



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
- ZL I
- ZL II

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 ...

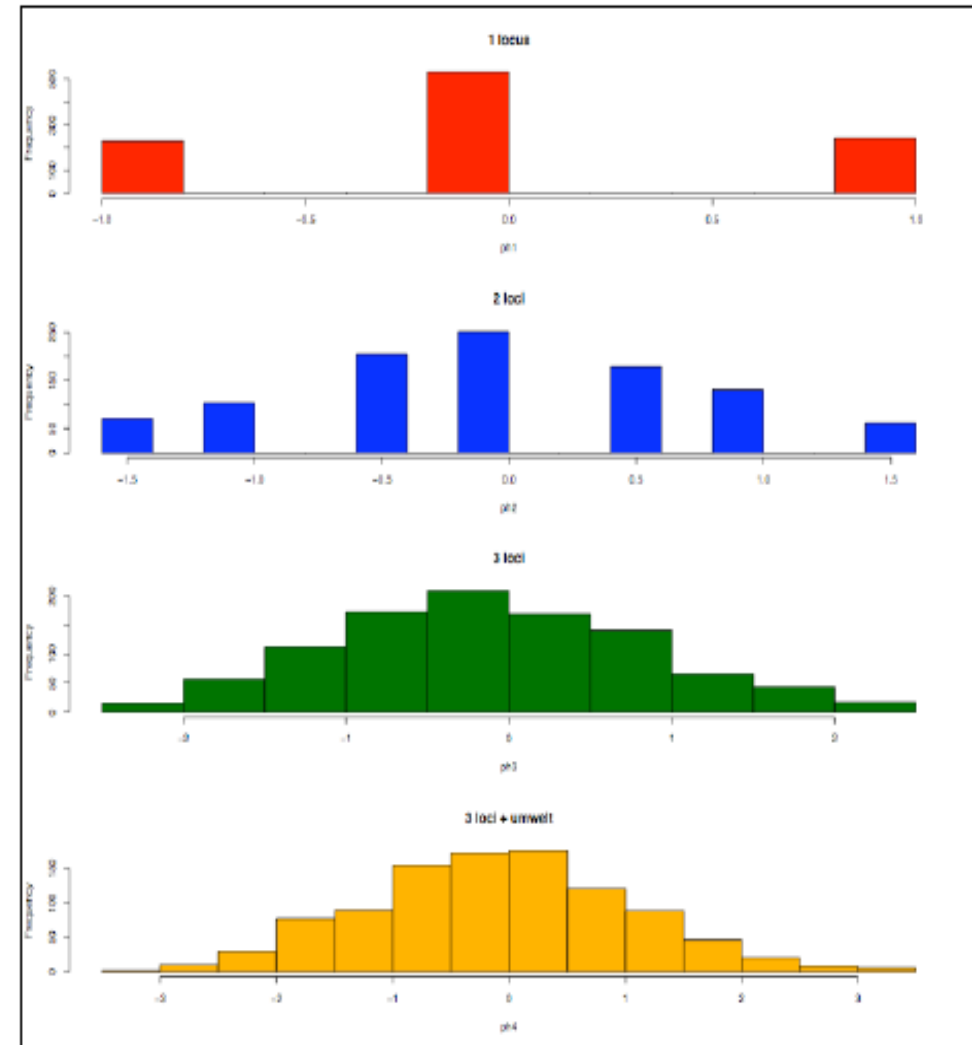
- **GENOM**: Gesamtheit der Erbinformation eines Individuums im Zellkern (diploid $2n$, haploid n), zum Teil auch in den Mitochondrien. Summe der Gene eines Individuums.
- **GEN**: Funktionseinheit der Vererbung. Eine DNA-Sequenz auf einem Chromosom, welche für Protein kodiert (Gregor Mendel sprach noch 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



Verschiedene Merkmalstypen

**Diskrete, qualitative
Merkmale**



**Quantitative
Merkmale**



Verschiedene Merkmalstypen

Diskrete, qualitative Merkmale



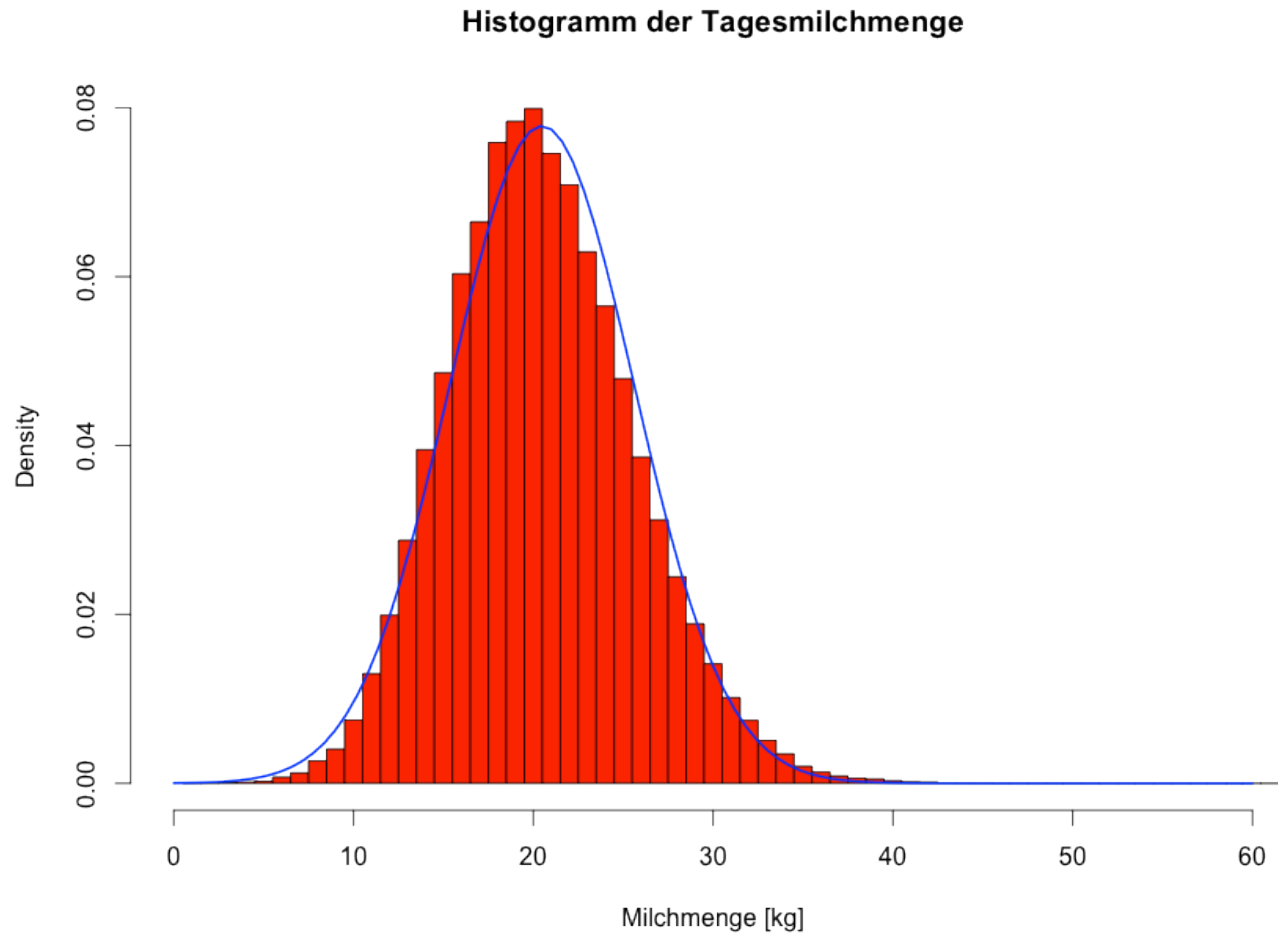
- Es können klar unterscheidbare Kategorien beobachtet werden
- Vererbung folgt oft den Mendelschen Regeln
- Merkmal wird von einem Gen beeinflusst

Quantitative Merkmale

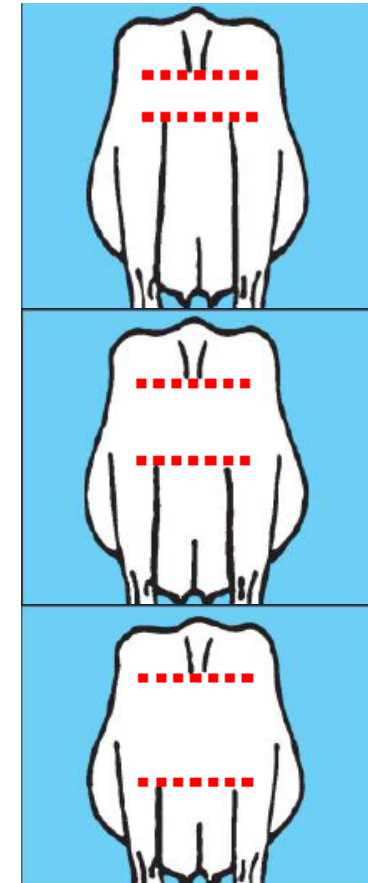
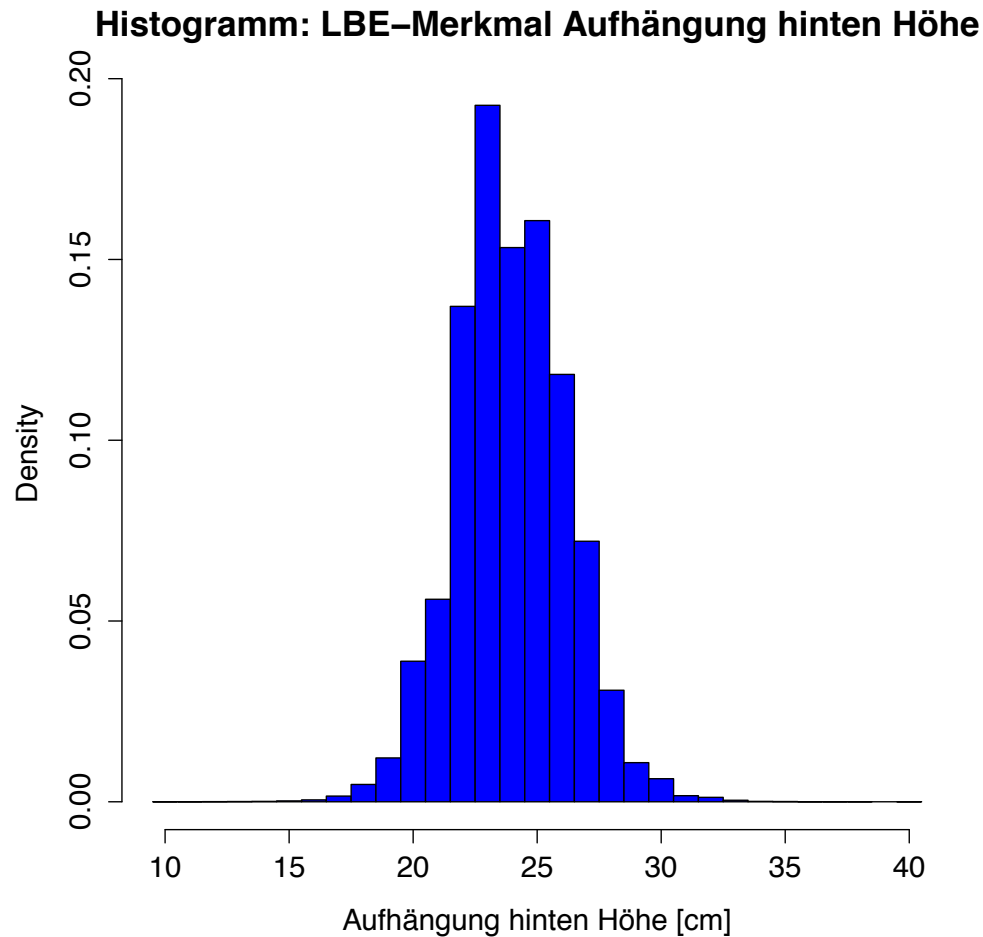


