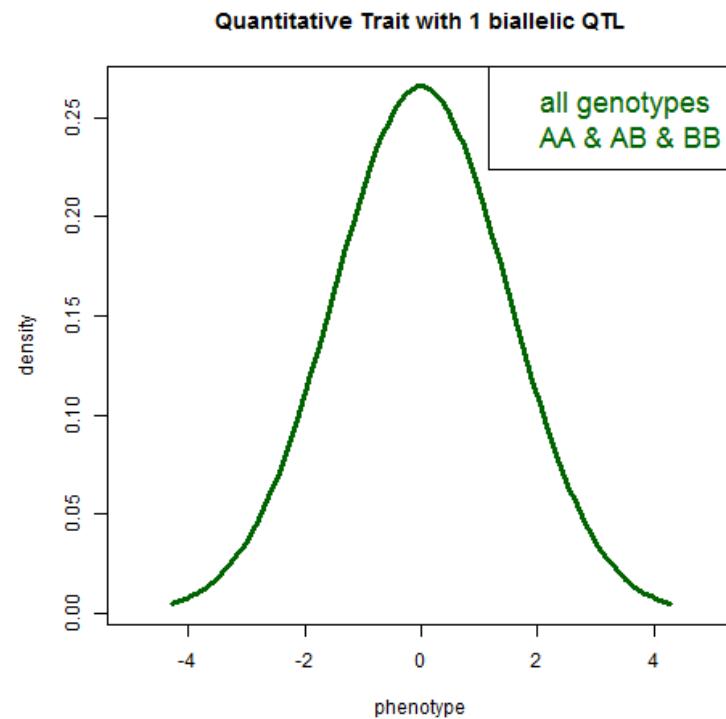
$$P = G + QTL + U$$

- P = Phänotyp
- G = Genotyp (additive Genwirkung)
- QTL = Quantitative Trait Locus
- U = Umwelt

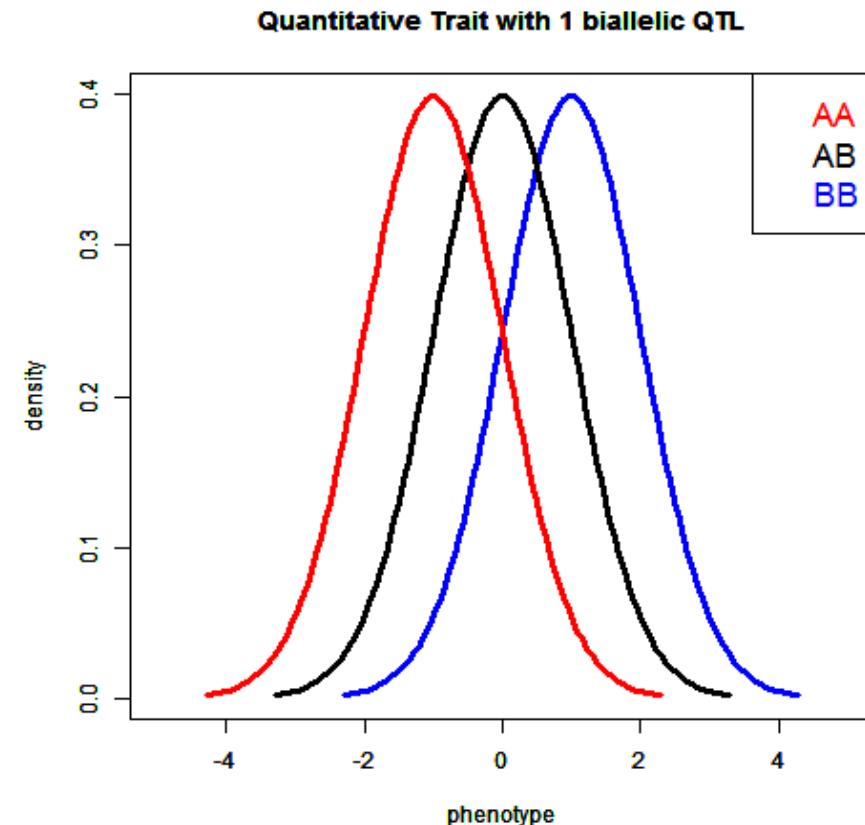
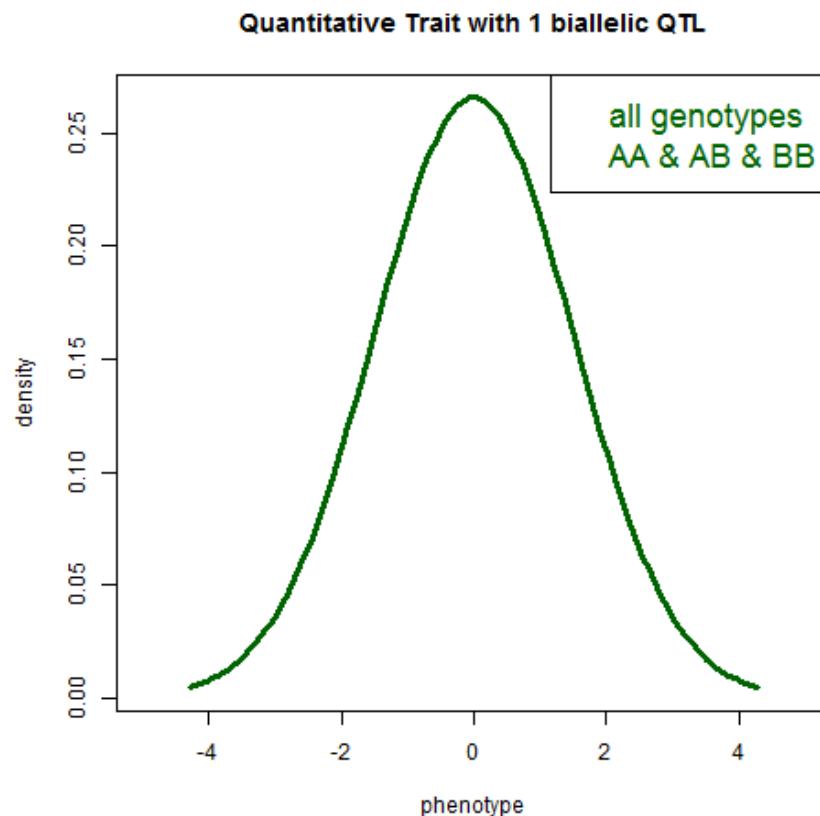
## Quantitative Trait Locus - QTL

- Molekulargenetische Methoden ermöglichen Auffinden von Loci, die einen messbaren **Einfluss** auf ein **quantitatives Merkmal** haben
- Solche Loci werden **Quantitative Trait Loci** (QTL) genannt (dt. Quantitativer Merkmalsgenort)
- Bezeichnet einen Locus (oder Chromosomenabschnitte – mehrere Loci), dessen Varianten (QTL-Allele) unterschiedliche phänotypische Ausprägungen eines quantitativen Merkmals bewirken
- Gene an diesem Locus werden als **Hauptgene** (*major genes*) bezeichnet

# Quantitative Trait Locus - QTL

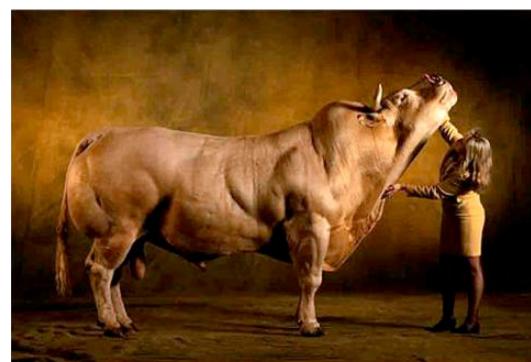


# Quantitative Trait Locus – Beispiel biallelischer QTL



# Quantitative Trait Locus

| Art      | Merkmal                               | Gen             |
|----------|---------------------------------------|-----------------|
| Schwein  | Stress-Syndrom,<br>Magerfleischanteil | MHS             |
| Rind     | Muskelhypertrophie<br>(Doppelender)   | Double muscling |
| Geflügel | Körpergrösse                          | Dwarf           |



# Wieviele QTL gibt es?

- QTLdb: [www.animalgenome.org](http://www.animalgenome.org) (Stand: 16.11.2015)

Rind: 36'693 QTLs, aus 623 Studien, für 486 Merkmale

## Top 15 QTL/associations

| Traits                    | Number of QTL |
|---------------------------|---------------|
| Milk fat percentage       | 1,922         |
| Milk protein percentage   | 1,298         |
| Calving ease              | 1,145         |
| Somatic cell score        | 1,018         |
| Milk fat yield            | 1,000         |
| Rear leg set              | 986           |
| Net merit                 | 979           |
| Milk protein yield        | 974           |
| Length of productive life | 867           |
| Milk C14 index            | 837           |
| Stillbirth                | 792           |
| Calving ease (maternal)   | 770           |
| Udder depth               | 761           |
| Udder attachment          | 746           |
| Foot angle                | 720           |
| ....                      | ....          |

