

Aus dem Lehrstuhl für Tierzucht und Allgemeine Landwirtschaftslehre
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Angefertigt unter der Leitung von Herrn Univ.-Prof. Dr. Förster

**Founder-Signatur in der genetisch aktiven
Deutschen Fleckviehpopulation**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
von
Janey Heine
aus Offenbach am Main

München 2009

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig–Maximilians–Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun
Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Förster
Korreferent: Prof. Dr. Knospe

Tag der Promotion: 13. Februar 2010

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	IV
1 EINLEITUNG	1
2 LITERATURÜBERSICHT.....	3
2.1 Der Gründereffekt	3
2.1.1 Definition des Gründereffektes.....	3
2.1.2 Der Gründereffekt in wild lebenden Populationen	5
2.1.3 Der Gründereffekt in domestizierten Teilpopulationen	6
2.1.4 Der Gründereffekt bei der Rasse Deutsches Fleckvieh.....	7
2.2 DNA-Marker.....	8
2.2.1 Mikrosatelliten als genetische Marker	8
2.2.2 Der Single Nucleotide Polymorphism	11
2.3 Quantitative trait locus Kartierung.....	12
2.3.1 Quantitative trait locus.....	12
2.3.2 Anwendungsbereich der QTL-Kartierung	13
2.3.3 Familiendesigns	13
2.3.3.1 Das Daughter-Design.....	14
2.3.3.2 Das Granddaughter-Design	15
2.3.3.3 Komplexes Pedigree Design.....	16
2.3.4 Vorgehensweise bei der QTL-Kartierung.....	17
2.3.4.1 Kandidatengenansatz und Genomscanansatz in der QTL-Analyse.....	17
2.3.5 Die QTL – Feinkartierung.....	18
2.3.5.1 Die Linkage – Kartierung.....	18
2.3.5.2 Linkage-Disequilibrium-Kartierung.....	19
2.3.5.3 Kombinierte Linkage-Disequilibrium und Linkage Kartierung	20
2.3.6 Markergestützte Selektion (MAS) und gengestützte Selektion (GAS).....	21
2.3.7 Identity-by-Descent (IBD) Wahrscheinlichkeit.....	21
2.4 Genomkartierung	22
2.4.1 Genetische und physikalische Genkarten.....	22

3	MATERIAL UND METHODEN	23
3.1	Material.....	23
3.1.1	Probenmaterial.....	23
3.1.1.1	Wichtige Founder und deren Nachkommen in der Deutschen Fleckvieh Population	23
3.1.1.2	Auswahl der Versuchstiere und verwendete Familiendesigns	24
3.1.2	Verwendete Software.....	30
3.2	Methoden	31
3.2.1	Molekularbiologische Methoden.....	31
3.2.1.1	Auswahl und Suche geeigneter genetischer Marker	31
3.2.1.2	Genotypisierung	43
3.2.2	Biometrische und statistische Methoden	44
3.2.2.1	Haplotypenanalyse.....	44
3.2.2.2	Schätzung der LD-Parameter in der DFV Population	45
3.2.2.3	Schätzung der IBD-Wahrscheinlichkeiten aus Multimarker-Haplotypen	46
3.2.2.4	Schätzung von Intervall-IBD-Wahrscheinlichkeiten in einem komplexen Pedigree.....	47
3.2.2.5	Schätzung von IBD-Wahrscheinlichkeiten aus Multimarker-Haplotypen und Abstammungsdaten	50
3.2.2.6	Gründer Analyse (Founder-Signatur-Analyse).....	51
4	ERGEBNISSE	53
4.1	Genotypisierung.....	53
4.2	Genetische Markerkarte	53
4.3	Linkage-Disequilibrium-Kartierung.....	54
4.3.1	BTA01	55
4.3.2	BTA05	56
4.3.3	BTA09	57
4.3.4	BTA20	58
4.4	Founder-Signatur-Analyse.....	59
4.4.1	BTA01	61
4.4.2	BTA05	64
4.4.3	BTA09	65
4.4.4	BTA20	67

5	DISKUSSION.....	69
5.1	Linkage-Disequilibrium-Kartierung in der Deutschen Fleckviehpopulation.....	69
5.2	Founder-Signatur-Analyse	71
5.3	Züchterische Verwendung in Bezug auf das Fleckvieh	75
5.4	Anwendbarkeit beim Rind allgemein	76
5.5	Anwendbarkeit bei anderen Spezies.....	76
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	77
7	SUMMARY	79
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	81
	TABELLENVERZEICHNIS	83
	LITERATURVERZEICHNIS.....	84
	DANKSAGUNG	93

Abkürzungsverzeichnis

bp	Basepairs/Basenpaare
BS	Brown-Swiss
BTA	Bos Taurus Autosome
CH-FV	Schweizer Fleckvieh
cM	centiMorgan
DBV	Deutsches Braunvieh
DD	Daughter Design
DFV	Deutsches Fleckvieh
DNA	Desoxyribonucleic acid/Desoxyribonukleinsäure
FP	Fat Percentage/Fettprozent
FV	Fleckvieh
GAS	Gene Assisted Selection
GDD	Granddaughter Design
GZW	Gesamtzuchtwert
HF	Holstein-Friesian
IBD	Identity by Descent
IM	Intervall Mapping
KB	Künstliche Besamung
LD	Linkage Disequilibrium/Kopplungsungleichgewicht
LDL	Kombinierte Linkage Disequilibrium und Linkage Analyse
LE	Linkage Equilibrium/Kopplungsgleichgewicht
MAS	Marker Assisted Selection
Mat	maternal
MHC	Major Histocompatibility Complex, Haupthistokompatibilitätskomplex
MY	Milk yield/Milchleistung
NRM	Numerator Relationship Matrix
Pat	paternal
PCR	Polymerase Chain Reaction
PIA	Probability of Intervall Autozygosity
PP	Protein Percentage/Proteinprozent

QTL	Quantitative Trait Locus
RFLP	Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus
RH	Red Holstein
SCS	Somatic Cell Score
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SSLP	Simple Sequence Length Polymorphismus
SSR	Simple Sequence Repeats
STR	Short Tandem Repeats
VNTR	Variable Number of Tandem Repeats
ZAR	Zentralen Arbeitsgemeinschaft österreichischer Rinderzüchter

1 Einleitung

Nach verschiedenen Pedigreeanalysen der Bayerischen Landesanstalt für Landwirtschaft (LfL, Grub) erwiesen sich der Deutsche Fleckvieh (DFV) Bulle HAXL und der 50% Red-Holstein (RH) Bulle REDAD als die wichtigsten Urheber (Founder) der aktiven Fleckvieh Population. Es ist anzunehmen, dass diese beiden Bullen Gene, welche in kurzen oder langen Haplotypenblöcke eingerahmt sind, in der aktiven Deutschen Fleckviehpopulation stark vererbt haben. Haplotypen sind eine spezielle Allelkombination von gekoppelten Genen, eine einzigartige und individuumsbezogene Sequenz an einer bestimmten Region des Chromosoms. Da Haplotypen meist rekombiniert an die Nachkommen weitergegeben werden, erscheinen diese nach einigen Generationen in Haplotypenblöcken oder auch Haplotypenbruchstücken. Die Größe der founderspezifischen Bruchstücke steht in Abhängigkeit mit der Generationenzahl zwischen dem Founder und der aktuellen Population. In einer nicht züchterisch selektierten Population, d.h. selektionsneutralen Population, sind gleichmäßig verteilte Founder-Haplotypen über das ganze Genom zu erwarten. Unsere Zielsetzung ist es, eine geeignete Methode für die Founder-Analyse in domestizierten Nutztierarten auszuarbeiten und diese an der aktiven Deutschen Fleckvieh (DFV) Population zu überprüfen. Darüber hinaus beabsichtigen wir aufzuzeigen, ob die massive Expansion des Foundergenoms einen Selektionsvorteil als Ursache hat und ob neben vorteilhaften Founderallelen auch nachteilige Allele in die aktive (DFV) Population vererbt wurden. Darzulegen, inwiefern diese Haplotypen Gene beinhalten, die für Exterieur, Leistung oder Gesundheit ausschlaggebend sind, wird durch retrospektive Analysen der Population und durch Kartierung der genetischen Varianten mit dieser Arbeit ermöglicht.

Die Kartierung genetischer Varianten mit kausaler Wirkung auf die wichtigsten Merkmale einer Population beruht meistens auf Analysen genetischer Marker (Georges, 2007).

Anhand der so gewonnenen molekulargenetischen Daten sollen Rückschlüsse über Gene, die eine entscheidende Rolle bei der Vererbung der Founder-Haplotypen gespielt haben gewonnen werden.

Ähnlich wie bei anderen Analysen, bei denen selektierte Allele aus unbekanntem Foundern kartiert werden, sollen unsere Analysen den Nachweis der wichtigsten Haplotypenblöcke erbringen. Durch deren Auffinden wird es möglich nach kausalen Geneffekten zu suchen.

Anhand von ähnlichen Selektion-Signatur-Analysen konnten z.B. genetische Varianten in verschiedenen humanen Populationen aufgedeckt werden, welche durch geographisch unterschiedliche Lebensweisen und Ernährungsgegebenheiten zu begründen sind (Voight et al., 2006; Tishkoff et al., 2007). Weiter wurde durch eine Haplotypenanalyse in der asiatischen humanen Population ein starker Foundereffekt entdeckt, welcher durch retrospektive Analysen genetischer, historischer und geographischer Daten mit großer Wahrscheinlichkeit Dschingis Khan zugeordnet werden konnte. Etwa 1000 Jahre bzw. 50 Generationen später fand man in 8% der beprobten Männer auf dem nicht rekombinierten Teil des Y-Chromosoms Haplotypenblöcke, die sehr wahrscheinlich auf Dschingis Khan zurückzuführen sind. Die Proben wurden von Männern im ehemaligen mongolischen Verbreitungsgebiet, vom Pazifik bis zum Kaspischen Meer, genommen (Zerjal et al., 2003). Erste Vergleiche zeigten, dass der Einfluss von REDAD und HAXL auf die DFV Population weit größer ist, als der, den Dschingis Khan auf die asiatische Bevölkerung hatte. Zum Vergleich: Dschingis Khan hat ca. 200 Söhne, REDAD hat 229 Nachkommen in der ersten Generation, 134.110 Enkel und 909.325 Urenkel, was bedeutet, dass sich die Gene von REDAD in viel kürzerer Zeit verbreiteten. Eine Pedigreeanalyse von ca. 500 Bullenmüttern, die zwischen 1998 und 2001 geboren wurden, zeigte, dass in 60% der einzelnen Pedigrees REDAD zu finden ist (Awad et al., 2009).

Im Rahmen dieses Projektes soll eine geeignete Methode für die Founder-Analyse ausgearbeitet werden und des Weiteren beispielhaft an den Rinderchromosomen BTA01, BTA05, BTA09 und BTA20 angewendet werden. Zielsetzung ist es, festzustellen, ob es genetische Gründe für die starke Vererbung der Founder-Haplotypen in der DFV Population gibt, die mit Hilfe von Analysen innerhalb der umfangreichen Probensammlung des Lehrstuhls für Tierzucht und Allgemeine Landwirtschaftslehre der LMU München aufgedeckt werden sollten.

2 Literaturübersicht

2.1 Der Gründereffekt

2.1.1 Definition des Gründereffektes

Der Gründer-Effekt (engl. "founder effect") auch bekannt als "Flaschenhalseffekt" ist ein Begriff aus der Populationsgenetik, eine Art der Gendrift und bezeichnet eine genetische Verarmung bzw. die Änderung der Allelfrequenz. Hervorgerufen wird dies, wenn eine Population von Individuen (Tiere oder Pflanzen) aus wenigen Einzelindividuen besteht, die als Gründer der Population wirken (Li und Roossinck, 2004). Ein relativ seltenes Allel zum Beispiel kann in einer solchen Gründerpopulation mit weitaus höherer Frequenz auftreten, als in einer Population mit mehr Individuen, da es in kleinen Populationen zu einer Steigerung der Inzucht kommt, es kommt aber häufig zu einem totalen Verlust von seltenen Allelen und nur sporadisch zu einer Anhäufung oder Fixierung dieser. Des Weiteren kommt es zu einem Anstieg des Linkage-Disequilibrium (LD) (Maudet et al., 2002; Spielman et al., 2004; Ross-Ibarra et al., 2007) in solchen durch den Gründer-Effekt gezeichneten Populationen. Es ist jedoch nicht bekannt, ab welcher Populationsgröße das Verpaaren mit nahen Verwandten zu einem Auftreten negativer Konsequenzen des Gründer-Effektes führt (Nei et al., 1975; Briskie und Mackintosh, 2004).

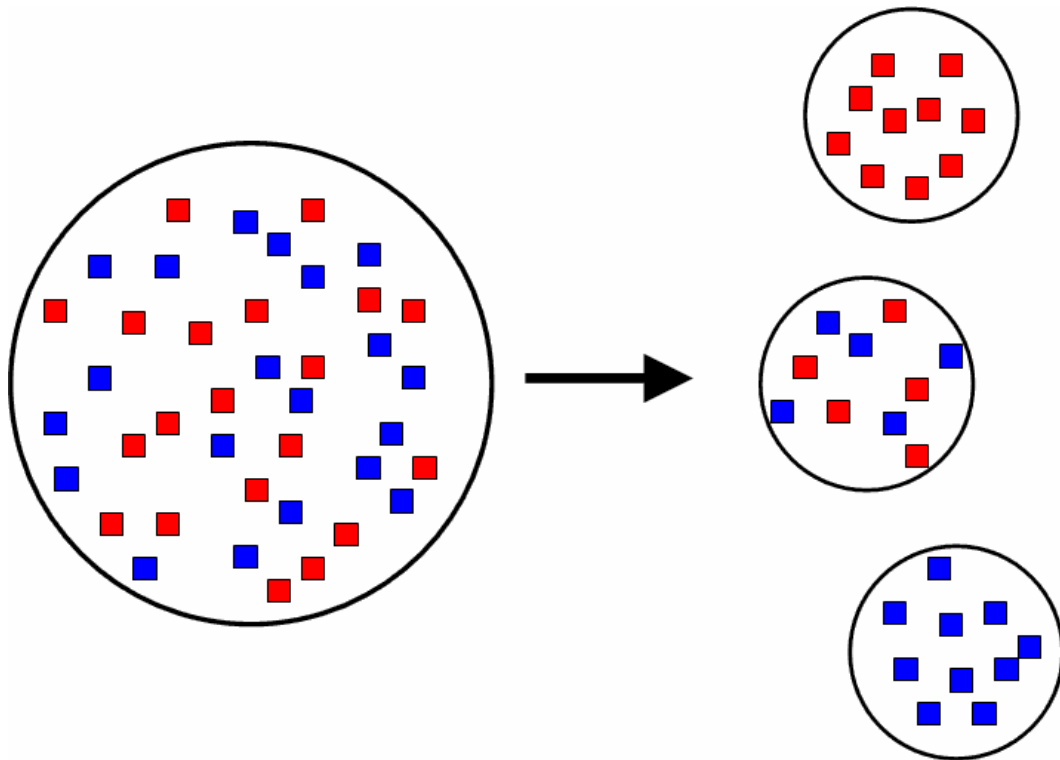


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Gründereffektes. Links Population vor Gründer-Effekt mit gleichverteilten Allelfrequenzen, rechts einzelne Populationen nach Gründer Effekt, mit ungleichverteilten Allelfrequenzen. Blaue und rote Vierecke stellen verschiedene Allele dar

In natürlichen Populationen gib es grundsätzlich zwei Entstehungsweisen des Gründer-Effektes:

- Entweder bleiben durch eine rasche Dezimierung der Stammpopulation (z.B. durch Krankheiten oder Naturkatastrophen) nur noch wenige Individuen zurück
- oder eine geringe Anzahl von Individuen wird geographisch isoliert und diese begründen so eine neue Subpopulation.

Beide Entstehungsweisen haben sich in der Erdgeschichte immer wieder ereignet und die genetische Struktur von aktuell wildlebenden Populationen und die von domestizierten Populationen beeinflusst. Heute spielt dieser Effekt auch in der Tierzucht eine große Rolle, wo bestimmte vorteilhafte Phänotypen durch künstliche Selektion züchterisch stark bevorzugt werden.

2.1.2 Der Gründereffekt in wild lebenden Populationen

Die Vernichtung von Lebensräumen sind bei wild lebenden Populationen ausschlaggebend dafür, dass nah verwandte Tiere sich verpaaren, oder aber von einigen Teilpopulationen nur noch wenige Tiere überleben (Briskie und Mackintosh, 2004).

Eine geographische Isolation kann stattfinden, wenn zum Beispiel eine Insel erstmals von einer bestimmten Tierart besiedelt wird (Beispiel Galapagos-Vulkaninseln). Auch durch menschliche Eingriffe wurden schon Tierarten in Gebiete eingebracht, in dem diese vorher nicht existierten und so wenige Tiere eine Population gründeten. Hier spielen gerade die Wiedereinführung von gefährdeten Populationen eine große Rolle, denn bei der Rettung von fast ausgestorbenen Arten wird nicht oder kann oft nicht auf die genetische Vielfalt geachtet werden (Maudet et al., 2002).