- Merkmale die einer kontinuierlichen Verteilung folgen
- In der Zucht sind wir hauptsächlich an solchen Merkmalen interessiert
- Meist von sehr vielen Genen beeinflusst

Quantitative Merkmale – kontinuierliche Verteilung



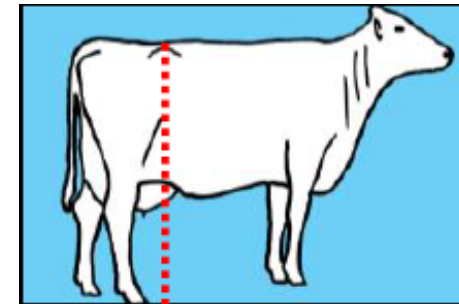
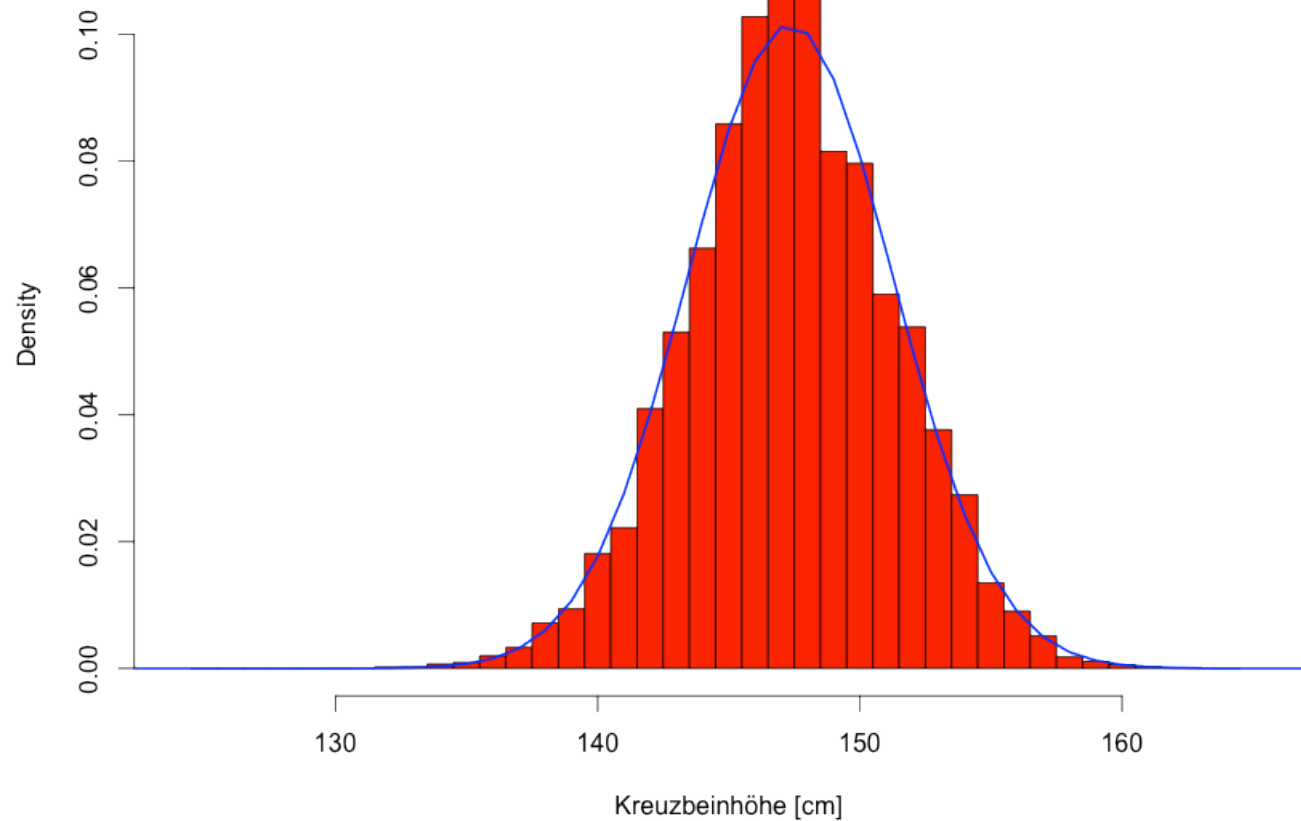
Quantitative Merkmale – kontinuierliche Verteilung



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

Quantitative Merkmale – kontinuierliche Verteilung

Histogramm der Kreuzbeinhöhe



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
- $P = G + U$
- Synonym „komplexe Merkmale“ („*complex traits*“)
- Viele wirtschaftlich bedeutende Merkmale in der Tierzucht

Zwei Modelle zur Erklärung der genetischen Architektur von Merkmalen

**Infinitesimale
Modell**
(infinitesimal model)

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

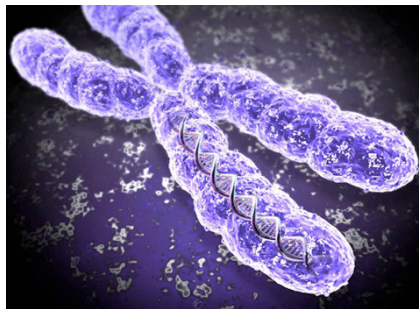
Infinitesimale Modell

- 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

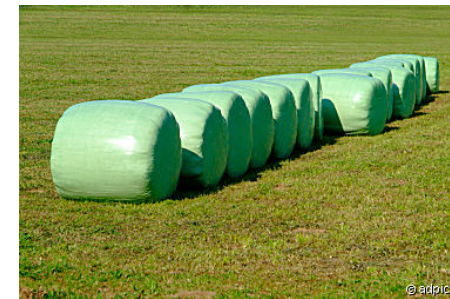
$$P = G + U$$



=



+



Sir Ronald Fisher
(1890 – 1962)
wikipedia.org

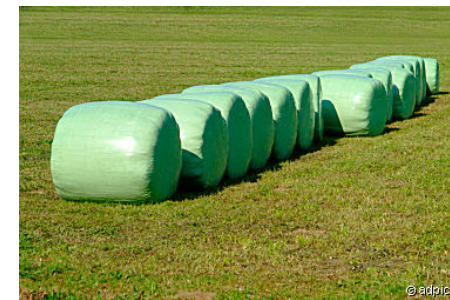
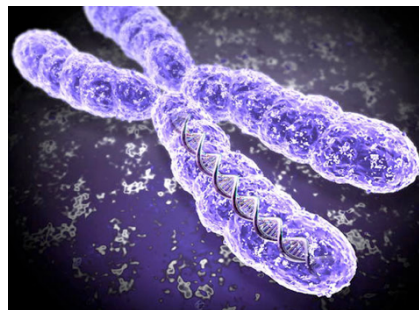
Infinitesimale Modell

- 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!



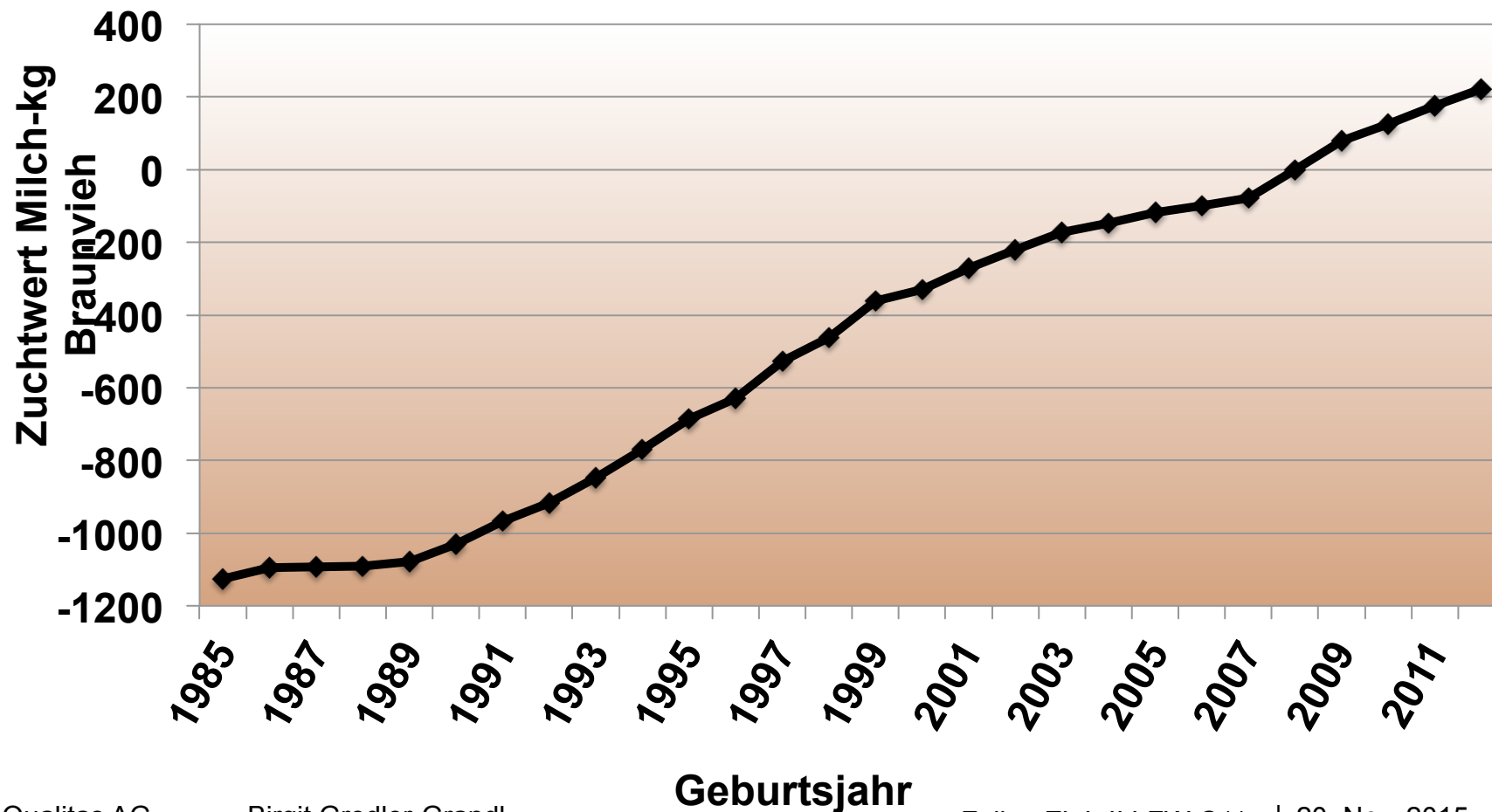
Sir Ronald Fisher
(1890 – 1962)
wikipedia.org