Schwein: 13'958 QTLs, aus 500 Studien, für 657 Merkmale

## Top 15 QTL/associations

| Traits                      | Number of QTL |
|-----------------------------|---------------|
| Drip loss                   | 1,059         |
| Average daily gain          | 331           |
| Loin muscle area            | 278           |
| Average backfat thickness   | 247           |
| Mean corpuscular volume     | 240           |
| Hematocrit                  | 238           |
| Red blood cell count        | 227           |
| Intramuscular fat content   | 213           |
| Age at puberty              | 210           |
| Backfat at last rib         | 206           |
| Shear force                 | 183           |
| LDL cholesterol             | 175           |
| PH 24 hr post-mortem (loin) | 171           |
| Teat number                 | 167           |
| Backfat at rump             | 164           |
| ....                        | ....          |

## QTL mapping - Ziele

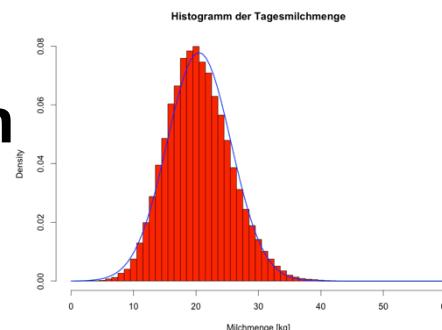
- Kartieren von QTL
- Auffinden der Regionen im Genom welche genetische Variation eines Merkmals verursachen
- Bestimmung der Position im Genom
- Schätzen des Effektes des QTLs (Grösse, Wirkungsweise)
- Was ist die Funktion?
- Wie ist die Allelfrequenz in der Population?
- Schätzen des Anteils der genetischen Varianz, die vom QTL erklärt wird

## QTL mapping - Ziele

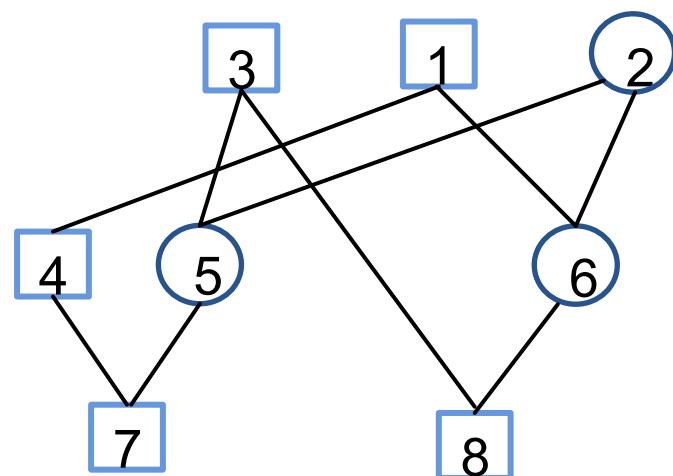
- Wissen über individuelle Genwirkungen und Wechselwirkungen zwischen Genen generieren
- Versuch, ein „mehr“ der Realität entsprechendes Modell zur Erklärung der phänotypischen Varianz von quantitativen Merkmalen zu bilden
- Züchterische Nutzung: Verbesserung der Zuchtwertschätzung, Erhöhung des Zuchtfortschritts, Verringerung von Kosten im Zuchtprogramm (Marker-gestützte Selektion)

# QTL mapping – welche Information wird benötigt?

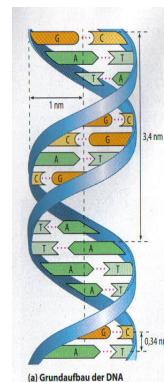
- **Phänotypische Daten**



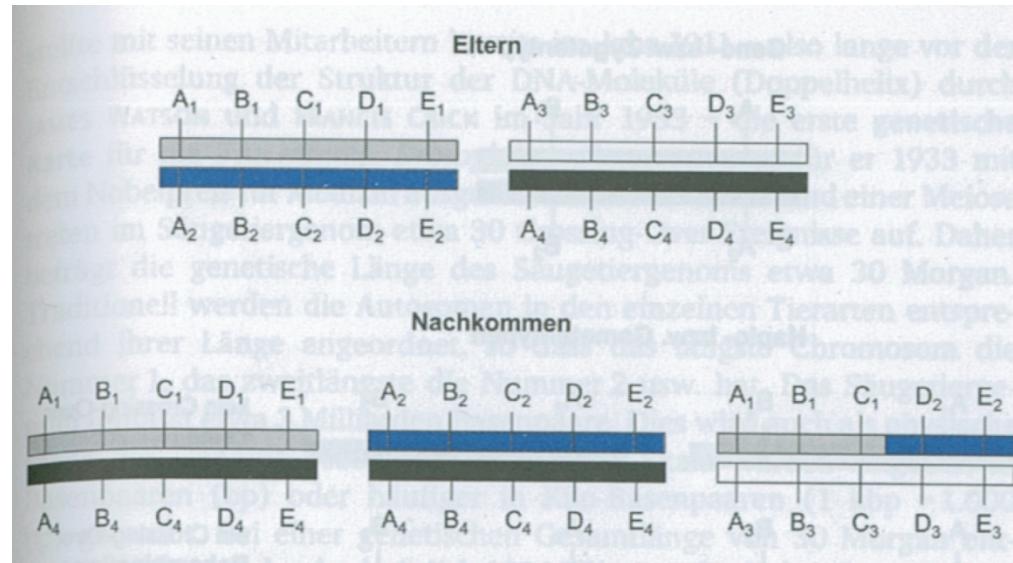
- **Pedigree Information**



- **Molekulare Information**



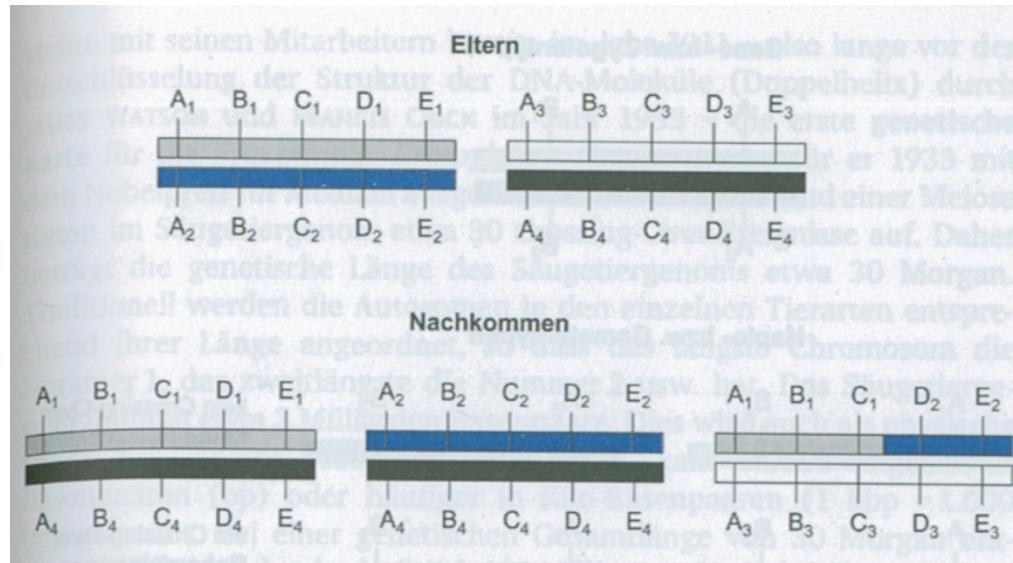
# Genotyp versus Haplotype



2 homologe Chromosomen mit 5 Loci mit je 4 versch. Allelen

Nach Willam & Simianer, 2011

# Genotyp versus Haplotype



2 homologe Chromosomen mit 5 Loci mit je 4 versch. Allelen

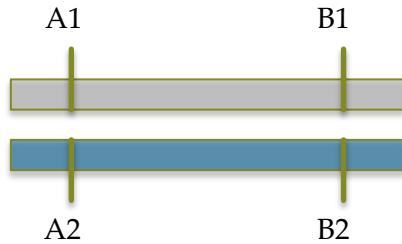
2 Nachkommen mit unveränderten Haplotypen, 1 Nachkomme mit Rekombination

## Haplotype:

- Abfolge von Allelen auf dem gleichen Chromosom
- Kombination von Allelen von verschiedenen Loci auf dem gleichen Chromosom, eng beieinander liegen und tendenziell gemeinsam vererbt werden

Nach Willam & Simianer, 2011

# Crossing over / Rekombination



Genotyp



Kein Crossing over  
Keine Rekombination



Ein Crossing over  
Rekombination



Zwei Crossing over  
Keine Rekombination

## Rekombination

- Rekombination ist nicht ein Fehler in der Meiose!!
- Sie ist wichtig für die Erzeugung neuer Allelkombinationen
- → **Genetische Diversität!**

## Kopplung - Rekombination

- Kopplung: Loci auf dem selben Chromosom, welche gemeinsam vererbt werden, sind **gekoppelt**.
- Kopplung kann nur durch Crossing over aufgebrochen werden.
- Je **näher** die beiden Loci sind, desto grösser ist die Wahrscheinlichkeit für **Kopplung**.
- Je **grösser die Distanz** zwischen beiden Loci, desto grösser die Wahrscheinlichkeit für **Rekombination**.