Beispiele für den Gründereffekt in wild lebenden Populationen:

Beim Südafrikanische Gepard (*Acinonyx jubatus jubatus*) ist anhand von Forschungen bekannt geworden, dass die Tiere Hauttransplantate von anderen *A. jubatus jubatus* akzeptieren, obwohl die Tiere nicht direkt miteinander verwandt sind. Dies zeigt, dass der Südafrikanische Gepard einen überaus extremen Mangel an genetischer Varianz und einen genetischen Monomorphismus im Haupthistokompatibilitätskomplex (engl. Major Histocompatibility Complex, MHC), einem überaus polymorphen Locus, aufweist (O'Brien et al., 1987). Der MHC ist für die immunologische Individualität und somit für die Gewebeverträglichkeit bei Transplantationen wichtig (Klein und Figueroa, 1986).

Der Kalifornische Kondor (*Gymnogyps californianus*) wurde in den letzten Jahrhunderten durch die Jagd nahezu ausgerottet. 1987 wurden die letzten Wildtiere eingefangen, um durch gezielte Zucht die Art zu erhalten. Seit 1992 ist man in der Lage Nachzuchten in die Freiheit zu entlassen. Die momentan bestehende Population des Kalifornischen Kondors begründet sich auf 14 Tiere, was zu einem Verlust der genetischen Variation und zu einer Änderung der Allelfrequenz geführt hat (Ralls und Ballou, 2009).

2.1.3 Der Gründereffekt in domestizierten Teilpopulationen

Durch künstliche Selektion sind unzählige Rassen der domestizierten Tiere entstanden, jede dieser Rassen ist durch verschiedene Phänotypen, die Morphologie, Verhalten, Physiologie und Krankheiten betreffen, gekennzeichnet.

Laut Georges (2007) haben die meisten domestizierten Tierpopulationen durch diese Selektion z.B. in Bezug auf ihre Allelfrequenzen mit isolierten Founder Populationen gemeinsame Merkmale.

Der domestizierte Hund (*Canis familiaris*) z.B. ist laut Lindblad-Toh et al. (2005) für genetische Analysen von besonderem Interesse, denn die existierenden Rassen zeigen extrem große phänotypische Unterschiede in Morphologie, Physiologie und in Verhaltenseigenschaften und erbringen so wichtige Informationen über dessen Evolution. Durch die strenge Zucht und somit erzeugte Populationsflaschenhälse, zum Teil durch Inzucht innerhalb einer Rasse, zeigen diese jeweils erhöhte Prävalenz für bestimmte Krankheiten, wie zum Beispiel Blindheit, Epilepsie und Hüftgelenks Dysplasie (Veit, 2000; Sutter und Ostrander, 2004; Lindblad-Toh et al., 2005; Janutta et al., 2006).

Seit Hunderassen in den Zuchtorganisationen registriert werden, ist der Genfluss zwischen einzelnen Rassen durch strikte, geschlossene Zuchtbücher nicht mehr möglich. Einige Rassen wurden nur durch wenige vorselektierte Founder begründet, beim Irischen Wolfshund zum Beispiel waren es 6 Founder. Nach dem Ende der Weltkriege durchliefen die verschiedenen Rassen einen Populationsflaschenhals, da nur wenige Tiere überlebten (Ostrander und Kruglyak, 2000).

Die Geschichte der Rinderrasse Brown Swiss in den USA ist ein weiteres Beispiel:

1869 wurden die ersten Tiere dieser Rasse in die USA importiert, 129 Kühe und 21 Stiere, diese 150 Tiere wurden die Gründerpopulation der amerikanischen Brown Swiss. 1880 wurde The Brown Swiss cattle breeders association gegründet, bis 1937 waren dort mehr als 50.000 Kühe und 30.000 Bullen registriert, alles Nachkommen von den 150 Tieren, die 1869 importiert wurden (Yoder und Lush, 1937).

2.1.4 Der Gründereffekt bei der Rasse Deutsches Fleckvieh

Ein rezenter Gründereffekt in der Rasse DFV wurde bisher nicht publiziert. Einige nicht publizierte Pedigreeanalysen der Bayerischen Landesanstalt für Landwirtschaft zeigen allerdings ein überdurchschnittliches Vorkommen des Bullen HAXL und des 50% RH Bullen REDAD in Pedigrees der aktuellen DFV Population. Sölkner et al. (1998) analysierten Pedigrees der vier wichtigsten Rinderrassen aus Österreich: Fleckvieh, Pinzgauer, Braunvieh und Gelbvieh. In dieser Arbeit wurde eine Referenzpopulation von weiblichen Tieren analysiert, geboren zwischen 1988 und 1993, wodurch ein Gründereffekt von REDAD nicht aufgezeigt werden kann und ein Gründereffekt von HAXL nur teilweise. Entsprechend der Erwartungen dieser komparativen Analyse wurde gezeigt, dass die Zweinutzungsrasse Fleckvieh mit relativ unabhängigen regionalen Zuchtverbänden eine effektiv sehr große und vielfältige Population darstellt. Medugorac et al. (2009) analysierten 105 genetische Marker in 55 unverwandten DFV Bullen und bestätigten eine hohe genetische Vielfalt sowie im Vergleich zu anderen Alpenrassen eine hohe effektive Populationsgröße. Für eine phylogenetische Studie vermeidet die Verwendung von unverwandten Tieren das wiederholte Aufkommen von rezenten Gründer Haplotypen. So spiegelt sich auch in der Analyse von Medugorac et al. (2009) keine Information über die aktive DFV Population wider. In Awad et al. (2009) wurden Pedigrees von 500 Müttern der Bullen mit bestem Gesamtzuchtwert (GZW) analysiert. Es wurde die gemeinsame Zuchtwertliste von Deutschland und Österreich im April 2009 als Informationsquelle herangezogen, welche auf der Homepage des LfL (<http://www.lfl.bayern.de/itz/rind/14405/>) oder der Zentralen Arbeitsgemeinschaft österreichischer Rinderzüchter (ZAR; <http://www.zar.at/article/archive/1158>) einzusehen ist. In 98% der hier analysierten Pedigrees wurde der Bulle HAXL und in 60% der Pedigrees der Bulle REDAD gefunden. So dass hier ein Gründereffekt von HAXL und teilweise auch von REDAD aufgezeigt werden konnte.

2.2 DNA-Marker

2.2.1 Mikrosatelliten als genetische Marker

Mikrosatelliten sind Wiederholungen charakteristischer, hochpolymorpher (verschiedene Allele an einem Genort) DNA-Sequenzmotive, die auch als repetitive Sequenzen oder DNA-Repeats bezeichnet werden und sich über das gesamte Genom von Säugetieren erstrecken und ca. 0,3-0,5% von diesem ausmachen (Rubinsztein et al., 1995; Lander et al., 2001; Geldermann, 2005; Boyer et al., 2008).

Sie sind fast ausschließlich in nicht kodierenden Regionen auf dem Genom lokalisiert, können laut Hancock (1999) aber auch in kodierenden Bereichen vorkommen. Mikrosatelliten gehören zu der Klasse der Variable Number of Tandem Repeats (VNTR), die eine starke Variation der Fragmentlänge innerhalb einer Population aufweisen.

Mikrosatelliten werden auch als Simple Sequence Length Polymorphismus (SSLP) bezeichnet und setzen sich aus kurzen Motiven von 1-6 Nukleotiden zusammen (Buschiazzo und Gemmell, 2006). Der Polymorphiegrad und die Zahl der Wiederholungen stehen in positiver Korrelation zueinander (Johansson et al., 1992), es gibt je nach Länge der Wiederholungseinheit Di-, Tri- und Tetranukleotidmotive, wobei etwa 50% aller Dinukleotidrepeats das Motiv „CA“ aufweisen, wie eine Studie von Toth et al. (2000) zeigt.

Da Mikrosatelliten kodominant nach den Mendelschen Regeln vererbt werden, können sie in einer Vielzahl biologischer Anwendungen genutzt werden (Buschiazzo und Gemmell, 2006), so z.B. bei der Genom-Kartierung, Kopplungsanalysen, Populationsstudien, Abstammungskontrolle und für forensische Tests (Rubinsztein et al., 1995). Die Weitergabe der Markerallele an die Nachkommen kann besser beobachtet werden, je polymorpher sich ein Marker verhält, da es leichter fällt, informative Meiosen zu beobachten. Die Anzahl der Wiederholungen ist jedoch von Individuum zu Individuum unterschiedlich (Schlötterer, 2000).

Es werden perfekte, imperfekte und zusammengesetzte (compound) Mikrosatelliten, je nach Struktur der Sequenzmotive, unterschieden (Johansson et al., 1992; Seichter et al., 2004; Geldermann, 2005).

- Perfekte Mikrosatelliten bestehen aus einem Sequenzmotiv ohne Unterbrechung und Umkehrung z.B. $(CA)_n$
- imperfekte Mikrosatelliten sind mit Unterbrechung und Umkehrung z.B. $(CA)_nTA(CA)_n$
- zusammengesetzte Mikrosatelliten bestehen aus mehreren Sequenzmotiven mit oder ohne Unterbrechung oder Umkehrung

Die biologische Funktion von Mikrosatelliten ist noch nicht vollständig geklärt, es wird davon ausgegangen, dass Mikrosatelliten meist als DNA-Space in nicht funktionellen Bereichen des Genoms dienen und eher selten in direktem Zusammenhang mit einem bestimmten Phänotyp und Erbkrankheiten stehen. Von Trinukleotidmotiven weiß man, dass sie bei neurodegenerativen Erbkrankheiten, z.B. Huntington und Fragiles-X-Syndrom, eine Rolle spielen (Rubinsztein et al., 1995; Messier et al., 1996; Schlötterer, 2000). Weiter gibt es Hinweise, dass Mikrosatelliten einen Einfluss auf die Genregulation haben könnten (Naylor und Clark, 1990) oder bei der Kondensierung während der Meiose und Mitose eine Rolle spielen (Gross und Garrard, 1986).

Mutationsmodelle von Mikrosatelliten:

Es gibt zwei Mechanismen, welche die Mutation und auch die Variabilität von Mikrosatelliten erklären, sie entstehen während der Replikation durch Crossing-over oder durch „Slippage – Effekt“. „Slippage“ bezeichnet das Überspringen von Repeat – Einheiten durch die Polymerase während der Replikation bei repetitiven Sequenzen, was zur Folge hat, dass die Anzahl der Wiederholungen des Mikrosatelliten verändert wird, es kommt zu einer verlängerten oder zu einer verkürzten Sequenz, je nachdem ob es am Leitstrang oder am Folgestrang stattfindet (Smith, 1976; Levinson und Gutman, 1987; Schlötterer, 2000; Katti et al., 2001). Der Slippage-Effekt tritt laut Schlötterer und Tautz (1992) *in vitro* in hoher Rate auf. *In vivo* erscheint dieser Effekt um das 100- bis 1000fache reduziert, da das „Mismatch-Reparatur-System“ dem entgegen wirkt (Strand et al., 1993).

Smith (1976) verfolgte den Mechanismus von ungleichem Crossing-over. Er besagt, dass durch ungleiches Crossing-over zwischen Schwesterchromatiden (Chromatiden des gleichen Chromosoms) während der Mitose oder aber auch

homologen Chromosomen während der Meiose, sich wiederholende Sequenzabschnitte entstehen können. Dies führt zu Deletion im einen und Insertion im anderen Chromosom.

Insertion AUG CGA UUA UAC GGG
 AUG CGA UUA UUA CGG G

Deletion AUG CGA UUA UAC GGG
 AUG CGA UUA UAG GG

Die Mutationsrate von Mikrosatelliten ist um einiges höher als die von Punktmutationen, sie beträgt 10^{-6} bis 10^{-2} pro Locus und Gamete (Schlötterer, 2000).

Es gibt verschiedene Modelle, die den statistischen Auswertungsverfahren zugrunde liegen. Kimura und Crow (1964) führten das „infinite-allele“ Modell (IAM) ein, wonach nach jedem Mutationsereignis ein neues Allel entsteht, welches in der Population noch nicht vorhanden ist. Ein weiteres Modell, das „stepwise mutation model“ (SSM), wurde von Kimura und Ohta (1978) beschrieben. Es besagt, dass Veränderungen der Allelgröße, Addition und Deletion, immer nur um eine Wiederholungseinheit stattfinden. Das „Two-phase“ Modell von Di Rienzo et al. (1994) stellt eine Erweiterung des SSM dar. Dieses Modell beschreibt Addition und Deletion auch von mehreren Wiederholungseinheiten. Es wird momentan noch kontrovers diskutiert, welches Mutationsmodell die besseren Ergebnisse liefert (Valdes et al., 1993; Estoup et al., 2002).

Nachweis von Mikrosatelliten:

Der Nachweis von Mikrosatelliten ist über die enzymatische Amplifikation von spezifischen DNA-Sequenzen durch die Polymerase Chain Reaction (PCR), mit nachfolgender gelelektrophoretischer Auftrennung möglich (Griffith, 2008). Jeder Mikrosatellit hat eine flankierende Sequenz, Voraussetzung für die Durchführung einer PCR ist die Kenntnis über die Basensequenz der zu amplifizierenden flankierenden Sequenz. Aufgrund der Fragmentlänge der PCR-Produkte kann man auf die Anzahl der tandemartigen Wiederholungen schließen.

Nachteile von Mikrosatelliten:

Es ist möglich, dass einige Mikrosatelliten bei bestimmten Populationen nicht informativ sind, da der Polymorphiegrad zwischen Rassen, aber auch von Tier zu Tier innerhalb einer Rasse stark variieren kann. Das bedeutet, dass ein Mikrosatellit je nach Population monomorph (nicht informativ) sein kann oder aber mehrere Allele aufweisen kann (sehr informativ).

Weiter gibt es Allele, die nicht amplifiziert werden können, so genannte „Nullallele“. Diese können entstehen, wenn innerhalb der flankierenden Sequenz Punktmutationen auftreten (Pemberton et al., 1995).

Nullallele stellen für Populationsstudien und Abstammungsüberprüfungen ein Problem dar, da es zu einer Überschätzung des Homozygotenanteils kommen kann. Über einen Vergleich zwischen Eltern und Nachkommen können fehlende Allele festgestellt werden.

2.2.2 Der Single Nucleotide Polymorphism

Ein Single Nucleotide Polymorphism (SNP) oder Einzelnukleotidpolymorphismus ist eine genetische Variation eines einzelnen Nukleotids (meist der Austausch von Cytosin und Thymin) in der Genomsequenz und stellt eine ubiquitäre Form der genetischen Variation dar (Griffith, 2008).

Ein Locus gilt als polymorph, wenn er in zwei Varianten existiert und die Allelfrequenz der häufigsten Variante unter 99% liegt (Landegren et al., 1998).

SNPs sind etwa alle 300 bis 1000 Basenpaare auf dem Genom zu finden und somit häufiger als Mikrosatelliten, die in etwa alle 2000 Basenpaare zu finden sind. Deshalb haben SNPs bei der Genom Kartierung als Marker einen sehr hohen Stellenwert, sie haben als Marker der Wahl Mikrosatelliten den Rang abgesprochen, so wie Mikrosatelliten davor den Restriktionsfragment-Längenpolymorphismen (RFLPs) (Landegren et al., 1998).

Da SNPs häufiger auf dem Genom verteilt sind als Mikrosatelliten, bedeutet das, dass sie nahezu an jedem Locus der von Interesse ist zu finden sind.

Stille SNPs haben keinen offenkundigen Effekt auf den Phänotyp, sind aber bei der Kennzeichnung einzelner Gameten nützlich.

SNPs, die einen veränderten Phänotyp verursachen, werden in Zusammenhang mit Krankheiten, Allergien, Resistenzen oder auch Fruchtbarkeit, Leistung und Produktqualität gebracht. Sie sind meist Punktmutationen innerhalb der Protein codierenden Sequenz.

2.3 Quantitative trait locus Kartierung

2.3.1 Quantitative trait locus

Ein Quantitative Trait Locus (QTL) besteht aus einem oder mehreren Genen und ist ein Genort (Lokus) für ein quantitatives Merkmal, welches zusätzlich durch Umweltfaktoren beeinflusst wird (Geldermann, 1975; Andersson, 2001).

Der Phänotyp eines Individuums wird von quantitativen und qualitativen Merkmalen geprägt. Die qualitativen Merkmale nehmen diskrete Werte an, Umweltfaktoren sind an der Ausprägung weitgehend unbeteiligt. Beispiele hierfür sind das Geschlecht und Hautfarbe. Quantitative Merkmale zeigen eine kontinuierliche Variation (Gaußkurve), wie Körpergröße und Körpergewicht, und haben keine Merkmalsalternative. Im Gegensatz zu den qualitativen Merkmalen spielen bei den quantitativen Merkmalen Umweltfaktoren bei ihrer Ausprägung eine bedeutende Rolle. Sie sind so genannte polygene Merkmale, da mehrere QTL, also mehrere Gene zusammenwirken können. In vielen Fällen sind QTL, also die Loci, auf denen sich die kausalen Gene des quantitativen Merkmals befinden, auf verschiedenen Chromosomen verteilt (Griffith, 2008). Gene beeinflussen durch ihr Zusammenspiel ein bestimmtes Merkmal bzw. einen bestimmten Phänotyp.

Einen komplexen Phänotyp in dessen Einzelgen- und Umwelteffekte aufzuschlüsseln und zu verstehen, wie diese interagieren ist eine der Herausforderungen für Genetiker im einundzwanzigsten Jahrhundert. Manche quantitativen Merkmale sind jedoch so komplex und stehen unter starken Umwelteffekten, so dass deren einzelne genetische Komponenten kaum nachweisbar sind. Es wird vermutet, dass einige der häufigsten Krankheiten von polygenen Faktoren ausgelöst werden.