$$P = G + U$$

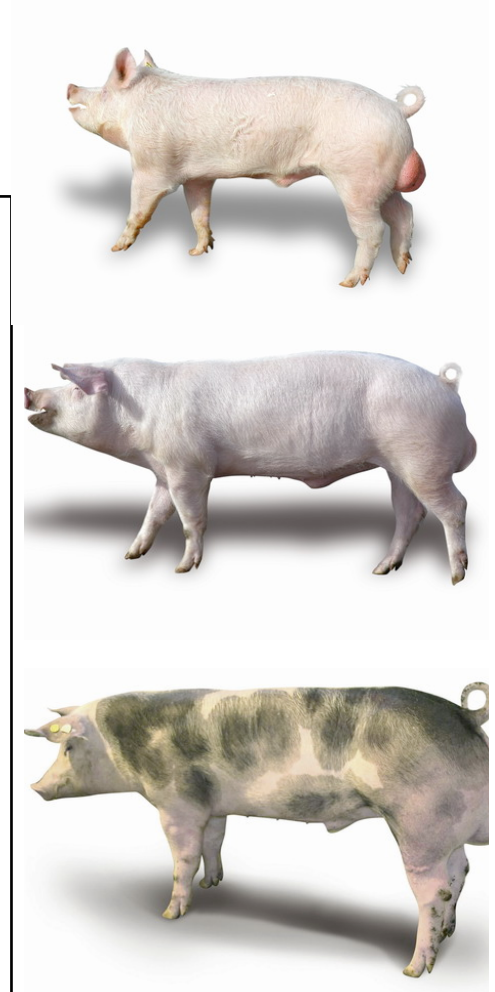
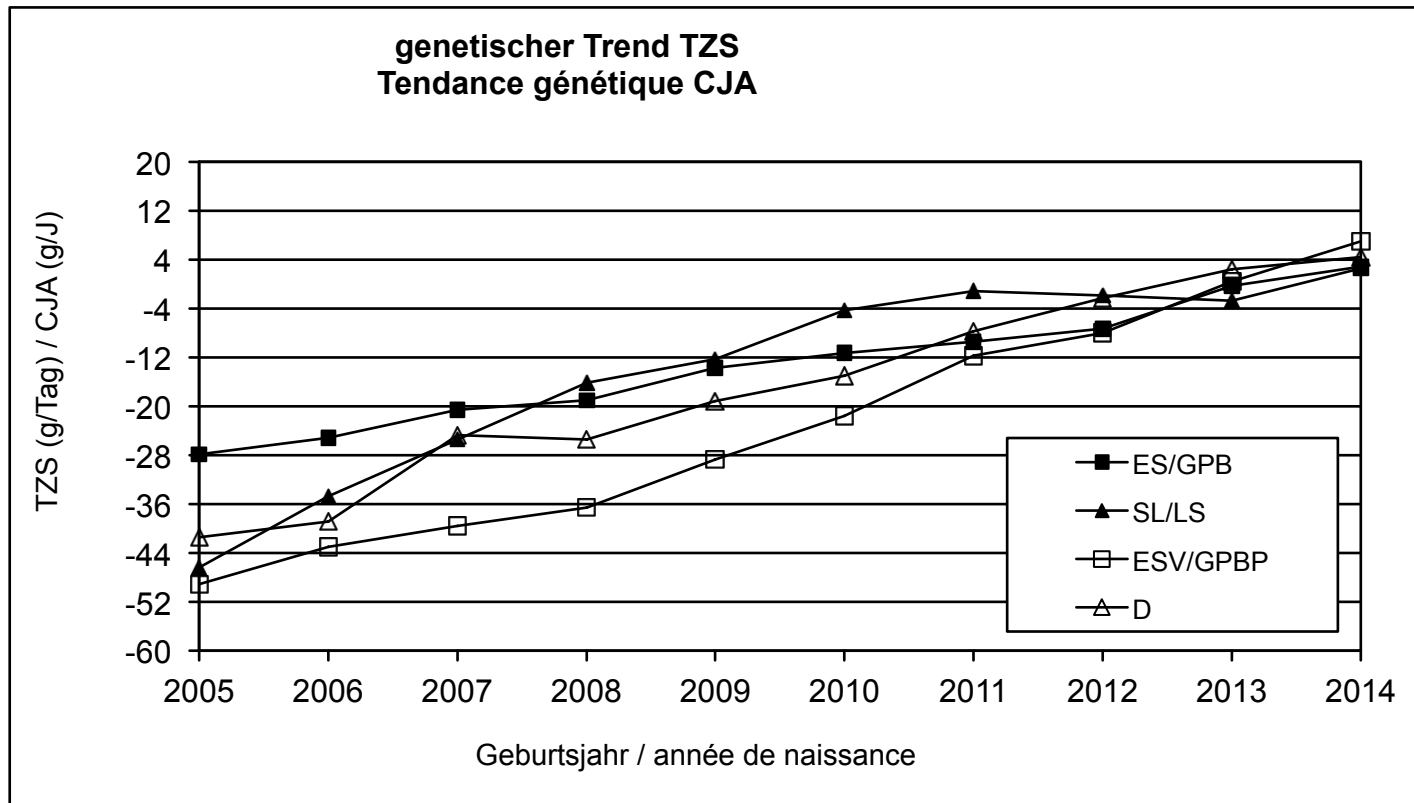


Genetischer Trend

- Entwicklung der durchschnittlichen geschätzten Zuchtwerte pro Geburtsjahrgang



Genetischer Trend Schweinezucht



Suisag, 2015

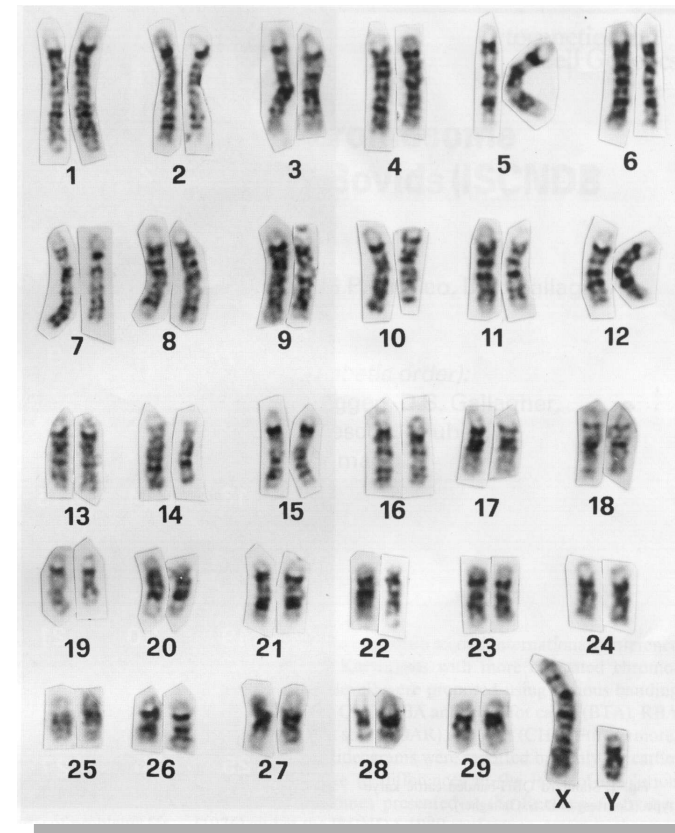
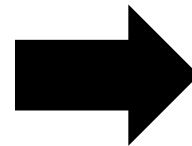
Zwei Modelle zur Erklärung der genetischen Architektur von Merkmalen

Unendliche Anzahl an Loci
(*infinite loci model*)

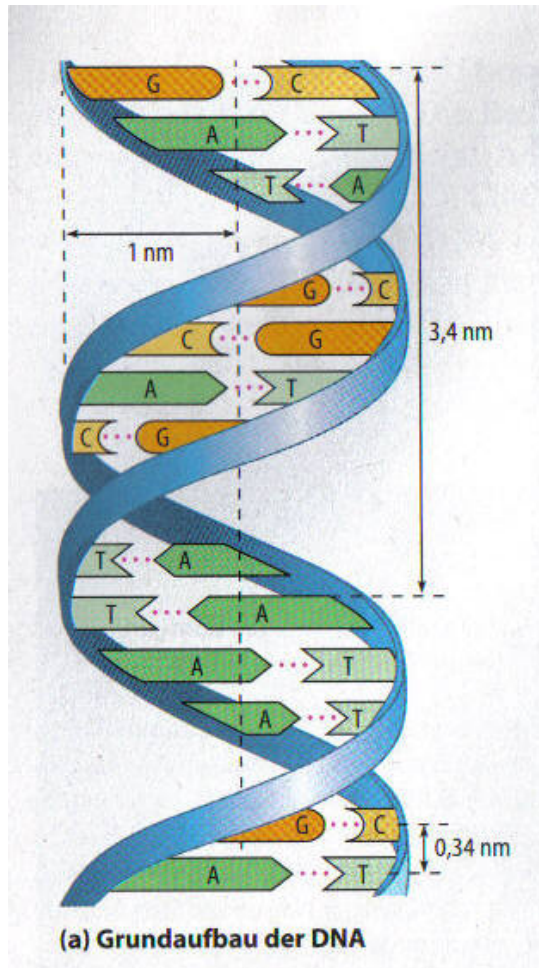
FALSCH!