## Rekombinationsrate - r

$$r = \frac{\text{Anzahl an rekombinanten Haplotypen}}{\text{Anzahl an rekombinanten und nicht-rekombinanten Haplotypen}}$$

## Genetische und physische Länge des Genoms

- **Genetische Länge** = Häufigkeit von Crossing Over auf einem definiertem Chromosomenabschnitt
- Einheit ist 1 Morgan (M) = 100 CentiMorgan (cM)
- Amerikanischer Genetiker Thomas Morgan
- Säugetiergenom etwa 30 Crossing Over je Meiose
- → Genetische Länge beträgt etwa 30 Morgan
- **Physische Länge:** Säugetiergenom 3 Mrd. Basen
- Angaben in Basenpaaren (bp) oder Kilo-Basenpaare (1 kbp = 1000 bp)
- 1 cM  $\sim$   $10^6$  bp

## Was sind Marker?

- Ist bekannt, dass es QTLs für ein Merkmal gibt, muss die Effektgrösse und die Lage des QTLs im Genom geklärt werden
- Im optimalen Fall kann der Genotyp vom QTL direkt ermittelt werden, meistens sind nur die Genotypen von gekoppelten Markern bestimmbar
- Marker sind Markierungen oder Hinweise für das Vorhandensein bestimmter QTLs, wenn sich Marker in räumlicher Nähe zum QTL befindet

## Was sind phänotypische Marker?

- Phänotyp lässt Rückschlüsse auf den Genotyp zu
- Fellfarbe
- Hornlosigkeit
- Blutgruppe

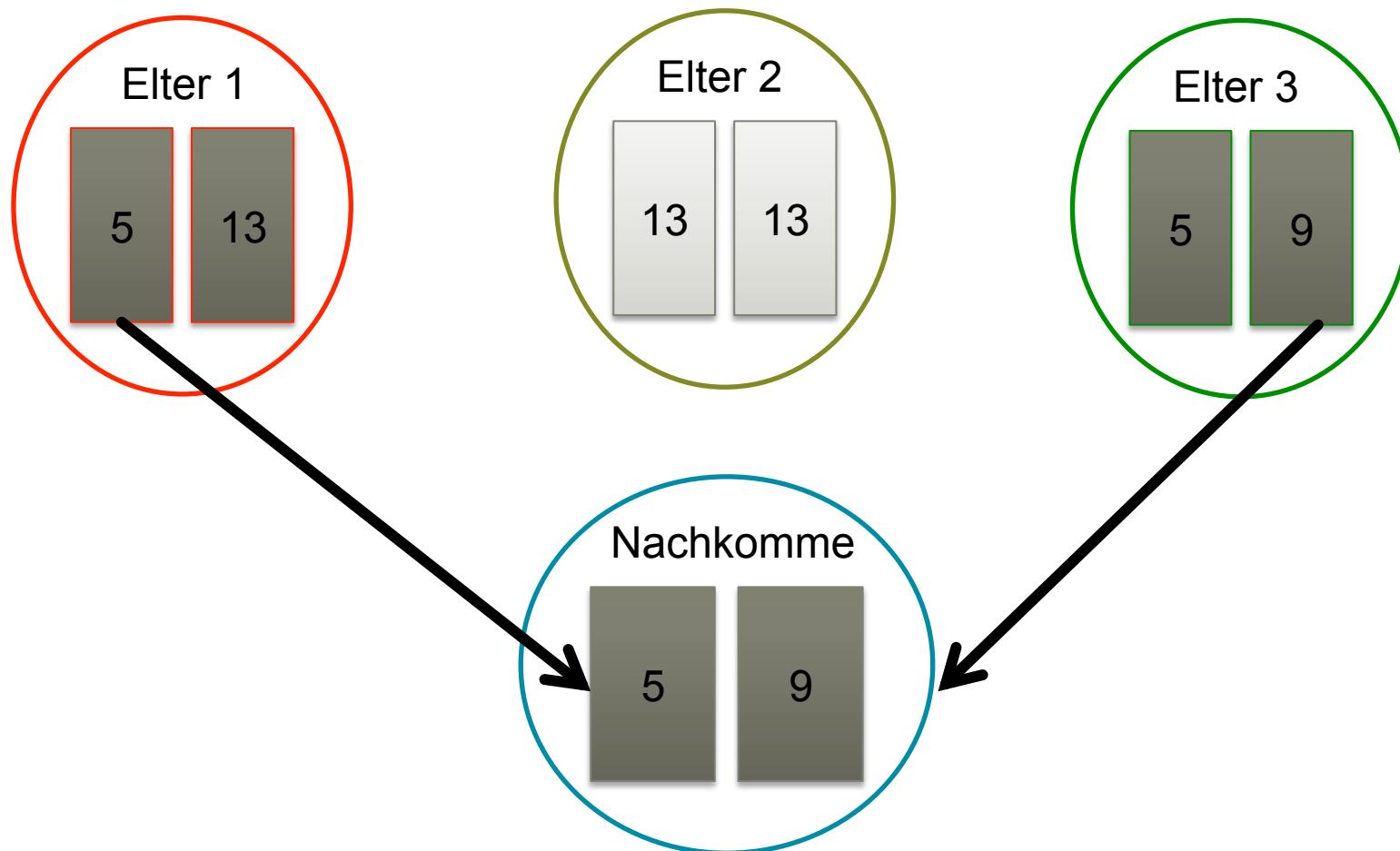
# Was sind genetische Marker?

- Marker direkt auf Ebene der DNA
- Varianten der Basensequenz, welche sich mit molekulargenetischen Methoden darstellen lassen
- Marker haben festgelegte Position auf einem Chromosom – Markerkarten vorhanden
- Es sollten möglichst viele Marker im Genom vorkommen
- Marker sollten hoch polymorph sein (viele verschiedene Varianten/ Allele in der Population)
- Technische Möglichkeiten müssen vorhanden sein, um Markerallele darzustellen – Genotypisierung
- Genotypisierungsergebnisse sollten eine geringe Fehlerrate aufweisen, kostengünstig sein und zw. Laboren vergleichbar sein