2.3.2 Anwendungsbereich der QTL-Kartierung

In der Zucht der heutigen Nutztiere steht die Verbesserung der Leistung (Fleischanteil, Milchleistung, Fruchtbarkeit etc.) oder auch die Optimierung der für den Menschen nützlichen Merkmale durch Selektion nach phänotypischen Eigenschaften im Mittelpunkt. Durch züchterische Maßnahmen sollen Mutationen mit Einfluss auf den gewünschten Phänotyp gezielt an die nächsten Generationen weitervererbt bzw. mehrere Mutationen angereichert werden (Andersson, 2001). Durch diese Form der Zucht wurden zwar große Fortschritte erzielt, aber gewisse Grenzen sind gegeben. Oftmals werden bei rein phänotypischer Selektion unerwünscht gekoppelte Merkmale vererbt, z.B. die schlechte Fleischbeschaffenheit bei Zucht auf hohen Fleischanteil. Durch Einbeziehen von molekularbiologischen Methoden kann dies umgangen werden (Rothschild et al., 1996). Wichtig in der Weiterentwicklung der Genomanalyse ist also das Identifizieren von Genen mit Effekten auf Gesundheit und Leistung von Nutztieren.

Leistungseigenschaften wie oben aufgeführt, haben meist einen multifaktoriellen Hintergrund, sie werden durch eine ungewisse Zahl von QTL geregelt und folgen somit nicht den einfachen Mendelschen Regeln. Das Auffinden von einfachen monogenetischen Krankheiten steht bei Nutztieren nicht, wie in der Humangenetik im Zentrum des Interesses, denn Tiere, die Krankheiten vererben werden aus der Zucht genommen. Vielmehr ist es das Ziel, die Beziehung zwischen Genotyp und Phänotyp zu bestimmen (Andersson, 2001).

2.3.3 Familiendesigns

Durch Familiendesigns ist es möglich die Zusammenhänge zwischen Allelen der Markerloci und der QTL zu untersuchen. Diese sind auf Familien begrenzt und müssen in jeder Generation untersucht werden. Die heutige Rinderpopulation basiert meist auf großen paternalen Halbgeschwisterfamilien. Aus dieser Populationsstruktur ergeben sich zwei statistisch mächtige Designs für die QTL-Kartierung: das Daughter-Design (DD) und das Granddaughter-Design (GDD).

2.3.3.1 Das Daughter-Design

Beim Daughter-Design (DD) werden die Töchter eines Bullen zur Untersuchung herangezogen, sie werden geno- und phänotypisiert. Somit können nachfolgend Söhne anhand der Markerallele ausgesucht werden, die bei den Töchtern vorteilhaft waren (Weller et al., 1990). Der Nachteil liegt darin, dass zum Auffinden eines QTL eine sehr große Zahl von Töchtern am Markerloкус genotypisiert werden müssen und somit relativ hohe Kosten entstehen.

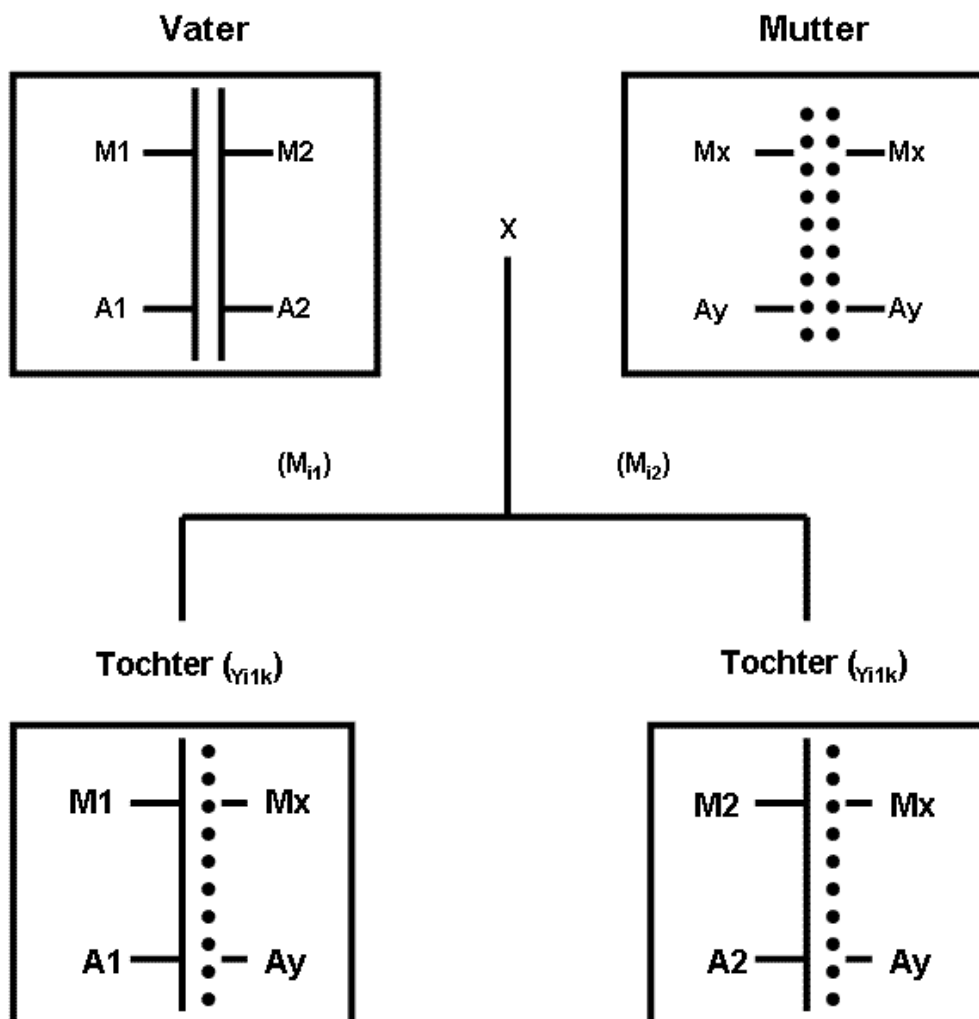


Abbildung 2: Schematische Darstellung des DD (modifiziert, Weller et al., 1990). M1 und M2: Markerallele des Vaters, Mx: Markerallele der Mutter, A1 und A2: QTL Allele des Vaters, Ay: QTL Allele der Mutter, —: Chromosomen des Vaters, ••••: Chromosomen der Mutter

2.3.3.2 Das Granddaughter-Design

Das Granddaughter-Design (GDD) wird häufig für QTL-Analysen beim Rind verwendet. Die zur Untersuchung herangezogenen Tiere einer GDD-Familie basieren alle auf einem Bullen (Großvater, Grandsire), dessen Söhne (Sires) als Test- bzw. Zuchtbullen eingesetzt wurden. Die Genotypisierung am Markerloкус findet bei den Söhnen und dem Großvater statt, das quantitative Merkmal oder auch phänotypische Leistungsmerkmal wird aber erst bei den Enkeltöchtern, also den Granddaughters gemessen (Geldermann, 1975; Weller et al., 1990; Georges, 2007).

Der Vorteil des GDD gegenüber dem DD liegt darin, dass weniger Individuen genotypisiert werden müssen, da pro Sohn viele Töchter im betreffenden Leistungsmerkmal gemessen werden und dadurch der Unterschied genauer geschätzt werden kann. Trotz allem müssen auch im GDD sehr viele Tiere genotypisiert werden, so dass das Auffinden von QTL mit Effekt auf das untersuchte Merkmal durch die Zeitspanne von drei Generationen viel Zeit in Anspruch nimmt.

Laut Georges (2007) ist eine typische Zahl für die zu untersuchenden Tiere: 10 bis 20 Großväter (GDD-Familien) mit 10 bis 100 Söhnen von jedem der Großväter und 50 Töchter von jedem Sohn. Eine erfolgreiche Anwendung wurde erstmals von Georges et al. (1995) in 14 Holstein GDD-Familien gezeigt.

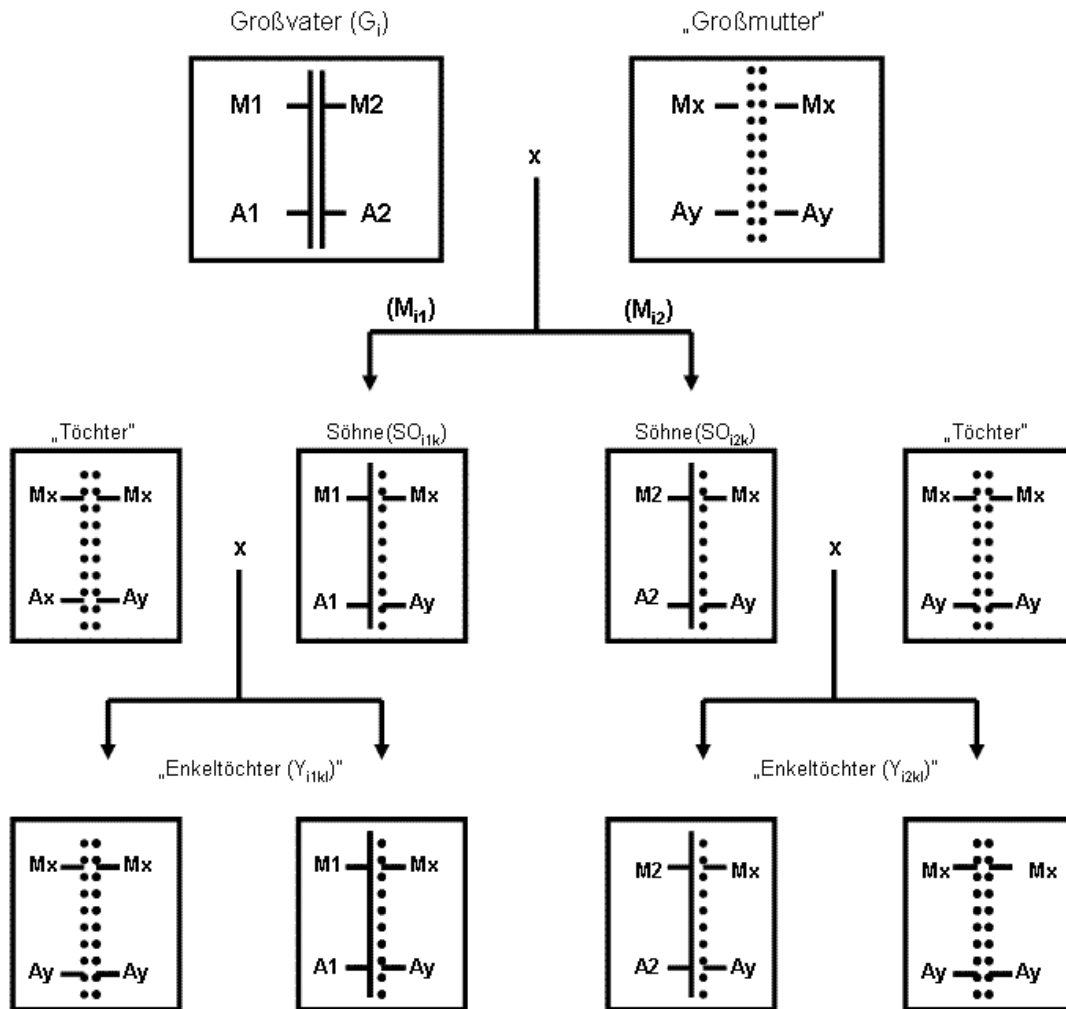


Abbildung 3: Schematische Darstellung des GDD (modifiziert, Weller et al., 1990). M1 und M2: Markerallele des Großvaters, Mx: Markerallele der Großmütter und Mütter, A1 und A2: QTL Allele des Großvaters, Ay: QTL Allele der Großmütter und Mütter, —: Chromosomen des Großvaters, •••••: Chromosomen der Großmütter und Mütter

2.3.3.3 Komplexes Pedigree Design

Durch das Genotypisieren von komplexen Pedigrees werden weiter entfernte Verwandtschaften in die QTL-Analysen mit einbezogen, wodurch mehr Rekombinationen und QTL-Schätzungen pro Allel möglich werden (Hayes et al., 2004).

Durch fehlende Markergenotypen wird das Design aber leider abgeschwächt.

Nach George et al. (2000) ist die QTL-Analyse in solchen Kartierungs- Populationen eine große Herausforderung, da die Anzahl der segregierenden QTL unbekannt ist und multiple Inzucht- und Verwandtschaftsschleifen im Pedigree vorhanden sein können.

2.3.4 Vorgehensweise bei der QTL–Kartierung

Die QTL-Kartierung ist als Erweiterung der Genkartierung aufzufassen, mit ihr werden Beziehungen zwischen Chromosomenbereichen und der Ausprägung quantitativer Merkmale analysiert (Geldermann, 1975). Durch die Kartierung ist es möglich, auf Gene die zur Ausprägung quantitativer Merkmale führen, zu schließen.

2.3.4.1 Kandidatengenansatz und Genomscanansatz in der QTL-Analyse

Laut Dekkers (1999) und Andersson (2001) gibt es zwei verschiedene Ansätze, um QTL aufzufinden: den Kandidatengenansatz und den Genomscanansatz.

Kandidatengene sind Gene, die aufgrund ihrer Funktion, ihrer Lokalisation im Genom oder der Expression einen potentiellen Locus für ein Krankheitsgen oder ein bestimmtes Merkmal darstellen und somit einen Effekt auf die Nutzleistung und Tiergesundheit haben könnten. Beim Kandidatengenansatz ist das Ziel, Gene mit deutlicher Auswirkung auf den Phänotyp zu isolieren. Dieser Ansatz deckte schon eine Reihe von Assoziationen zwischen Leistungsmerkmal und genetischer Variante auf (Rothschild et al., 1996; Taylor et al., 1998).

Voraussetzung für den Kandidatengenansatz ist das Vorhandensein von positionellen und/oder funktionellen Informationen über die entsprechenden Gene. Entsprechend werden Kandidatengene aufgrund dessen in positionelle und funktionelle Kandidatengene unterschieden.

Positionelle Kandidatengene befinden sich in Bereichen bereits kartierter QTL, über die Funktion des Genproduktes müssen keine Informationen vorhanden sein. Voraussetzung für ihre Identifizierung ist die Kenntnis kartierter QTL und detaillierte genetische Karten.

Funktionelle Kandidatengene sind Gene, von denen bekannt ist, dass ihre Produkte an der Merkmalsausprägung beteiligt sind, das heißt, dass ihre Produkte in Beziehung zum untersuchten Phänotyp stehen. Dies kann aufgrund von Erkenntnissen an anderen Spezies gewonnen werden und auf die untersuchte Tierart übertragen werden oder aber experimentell gesichert werden. Hierbei muss die Position des Gens nicht bekannt sein.

Der Genomscanansatz oder auch Markeransatz geht von anonymen DNA-Markern aus, also Marker ohne bekannte Funktion, die über das gesamte Genom verteilt sind. Die Position der Marker ist bekannt. QTL werden hierbei indirekt, über die möglichst eng gekoppelten Marker identifiziert (Schwerin et al., 2006). Da der DNA-Marker zusammen mit den Genen in der Nachbarschaft auf dem Chromosom an die Nachkommen weitervererbt wird, kann so auch der Erbgang dieser Gene verfolgt werden. Eine hohe Markerdichte erlaubt eine bessere Eingrenzung der Lage der QTL auf dem Chromosom.

Voraussetzung hierfür sind detaillierte Markerkarten und informative Familien, in denen das Merkmal vererbt wird. Anhand von statistischen Methoden können QTL dann identifiziert und ihre Position und Funktion abgeschätzt werden (Dekkers, 1999). Die Genauigkeit der Schätzung von QTL Positionen anhand dieses Ansatzes ist laut Dekkers (1999) begrenzt und ein Nachteil ist, dass große Kartierung-Populationen nötig sind.

Den potentiellen Wert von kartierten QTL für die Markergestützte Selektion (MAS) konnten unabhängige Untersuchungen zeigen (Georges et al., 1995; Kühn et al., 1999; Nadesalingam et al., 2001; Hiendleder et al., 2003; Kühn et al., 2003; Ashwell et al., 2004).

Die meisten QTL-Kartierungsstudien in der Rinderzucht wurden von Khatkar et al., (2004) zusammengefasst. Weiter informieren online QTL-Datenbanken fortlaufend über neue Ergebnisse in diesem Bereich (z.B. <http://www.animalgenome.org/QTLdb/cattle.html>).

2.3.5 Die QTL – Feinkartierung

Der effektive Nutzen von QTL für die Zucht setzt eine genaue Feinkartierung voraus, sowie eine ständige Identifizierung und Kartierung neuer QTL. Das bessere Verständnis von QTL-Wechselwirkungen ist eine weitere Voraussetzung für den Nutzen dieser.

2.3.5.1 Die Linkage – Kartierung

Liegen zwei Loci auf einem Chromosom sehr nah beieinander, so werden diese vermehrt gemeinsam weitervererbt, sie sind gekoppelt (linked). Genregionen eines chromosomalen Arms, die meistens zusammen vererbt werden, werden

auch als Haplotypenblöcke bezeichnet. Diese Haplotypenblöcke bestehen aus einer bestimmten Anordnung von Allelen, die sich auf diesem Chromosomenabschnitt befindenden Genloci.