Endliche Anzahl an Loci
(*finite loci model*)

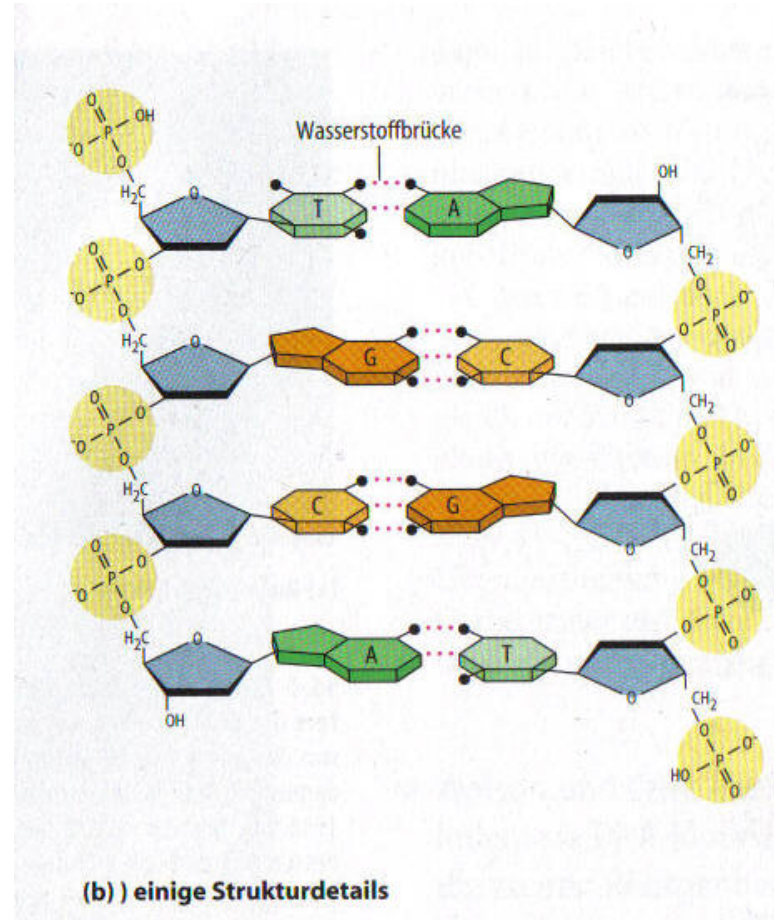
Finite loci model



Finite loci model



aus: Campbell und Reece.
Biologie

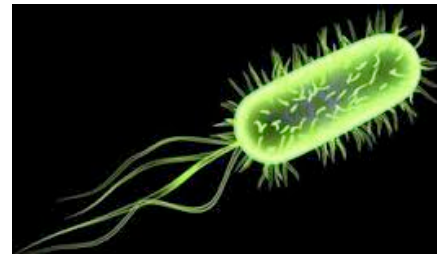
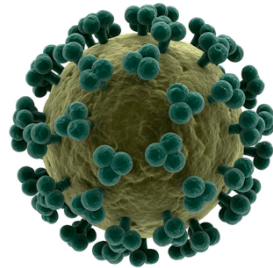


Adenin ↔ **Thymin**

Cytosin ↔ **Guanin**

Finite loci model – Genome sind endlich

HIV Virus:
9'700 Basen



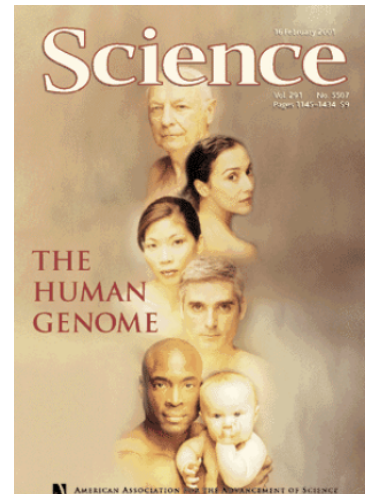
E. Coli:
4'600'000 Basen

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 Merkmals
 - Viele Gene mit kleinen Effekten auf die Ausprägung eines Merkmals

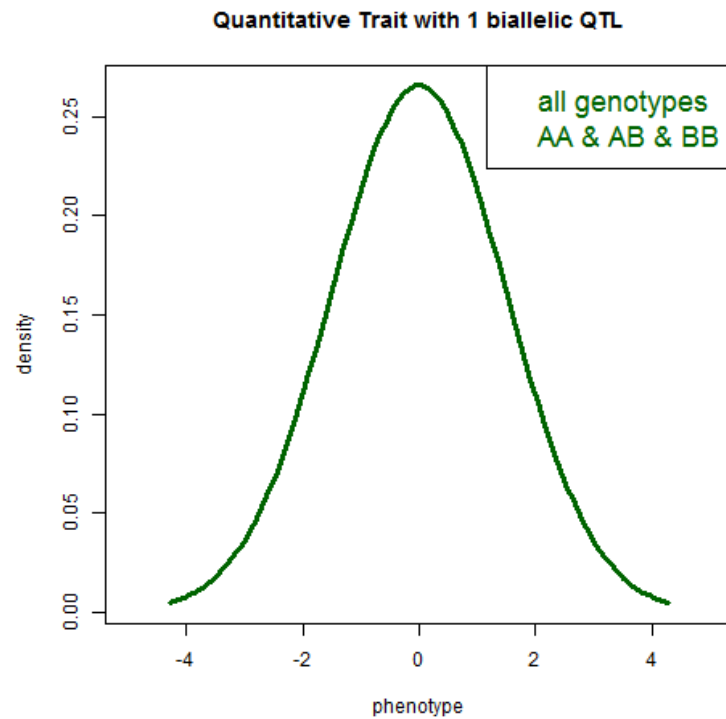
$$P = G + QTL + U$$

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

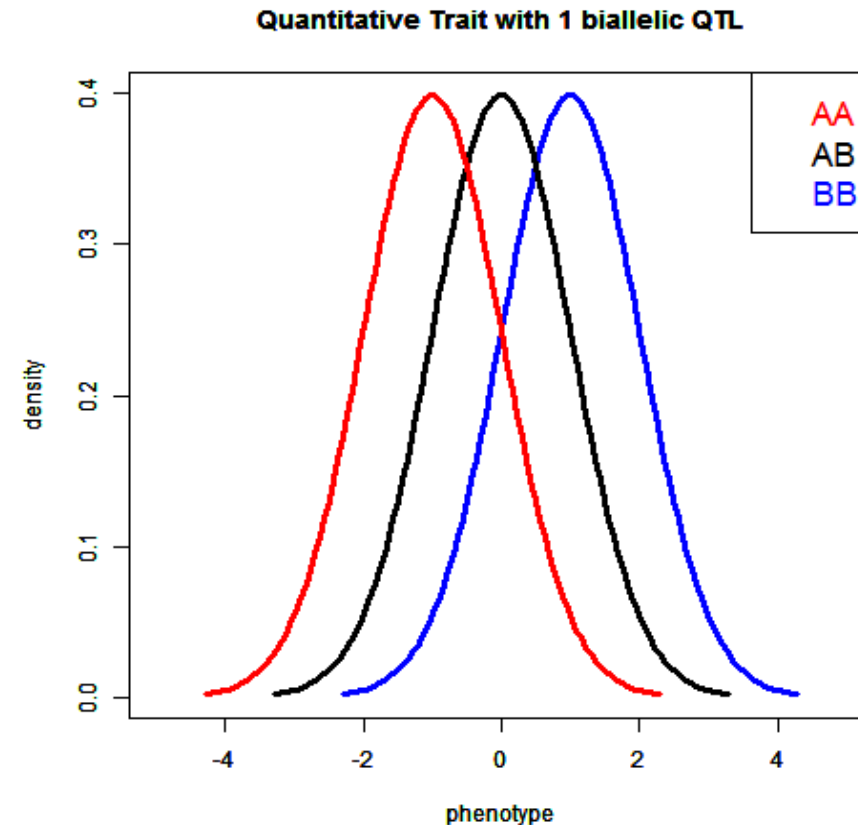
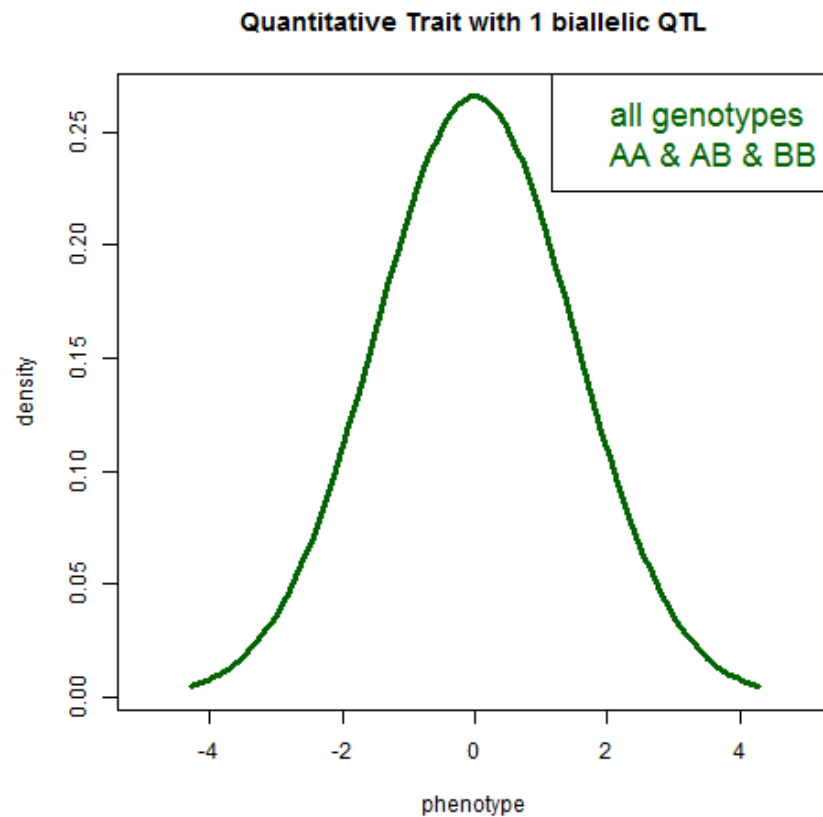
Quantitative Trait Locus - QTL

- 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

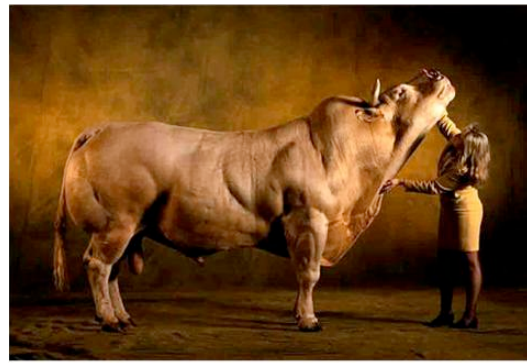


Quantitative Trait Locus – Beispiel biallelischer QTL



Quantitative Trait Locus

Art	Merkmal	Gen
Schwein	Stress-Syndrom, Magerfleischanteil	MHS
Rind	Muskelhypertrophie (Doppellender)	Double muscling
Geflügel	Körpergrösse	Dwarf



Wieviele QTL gibt es?