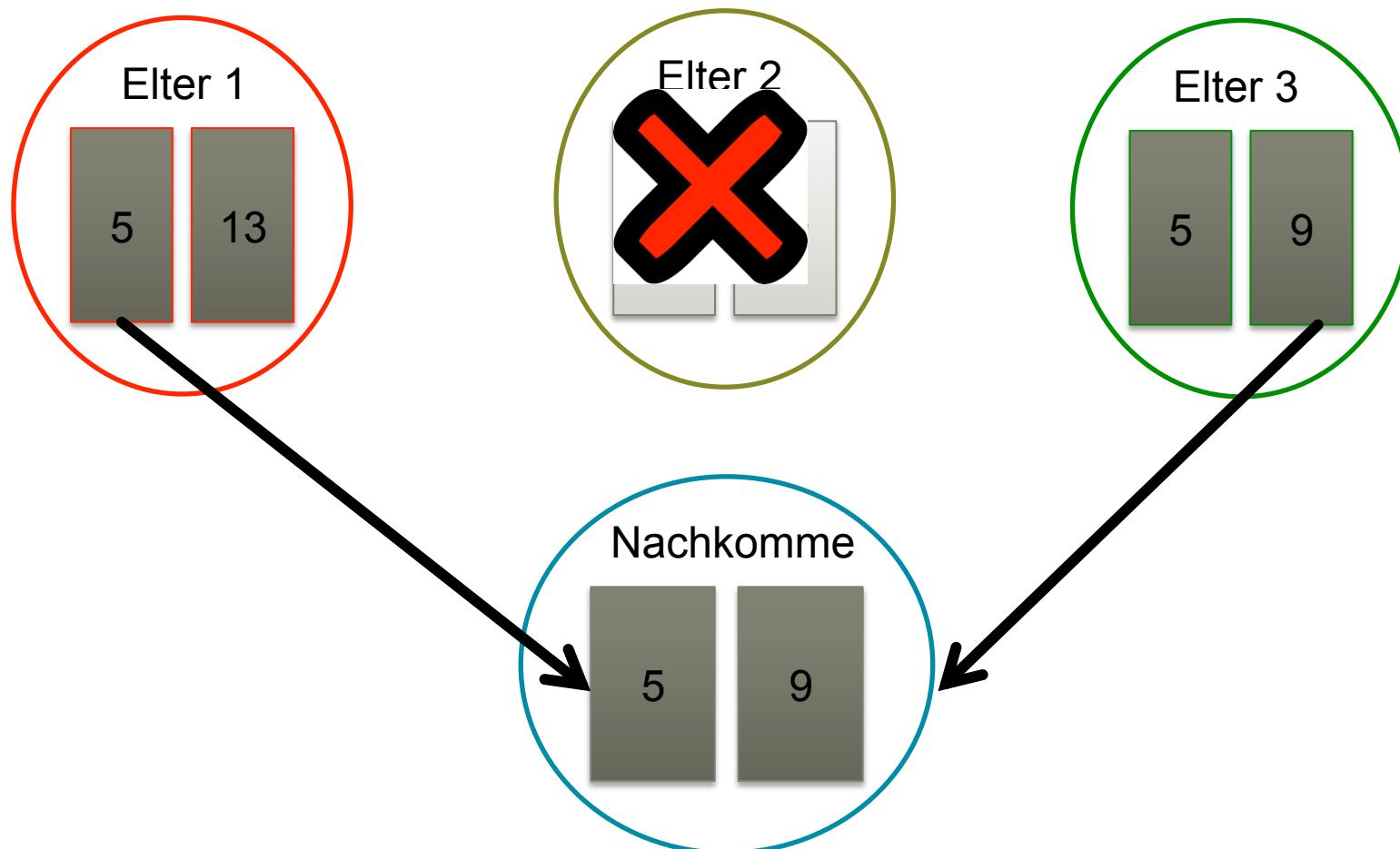
## Nutzung genetischer Marker

- Überprüfung der Abstammung – Vaterschaftsnachweis
- Schätzung der genetischen Ähnlichkeit verschiedener Populationen (Rassen, Rassendifferenzierung)
- Nutzung in der Selektion: Einbeziehung von molekulargenetischer Information in die Zuchtwertschätzung
  - **Markergestützte Selektion**
  - **Genomische Selektion**