Die Linkage-Kartierung oder auch Kopplungskarte basiert auf einer Erfassung von Rekombinationsraten (Crossing-over-Ereignissen), die als Messwerte für die genetische Distanz zwischen zwei Markern benutzt werden. Die Rekombinationshäufigkeit nimmt mit dem physikalischen Abstand der Markerloci zu. Die Maßeinheit für die Rekombinationshäufigkeit wird in Centimorgan (cM) angegeben. Ein cM entspricht einer Rekombinationsrate von 1%, also dem Auftreten von einem Crossing-over auf 100 Meiosen (van der Werf, 2000). So entstehen Kopplungskarten des Genoms, die geschätzte Abstände zwischen Genloci auf den Chromosomen angeben. Zur Konstruktion von genetischen Kopplungskarten sind klar definierte Abstammungsstrukturen und polymorphe genetische Marker erforderlich. Diese Karte gibt die wahrscheinlichste Reihenfolge und die relativen Positionen der verwendeten Marker an.

Analysen, die eine Kopplung zwischen einem oder mehreren Markern und einem definierten quantitativen Merkmal aufzeigen, lassen Rückschlüsse auf die physikalische Position des QTL, welches das Merkmal beeinflusst, zu.

2.3.5.2 Linkage-Disequilibrium-Kartierung

In der Populationsgenetik wird als Linkage Disequilibrium (LD) die nicht zufällige Assoziation von Allelen auf zwei oder mehreren Loci bezeichnet. Diese Allelpaare treten nicht mehr nach der Zufallsverteilung auf, sondern treten gehäuft zusammen auf und liegen nicht zwangsläufig auf ein und demselben Chromosom, das Phänomen wird Kopplungsungleichgewicht oder LD bezeichnet.

LD ist von der einfachen Kopplung mehrerer Gene auf einem Chromosom zu unterscheiden. Eine Kopplung beschreibt den erwarteten Abstand zwischen zwei Markern oder Genen anhand der beobachteten Rekombinationsereignisse innerhalb einer klar definierten Abstammungsstruktur, während LD historische Rekombinationen zwischen bestimmten Allelpaaren anhand der beobachteten und erwarteten Haplotypenfrequenz innerhalb einer Population beschreibt. Daher hängt ein LD zwischen Allelen zweier Loci sowohl von deren Distanz, als

auch von der Populationsstruktur ab. Die LD-Kartierung schätzt historische Rekombinationsereignisse zwischen den Allelen eines Markers oder zweier Marker und dem quantitativen oder qualitativen Phänotyp des beobachteten Merkmals (Riquet et al., 1999; Meuwissen und Goddard, 2000).

2.3.5.3 Kombinierte Linkage-Disequilibrium und Linkage Kartierung

Die klassische LD- und Linkage-Kartierung sind sich ergänzende Methoden. Farnir et al. (2002) und Meuwissen et al. (2002) beschrieben erstmals den Nutzen vom Einsatz der kombinierten LD- und Linkage-Kartierung (LDL). Die Methode von Meuwissen et al. (2002) erlaubt die gleichzeitige Schätzung von mit QTL assoziierten Varianzkomponenten, mit Hintergrundgenen und mit Resteffekten assoziierte Varianzkomponenten. Hintergrundgene meint polygene Effekte und Resteffekte beschreibt die Auswirkung von unbekanntem Umwelteinflüssen auf das beobachtete Merkmal.

Dabei ist das Design mit vielen Familien mit geringer Familiengröße laut Lee und van der Werf (2004) die Methode zu einer höheren Kartierungsgenauigkeit zu gelangen, als mit wenigen und größeren Familien. Im Vergleich zur klassischen Kartierung kann die LDL-Kartierung komplexe Verwandtschaftsstrukturen von typischen Tierzuchtpedigrees nutzen und ist somit eine feine und leistungsstarke Kartierung. Bei dieser Methode werden sowohl die Rekombinationen von genotypisierten Generationen mit bekannter Abstammung über die Kopplungsinformation, als auch historische Rekombinationen mit unbekannter Abstammung über das Kopplungsungleichgewicht zu genaueren QTL-Kartierungen kombiniert (Meuwissen et al., 2002; Lee und Van der Werf, 2004; Meuwissen und Goddard, 2004).

Anhand von Simulationsstudien wurde diese Methode überprüft (Lee und Van der Werf, 2004; Lee und Van der Werf, 2005; Lee und Van der Werf, 2006b; Lee und Van der Werf, 2006a) und von mehreren Autoren durchgeführt (Farnir et al., 2002; Meuwissen et al., 2002; Olsen et al., 2005; Gautier et al., 2006; Awad et al., 2009). Die Effizienz der LDL-Kartierung durch Reduzierung des Konfidenzintervalls von kartierten QTL wurde z.B. von Olsen et al. (2005) bewiesen. In dieser Studie wurde die LDL-Kartierung genutzt und so das

Konfidenzintervall für QTL mit Effekt auf Milchleistungsmerkmale von 7,5cM auf 420 kb auf BTA06 in Norwegischen Milchrindern reduziert.

2.3.6 Markergestützte Selektion (MAS) und gengestützte Selektion (GAS)

Sind lediglich QTL-Effekte und deren Positionen bekannt, können die gewünschten Varianten durch markergestützte Selektion (MAS) bei der Selektionsentscheidung größtmögliche Genauigkeit erbringen und stellen so eine mögliche Ergänzung zu der auf Phänotypen beruhenden Selektion und Zuchtwertschätzung dar (Schrooten et al., 2000; Andersson, 2001). Eine solche indirekte Beurteilung der Gene von Leistungsmerkmalen wird genutzt, wenn lediglich Markerloci, die mit wichtigen Genen für das Leistungsmerkmal gekoppelt sind für die Selektion zur Verfügung stehen. Diese indirekte Selektion mit Hilfe von Markern wird in Populationen mit bekannter Abstammung durchgeführt und nutzt lediglich die Kopplung zwischen den Allelen der flankierenden Markerloci und den Allelen des QTL. Sind die kausalen Gene bzw. Allele der Merkmale bekannt, die erwünschte oder unerwünschte Effekte verursachen, können diese für eine direkte Selektion genutzt werden, diese Methode wird gengestützte Selektion (GAS) genannt.

Dekkers (2004) beschreibt verschiedene MAS und GAS Strategien, die zu einer verbesserten Selektion in der Tierzucht führen. Dabei sind direkte GAS und MAS unter Nutzung von populationsweitem LD zwischen Marker und QTL deutlich effizienter, als eine MAS unter Nutzung von Linkage-Equilibrium-Markern (LE-Markern). LE-Marker befinden sich populationsweit im LE mit der kausalen Mutation.

2.3.7 Identity-by-Descent (IBD) Wahrscheinlichkeit

Sind zwei Allele eines Markers oder QTLs in mehreren Nachkommen identisch und sind die gleiche Kopie elterlicher Allele oder können dem gleichen Vorfahren zugeordnet werden handelt es sich um herkunftsgleiche Allele oder Identity by descent (IBD) (Fishman et al., 1978). Penrose (1935) brachte die grundlegende Idee heraus, dass Vollgeschwister an einem Genlokus entweder zwei, ein oder kein Allel in identischer Kopie von ihren Eltern erben.

Es werden zahlreiche Methoden eingesetzt, um IBD-Wahrscheinlichkeiten zu bestimmen, z.B. von Meuwissen und Goddard, (2001) und Spielman et al.,(1993). Die Methode von Meuwissen und Goddard (2001) zur Schätzung der IBD-Wahrscheinlichkeiten stellt die am häufigsten genutzte Methode dar.

Das Testverfahren, welches in dieser Arbeit verwendet wurde wird im Methodenteil beschrieben.

2.4 Genomkartierung

Bei der Genomanalyse geht es darum, Genkarten zu erstellen und somit zur vollständigen Genomanalyse beizutragen, die komplette Sequenz eines Chromosoms aufzudecken. Um Gene einander und Chromosomenabschnitten zuzuordnen, werden die Methoden der genetischen und der physikalischen Kartierung unterschieden. Die genetische Karte gibt die relativen Positionen und die physikalische Karte gibt die absoluten Positionen der Gene an.

2.4.1 Genetische und physikalische Genkarten

Die genetische Genkarte ist eine Kopplungskarte und wird über die Kopplungsanalyse erstellt (siehe 2.3.5.1 Linkage-Kartierung). Es handelt sich dabei um relative Positionen und Distanzen zwischen Marker und Genen die in cM ausgedrückt werden.

Die physikalische Genkarte gibt die absolute Lage von Genen auf einer Chromosomenregion, einem Chromosom oder auf Chromosomenbanden/-fragmenten an, die Anzahl der Basenpaare stellt die Maßeinheit dar. Es existieren viele Methoden, um eine physikalische Karte zu erstellen, im Ergebnis führen sie alle zur gesamten Aufdeckung der Basenabfolge des Genoms, also zur detaillierten Genomanalyse. Je nach Methode reicht die Auflösung der physikalischen Genkarte von mehreren Megabasen bis zu einem Nukleotid (Geldermann, 2005).

Wichtige Methoden zur Analyse sind die DNA-In-situ-Hybridisierung, somatische Zellpanels und die radiation-hybrid-Panels und Genomsequenzierung.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Probenmaterial

Für diese Arbeit wurden Rinder-Proben aus der Probenbank des Lehrstuhls für Tierzucht und Allgemeine Landwirtschaftslehre der LMU München analysiert. In dieser Probenbank befinden sich Proben von über 60.000 Tieren aus Sperma, Haarwurzeln, Gewebe, Milch und Vollblut. Die Proben stammen von verschiedenen Rassen, jedoch wurden für diese Arbeit lediglich Proben von reinen Deutschen Fleckvieh (DFV) Tieren und DFV Tiere mit Red-Holstein (RH) Einkreuzung genutzt.

3.1.1.1 Wichtige Founder und deren Nachkommen in der Deutschen Fleckvieh Population

Durch die künstliche Besamung wurde die Zweinutzungsrasse DFV ab 1960 entscheidend beeinflusst. Die erfasste Zuchtpopulation nahm stetig zu und neueste populationsgenetische Erkenntnisse wurden Grundlage der aktuellen Zucht. Der reine Fleckvieh Bulle HAXL (geboren 1966) wurde intensiv in der DFV Zucht genutzt und erweist sich so als einer der wichtigsten rezenten Founder der genetisch aktiven DFV Population. Pedigree Analysen zeigen, dass er und einige seiner Söhne überdurchschnittlich weit als Ahnen vertreten sind. Aus diesem Grund wurde er und sechs seiner Söhne für die Analysen bei dieser Arbeit genutzt.

Der zweite wichtige Founder der genetisch aktiven DFV Population stellt der 50% Red-Holstein Bulle REDAD dar. Er geht auf die 1967 begonnen Kreuzungsversuche zwischen Red-Holstein und dem Simmentaler Fleckvieh zurück. Diese Einkreuzungen wurden vorgenommen, um die Milchleistung und Euterqualität der Kühe zu steigern. REDAD ging 1973 aus einer Paarung zwischen einer Schweizer Simmental Kuh mit dem 100% Red-Holstein Bullen James-Red hervor. Nach einem erfolgreichen Nachkommenschaftstest wurden 400 Samenportionen aus der Schweiz nach Deutschland importiert und Anfang 1980 für die Besamung von Fleckviehkühen in Deutschland eingesetzt. Aus

dieser gezielten Rückkreuzung mit DFV entstanden 228 registrierte Nachkommen. Fünf Söhne von REDAD hatten einen massiven Einfluss auf die DFV Population. So stellen Proben von sechs Söhnen von REDAD sowie er selber und sein Vater das wichtigste Probenmaterial für die Haplotypenanalyse von REDAD in dieser Arbeit dar.

Die Haplotypenanalyse von REDAD und HAXL wurde neben den oben erwähnten direkten Vorfahren und Nachkommen zusätzlich durch einflussreiche Enkel und Urenkel ergänzt.

3.1.1.2 Auswahl der Versuchstiere und verwendete Familiendesigns

- Tiermaterial

Es wurden insgesamt 1377 Tiere aus 22 väterlichen Halbgeschwister Familien über ein GDD analysiert. Zu den GDD-Familien gehören sowohl reine DFV Tiere als auch DFV Tiere mit einem RH Blutanteil von 3% bis zu 50%. Für alle hier durchgeführten Analysen bilden die GDD-Familien das Grundpedigree. Zusätzlich zu den GDD-Familien wurden 59 der wichtigsten Vorfahren genotypisiert, diese stellen Bindeglieder zwischen den GDD-Familien und den Foundern dar. Diese 59 Tiere sind, außer in drei Fällen, ausschließlich Bullen. Es wurden auf den verschiedenen Chromosomen immer diese 59 Bindeglieder und Founder genotypisiert, die GDD-Familien unterscheiden sich jedoch zum Teil, siehe Tabelle 1 bis 4.

Für das Rinderchromosom 1 (*Bos taurus* autosom 01, BTA01) wurden 9 GDD-Familien mit insgesamt 759 Söhnen genotypisiert. Die Familiengröße schwankt von 40 bis 148 Söhnen pro Großvater, im Schnitt 84,3 Söhne. Tabelle 1 fasst die 9 GDD-Familien und die 22 wichtigsten Vorfahren zusammen.

Für BTA05 wurden auch 9 GDD Familien mit insgesamt 619 Söhnen genotypisiert. Die Familiengröße schwankt von 41 bis 141 Söhnen pro Großvater, im Schnitt 68,8 Söhne. Tabelle 2 fasst die 9 GDD-Familien und die 10 wichtigsten Vorfahren zusammen.

Für BTA09 wurden 11 GDD Familien mit insgesamt 610 Söhnen genotypisiert. Die Familiengröße schwankt von 22 bis 147 Söhnen pro Großvater, im Schnitt 55,5 Söhne. Tabelle 3 fasst die 11 GDD-Familien und die 26 wichtigsten Vorfahren zusammen.

Für BTA20 wurden 6 GDD Familien mit insgesamt 300 Söhnen genotypisiert. Die Familiengröße schwankt von 32 bis 81 Söhnen pro Großvater, im Schnitt 50 Söhne. Tabelle 4 fasst die 6 GDD-Familien und die 10 wichtigsten Vorfahren zusammen.

Tabelle 1: Für BTA01 verwendete Tiere, Red-Hostein-Blutanteil (%RH), Anzahl der verwendeten Söhne

Interne TierLID	% RH	Familien-ID	Anzahl der Söhne
0970512	6	36	148
170000	3	17	135
120006	12	16	93
050000		05	78
180000	12	18	76
120007	12	20	73
070000		07	59
210000		21	57
020044		24	40
120000	12	12	8
FV0002	50		6
FV0200			5
010012		23	5
FV0165	25		4
140000		14	4
020000		02	4
FV0160			3
FV0123	12		3
180032	6	18	3
060019			3
010000		01	3
FV0190			2
FV0177			2
FV0168			2
FV0163			2
240016		24	2
210049		21	2
160050	6	16	2
120009	12	31	2
0974196			2
090000		09	2

Tabelle 2: Für BTA05 verwendete Tiere, Red-Hostein-Blutanteil (%RH), Anzahl der verwendeten Söhne

Interne TierLID	% RH	Familien-ID	Anzahl der Söhne
170000	3	17	141
050000		05	78
120007	12	20	74
060000		06	60
070000		07	59
210000		21	56
120000	12	12	55
020006		19	55
020044		24	41
FV0002	50		6
FV0200			5
FV0165	25		4
020000		02	4
010012			4
010000		01	3
FV0190			2
FV0168			2
FV0160			2
140000		14	2

Tabelle 3: Für BTA09 verwendete Tiere, Red-Hostein-Blutanteil (%RH), Anzahl der verwendeten Söhne

Interne TierLID	% RH	Familien-ID	Anzahl der Söhne
0970512	6	36	147
090000		09	84
120009	12	31	61
140028	6	28	60
090083	12	32	57
120000	12	12	56
010012		23	43
270000		27	29
130000		13	26
090034		33	25
080000		08	22
FV0002	50		6
FV0200			5
FV0124	12		5
180000	12	18	5

140000		14	5
FV0165	25		4
020000		02	4
FV0123	12		3
180032	6	18	3
120006	12	16	3
070000		07	3
060019			3
010000		01	3
FV0190			2
FV0177			2
FV0163			2
FV0160			2
FV0137			2
240016		24	2
210049			2
210000		21	2
170000	3	17	2
160050	6	16	2
0974196			2
020006		19	2
010001		22	2

Tabelle 4: Für BTA20 verwendete Tiere, Red-Hostein-Blutanteil (%RH), Anzahl der verwendeten Söhne

Interne TierLID	% RH	Familien-ID	Anzahl der Söhne
120006	12	16	81
180000	12	18	60
210000		21	48
120000	12	12	42
020044		24	37
030000		03	32
FV0002	50		6
FV0200			5
020000		02	4
FV0165	25		3
140000		14	3
010012		23	3
010000		01	3
FV0190			2
FV0168			2
FV0160			2

- Komplexes 6-Generationen Pedigree

Für diese Arbeit wurde ein komplexes 6 Generationen Pedigree zusammengestellt (Abbildung 4), um die notwendige Verknüpfung zwischen den GDD-Familien und den Foundern über die Bindeglieder zu ermöglichen. Um die Verwandtschaftsbeziehungen zwischen einzelnen Familienmitgliedern sowie zwischen Familienmitgliedern und Foundern zu berücksichtigen, wurden alle bekannten Vorfahren der GDD-Söhne einbezogen.