- QTLdb: www.animalgenome.org (Stand: 16.11.2015)

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

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

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

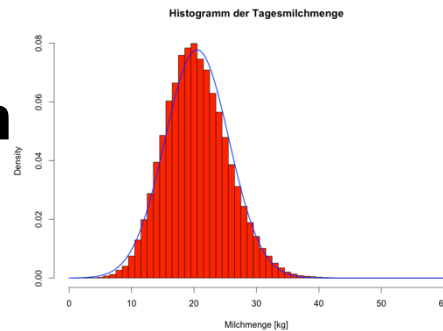
- Kartieren von QTL
- Auffinden der Regionen im Genom welche genetische Variation eines Merkmales verursachen
- Bestimmung der Position im Genom
- Schätzen des Effektes des QTLs (Grösse, Wirkungsweise)
- Was ist die Funktion?
- Wie ist die Allelfrequenz in der Population?
- Schätzen des Anteils der genetischen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

QTL mapping - Ziele

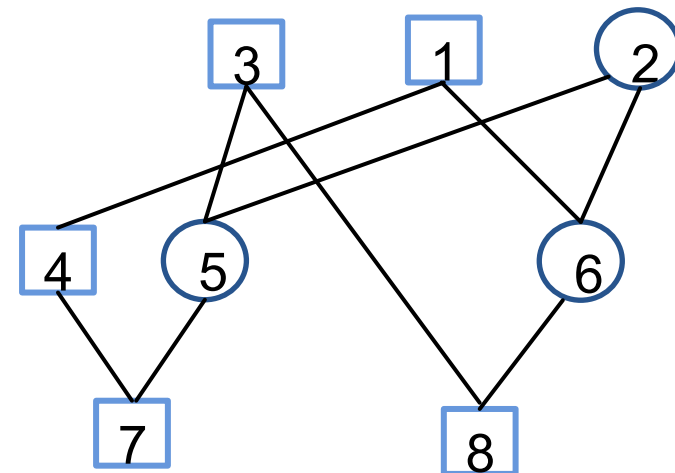
- Wissen über individuelle Genwirkungen und Wechselwirkungen zwischen Genen generieren
- Versuch, ein „mehr“ der Realität entsprechendes Modell zur Erklärung der phänotypischen Varianz von quantitativen Merkmalen zu bilden
- Züchterische Nutzung: Verbesserung der Zuchtwertschätzung, Erhöhung des Zuchtfortschritts,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

QTL mapping – welche Information wird benötigt?

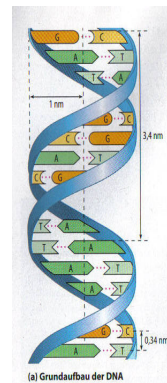
- **Phänotypische Daten**



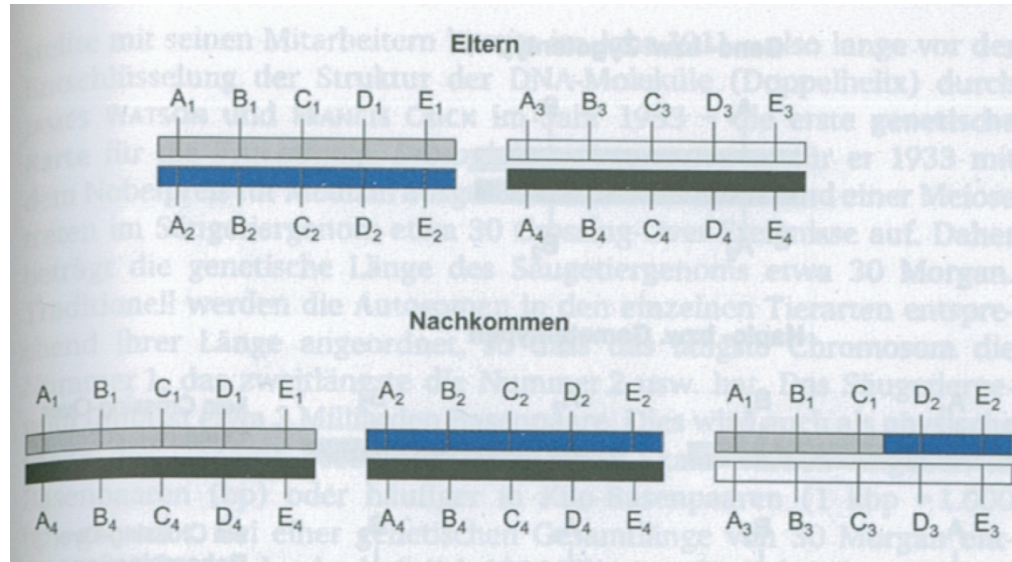
- **Pedigree Information**



- **Molekulare Information**



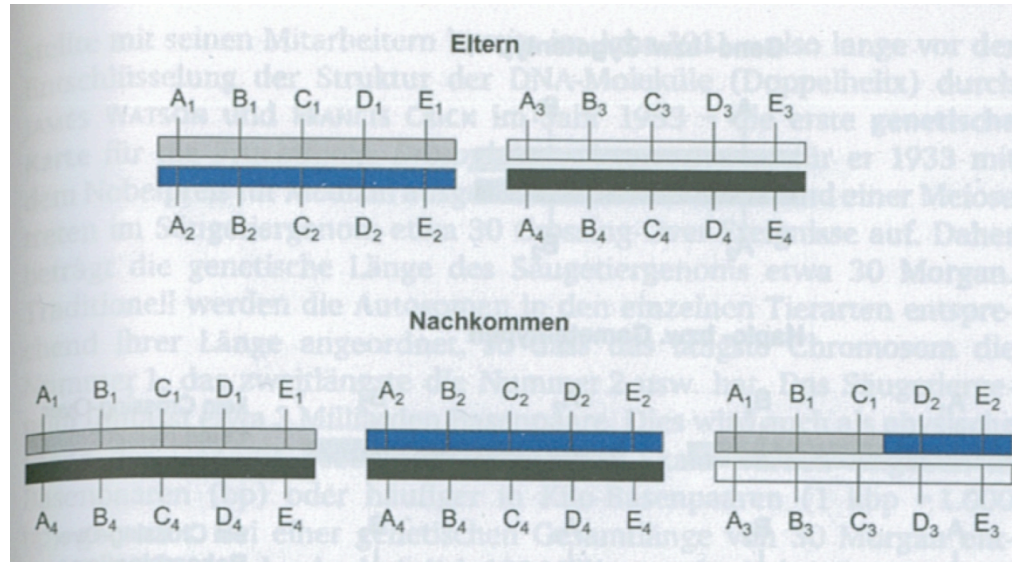
Genotyp versus Haplotyp



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

Nach Willam & Simianer, 2011

Genotyp versus Haplotyp



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

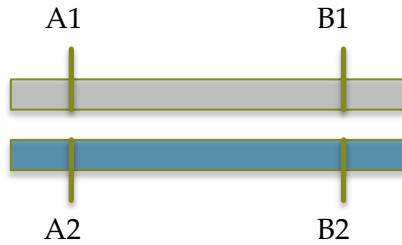
2 Nachkommen mit unveränderten Haplotypen, 1 Nachkomme mit Rekombination

Haplotyp:

- 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 (1kbp = 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

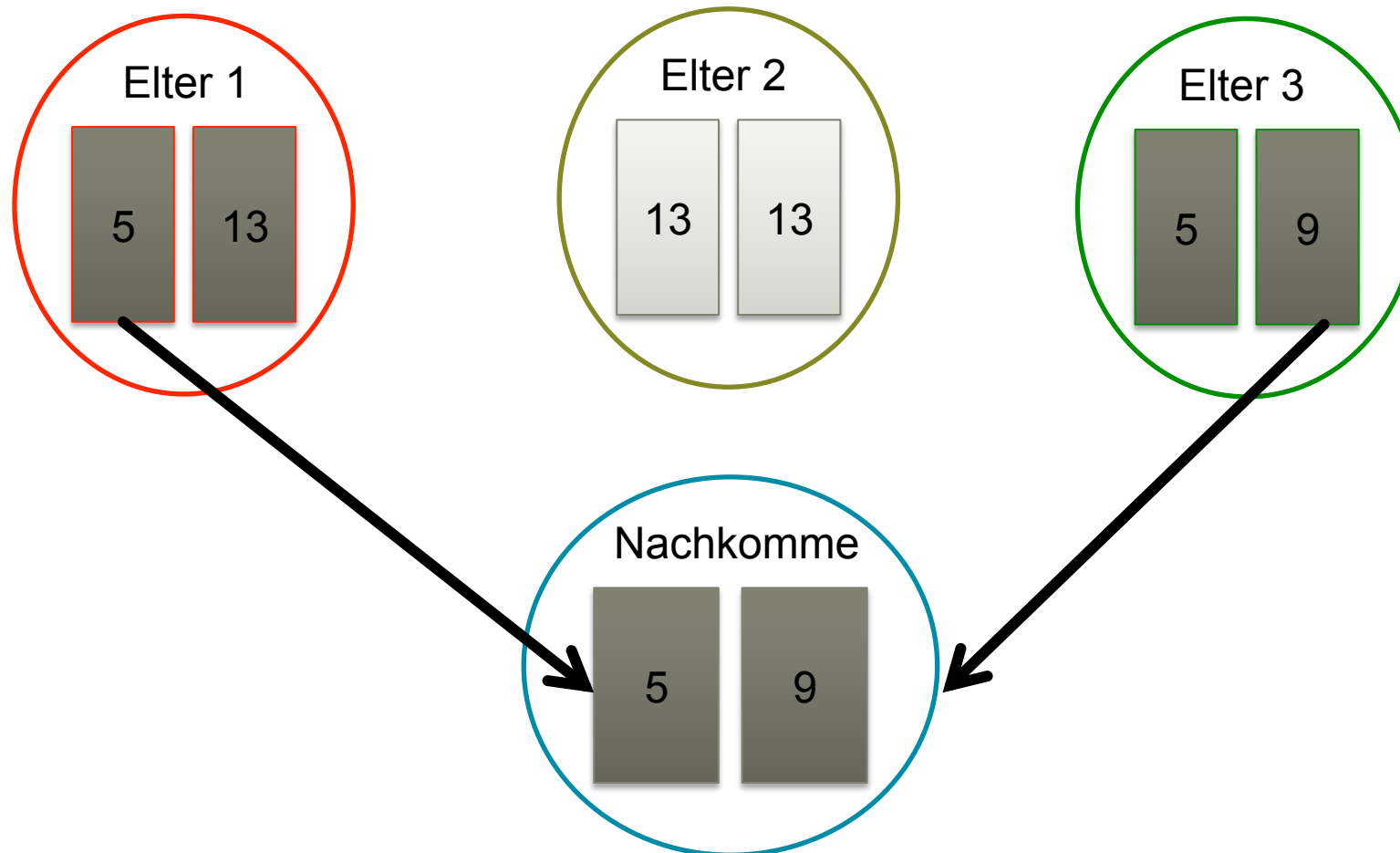
Was sind genetische Marker?