# Nutzung genetischer Marker – Überprüfung der Abstammung

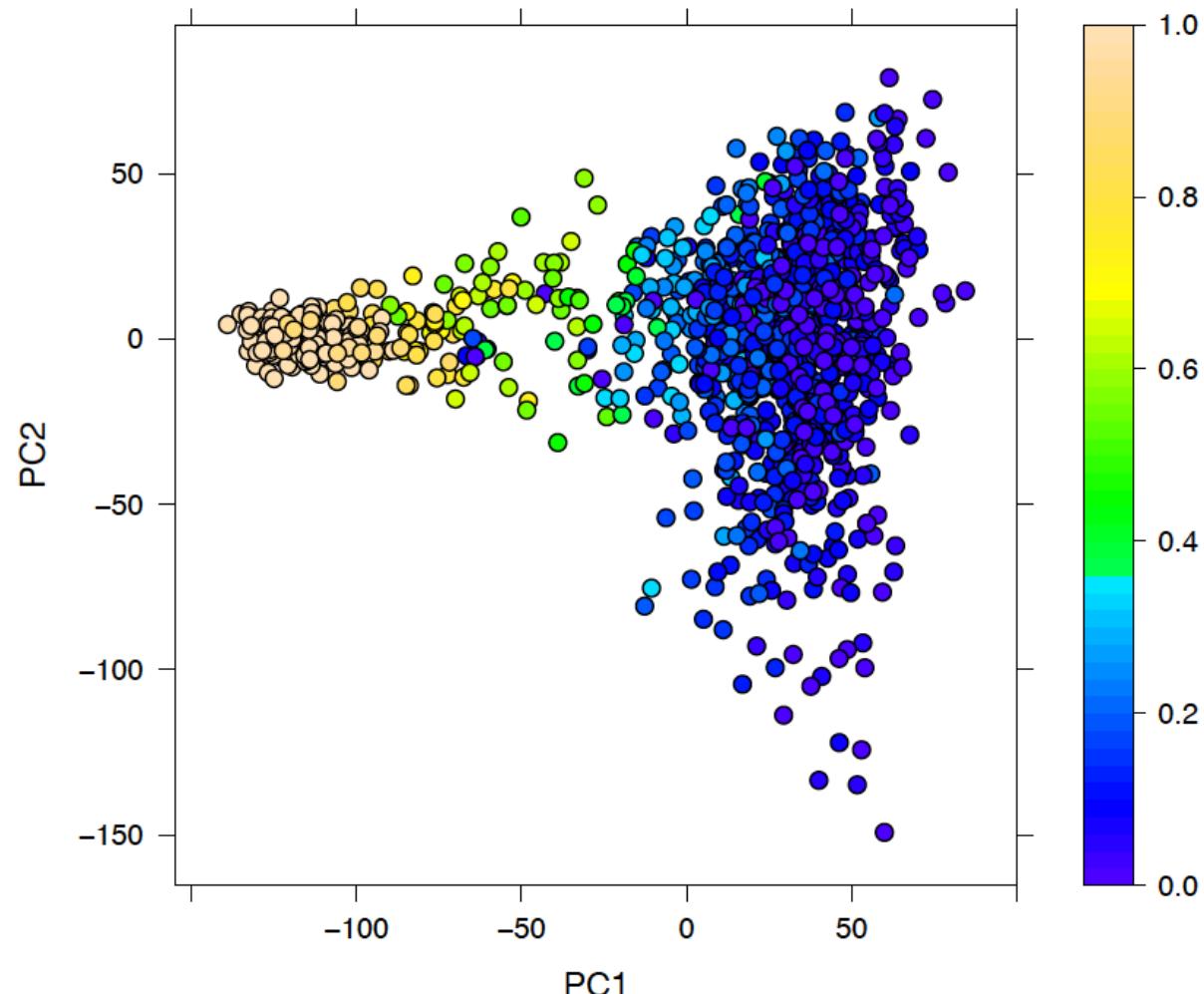


# Nutzung genetischer Marker – Überprüfung der Abstammung

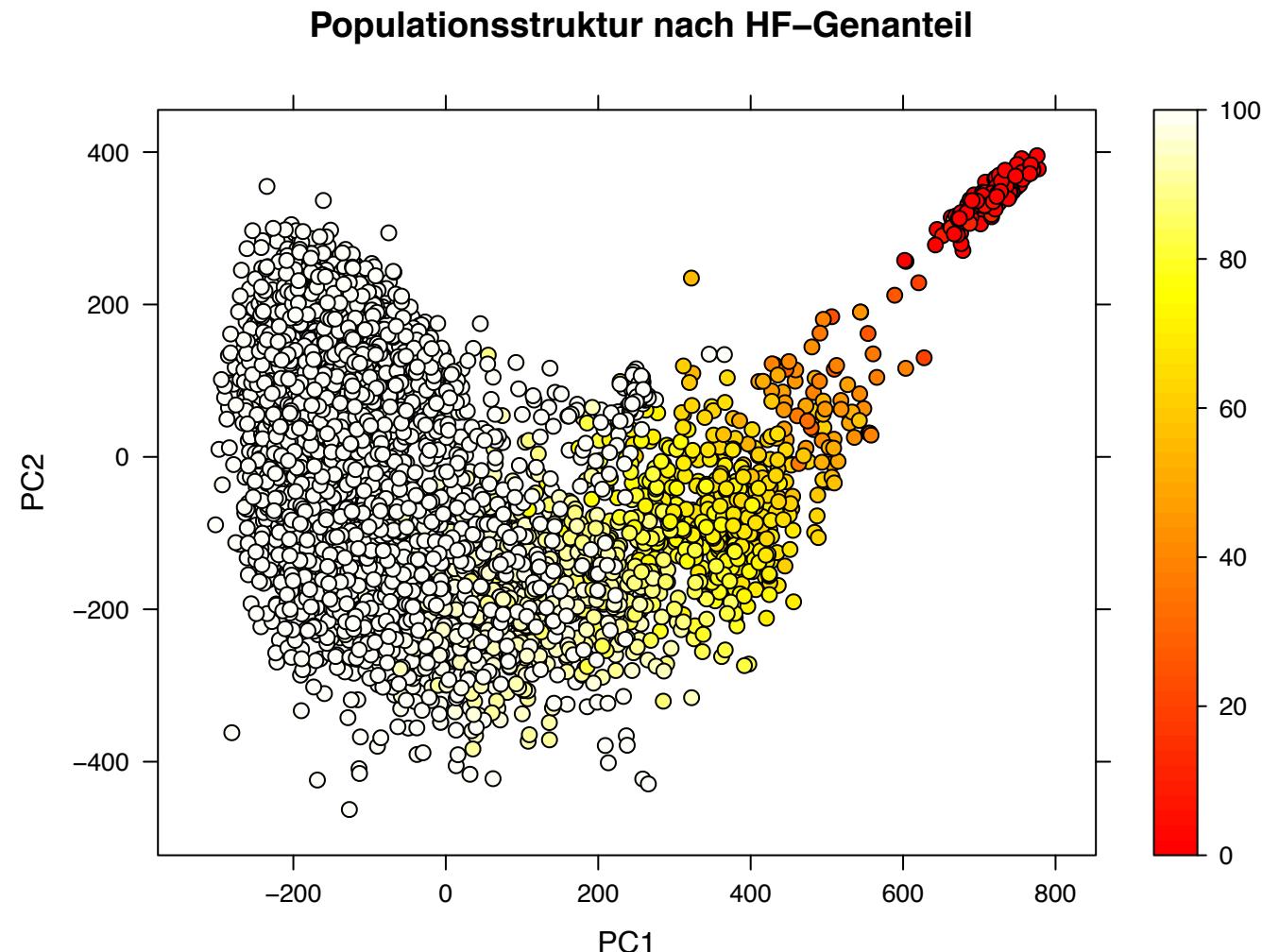


# Nutzung genetischer Marker – Rassendifferenzierung

Populationsstruktur nach Original Braunvieh Genanteil

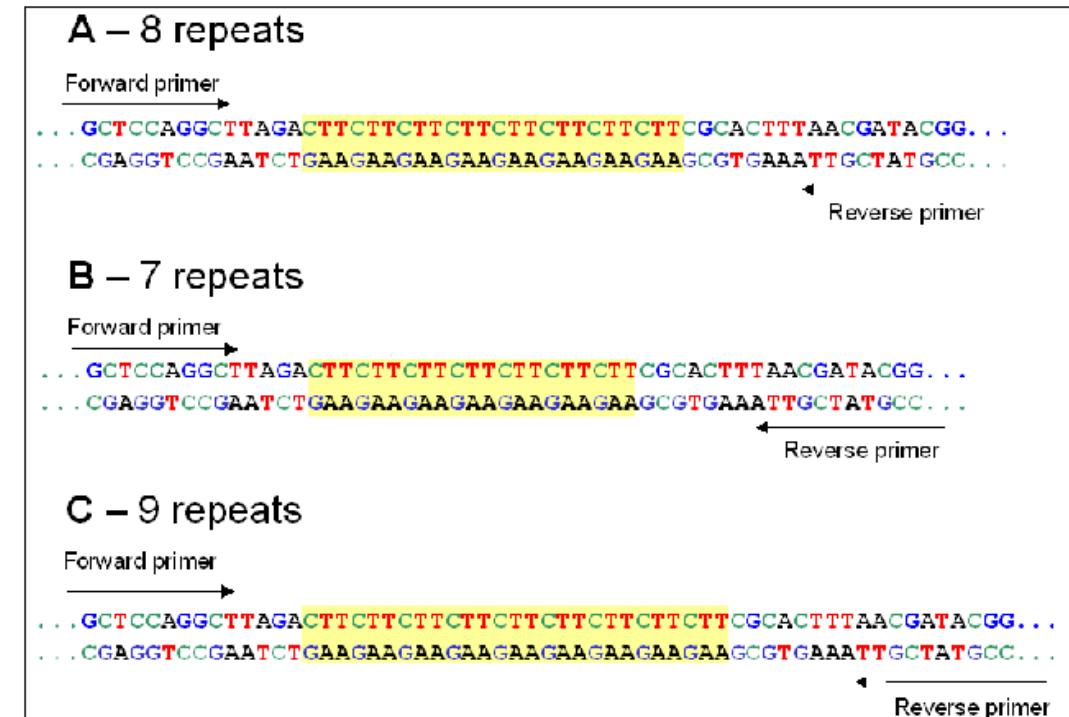


# Nutzung genetischer Marker – Rassendifferenzierung



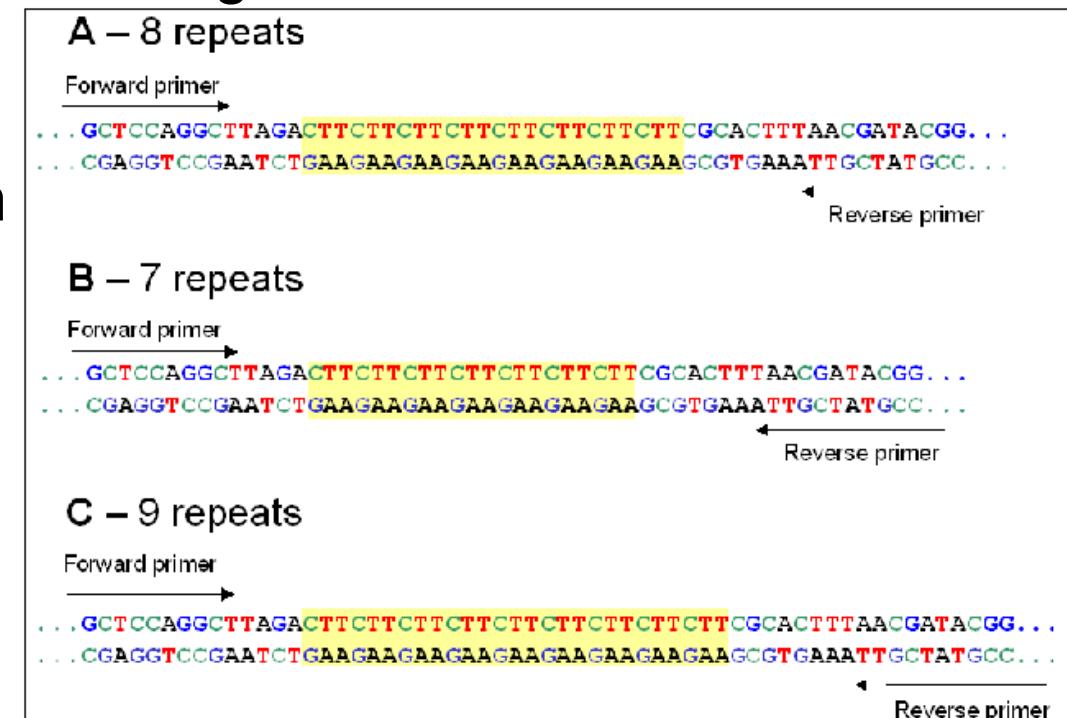
# Genetische Marker - Mikrosatelliten

- Im Genom kommen an vielen Stellen sich wiederholende Basensequenzen vor
- Wiederholungen von immer gleichen Basensequenz
- Wiederholung kann mehr als 2 Basen umfassen
- Wiederholung von di-, tri-, tetra- oder penta-Nukleotiden
- Meist Wiederholungen von 2 Basenpaaren (ATATATAT; Tandemrepeats)



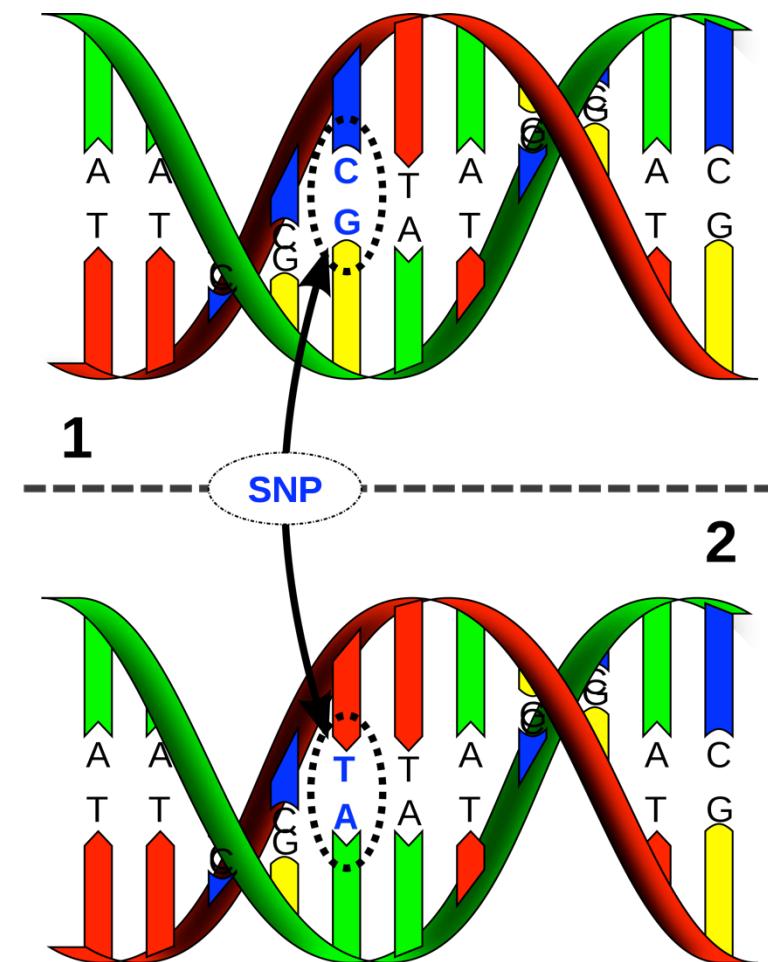
## Genetische Marker - Mikrosatelliten

- Entstehung wahrscheinlich durch Kopierfehler bei der Zellteilung
- Allele von Mikrosatelliten-Marker unterscheiden sich durch die Anzahl Wiederholungen:
- Die Kombination CTT kann z.B. in 7, 8 und 9 Wiederholungen vorkommen
- Anwendung in der Tierzucht heute vor allem nur mehr in der Abstammungskontrolle