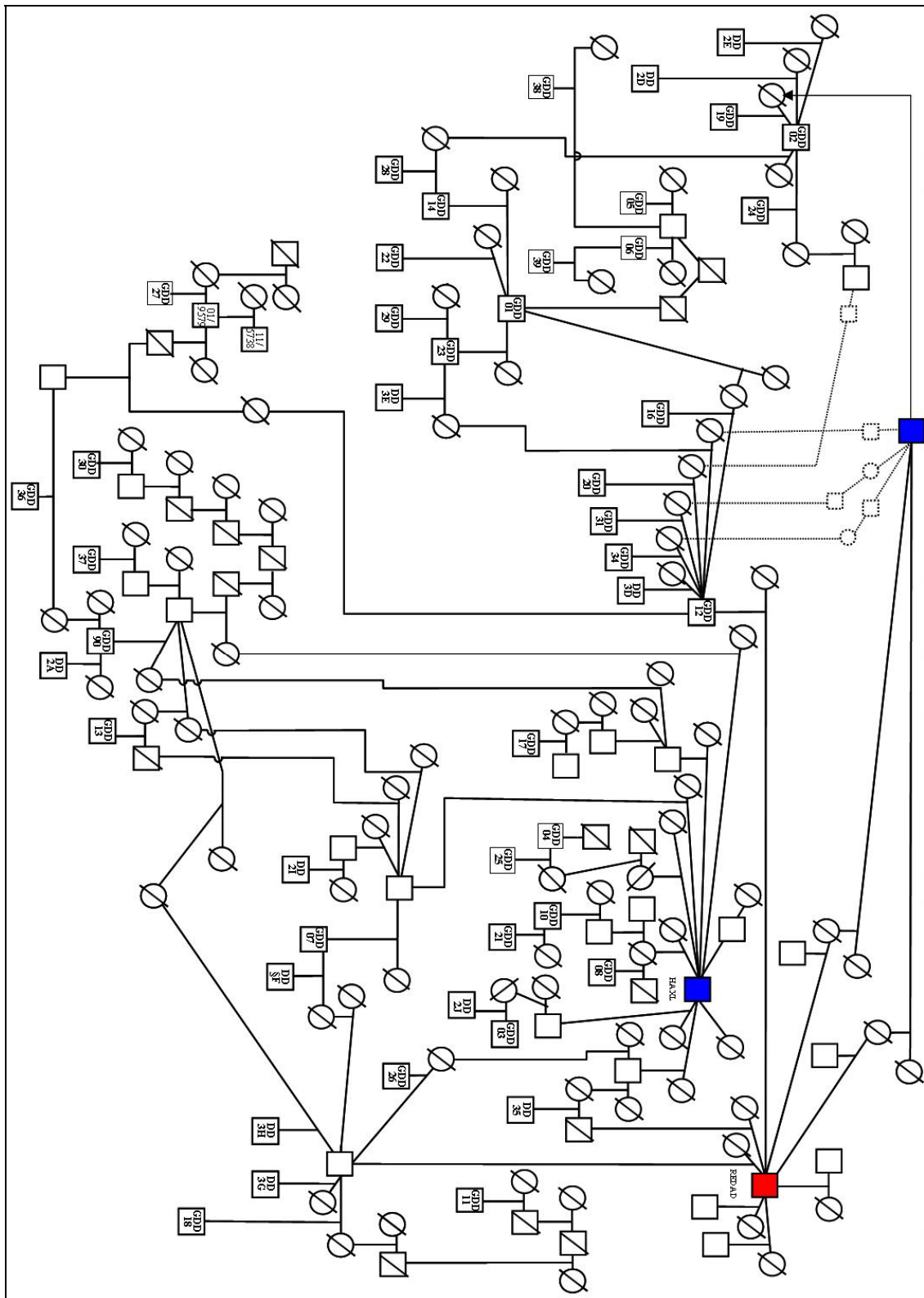


Abbildung 4: Komplexes 6-Generationen Pedigree. Männliche Tiere sind als Vierecke, weibliche Tiere als Kreise dargestellt. Nicht genotypisierte Tiere sind durchgestrichen. Um die Komplexität des Pedigrees zu reduzieren wurde der Founder HAXL (blau markiert) zwei Mal dargestellt

3.1.2 Verwendete Software

Tabelle 5 listet die in dieser Arbeit verwendete Software auf. Das Programm BLAST wurde zur Bestimmung der genauen Markerposition auf der physikalischen Genkarte (DNA-Sequenz) genutzt. Mit dem Programm CriMap wurde die Distanz zwischen den verwendeten Markern und die Markeranordnung festgelegt, d.h. genetische Genkarten konstruiert. Für jedes hier untersuchte Chromosom wurde ein komplexer Pedigree mit allen genotypisierten Tieren und den wichtigsten nicht genotypisierten Bindegliedern (vgl. 3.1.1.2) erstellt. Mit dem Programm SimWalk2 wurde die Haplotypenanalyse innerhalb der komplexen Pedigrees durchgeführt. Dabei wurden alle relevanten Informationen (Markerdistanzen, Allelfrequenzen und Verwandtschaftsbeziehungen) einbezogen. Die Programme Genescan und Genotyper wurden zur Fragmentanalyse der PCR-Produkte und Genotypenbestimmung der Mikrosatelliten verwendet. Alle Genotypen wurden in einer Paradox Datenbank abgelegt und für weitere Analysen mit verschiedenen Datenbankanwendungen in die entsprechende Form gebracht. Weitere am Lehrstuhl für Tierzucht und Allgemeine Landwirtschaftslehre der LMU München entwickelte C- und Fortran Programme (z.B. cLDLA) wurden zur Schätzung der LD Parameter und IBD-Wahrscheinlichkeiten verwendet.

Tabelle 5: Auflistung der verwendeten Software. Programmname, kurze Beschreibung der Verwendung und Quelle

Name	Verwendung und Quelle
BLAST	Basic Local Alignment Search Tool
	http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi
CriMap	Erstellen der Markerkarten
	http://compgen.rutgers.edu/multimap/crimap/index.html
SimWalk2	Haplotypenanalyse
	http://watson.hgen.pitt.edu/docs/simwalk2.html
Genescan	Auswertung der Rohdaten der ABI DNA-Sequencer
	Applied Biosystems
Genotyper	Bestimmung der Genotypen
	Applied Biosystems
Paradox	Datenbank zur Datenverwaltung und -vorbereitung für diverse Analysen
	Borland
cLDLA	Berechnung der IBD-Wahrscheinlichkeiten
	Lehrstuhl für Tierzucht und Landwirtschaftslehre LMU München

3.2 Methoden

3.2.1 Molekularbiologische Methoden

3.2.1.1 Auswahl und Suche geeigneter genetischer Marker

Für diese Arbeit wurden 106 genetische Marker benutzt. Ihre Auswahlkriterien waren die Informativität, der Abstand der Marker zueinander und ihre Position auf dem Chromosom. Sie wurden aus unten aufgelisteten Onlinedatenbanken erhalten.

- Institut: USCS Genome Bioinformatics Group
Verwendung: Markerpositionssuche
Link: <http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgBlat>
- Institut: United States Department of Agriculture
Verwendung: Markersuche
Link: <http://www.marc.usda.gov/genome/cattle/cattle.html>
- Institut: National Center of Biotechnology Information
Verwendung: Sequenzsuche
Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucore&itool=toolbar>

Die 28 genutzten Marker auf BTA01 (Tabelle 6) wurden anhand der Kartierung von QTL mit Effekt auf Milchleistungsmerkmale und paternalen Kalbeverlauf und Totgeburtenrate ausgewählt. Da sich diese QTL auf der distalen Chromosomenhälfte befinden, wurde dort auch eine höhere Markerdichte gewählt (vgl. Abbildung 5).

Für die Auswahl der Marker auf BTA05 wurden Informationen aus dem Feinkartierungsprojekt von Awad et al. (2009) entnommen. Tabelle 7 und Abbildung 6 fassen die wichtigsten Informationen über die 26 verwendeten Mikrosatellitenmarker zusammen.

Für die Auswahl der Marker auf BTA09 wurden Informationen aus der Kartierung von QTL mit Effekt auf paternalen Kalbeverlauf und Totgeburtenrate ausgewählt, sowie Informationen aus dem Feinkartierungsprojekt von Gomeringer (2007) genutzt. Da sich diese QTL auf dem distalen Ende von BTA09 befinden, wurde auch hier eine höhere Markerdichte gewählt. Tabelle 8

und Abbildung 7 fassen die wichtigsten Informationen über die 31 verwendeten Marker zusammen.

Die Analyse auf BTA20 wurde anhand von 21 Mikrosatellitenmarkern (Tabelle 9) durchgeführt. Die entsprechenden Genotypen wurden in einem Feinkartierungsprojekt am Lehrstuhl für Tierzucht und Allgemeine Landwirtschaftslehre der LMU München erarbeitet. Die Verteilung der Marker auf BTA20 zeigt Abbildung 8.

Die Markerreihenfolge und Markerdistanzen wurden mit Hilfe des Programms CriMap mit der Option Build überprüft. Als zusätzliche Qualitätskontrolle wurde die erstellte genetische Markerkarte mit der entsprechenden physikalischen Markerkarte verglichen.

Tabelle 6: Für BTA01 typisierte und analysierte Mikrosatellitenmarker

Marker ID	PrimerID		Sequenz (5' - 3')	Label	Chr.	Position (cM)	Tm	bp
BM6438	BM6438	H	TTGAGCACAGACACAGACTGG	HEX	1	1,7810	60°C	1833235-1833255
	BM6438	2	ACTGAATGCCTCCTTTGTGC		1	1,7810	57°C	
RM095	RM095	T	TCCATGGGGTCGCAAACAGTGG	TET	1	23,9400	64°C	19571785-19571808
	RM095	2	ATCCCTCCATTTGTTGTGGAGTT		1	23,9400	59°C	
BMS4024	BMS4024	T	CAGGTTTAAAAACAAAGCAGAAG	TET	1	45,2520	55°C	41036750-41036772
	BMS4024	2	CATTCTGTGCATATCTTATCTGCTC		1	45,2520	60°C	
BM1312	BM1312	T	CCATGTGCTGCAACTCTGAC	TET	1	61,8520	59°C	61274462-61274483
	BM1312	2	GGAATGTTACTGAACCTCTCCG		1	61,8520	60°C	
DVEPC56	DVEPC56	1H	CTGTTGCCATAATGAGCTG	HEX	1	70,9880	57°C	71367603-71368262
	DVEPC56	2	AGGTTTTAGGGGAGCAGAGC		1	70,9880	59°C	
INRA073	INRA073	1	CCCCTGGAGAAGGGATAGG	TET	1	76,5030	61°C	80109508-80109527
	INRA073	2T	CACAGGGAGTCCTCAGACC		1	76,5030	61°C	
BM6506	BM6506	H	GCACGTGGTAAAGAGATGGC	HEX	1	77,6860	59°C	80853077-80853097
	BM6506	2	AGCAACTTGAGCATGGCAC		1	77,6860	57°C	
DIK4781	DIK4781	1T	TGGAAGGTGTGGAGTCAGTG	TET	1	80,0440	59°C	81469028-81469687
	DIK4781	2	AGGTACATGACTGGCCCAAG		1	80,0440	59°C	
DIK5103	DIK5103	1F	TGGCTCGGGTGATAAGAATC	FAM	1	85,4280	57°C	90535987-90536766
	DIK5103	2	CCATTAGGAAAGCCCAGACA		1	85,4280	57°C	
DIK4151	DIK4151	1T	AAAACACCCACCATTGAC	TET	1	89,9890	55°C	96675191-96675850
	DIK4151	2	AGTACCAACCCACACACAACA		1	89,9890	58°C	
BMS4010	BMS4010	1H	CTTCCCCAACATTGAACTG	HEX	1	98,0530	57°C	86686-87345
	BMS4010	2	TCAGTGAACCAAATAAAGAACC		1	98,0530	57°C	
BM864	BM864	F	TGGTAGAGCAATATGAAGGCC	FAM	1	99,7140	58°C	107960664-107960684
	BM864	2	GGAAATCCAAGAAAGAGGGG		1	99,7140	57°C	
DIK4491	DIK4491	1F	TGTCCACATTATATCCCTGGAG	FAM	1	106,6410	59°C	116361131-116361910

	DIK4491	2	TTACAAAAGCATTGCCAACC		1	106,6410	53°C	
BMS1789	BMS1789	1H	TGGCCAGCTTTTTGTATGTG	HEX	1	113,5010	55°C	123656277- 123656936
	BMS1789	2	TCACACAGGGTGAGGCATTA		1	113,5010	57°C	
BMS1939	BMS1939	1T	AAAAAGGAAGACTGAGGTGCT	TET	1	117,7960	56°C	126815578- 126816357
	BMS1939	2	TGTCCTTTTCCTTCACACTGG		1	117,7960	58°C	
BMS4041	BMS4041	1T	GGTGACGGAAGTTAGCCAGA	TET	1	119,8170	59°C	129529565- 129530344
	BMS4041	2	CCCAGCACCCATTTTCAGTAT		1	119,8170	57°C	
BM1824	BM1824	F	GAGCAAGGTGTTTTTCCAATC	FAM	1	121,0000	56°C	134014646- 134014888
	BM1824	2	CATTCTCCAAGTCTTCCTTG		1	121,0000	58°C	
CSSM19	CSSM19	12F	TCCCAAATTGTCAGCAACTTC	FAM	1	122,0940	57°C	133500247- 133500510
	CSSM19	24	CTGATCCAGTGGAAGTCAA		1	122,0940	57°C	
UWCA46	UWCA46	1H	TTTAAACCCGGTCCTTACCC	HEX	1	127,4410	57°C	139654939- 139655603
	UWCA46	2	GACCTCGGAAGAGACAAAG		1	127,4410	59°C	
DIK126	DIK126	1T	CATGCATAGTCATAGGCTGCT	TET	1	130,0410	58°C	142866122- 142866901
	DIK126	2	CTTGAGCCACCTGCTTACTG		1	130,0410	59°C	
DIK125	DIK125	1F	TGCTGGAACCTAGTGACATCC	FAM	1	130,3250	60°C	143248269- 143249048
	DIK125	2	GCTACAACCAACTGCAAC		1	130,3250	57°C	
MAF46	MAF46	F	AAATACCCTATAAGGCACAGTACCAC	FAM	1	132,4710	62°C	144026580- 144026602
	MAF46	2	CACCATGGCCACCTGGAATCAGG		1	132,4710	66°C	
BMS918	BMS918	1T	TGACAGCAGTTGGGTCTGAG	TET	1	132,5710	59°C	145040369- 145041028
	BMS918	2	CACGTCCAGGTACCAGAGAGA		1	132,5710	62°C	
BMS4044	BMS4044	1F	CCAGCATACCTGCTGTGAGA	FAM	1	142,2440	59°C	153744519- 153745358
	BMS4044	2	TGAGAAAGTGTCCAGGAAGGA		1	142,2440	58°C	
DIK2050	DIK2050	1F	GAAGGGGTGGGAAGTACCAT	FAM	1	144,3910	59°C	154532597- 154533376
	DIK2050	2	AGTGCTGTGTTAGGCCTCGT		1	144,3910	59°C	
BMS4014	BMS4014	H	GACACGACTGAGCGACTGAG	HEX	1	148,2120	61°C	156647137- 156647159
	BMS4014	2	AAAGGAGCCTAAAAACACATCG		1	148,2120	57°C	
DIK2040	DIK2040	1H	CCACACGTCCGTTCTGTATG	HEX	1	152,1890	59°C	159141670- 159142329
	DIK2040	2	ACGCCTGTGCCTTTACATCT		1	152,1890	57°C	
URB014	URB014	H	CATTGGTAGGTGGGTTCTTTCC	HEX	1	154,6720	60°C	160530456- 160530730
	URB014	2	GCAACCTAAGTGTCCATCAACAG		1	154,6720	61°C	