- 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

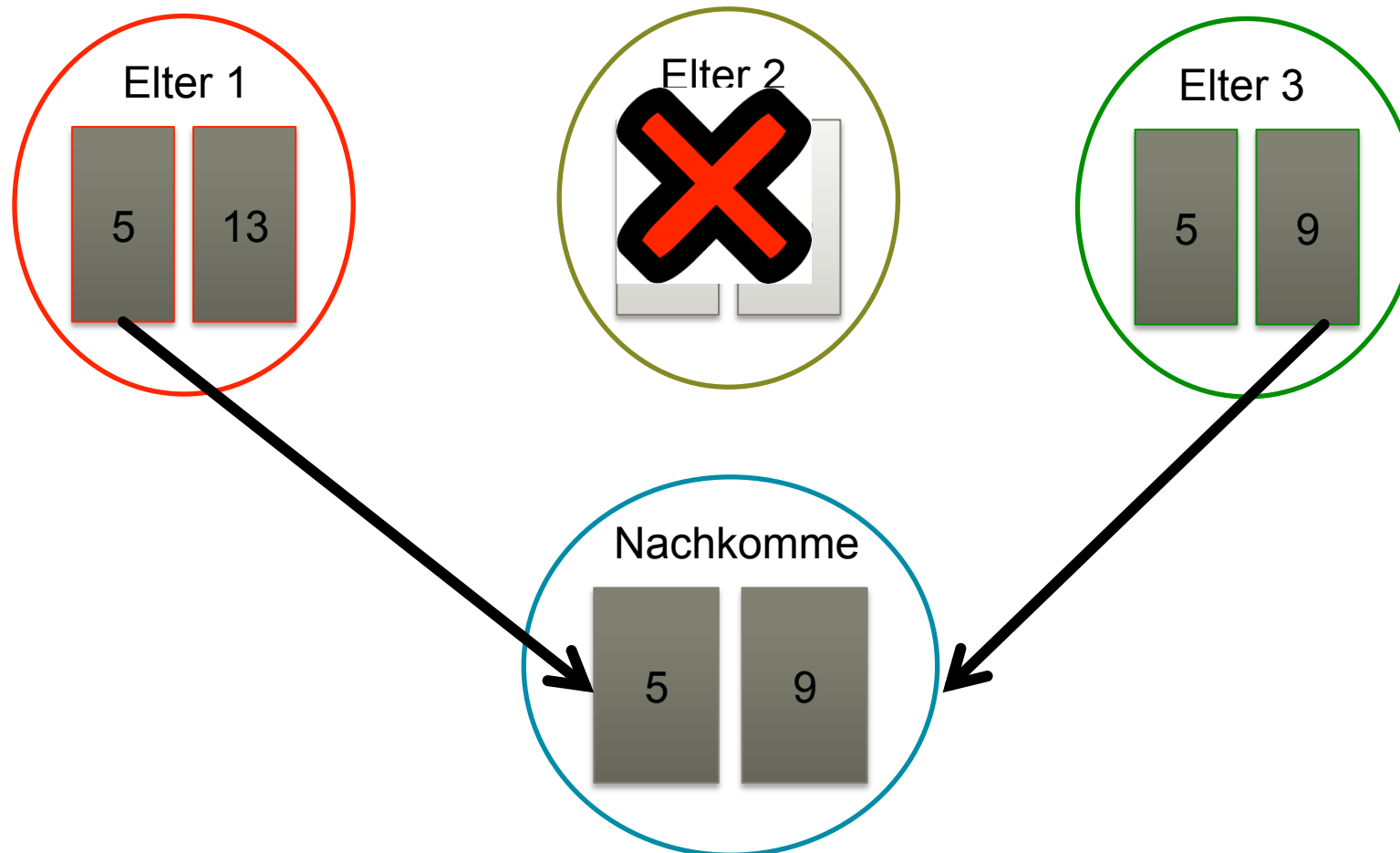
Nutzung genetischer Marker

- 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

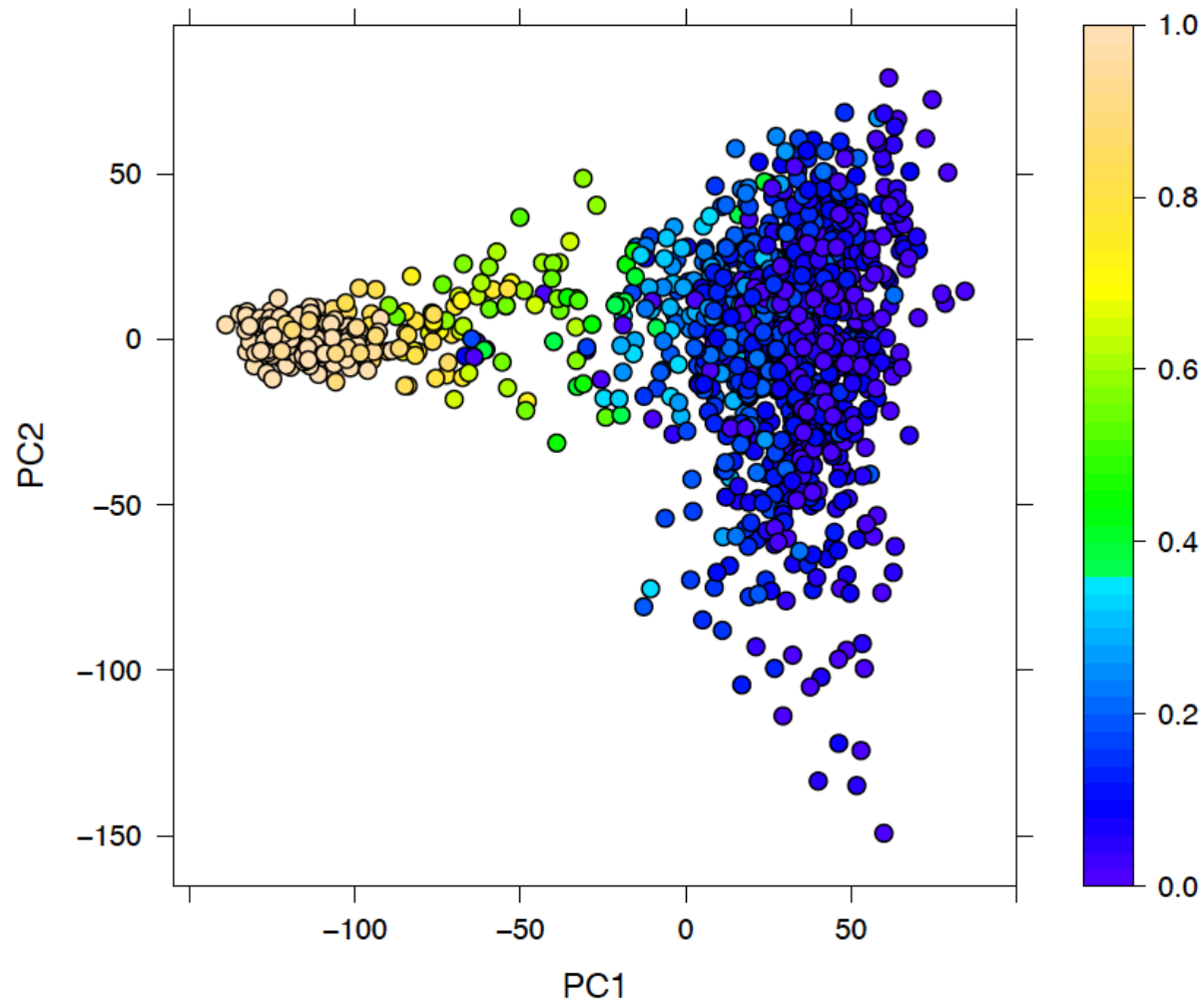


Nutzung genetischer Marker – Überprüfung der Abstammung



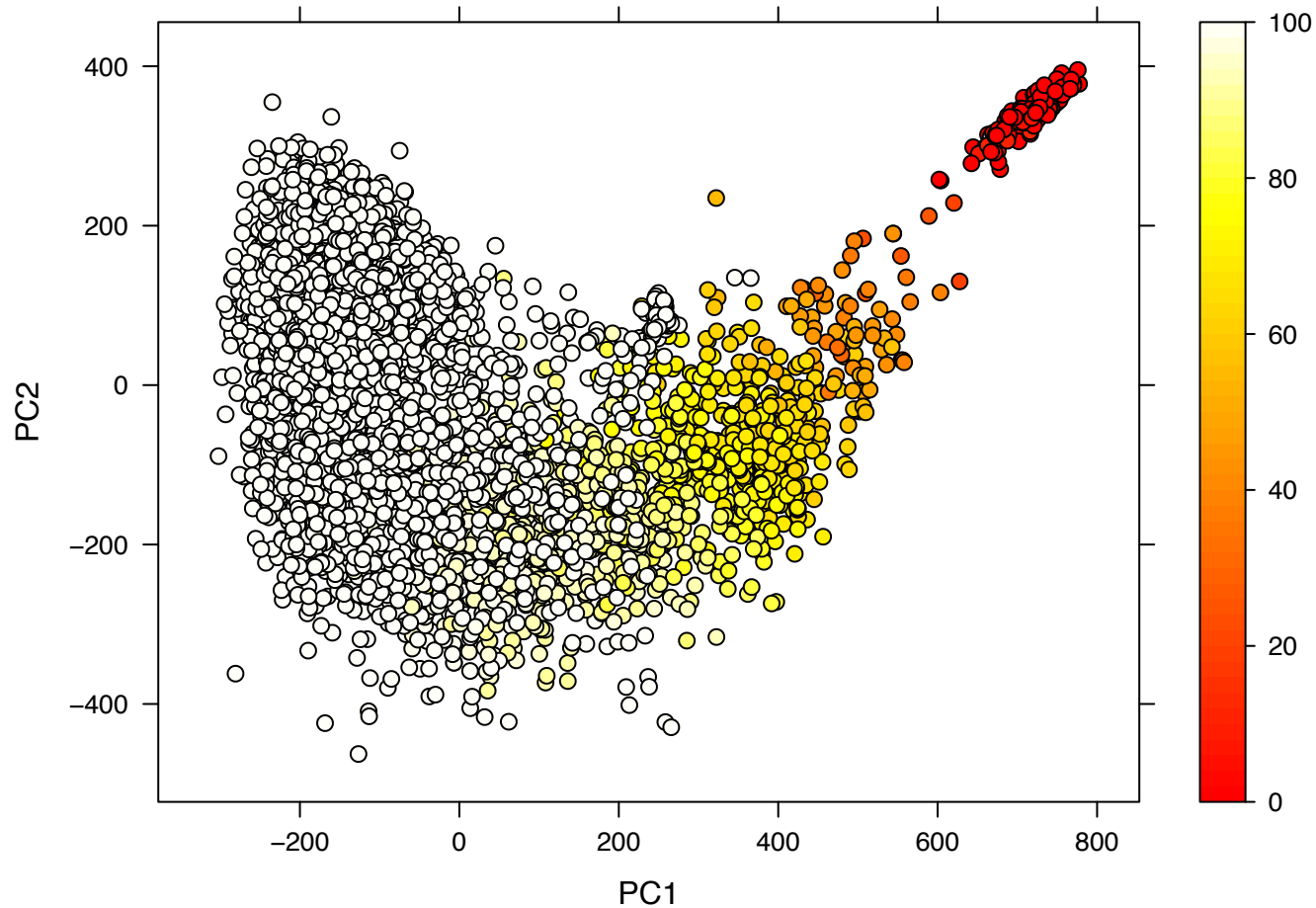
Nutzung genetischer Marker – Rassendifferenzierung