# Single Nucleotide Polymorphism (SNP) ....sprich Snip

- Punktuelle Veränderungen einer Base in der DNA-Sequenz (Punktmutation)
- Base **Cytosin** wurde durch Base **Thymin** ersetzt
- SNP sind diallel – treten nur in 2 Allel-Varianten auf
- 3 Genotypen: AA – AT – TT



<http://en.wikipedia.org/wiki/File:Dna-SNP.svg>

# Single Nucleotide Polymorphism (SNP) ....sprich Snip

AACCAAGTGTCCG GAT CAGACCTCTCGGGCCCCAAGTGTCTGGTGCCTCCAGAGGCAGGGCTATGCTCACATTGATGGCCTCT  
GACAGCGAGGAAGAA GTGTGATGAGCGGACGTCCCTAATGTCGGCCAGAGGCCACGCCGCGCTCTGCCAGGAGGGCAGGCAGGG  
CCCAGAGGATGGAGAGAACACTGCCAGTGGAGA CAGGAGAACGAGGAGGACGGT GAGGAGGACCCGTACCGCTATGTCAGTG  
GGGTTCCCAGGGCCAGGCCTGGAGGAAGA GCT ACCCTCAAATACGGAGCGAACGTGATCATGCTGTTGCTGCTGTC  
CTGTGCATGATCGTGGTGGTAGCCACCATCAAGT CCGCTTCTACACAGAGAACGACAAGCTCATCACACGACATTCACTGA  
GGACACACCCCTCGGTGGGCC CGCCTCTCAACTCCGTGCTGAACACCCCTCATCATGATCAGCGTCATCGTGGTTATGACCATCTTCT  
TGGTGGTGCCTACAAGTA CG GCTACAAGTTCATCCATGGCTGGTTGATCATGTCCTACTGATGCTGCTGTTCTC  
ATCTACCTGGGAAAGTGCCTGACCTACAATGTGGCCATGGACTACCCACCCCTTGACTGTC  
GGAAACTCGGGCAGTGGCCATCTGGTGCCTGAGCAGGCCACCTCATCATGATCAGTGCCTCATGCCCTAGTGGT  
AGTACCTCCCAGAGTGGTCCCGTGGTCATCTGGGCCATCTGTGATGATGCTGGCTGTGCTGTG  
AGAATGCTGGTAGAAACTGCCAGGAGAGAAATGAGCCATATTCCCTGCCCTG ATAT  
CTTATCTGCCATGGTGTGGACGGTTGGCAT  
GGCGAAGCTGGACCCCTCCTCAGGGTGCCTCCAGCTCCCTACGACCCGGAGA  
GAGAAGAACACTCCTATGACAGTTGGGAGC  
CTTCATAACCCGAAGTCTTGAGCCTCCCTGACTGGCTACCCAGGGGAGGAGCTGGAGGAAGAGGAGGAAAGGGCGTGAAGCTGGC  
CTCGGGGACTTCATCTTCTACAGTGTGCTGGTGGCAAGGCGAACCAAGTGTCCGGATT  
CAGACCTCTGCCAGGGCCAGTGGTGG  
TGGTGCCTCAGAGGCAGGGTATGCTCACATT  
CATGCCCTGACAGCGAGGAAGAAGTGTGATGAGCGGACGTCCCTAATGTC  
CCGAGAGCCCCACGCCGCTCCTGCCAGGAGGGCAGGCAGGGCCAGAGGATGGAGAGAACACTGCCAGTGGAGAACGCCAGGAGAAC  
GAGGAGGACGGTGAGAGGACCCGTACCGCTATGTCTGAGTGGGTTCCGGCGGCCAGGCCTGGAGGAAG  
CTGACCCCTCAA  
TACGGAGCGAACACGTGATCATGCTGTTGCTGACTCTGGCATGATCGTGGTGGTAGCCACCATCAAG  
CTGACCC  
CAGAGAAGAACGACAAGCTCATCACGACATTCACTGAGGACACCCCTCGGTGGCCAGCGCCTCTCAAC  
CTGACCC  
TCATCATGATCAGCGTCATCGTGGTTATGACCATCTTCTGGTGGTGC  
CTACAAGTACCGCTGCTACAAGT  
TCATGTC  
ATCATGTC  
ACTGATGCTGCTGTTCTCTTCACCTATATCTACCTGGGAAGTGCTCAAGACCTACAATG  
GGCCATGGACTACCC  
CACCCCTTGCTGACTGTGGAACTTCGGGGCAGTGGCATGGTGC  
ACTGGAAAGGGCCCTG  
GTGCTGCAGCAGGCCTACC

# Single Nucleotide Polymorphism (SNP) ....sprich Snip

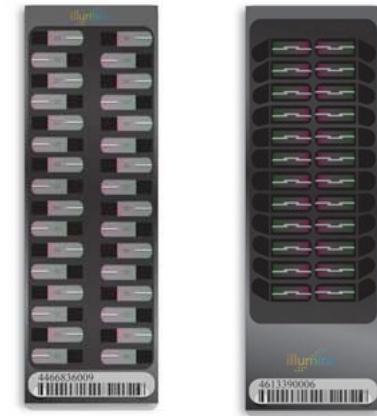
- Vorteile:
  - Sehr hohe Anzahl an SNPs im Genom vorhanden
  - Gut über das gesamte Genom verteilt
  - 1000 Bull Genomes Project ([www.1000bulldgenomes.com/](http://www.1000bulldgenomes.com/))  
– > 1200 sequenzierte Rinde > **25 Millionen SNP**
  - Gute Automatisierbarkeit
  - Kostengünstig
- Rasante Entwicklung von Typisierungsverfahren
  - Chip-Technologie: SNP-Chips
- Momentan **wichtigste genetische Marker** in der Tierzucht (Genomische Selektion)



## SNP Chips

- Hersteller: **Illumina** und Affymetrix
- 1 Chip enthält:
  - SNPs verteilt über das gesamte Genom
  - Simultane Laboranalyse der X-Tausend SNP für das untersuchte Tier
- SNP Chips gibt es für viele Tierarten (Rind, Schwein, Schaf, Geflügel, ... :)

[http://www.illumina.com/products/ggp-whole-genome- genotyping-arrays.html](http://www.illumina.com/products/ggp-whole-genome-genotyping-arrays.html)



# SNP Chips



GGPLDv3  
Chip  
19.726 SNP  
\$ 43



BovineSNP50K  
54.609 SNP  
\$ 90



GGPHDv2 Chip  
76.999 SNP  
\$ 90

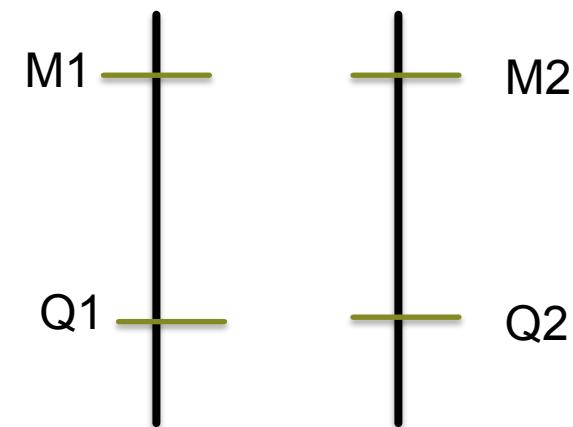


HD Chip 50  
777.962 SNP  
\$ 180

- Kriterien SNP Selektion für Chip:
  - Gleichmässige Verteilung über das Genom
  - Informationsgehalt (Frequenz, Funktionalität, polymorph in mögl. vielen Rassen, usw.)