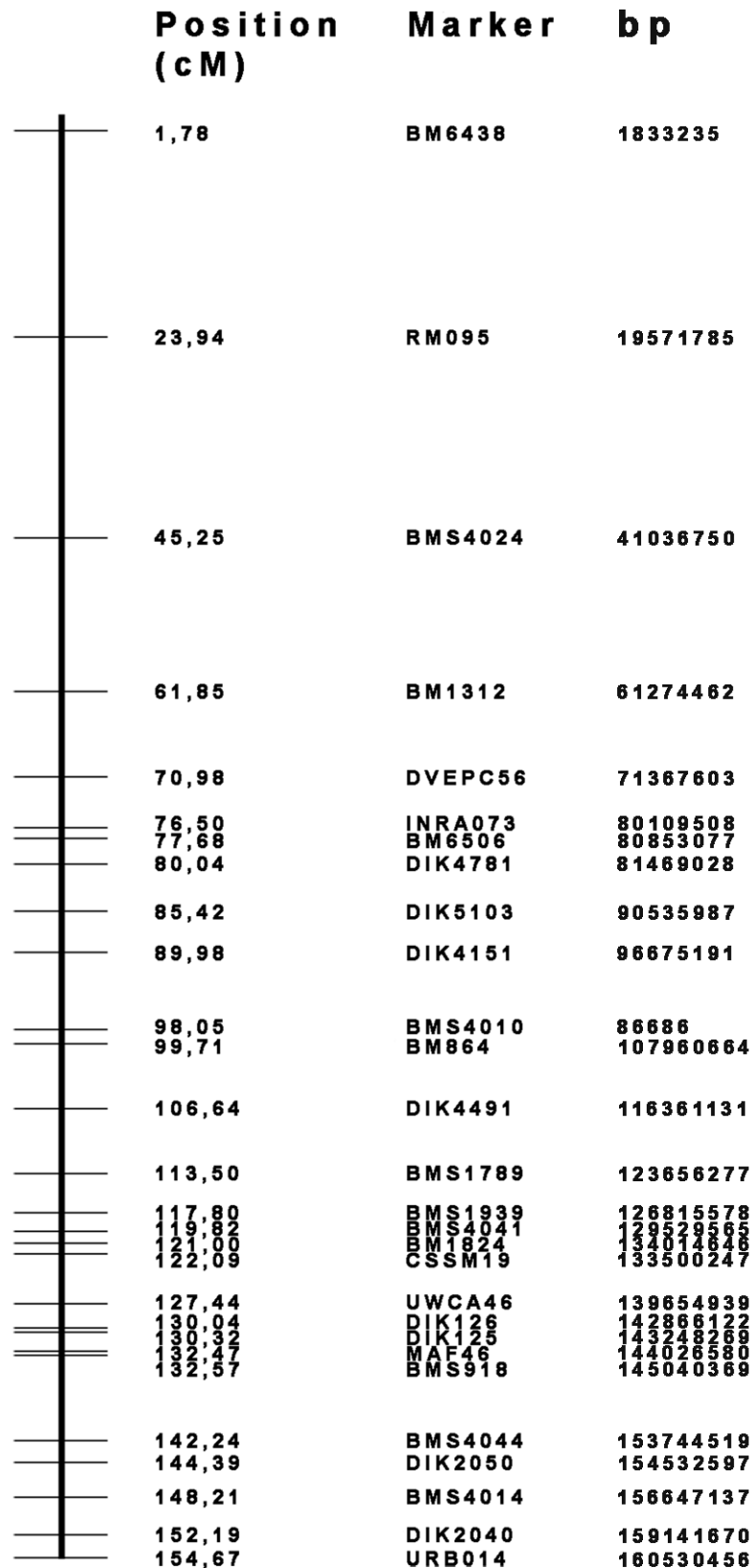


Abbildung 5: Graphische Darstellung der genetischen (cM) und physikalischen (bp) Position von 28 Mikrosatelliten auf BTA01, genotypisiert in 9 Fleckvieh GDD Familien

Tabelle 7: Für BTA05 typisierte und analysierte Mikrosatellitenmarker

Marker ID	PrimerID		Sequenz (5' - 3')	Label	Chr.	Position (cM)	Tm	bp
AGLA293	AGLA293	T	GAAACTCAACCCAAGACAACCTCAAG	TET	5	32,2530	61°C	26701514- 26702173
	AGLA293	2	GACTACTAGTAGATTTGAAACCCA		5	32,2530	60°C	
DIK4759	DIK4759	1H	CTGAAGTTGGACCTGCCATT	HEX	5	40,2930	57°C	30345678- 30346337
	DIK4759	2	GGCAGAGCCAGAACTACACC		5	40,2930	61°C	
BMS1898	BMS1898		TCCACCGTGTGACATCACTT		5	44,4800	58°C	33042590- 33043249
	BMS1898		GAAGCAGGTCTCCACTCAGG		5	44,4800	58°C	
CSSM34	CSSM34	1F	GAAACAAAGAATCAGGCCATAA	FAM	5	45,5070	55°C	33862045- 33862704
	CSSM34	2	TGATCAATGGGTAAGTGAACAAA		5	45,5070	55°C	
DIK4782	DIK4782	1F	GCATCTGAGAGCCTCTTTGG	FAM	5	50,5220	59°C	40849000- 40849659
	DIK4782	2	TCCTGGGTGTATAGGGCATC		5	50,5220	59°C	
BL37	BL37	H	GCAATCCCCTCTCCAGGTG	HEX	5	52,0920	61°C	45122278- 45122937
	BL37	2	CATTCATGTTGCTGTAATGGC		5	52,0920	57°C	
RM084	RM084	1H	TAGGAACTGATGGCCCTTTG	HEX	5	56,6300	57°C	51937288- 51937947
	RM084	2	GGCAGAGTTCGTGACTGGAG		5	56,6300	61°C	
DIK2732	DIK2732	1F	GGGGAACTTAATGGGAGGA	FAM	5	63,9220	57°C	55833522- 55934181
	DIK2732	2	GCTTGGAATCCATAGAGGA		5	63,9220	57°C	
LMU0501	LMU0501	1T	CATGTTGGTAATGAATGGGCTA	TET	5	65,0000	57°C	57808736- 57809395
	LMU0501	2	TAATCAACGGCATCATCAGG		5	65,0000	55°C	
BMS490	BMS490	1F	CCATTTTGGTAAATGGCTCAA	FAM	5	66,2070	54°C	57285385- 57286044
	BMS490	2	TTTGAAGCTTAAGGGAACTT		5	66,2070	55°C	
ETH10	ETH10	T	GTTCAGGACTGGCCCTGCTAACA	TET	5	71,7640	64°C	60836415- 60836774
	ETH10	2	CCTCCAGCCCCTTTCTCTTCTC		5	71,7640	64°C	
DIK5248	DIK5248	2H	TTCCAATGATGCAGGTCAAA	HEX	5	74,8580	53°C	66083848- 66084507
	DIK5248	1	TGGATAGAGCCTTGGAAATGG		5	74,8580	57°C	
BMS1216	BMS1216	1T	TTCCATCCAAGTACCCAAC	TET	5	78,2050	57°C	76369042- 76369701
	BMS1216	2	CCTTTTGTCTGGGTGTTCT		5	78,2050	57°C	
TEXAN15	TEXAN15	1	CGCAAACAGTCAGAGACCAC	TET	5	80,9600	59°C	78557768- 78558407
	TEXAN15	2T	CAGCAGTTCCTGGATGAGAA		5	80,9600	57°C	
DIK4356	DIK4356	1T	TGTCCCATCATATCCCATCTC	TET	5	82,8800	58°C	80778499- 80779158
	DIK4356	2	TTGCAAACACAGAACTGAAAGAA		5	82,8800	55°C	

DIK545	DIK545	1H	AAAGTTTGCAAGGGGCTTTT	HEX	5	85,5270	53°C	88255774- 88256433
	DIK545	2	GGTTAGGATTGGGAGGGAAT		5	85,5270	57°C	
BMS1248	BMS1248	F	GTAATGTAGCCTTTTGTGCCG	FAM	5	90,8490	58°C	
	BMS1248	2	TCACCAACATGAGATAGTGTGC		5	90,8490	58°C	
LMU0502	LMU0502	1F	TGGAAGAATATGCAGGTAActCT	FAM	5	95,0000	57°C	98418609- 98419268
	LMU0502	2	GTCGCTCTTTGTGGCTTCAC		5	95,0000	59°C	
DIK2336	DIK2336	1T	ATGTGGAATGTAGGGCAAGG	TET	5	99,7890	57°C	101071987- 101072659
	DIK2336	2	TCCCTCACCTTTCGAACAAA		5	99,7890	55°C	
BM315	BM315		TGGTTTAGCAGAGACACATG		5	103,1690	60°C	104045839- 104046013
	BM315		GCTCCTAGCCCTGCACAC		5	103,1690	60°C	
DIK1135	DIK1135	1F	GTCTGCCATCTAGCCAAAAA	FAM	5	108,2170	55°C	10181475- 10181838
	DIK1135	2	GTTTTTCAGTGGGCATTTGG		5	108,2170	55°C	
ETH2	ETH2		ATTTGCCCTGCTAGCTTTGA		5	112,4310	56°C	112903664- 112904283
	ETH2		AAGACTCTGGGCTTCAAAGG		5	112,4310	56°C	
BM2830	BM2830	H	AATGGGCGTATAAACACAGATG	HEX	5	116,9110	57°C	115261807- 115262486
	BM2830	2	TGAGTCCTGTCACCATCAGC		5	116,9110	59°C	
ETH152	ETH152	12H	GTTCTCAGGCTTCAGCTTCG	HEX	5	121,7490	59°C	
	ETH152	22	TGATCAGAGGGCACCTGTCT		5	121,7490	59°C	
URB060	URB060	2F	CAGGTCCAACCCTGTTTAGC	FAM	5	127,5540	59°C	12472467- 122473126
	URB060	1	CCCATGCCTTAGTTCTCCA		5	127,5540	57°C	
MNB71	MNB71	1T	CATCTAAGGCAGAGCCAACC	TET	5	133,0860	59°C	
	MNB71	2	TTCTTGGTGCCTCTCTCTCC		5	133,0860	59°C	

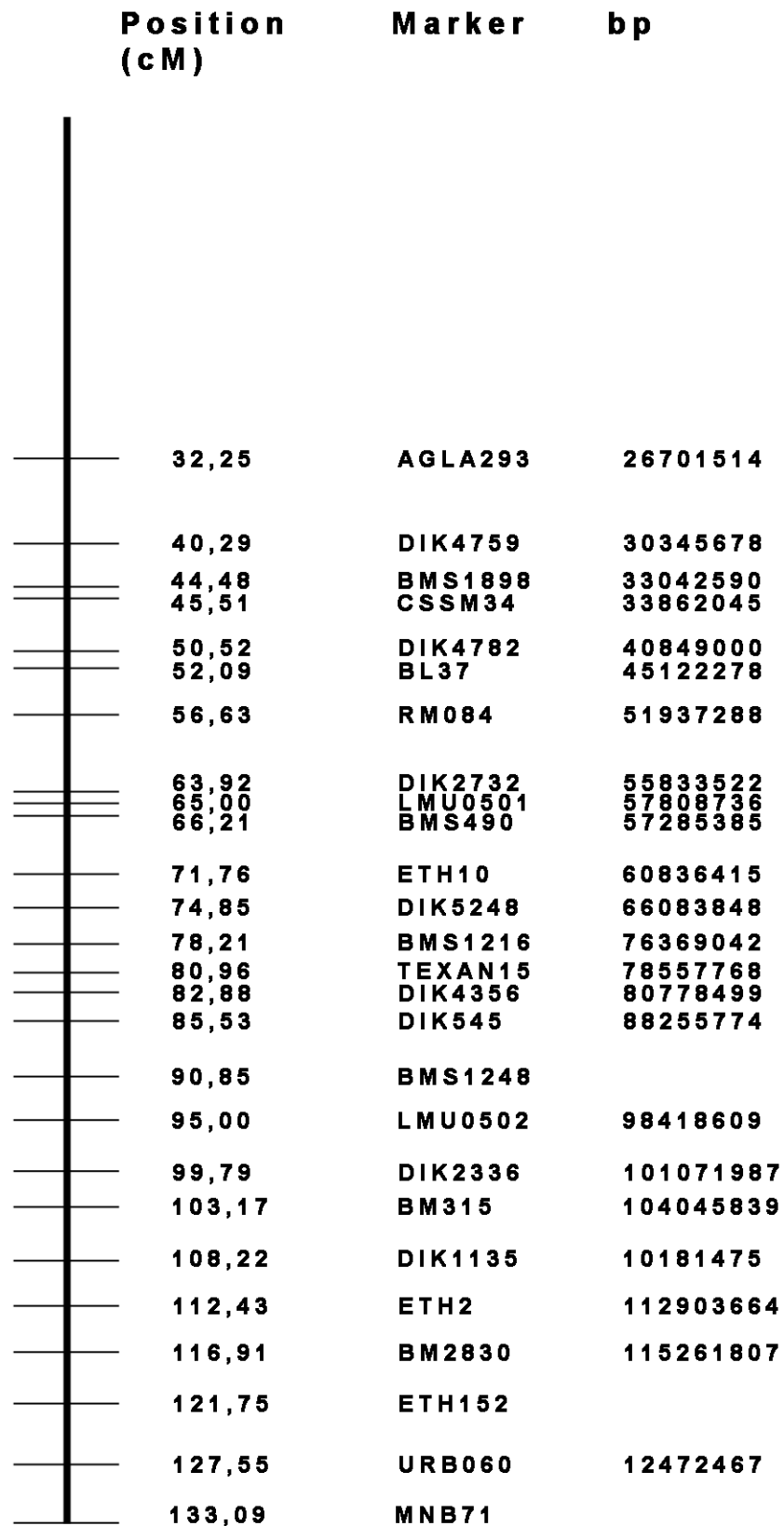


Abbildung 6: Graphische Darstellung der genetischen (cM) und physikalischen (bp) Position von 26 Mikrosatelliten auf BTA05, genotypisiert in 9 Fleckvieh GDD Familien

Tabelle 8: Für BTA09 typisierte und analysierte Mikrosatellitenmarker

Marker ID	PrimerID		Sequenz (5' - 3')	Label	Chr.	Position (cM)	Tm	bp
BMS47	BMS47	H	CAGAGAGCGTCTGTGGAGG	HEX	9	9,6530	61°C	8255113-8255513
	BMS47	2	TCTTGTCTGGCTGGATGATG		9	9,6530	57°C	
DIK2433	DIK2433	1F	TGTGGGGCTCCTTTGTAAC	FAM	9	15,1210	57°C	12029457-12030156
	DIK2433	2	CAGAGCGGCTACAGTTTGTG		9	15,1210	59°C	
DIK2876	DIK2876	1F	TTGCTGTTGAATTTTCATGGAT	FAM	9	20,4150	53°C	15032621-15033321
	DIK2876	2	ATAGTCCCACCGCGAAACTC		9	20,4150	59°C	
ILSTS037	ILSTS037	F	TAGGCTATGTAAGTACCATGC	FAM	9	26,2660	58°C	19417845-19418445
	ILSTS037	2	CTGAACTGAGATGACTTTGGC		9	26,2660	58°C	
BM2504	BM2504	1T	CAGCTTTCCATCCCCTTC	TET	9	30,9200	57°C	25450582-25451032
	BM2504	2	CTCCCATCCCAAACACAGAC		9	30,9200	59°C	
DIK3003	DIK3003	1F	ACTTTCAGTTTTGGGCTGAC	FAM	9	36,5420	55°C	31337454-31337854
	DIK3003	2	TGTCACTAGGTAATTTGGTG		9	36,5420	53°C	
BMS1267	BMS1267	3H	CCCAGAGTAAACTGTTGGTGA	HEX	9	38,7420	58°C	35555767-35555983
	BMS1267	2	TGTTGTCCTGGAAGGCTTTAG		9	38,7420	58°C	
BMS555	BMS555	F	GGAAAGAGTAGGTGATCCCTG	FAM	9	43,8180	60°C	40095010-40095184
	BMS555	2	ATTTAATTGTCATCCCAGGTGA		9	43,8180	55°C	
BM4627	UWCA09	1H	CCTTCTCTGAATTTTTGTTGAAAGC	HEX	9	48,0000	58°C	49571905-49572144
	UWCA09	2	GGACAGAAGTGAGTACTGAGA		9	48,0000	60°C	
UWCA09	BM4627	1H	AGGACAAGCTGGCTTCTGAG	HEX	9	52,0000	59°C	48829358-48829493
	BM4627	2	TGAAGCAACTGGGTATGCAC		9	52,0000	57°C	
BMS1290	BMS1290	T	TTGGCACTTACTACCTCATATGTT	TET	9	64,9350	58°C	66959030-66959630
	BMS1290	2	TTTTCTGGATGTTGAGCCTATT		9	64,9350	55°C	
BM7209	BM7209	H	TTTTCTGCTCATGCTTCAGTG	HEX	9	81,5690	56°C	81244399-81244596
	BM7209	2	GCAGGCTATAGTCCATGACATC		9	81,5690	60°C	
BM4208	BM4208	F	TCAGTACACTGGCCACCATG	FAM	9	90,6900	59°C	88747950-88748152
	BM4208	2	CACTGCATGCTTTTCCAAAC		9	90,6900	55°C	
INRA144	INRA144	T	TCGGTGTGGGAGGTGACTACAT	TET	9	90,9800	62°C	88924536-88924930
	INRA144	2	TGCTGGTGGGCTCCGTCACC		9	90,9810	66°C	
DIK096	DIK096	F	GCTGTAATGAGGCACCACAATA	FAM	9	94,8030	58°C	92495317-92495917
	DIK096	2	GCTTGCAGACTCCCTCTCTC		9	94,8030	61°C	