Populationsstruktur nach Original Braunvieh Genanteil



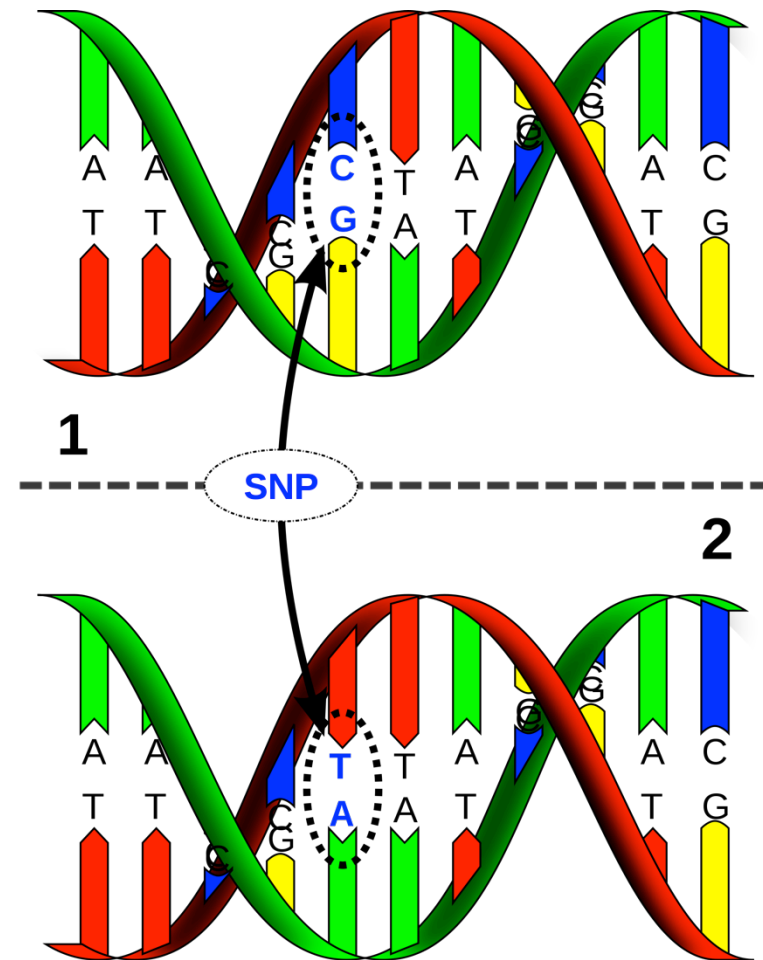
Nutzung genetischer Marker – Rassendifferenzierung

Populationsstruktur nach HF-Genanteil



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** CAGACCTCTCTGCGGCCCAAGTGTTTCGTGGTGCTTCCAGAGGCAGGGCTATGCTCACATTCATGGCCTCT
 GACAGCGAGGAAGAT **CGT** GTGTGATGAGCGGACGTCCCTAATGTCGGCCGAGAGCCCCACGCCGCGCTCCTGCCAGGAGGGCAGGCAGGG
 CCCAGAGGATGGAGAGAACACTGCCCAGTGGAGAT **CGT** CAGGAGAACGAGGAGGACGGTGAGGAGGACCCTGACCGCTATGTCTGTAGTG
 GGGTTCGCCGGGCGGCCAGGCCTGGAGGAAG **GCT** ACCCTCAAATACGGAGCGAAGCACGTGATCATGCTGTTTGTGCCTGTCACT
 CTGTGCATGATCGTGGTGGTAGCCACCATCAAGT **CGT** GCGCTTCTACACAGAGAAGAATGGACAAGCTCATCTACACGACATTCACTGA
 GGACACACCCTCGGTGGGCC **CGC** CGCCTCCTCAACTCCGTGCTGAACACCCTCATCATGATCAGCGTCATCGTGGTTATGACCATCTTCT
 TGGTGGTGCTCTACAAGTA **CGC** GCTACAAGTTCATCCATGGCTGGTTGATCATGTCTTCACTGATGCTGCTGTTCTTCCCTTACCTAT
 ATCTACCTTGGGGAAGTGCT **CGC** GACCTACAATGTGGCCATGGACTACCCACCCTCTTGCTGACTGTCTGGAACCTTCGGGGCAGTGG
 CATGGTGTGCATCCACTGGAAGGGCCCTCTGGTGTGCTGCAGCAGGCCTACCTCATCATGATCAGTGCCTCATGGCCCTAGTGTTCATCA
 AGTACCTCCAGAGTGGTCCGCGTGGGTTCATCCTGGGCGCCATCTCTGTGTATGAT **TAT** TCGTGGCTGTGCTGTGTCCCAAAGGGCCTCTG
 AGAATGCTGGTAGAAACTGCCCAGGAGAGAAATGAGCCCATATTCCCTGCCCTG **TAT** CTTATCTGCCATGGTGTGGACGGTTGGCAT
 GGCGAAGCTGGACCCCTCCTCTCAGGGTGCCCTCCAGCTCCCCTACGACCCGGAG **TAT** GAAGAAGACTCCTATGACAGTTTTGGGGAGC
 CTTCATACCCCGAAGTCTTTGAGCCTCCCTTGACTGGCTACCCAGGGGAGGAGCTGGAGGAAGAGGAGGAAAGGGGGCGTGAAGCTTGGC
 CTCGGGGACTTCAT **CTT** CTACAGTGTGCTGGTGGGCAAGGCGGAACCAAGTGTCCGGGATTCAGACCTCTCTGCGGCCCAAGTGTTTCG
 TGGTGTTCAGAGGCAGGGCTATGCTCACATTCATGGCCTCTGACAGCGAGGAAGAAGTGTGTGATGAGCGGACGTCCCTAATGTGCG
 CCGAGAGCCCCACGCCGCGCTCCTGCCAGGAGGGCAGGCAGGGCCCAGAGGATGGAGAGAACACTGCCCAGTGGAGAAGCCAGGAGAAC
 GAGGAGGACGGTGAGAGGACCCTGACCGCTATGTCTGTAGTGGGGTTCCCGGGCGGCCAGGCCTGGAGGAAG **CTG** TACCCTCAA
 TACGGAGCGAAGCACGTGATCATGCTGTTTGTGCCTGTCACTCTGGCATGATCGTGGTGGTAGCCACCATCAAG **TGT** GCGCTTCTACA
 CAGAGAAGAATGGACAAGCTCATCTACACGACATTCACTGAGGACACACCCTCGGTGGGCCAGCGCCTCCTCAAC **CTG** TGAACACC
 TCATCATGATCAGCGTCATCGTGGTTATGACCATCTTCTTGGTGGTGTCTTACAAGTACCGCTGCTACAAGTTCATCCATGGCTGGTTG
 ATCATGTCTTCACTGATGCTGCTGTTCTTCCCTTACCTATATCTACCTTGGGGAAGTGCTCAAGACCTACAATGTGGCCATGGACTACCC
 CACCCTCTTGCTGACTGTCTGGAACCTTCGGGGCAGTGGGCATGGTGTGCATCCACTGGAAGGGCCCTCTGGTGTGCTGCAGCAGGCCTACC

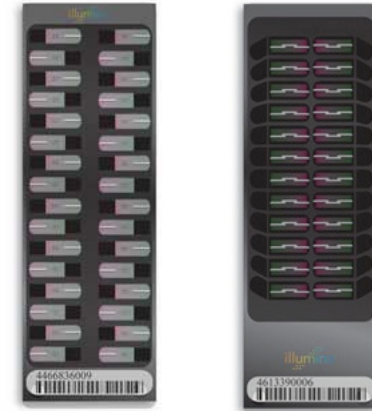
Single Nucleotide Polymorphism (SNP)sprich Snip

- Vorteile:
 - Sehr hohe Anzahl an SNPs im Genom vorhanden
 - Gut über das gesamte Genom verteilt
 - 1000 Bull Genomes Project (www.1000bullgenomes.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>