## Grundsätze QTL-Mapping

- Annahme: Marker und QTL sind in räumlicher Nähe und werden gemeinsam vererbt (Kopplung)
  - Beispiel:
    - Kuh mit 2 Loci M und Q
    - Genotyp M1M2 und Q1Q2
    - Wird Allel M1 gehäuft mit Allel Q1 vererbt, sprechen wir von Kopplung

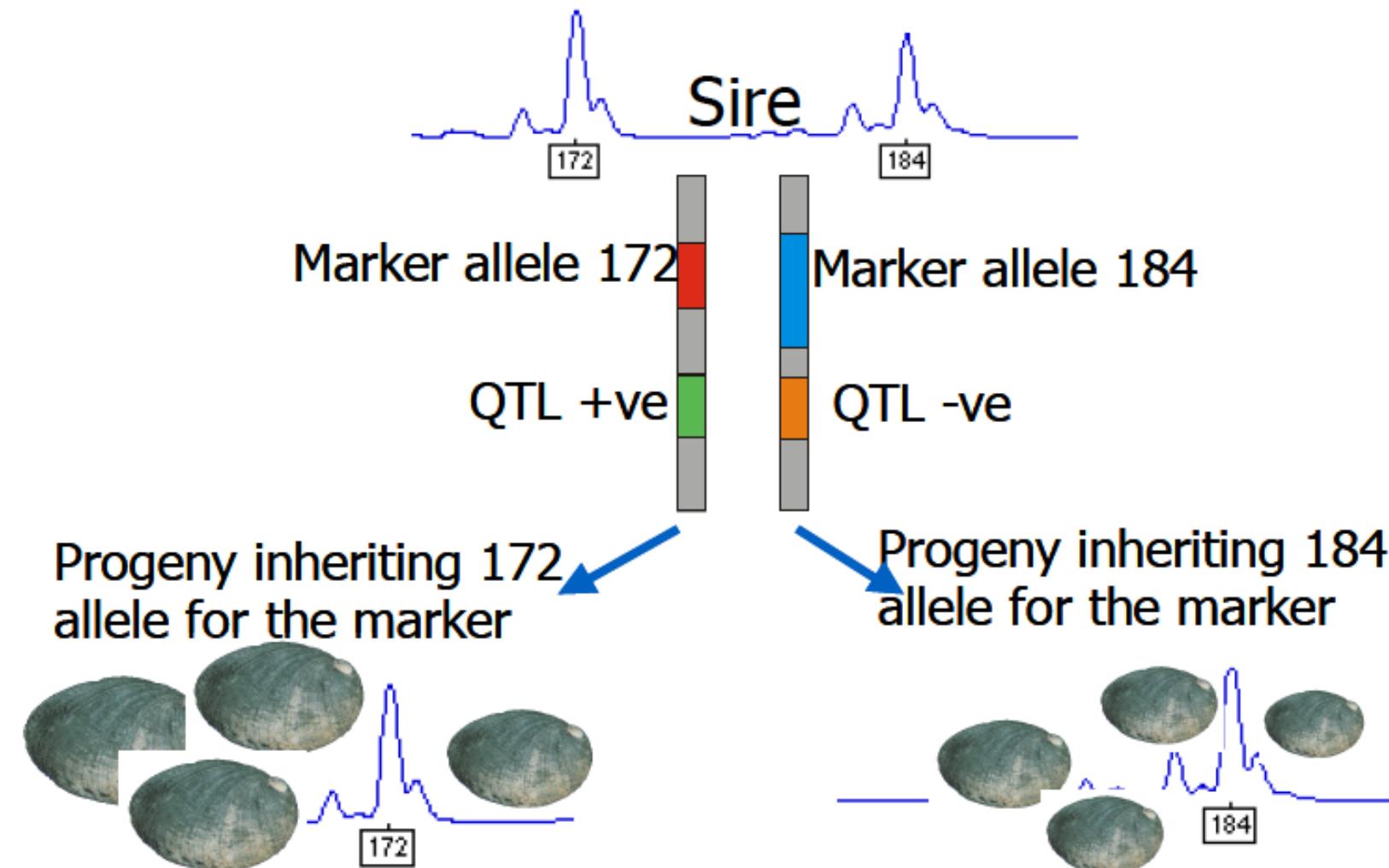


**Väterlicher Haplotyp      Mütterlicher Haplotyp**

## Grundsätze QTL-Mapping

- QTL und Marker sind gekoppelt → gemeinsam vererbt
- Genetische Marker ermöglichen es, die Vererbung von Segmenten im Genom von Eltern auf die Nachkommen zu verfolgen (Genotypisierung)
- → wir kennen das Markerallel (Genotyp), welches vererbt wurde
- Was wir **nicht** kennen: QTL Genotyp
- Wahrscheinlichkeit der möglichen QTL-Genotypen für ein Nachkommen können von Marker-Information berechnet werden
- Wenn ein Elter sowohl für Marker als auch QTL heterozygot ist, erwarten wir eine Differenz zwischen Nachkommengruppen zu sehen
- Nachkommengruppen: Jene Nachkommen, welche das eine QTL-Allele erhalten haben und jene, welche das andere QTL-Allel erhalten haben.

## Grundsätze QTL-Mapping – ein Beispiel



# Kopplungsgleichgewicht und Kopplungsungleichgewicht

- Kopplungsgleichgewicht (*Linkage equilibrium*)
  - Zufällige Weitergabe von Allelen an 2 Loci
  - Zufällige Beziehung zwischen 2 Loci
- Kopplungsungleichgewicht (*Linkage disequilibrium*)
  - Nicht zufällige Beziehung/Weitergabe von Allelen an 2 Loci
  - Wichtige Voraussetzung für QTL-Mapping und Genomische Selektion

# Kopplungsgleichgewicht

|          |            | Marker A |     | Häufigkeit |
|----------|------------|----------|-----|------------|
|          |            | A1       | A2  |            |
| Marker B | B1         |          |     | 0.5        |
|          | B2         |          |     | 0.5        |
|          | Häufigkeit | 0.5      | 0.5 |            |

# Kopplungsgleichgewicht

|          |            | Marker A |      | Häufigkeit |
|----------|------------|----------|------|------------|
|          |            | A1       | A2   |            |
| Marker B | B1         | 0.25     | 0.25 | 0.5        |
|          | B2         | 0.25     | 0.25 | 0.5        |
|          | Häufigkeit | 0.5      | 0.5  |            |

# Kopplungsungleichgewicht

|          |            | Marker A |     | Häufigkeit |
|----------|------------|----------|-----|------------|
|          |            | A1       | A2  |            |
| Marker B | B1         | 0.4      | 0.1 | 0.5        |
|          | B2         | 0.1      | 0.4 | 0.5        |
|          | Häufigkeit | 0.5      | 0.5 |            |

Abweichung von 0.25 bedeutet Kopplungsungleichgewicht!

# Kopplungsungleichgewicht

|          |    | Marker A |     |            |     |
|----------|----|----------|-----|------------|-----|
|          |    | A1       | A2  | Häufigkeit |     |
|          |    | B1       | 0.4 | 0.1        | 0.5 |
| Marker B | B2 | 0.1      | 0.4 | 0.5        |     |
|          |    | 0.5      | 0.5 |            |     |

Masszahlen:

- D (Hill, 1981)

$$D = freq(A_1 - B_1) * freq(A_2 - B_2) - freq(A_1 - B_2) * freq(A_2 - B_1)$$

- $r^2$  (Hill and Robertson, 1968)

$$r^2 = \frac{D^2}{freq(A_1) * freq(A_2) * freq(B_1) * freq(B_2)}$$

Werte zwischen 0 und 1

# Kopplungsungleichgewicht

|          |            | Marker A |     | Häufigkeit |
|----------|------------|----------|-----|------------|
|          |            | A1       | A2  |            |
| Marker B | B1         | 0.4      | 0.1 | 0.5        |
|          | B2         | 0.1      | 0.4 | 0.5        |
|          | Häufigkeit | 0.5      | 0.5 |            |

- $D = \text{freq(A1\_B1)} * \text{freq(A2\_B2)} - \text{freq(A1\_B2)} * \text{freq(A2\_B1)}$
- $D = 0.4 * 0.4 - 0.1 * 0.1$
- $D = 0.15$
- $r^2 = D^2 / [\text{freq(A1)} * \text{freq(A2)} * \text{freq(B1)} * \text{freq(B2)}]$
- $r^2 = 0.15^2 / [0.5 * 0.5 * 0.5 * 0.5]$
- $r^2 = 0.36$