BMS2063	BMS2063	F	GGGGAGGAGCTTAAGTAGGAA	FAM	9	95,3800	60°C	93638183-93638442
	BMS2063	2	CATGAATGAGTACGTGTGTGC		9	95,3810	58°C	
URB028	URB028	T	GTATCAGTCTCTAAACT	TET	9	97,2850	57°C	94651950-94652384
	URB028	2	CATGTCAGGCATCAGTCCATAG		9	97,2850	60°C	
URB024	URB024	T	ATCGGACACCACCTAGCAAC	TET	9	98,2190	59°C	95627496-95627858
	URB024	2	CATGTGAGCATATTCTGAAGCA		9	98,2190	57°C	
BMS2295	BMS2295	1H	GCTCTGGTGACCCAGGTG	HEX	9	98,6460	61°C	96055876-96056127
	BMS2295	2	CTGGCAGGAGATGAGAGGAG		9	98,6460	61°C	
LMU0902	LMU0902	1T	GGGAAAAAGAAACCCAGACA	TET	9	99,0000	55°C	96096812-96097212
	LMU0902	2	GCCTGAAAACCTTGATACTGAGC		9	99,0000	58°C	
BM3215	BM3215	F	TGCATCAACTAAGCCCACTG		9	101,6470	58°C	96877699-96877977
	BM3215	2	TGAGCATTGCCTGAAGAGTG		9	101,6470	57°C	
DIK4548	DIK4548	1F	TGATGAGGGCCTCTGAGAAT	FAM	9	101,7000	57°C	97110406-97110906
	DIK4548	2	CTAGACGCCGAATTCTGACC		9	101,7000	59°C	
LMU0904	LMU0904	1H	AAGCATGGTGGCTTAGTGGT	HEX	9	102,0000	57°C	97549706-97550206
	LMU0904	2	AAAATGACAAAGGTAGGGCAAA		9	102,0000	55°C	
LMU0905	LMU0905	1H	CCAGGGAAGTCCAGTGAATG	HEX	9	102,5797	59°C	97999388-98000188
	LMU0905	2	TCTAGAGCAGGCAGGACACC		9	102,5797	61°C	
DIK4140	DIK4140	1F	ACCTGCCTGCAACGTAAAT	FAM	9	103,0460	55°C	98790051-98790751
	DIK4140	2	CACGACTGGTGAGACTGGTG		9	103,0460	61°C	
LMU0906	LMU0906	1T	TCTCCTGCAAGAACGTGAGA	TET	9	103,3955	57°C	100119291-100120091
	LMU0906	2	AGACTGTGGCAGCTTGTCT		9	103,3955	59°C	
LMU0901	LMU0901	F	CCAGCTGGTGAAGTCAAACA	FAM	9	103,4036	57°C	100150165-100150965
	LMU0901	2	TGACATCTCGACTCCCATTCT		9	103,4036	58°C	
LMU0908	LMU0908	1H	GGTCACATGCACACATCCTC	HEX	9	103,4718	59°C	100780614-100781414
	LMU0908	2	ATGCTTGCTTCCAAACATCC		9	103,4718	55°C	
BMS1943	BMS1943	H	ATCAGTCGTTCCAGAATGTC	HEX	9	103,7080	58°C	101308384-101308766
	BMS1943	2	TTGATATCCTCTCTGTCAAGCC		9	103,7080	58°C	
DIK2045	DIK2045	1F	CTTTCCACTCAGCAGCCTTT	FAM	9	106,9600	57°C	103273177-103273777
	DIK2045	2	GGCTCCAGTATTCTTTCTTGGA		9	106,9600	58°C	
BMS1967	BMS1967	H	GGGCAGATGTGAGTAATTTTCC	HEX	9	109,2780	58°C	91998-92091
	BMS1967	2	AACTGAGCTGTATGGTGGACG		9	109,2780	60°C	

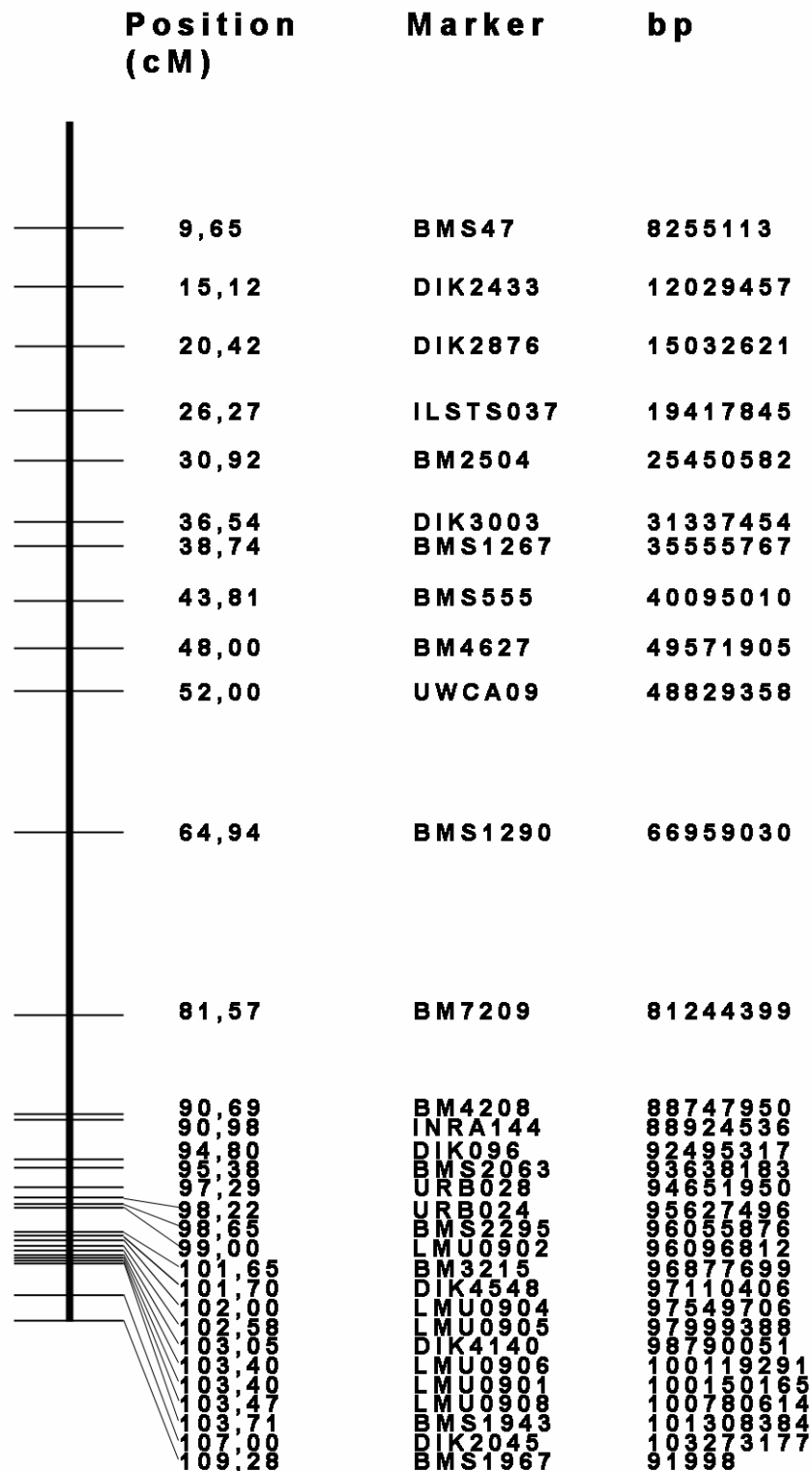


Abbildung 7: Graphische Darstellung der genetischen (cM) und physikalischen (bp) Position von 31 Mikrosatelliten auf BTA09, genotypisiert in 11 Fleckvieh GDD Familien

Tabelle 9: Für BTA20 typisierte und analysierte Mikrosatellitenmarker

Marker ID	PrimerID		Sequenz (5' - 3')	Label	Chr.	Position (cM)	Tm	bp
DIK2773	DIK2773	1H	TGCAAGCTGAAACACGAAAG	HEX	20	0,0000	55°C	1137642-1138211
	DIK2773	2	CTCTGGCCAGGTTCAAAAAG		20	0,0000	57°C	
BM3517	BM3517	T	GTGTGTTGGCATCTGGACTG	TET	20	2,6850	59°C	2124983-2125144
	BM3517	2	TGTCAAATCTATGCAGGATGG		20	2,6850	57°C	
BM1225	BM1225	F	TTTCTCAACAGAGGTGTCCAC	FAM	20	8,2380	58°C	6101472-6101740
	BM1225	2	ACCCCTATCACCATGCTCTG		20	8,2380	59°C	
DIK5273	DIK5273	1H	AGCAGCAGCAGTGTTCAGA	HEX	20	12,4490	57°C	8535030-8535779
	DIK5273	2	TGAGCTTCCATTGTGTTTGC		20	12,4490	55°C	
NRDIKM009	NRDIKM009	1H	CAGCTACAACCCACATGCAG	HEX	20	16,7800	59°C	
	NRDIKM009	2	AGTGAGTAAGTAGTGGACACG		20	16,7800	58°C	
NRDIKM017	NRDIKM017	1T	TTTGGACTGAATTATGGCAGA	TET	20	17,7800	54°C	66142811-66142831
	NRDIKM017	2	CTTTTGAATGCCACCCACAT		20	17,7800	55°C	
BMS1282	BMS1282	H	ACTCTTCCACAGTTGGCCTG	HEX	20	19,1440	59°C	11573118-11573290
	BMS1282	2	CCTCCTTCCCTCCAGAGCC		20	19,1440	61°C	
NRDIKM030	NRDIKM030	1H	CAAGTCCTTCCATGCTGTTGC	HEX	20	24,5030	60°C	14986058-14986078
	NRDIKM030	2	AGAGGTGCAACCTCAGCAGG		20	24,5030	61°C	
DIK2467	DIK2467	1F	TGGTTTGTGGAGCCAGAAA	FAM	20	26,2820	53°C	18221851-18222431
	DIK2467	2	GCCACAAACTGGAAGTCTCA		20	26,2820	57°C	
BMS1754	BMS1754	1H	TGTGCATTATTCTTTGTTCTTTGG	HEX	20	26,3820	56°C	18789179-18789416
	BMS1754	2	GGTTTCTGCTCCTGATCTCCT		20	26,3820	60°C	
NRDIKM033	NRDIKM033	1F	ATAGCCAGGATATGGAAGTGACC	FAM	20	28,5160	61°C	20629866-20629888
	NRDIKM033	2	CTTCTGGTTTTCTACTGGTAACC		20	28,5160	59°C	
NLBCM13	NLBCM13	1T	TTGGCTCCTTTGGAAGAAGA	TET	20	30,1100	55°C	21771247-21771267
	NLBCM13	2	CCCACTGAGAATCCGAAGAA		20	30,1100	57°C	
TGLA126	TGLA126	1F	CTAATTTAGAAATGAGAGAGGCTTCT	FAM	20	31,8660	58°C	23797436-23797554
	TGLA126	2	TTGGTCTCTATTCTCTGAATATTCC		20	31,8660	58°C	
BMS2461	BMS2461	1T	CTTCTGGATTTTCTGTTTGG	TET	20	33,3770	57°C	26586154-26586327
	BMS2461	2	AAGCTCCACATTTGCATGG		20	33,3770	55°C	
BMS1128	BMS1128	F	CCCTAAGAAAGACGTGTGTGTAC	FAM	20	37,4960	61°C	28328764-28328904
	BMS1128	2	GATAGGTTCTATGACTCCCTGAAA		20	37,4960	59°C	

BM713	BM713	1H	CGCTTGCCATTCCTCTCTTA	HEX	20	37,8120	57°C	29489030- 29489168
	BM713	2	CAAGGAGCCTGTGTGTCAGA		20	37,8120	59°C	
DIK2695	DIK2695	1T	GGGTTTCATGCCTTCACATCT	TET	20	43,0280	57°C	33515100- 33515498
	DIK2695	2	GGACGGCTACAGTCCATAGG		20	43,0280	61°C	
AGLA29	AGLA29	F	AGGAAGCCGAGTGAGATATGTAAGC	FAM	20	55,0800	63°C	41842995- 41843142
	AGLA29	2	TTACAGCCTGTGTGAATGTCCTCTA		20	55,0800	61°C	
BMS1120	BMS1120	1T	CCCATTCTTGAAGTGTGGATG	TET	20	58,7260	58°C	47272497- 47272686
	BMS1120	2	CCTATCAAACATAAACTACCACACG		20	58,7260	60°C	
BM5004	BM5004	2	TTGTGATGAGCACCTGAAGG		20	58,7260	57°C	65535312- 65535499
	BM5004	T	TCTGGAGTGAATGTTTCTGAGG	TET	20	71,8090	58°C	
DIK553	DIK553	1T	TTGCAGCTGAAACTCCAC	TET	20	82,9400	57°C	75087718- 75088042
	DIK553	2	GATGTGGCAAGGTGACAG		20	82,9400	59°C	

	Position (cM)	Marker	bp
	0,00	DIK2773	1137642
	2,69	BM3517	2124983
	8,24	BM1225	6101472
	12,45	DIK5273	8535030
	16,78	NRDIKM009	
	17,78	NRDIKM017	66142811
	19,14	BMS1282	11573118
	24,50	NRDIKM030	14986058
	26,28	DIK2467	18221851
	26,38	BMS1754	18789179
	28,52	NRDIKM033	20629866
	30,11	NLBCMK13	21771247
	31,87	TGLA126	23797436
	33,38	BMS2461	26586154
	37,50	BMS1128	28328764
	37,81	BM713	29489030
	43,03	DIK2695	33515100
	55,08	AGLA29	41842995
	58,73	BMS1120	47272497
	71,81	BM5004	65535312
	82,94	DIK553	75087718

Abbildung 8: Graphische Darstellung der genetischen (cM) und physikalischen (bp) Position von 21 Mikrosatelliten auf BTA20, genotypisiert in 6 Fleckvieh GDD Familien

3.2.1.2 Genotypisierung

Um möglichst zuverlässige Genotypen für die Haplotypenanalyse, Kartierung und Founder-Analyse zu erhalten, wurden alle in den Tabellen 1 bis 4 aufgeführten Tiere in zwei unabhängigen Vorgängen genotypisiert. Die Genotypisierung wurde mit den automatischen Sequenzern ABI Prism 310 Genetic Analyzer und ABI Prism 377 Genetic Analyzer, beide von PE Applied Biosystems, durchgeführt. Die Auswertung der Rohdaten erfolgte mit den Programmen GeneScan und GenoTyper (siehe 3.1.3).

3.2.2 Biometrische und statistische Methoden

3.2.2.1 Haplotypenanalyse

Für die Schätzung der LD Parameter in der DFV Population sowie für die Founder-Analyse sind möglichst gut abgeleitet Haplotypen notwendig. Um diese zu erhalten wurde eine rechenaufwändige Mehrpunktanalyse mit dem Programm SimWalk2 durchgeführt. Dieses Programm schätzt die am wahrscheinlichsten segregierten Haplotypen von Mutter und Vater für jedes Individuum aus dem entsprechenden Pedigree. Das Programm SimWalk2 berücksichtigt gleichzeitig komplexe Verwandtschaften, populationsspezifische Allelfrequenzen und Gendistanzen. Weiter nutzt es alle verfügbaren Informationen aus der Population und leitet die wahrscheinlichsten Haplotypen der Founder, sowie der Söhne aus den involvierten GDD-Familien sehr zuverlässig ab. Als Input-Datei dient eine Locus-Datei mit den Allelfrequenzen aller verwendeten Marker, eine Pedigree-Datei mit Abstammungen, Geschlecht und den Genotypen aller verwendeten Tiere und Eltern, weiter eine Markerkarten-Datei (Map-Datei), welche die Markerdistanzen in cM angibt. Diese Input-Dateien wurden mit Hilfe von Datenbankanwendungen in die erforderliche Form gebracht (vgl. 3.1.2). Für eine repräsentative Schätzung der Allelfrequenzen wurden nur maternal vererbte Allele aus den GDD-Familien berücksichtigt.

Da die Haplotypisierung eines großen komplexen Pedigrees rechnerisch sehr aufwändig ist, wurden Teilpedigrees mit allen Söhnen einer GDD-Familie und deren Vorfahren, einschließlich der Founder und deren direkten Nachkommen erstellt. Die Teilpedigrees wurden über ein Paradox Formular erstellt. Für BTA09 und BTA20 wurden kleinere GDD-Familien mit weniger als 40 Söhnen in einem gemeinsamen Teilpedigree zusammengelegt. Die maximale Anzahl der Tiere als Input-Datei lag bei 406 Tieren (88-406 Tiere pro Teilpedigree, durchschnittlich 221 Tiere). Eine solche Analyse auf BTA09 nahm mit 31 Markern etwa eine Woche in Anspruch (Intel Xeon Prozessor 3,6GHz, 4069MB).

Da jedes Teilpedigree auch immer einen gemeinsamen Teil mit dem Founder-Pedigree hat, konnten für jede GDD-Familie vergleichbare Haplotypen gewährleistet werden.