SNP Chips



GGPLDv3
Chip
19.726 SNP
\$ 43

BovineSNP50K
54.609 SNP
\$ 90

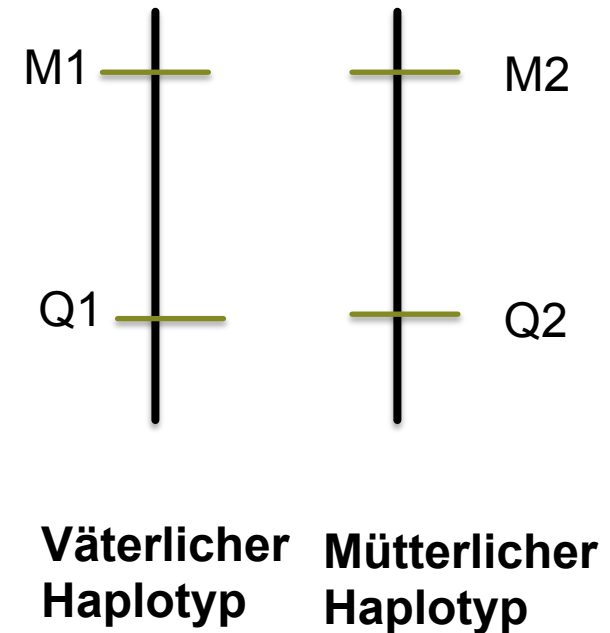
GGPHDv2 Chip
76.999 SNP
\$ 90

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

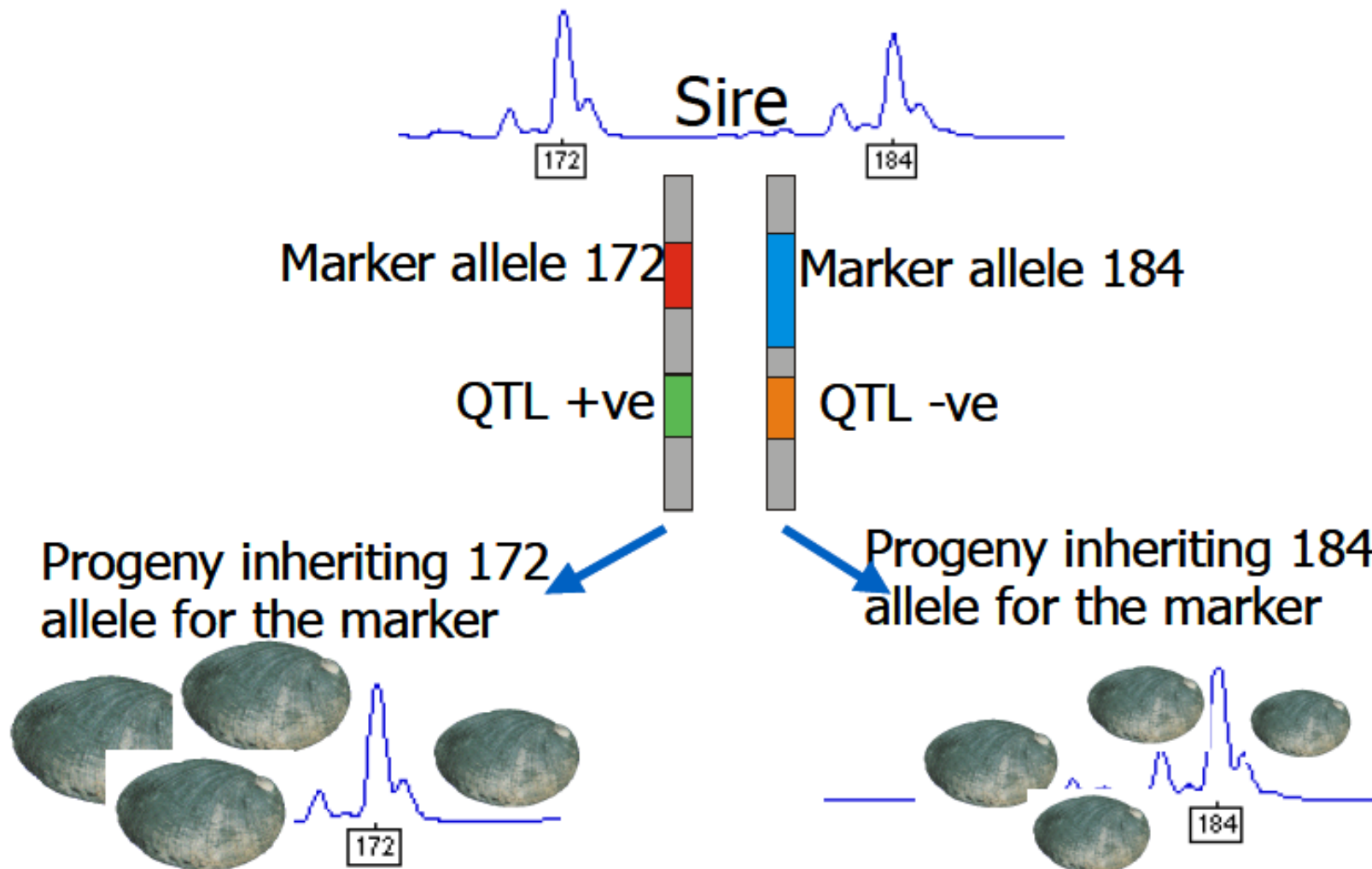
- Annahme: Marker und QTL sind in räumlicher Nähe und werden gemeinsam vererbt (Kopplung)
- Beispiel:
 - Kuh mit 2 Loci M und Q
 - Genotyp M1M2 und Q1Q2
 - Wird Allel M1 gehäuft mit Allel Q1 vererbt, sprechen wir von Kopplung



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		
		A1	A2	Häufigkeit
Marker B	B1			0.5
	B2			0.5
	Häufigkeit	0.5	0.5	

Kopplungsgleichgewicht

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

Kopplungsungleichgewicht

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

Masszahlen:

- D (Hill, 1981)

$$D = \text{freq}(A_1 _ B_1) * \text{freq}(A_2 _ B_2) - \text{freq}(A_1 _ B_2) * \text{freq}(A_2 _ B_1)$$

- r^2 (Hill and Roberston, 1968)

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

Werte zwischen 0 und 1

Kopplungsungleichgewicht

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

- $D = \text{freq}(A1_B1) * \text{freq}(A2_B2) - \text{freq}(A1_B2) * \text{freq}(A2_B1)$
- $D = 0.4 * 0.4 - 0.1 * 0.1$
- $D = 0.15$

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

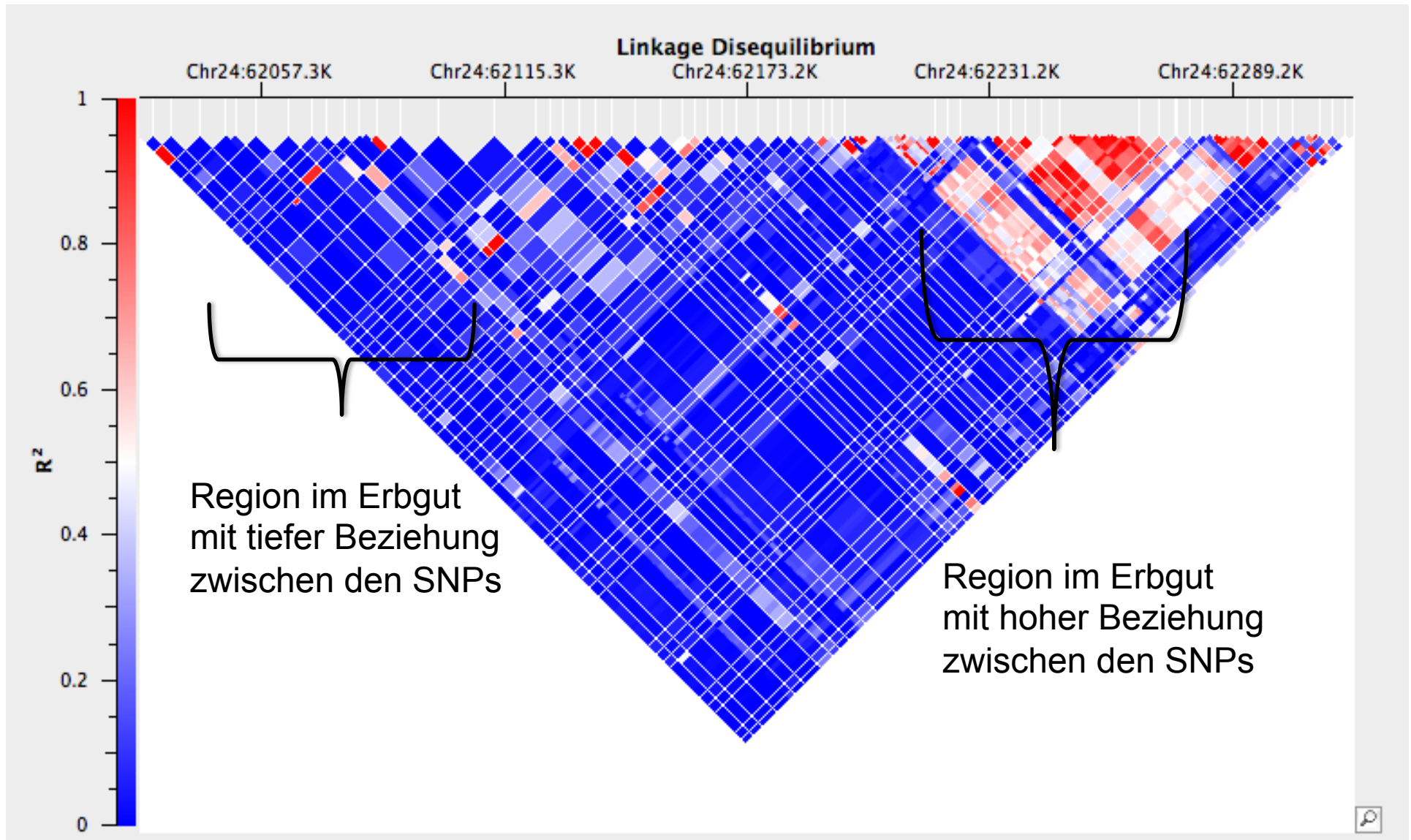
Kopplungsungleichgewicht eine Geschichte

- 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 Kopplungsgleichgewicht
- Sieht man Michaela öfter mit Urs als mit den anderen dreien, dann sind Michaela und Urs im Kopplungsungleichgewicht

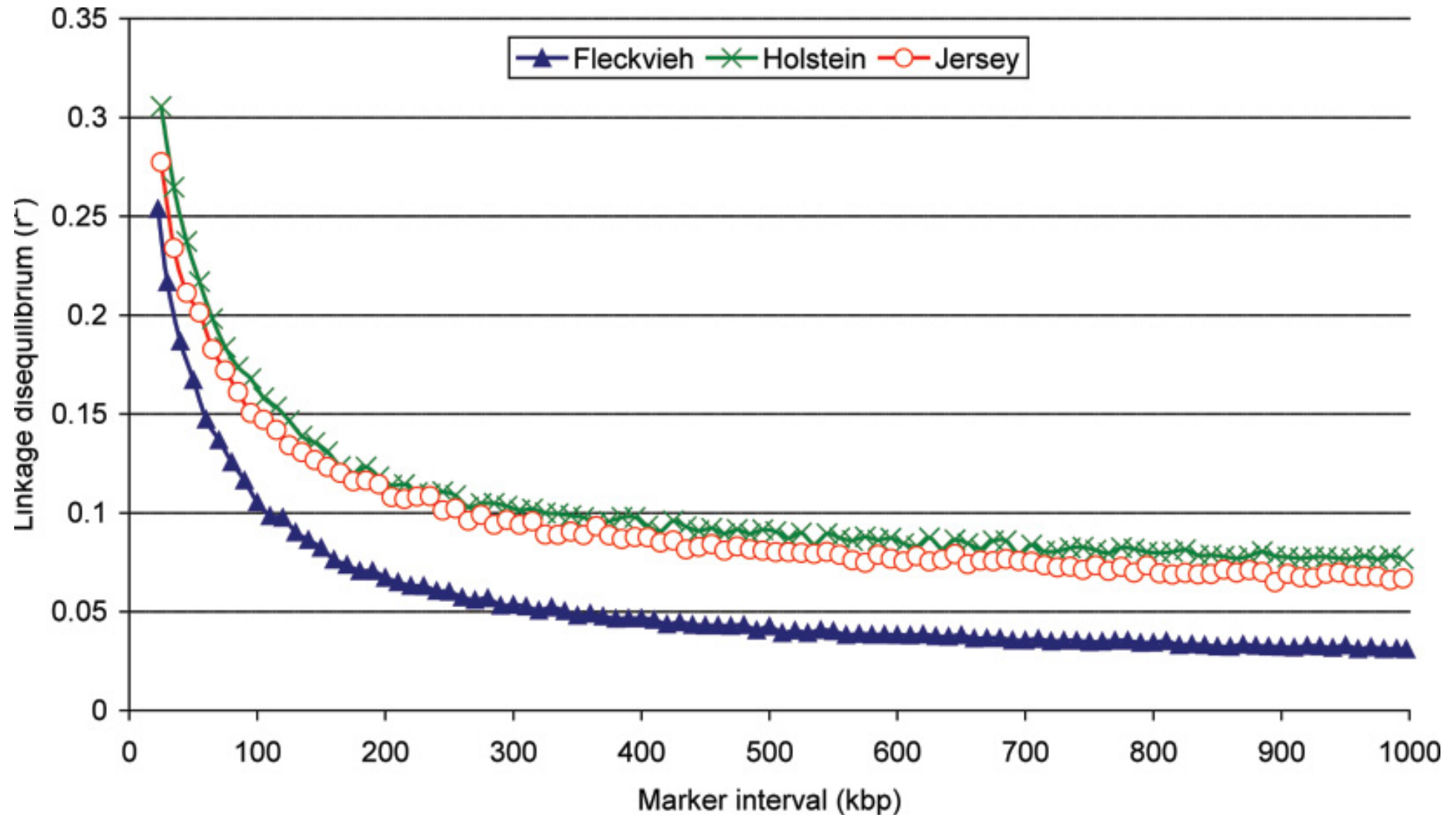
Kopplungsungleichgewicht eine Geschichte

- 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 Genarten 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 😊