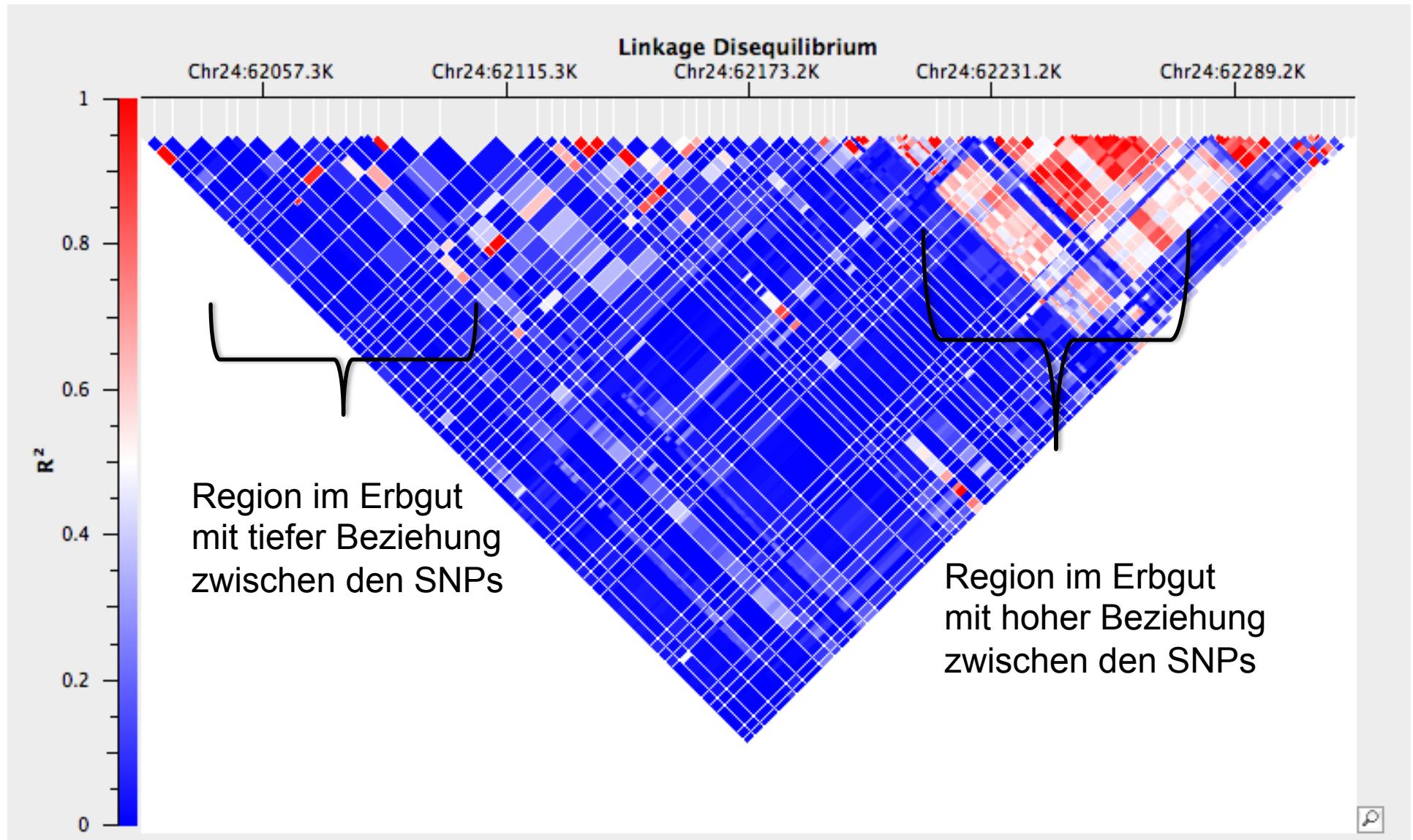
## Kopplungsungleichgewicht .... eine Geschichte

- Im Dorf gibt es die junge Schönheit Michaela und vier junge Männer (Urs, Beat, Franz, Peter)
- Bei Festen sieht man Michaela jeweils mit einem von den jungen Männern; keiner wird bevorzugt – Michaela und die Männer sind im Kopplungsungleichgewicht
- Sieht man Michaela öfter mit Urs als mit den anderen dreien, dann sind Michaela und Urs im Kopplungsungleichgewicht

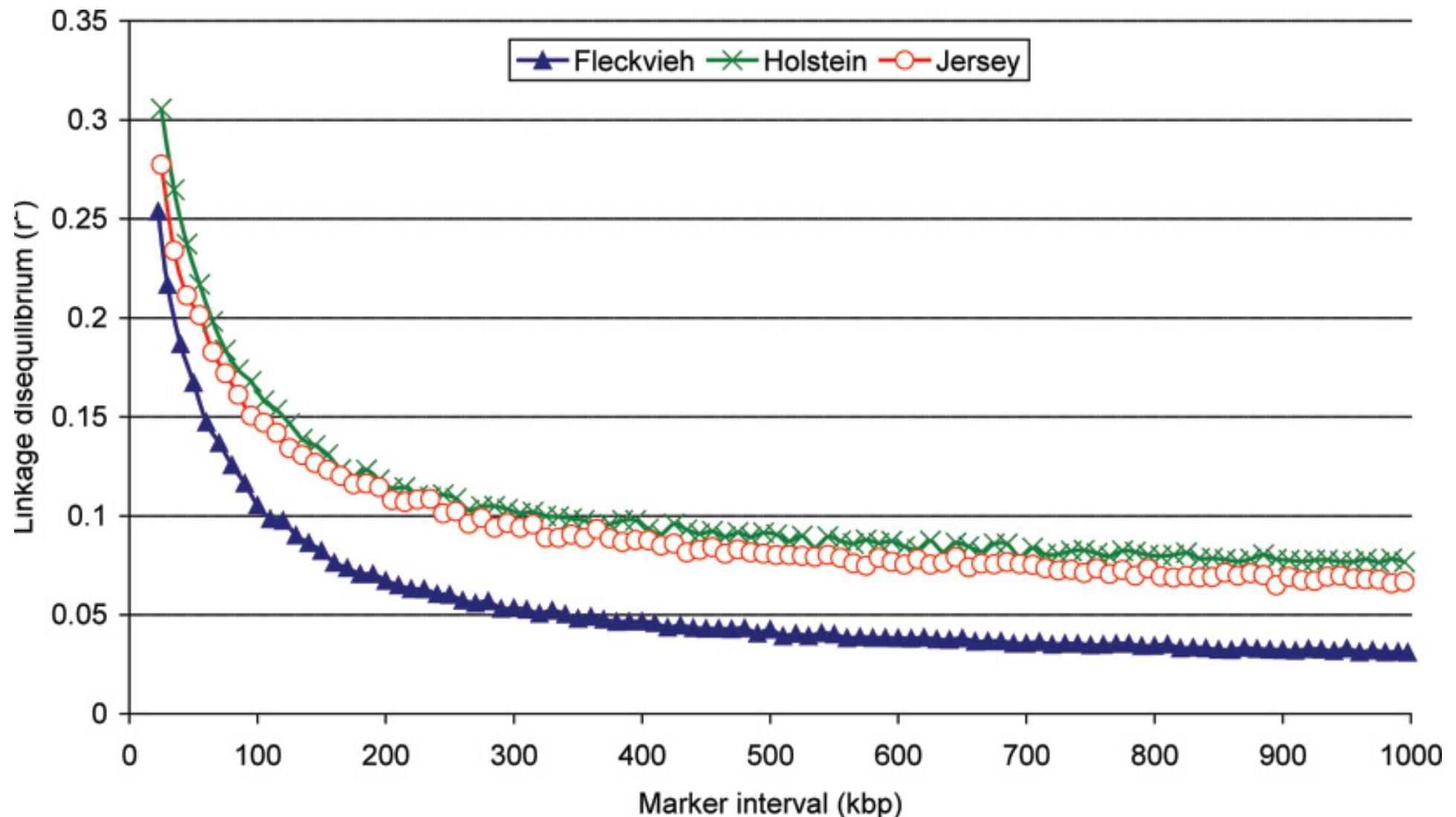
## Kopplungsungleichgewicht .... eine Geschichte

- Gehen beide miteinander und man sieht Michaela nur noch mit Urs, dann ist das Kopplungsungleichgewicht vollständig
- Folgerung für Aussenstehende:
  - Man sieht Michaela und denkt: „bestimmt ist der Urs in der Nähe“ bzw. „die ist doch immer mit dem Urs unterwegs“
  - Man weiss gar nichts über Urs, aber Michaela blüht plötzlich sichtlich auf – man vermutet: „wahrscheinlich ist sie im Kopplungsungleichgewicht mit einem, der einen guten Einfluss auf sie hat!“ ☺

# Kopplungsungleichgewicht



# Kopplungsungleichgewicht



# Unterschiedliche Philosophien

**Kandidaten-  
genansatz**

**Genomscan**

# Unterschiedliche Philosophien

## Kandidaten- genansatz

- Ein Gen, von dem bekannt ist, dass es einen Einfluss auf das biologische System hat (Ausprägung eines Merkmals) wird als **Kandidatengen** bezeichnet
- Vorwissen liegt oft von Genkarten von anderen Spezies vor (z.B. Maus, Mensch, ...)
- → funktionelle Kandidaten
- Resequenzierung des Abschnittes (Gen) in der jeweiligen Spezies
- Nachteil:
  - Sehr kostenintensiv
  - Sehr grosse Anzahl an Kandidatengenen
  - Ursächliche Variante könnte woanders / anderem Gen liegen

# Unterschiedliche Philosophien

## Genomscan

- Kein Vorwissen
- Klassische Kopplungsanalyse
- Verbindung zwischen Marker und QTL finden
- Verschiedene Versuchsdesigns:
  - QTL mapping zwischen Populationen  
(Inzuchtlinien)
  - QTL mapping innerhalb Populationen
- Beispiele dafür gibt's nächstes Mal .... ☺