3.2.2.2 Schätzung der LD-Parameter in der DFV Population

Die meisten tierzüchterischen Studien, die auf Mikrosatelliten basieren, nutzen den multiallelischen D' -Wert als Messwert von LD nach Hedrick (1987). Zhao et al. (2005) zeigten, dass χ^2 (Yamazaki, 1977) die besten Schätzwerte für verwendbares LD zwischen multiallelischen Markern und QTL liefert. Um eine Vergleichbarkeit zwischen früheren Studien, die nur D' -Werte geschätzt haben (Ardlie et al., 2002; McRae et al., 2002; Flint-Garcia et al., 2003; Zhao et al., 2005) und solchen, die nur χ^2 -Werte anwendeten (Awad et al., 2009; Lipkin et al., 2009), zu gewährleisten wurden hier beide LD Parameter geschätzt. Nach Lipkin et al. (2009) wurden folgende Formeln verwendet:

$$D'^* = \frac{\sum \sum (pA_i)(pB_j) | D_{ij} / D_{ij}^{\text{Max}} |}{\sum \sum (pA_i)(pB_j)}$$

$$\chi^{2*} = \chi^2 / N(n-1) = \frac{\sum \sum (D_{ij}^2 / [(pA_i)(pB_j)(n-1)])}{\sum \sum (pA_i)(pB_j)}$$

Wo $D_{ij} = pA_i pB_j - pA_i pB_j$; pA_i und pB_j sind die Populationsfrequenzen der Allele i und j an dem Markerlokus A und B, beziehungsweise $i=1-n$, $j=1-m$; $pA_i pB_j$ ist die beobachtete Frequenz des Haplotyps, zusammengesetzt aus den Allelen A_i und B_j ; $D_{ij}^{\text{Max}} = \text{Min}[pA_i pB_j, (1-pA_i)(1-pB_j)]$ wenn $D_{ij} < 0$, und $\text{Min}[pA_i (1-pB_j), (1-pA_i) pB_j]$, wenn $D_{ij} > 0$; $\chi^2 = N \sum \sum (D_{ij}^2 / [(pA_i)(pB_j)]$; n und m sind die Anzahl der Allele der Marker A oder B, dem entsprechend haben sie entweder die niedrigere oder höhere Anzahl der Allele; N ist die Gesamtanzahl der Haplotypen.

Da die Söhne aus GDD-Familien väterliche Halbgeschwister sind, wurden für die Schätzung der D' - und χ^2 -Werte nur relativ unabhängige mütterliche Haplotypen verwendet, um so Effekte der Populationsstruktur auf die LD-Werte zu minimieren. Es wurden hierbei alle Haplotypen, die von gemeinsamen Müttern oder von gemeinsamen Muttervätern abstammen, ausgeschlossen. Von insgesamt 859 maternalen Haplotypen auf BTA01, 691 auf BTA05, 610 auf BTA09 und 300 auf BTA20 wurden 724, 477, 578 und 280 unabhängige Haplotypen für die LD-Schätzung benutzt.

3.2.2.3 Schätzung der IBD-Wahrscheinlichkeiten aus Multimarker-Haplotypen

Die IBD-Wahrscheinlichkeiten geschätzt anhand von Multimarker-Haplotypen stellen eine wichtige Voraussetzung für die hier durchgeführte Founder-Analyse dar. Hierfür wurde die von Meuwissen und Goddard (2001) beschriebene Methode eingesetzt. Basierend auf Multimarker-Haplotypen eines Chromosoms schätzt diese Methode die bedingten Wahrscheinlichkeiten, dass zwei Gameten an einer bestimmten Stelle des Chromosoms herkunftsgleich (IBD) sind. Meuwissen und Goddard (2001) stellten ein Fortran-Programm zur Schätzung der IBD-Wahrscheinlichkeiten zwischen zwei Haplotypen an einer gewählten Position (A), (I) gegeben beobachtete Identität der Marker Allele, vor. Dieses Programm-Modul stellt einen wichtigen Kern für die Berechnung der IBD-Wahrscheinlichkeiten dar, ist aber für eine praktische Umsetzung nicht ausreichend. Im Folgenden werde Arbeitsschritte dargestellt, die in dieser Arbeit Anwendung fanden. Die IBD-Wahrscheinlichkeiten zwischen zwei Gameten an einer Chromosomenposition (A), gegeben die Haplotypen (M) beider Gameten des gleichen Chromosoms $P(IBD | M)$, wird mittels der folgenden Formel nach Meuwissen und Goddard (2001) berechnet:

$$\text{Formel 1: } P(IBD | M) = \frac{P(A = nonIBD | S)}{P(A = IBD | S) + P(A = nonIBD | S)}$$

Wobei $P(A = nonIBD | S)$ die bedingte Wahrscheinlichkeit darstellt, dass beide Gameten nicht IBD an der Position A sind, gegeben die Markeridentität (S) ist entlang beider Gameten, $P(A = IBD | S)$ stellt die bedingte Wahrscheinlichkeit dar, dass beide Gameten IBD an der Position A sind, gegeben die Markeridentität (S) entlang beider Gameten.

Dieses Programm-Modul aus Meuwissen und Goddard (2001) nimmt den Vektor S als Eingangsdatei und errechnet $P(A = nonIBD | S)$ oder $P(A = IBD | S)$, abhängig davon, ob auf Position A mit Vektor S eine 0 ($A = nonIBD$) oder 1 ($A = IBD$) vorgegeben ist.

Das für diese Arbeit verwendete Modul wurde in C-Sprache implementiert, welches auch für reale Daten mit teils fehlenden Genotypen und verschiedenen erwarteten Homozygotiegraden an einzelnen Markern geeignet ist. Weitere wichtige Input-Daten sind die Effektive Populationsgröße (N_e) und die Anzahl der Generationen bis zur Basis Population (T). Diese beiden Parameter stellen

den essentiellen Teil der Funktion $f(c)$, die IBD-Wahrscheinlichkeiten einer Chromosomenregion Größe c Morgan berechnet. Die Funktion $f(c)$ ist das Kernelement bei der Berechnung von $P(A = nonIBD | S)$ oder $P(A = IBD | S)$ in Formel 1.

$$\text{Formel 2: } f(c) = \frac{\exp[-2c]}{2Ne} \times \frac{1 - \exp\left[-T\left(2c + \frac{1}{2Ne}\right)\right]}{1 - \exp\left[-\left(2c + \frac{1}{2Ne}\right)\right]}$$

3.2.2.4 Schätzung von Intervall-IBD-Wahrscheinlichkeiten in einem komplexen Pedigree

Meuwissen und Goddard (2001) bezeichnen mit $f_{IS}(c)$ die Wahrscheinlichkeit, dass zwei Gameten innerhalb eines Pedigrees in einer Chromosomenregion Größe c Morgan IBD sind. Diese Intervall-IBD-Wahrscheinlichkeiten werden bei Abschnitt 3.2.2.5 zur kombinierten Schätzung von IBD-Wahrscheinlichkeiten aus Multimarker-Haplotypen und Abstammungsdaten eingesetzt. In diesem Abschnitt betrachten wir zuerst eine Schätzung ohne bekannte Markerinformationen.

Es gibt verschiedene Algorithmen zur Berechnung von $f_{IS}(c)$ (Guo, 1997; Schäffer, 1999), wobei mit dem Algorithmus von Schäffer (1999) genauere Werte auch für sehr komplexe Pedigrees errechnet werden können. Für diese Arbeit wurde der sogenannte epistatische Inzuchtkoeffizienten (F_{ij}^c) nach Flury et al. (2006) genutzt, um $f_{IS}(c)$ in einem komplexen Pedigree zu berechnen. Im Weiteren wird gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeiten der Intervallautozygotie (PIA , Probability of Intervall Autizygotie), errechnet nach Schäffer (1999), dem epistatischen Inzuchtkoeffizienten nach Flury et al. (2006) entspricht und wie die PIA zur Schätzung von Intervall-IBD-Wahrscheinlichkeiten zwischen Gameten in einem komplexen Pedigree einzusetzen ist.

Die Berechnung von $f_{IS}(c)$ zwischen zwei Gameten eines Individuums und zwischen zwei Gameten zwei verschiedener Individuen wird an einem Beispiel verdeutlicht. In Abbildung 9 wird ein Pedigree dargestellt, dessen wesentliche Teile auch von Guo (1997) und Schäffer (1999) verwendet wurden. Da die Algorithmen zur Konstruktion einer Numerator Relationship Matrix (NRM) (Flury et al., 2006) die Individuen gekennzeichnet als fortlaufende Nummer verlangen,

wurden hier alle Individuen anstatt mit Buchstaben (A bis P) (Schäffer, 1999) mit Zahlen (1 bis 15) gekennzeichnet. Die Individuen 16 bis 20 wurden noch hinzugefügt, dies beeinflusst die vergleichenden Ergebnisse jedoch auf keine Weise. Für das Pedigree in Abbildung 9 und einem Segment von 0.1 Morgan wird nach Flury et al (2006) für beide Gameten des Individuums 15 eine epistatische Inzuchtkoeffizienten von $F_{15,15}^{0.1} = 0.055363$ berechnet. Identische Werte liefert auch die *PIA* nach Schäffer (1999), hier wird jedoch ein Beispiel unter Anwendung der Rekombinationsfrequenz und nicht der Distanz gezeigt. Angenommen Tier 6 ist der Founder und die Tiere 15, 18, 19 und 20 sind Probanden, dann wird eine Anhäufung von Founder Gameten in der Probandengeneration über die Berechnung der IBD-Wahrscheinlichkeit zwischen Probanden und Founder Gameten möglich. Da der Vater von Tier 18 nicht mit Founder Tier 6 verwandt ist, wird die IBD-Wahrscheinlichkeit zwischen paternaler Gamete von Tier 18 und beiden Founder Gameten nur anhand der Markerinformationen (Formel 1) berechenbar. Gleiches gilt für die maternale Gamete von Tier 20, beide Gameten der restlichen Probanden könnten von Tier 6 abstammen und deren IBD-Wahrscheinlichkeiten werden unter Berücksichtigung von Marker- und Pedigreeinformationen berechnet. Die Berechnung der IBD-Wahrscheinlichkeit zwischen zwei Gameten eines Individuums unter Berücksichtigung der Pedigreeinformationen ist unter Einbeziehung des epistatischen Inzuchtkoeffizienten aus Wright's (1922) Beschreibung des Inzuchtkoeffizienten abzuleiten: $F_{15,15}^{0.1} = 0.055363 = 0.5e^{-2 \times 0.1} R_{13,14}^{0.1} = 0.5e^{-2 \times 0.1} 0.135241$.

Wobei $R_{13,14}^{0.1}$ der epistatische Verwandtschaftskoeffizient der Eltern des Tieres 15 ist. Nach dieser Methode lassen sich auch mögliche epistatische Inzuchtkoeffizienten zweier Gameten aus zwei verschiedenen Individuen berechnen. Um dies zu verdeutlichen wird ein fiktives Individuum in dem existierenden Pedigree aus entsprechender Gametenabstammung eingebaut. In Abbildung 10 wird, um den epistatischen Inzuchtkoeffizienten zwischen paternaler Gamete von Founder Tier 6 und maternaler Gamete von Tier 18 zu berechnen, ein fiktives Individuum, hier 21, mit dem Vater 1 und der Mutter 14 konstruiert. Tier 21 trägt die paternale Gamete von Founder Tier 6 und die

maternale Gamete von Tier 18. Der epistatische Inzuchtkoeffizient von Individuum 21 für ein Segment von 0.1 Morgan beträgt $F_{21,21}^{0.1} = 0.075816$. Auch hier gilt $F_{21}^{0.1} = 0.5 e^{-2 \times 0.1} R_{1,13}^{0.1}$, so dass man den epistatischen Inzuchtkoeffizienten zwischen zwei beliebigen Gameten anhand des epistatischen Verwandtschaftskoeffizienten entsprechender Individuen eines Pedigrees berechnen kann. Der in dieser Arbeit berechnete epistatische Inzuchtkoeffizient ist identisch mit den Wahrscheinlichkeiten der Intervallautozygotie (*PIA*) nach Schäffer (1999) errechnet. Da die *PIA* zwischen zwei Gameten dem Intervall-IBD in einem komplexen Pedigree entspricht, wird in dieser Arbeit ein neuer effizienter Algorithmus zur Berechnung von Intervall-IBD-Wahrscheinlichkeiten zwischen allen Gameten in einem komplexen Pedigree präsentiert.

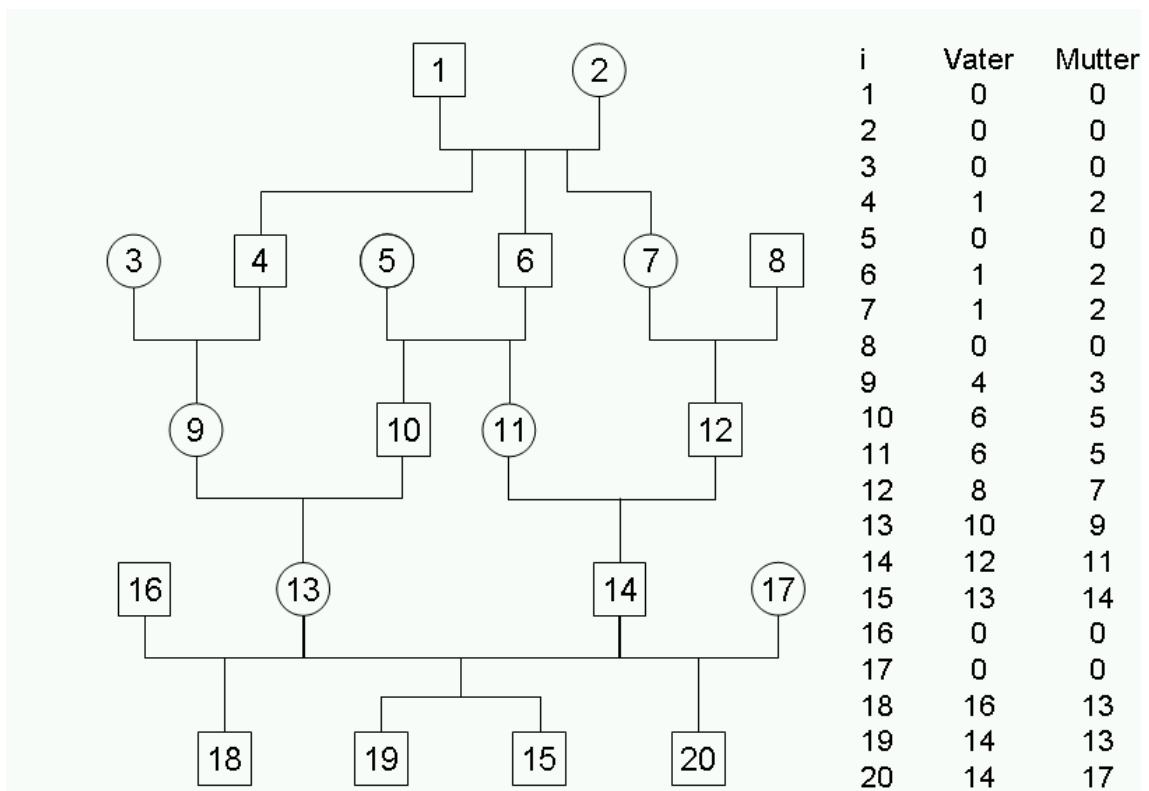


Abbildung 9: Pedigree genutzt in Guo (1997) und Schäffer (1999), modifiziert. Kreise stellen weibliche Tiere, Vierecke männliche Tiere dar

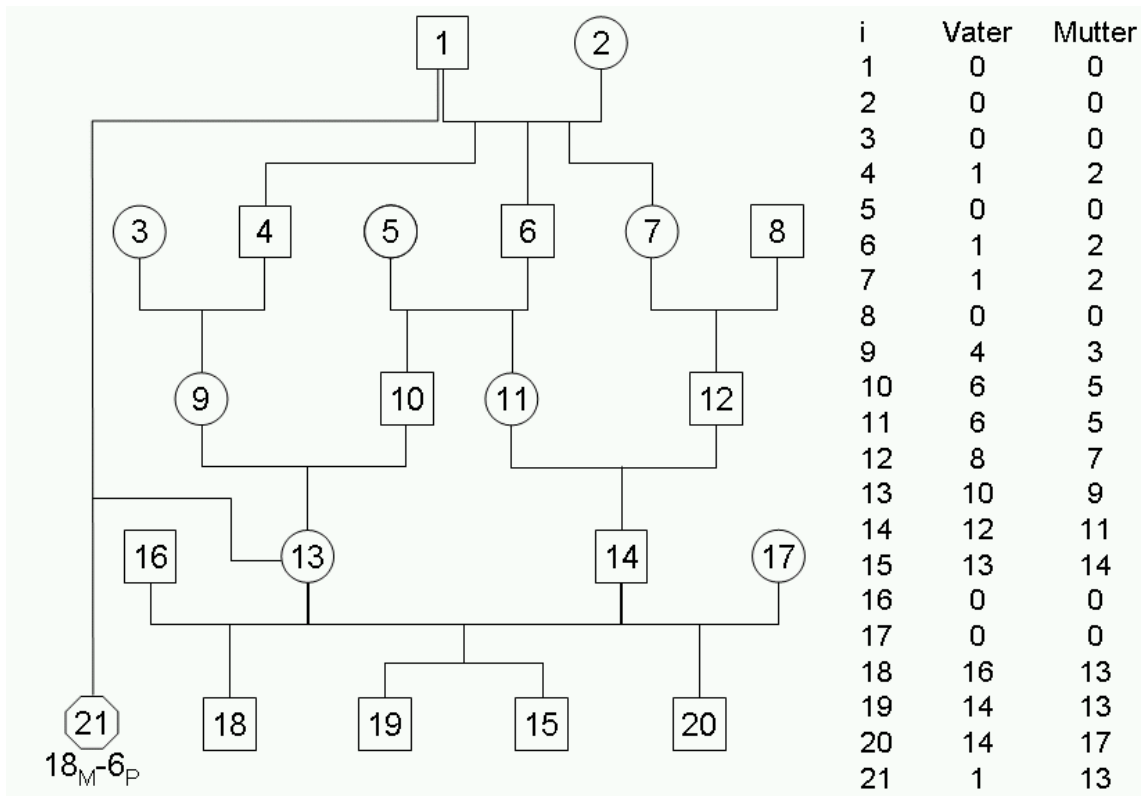


Abbildung 10: Fiktiv erstelltes Pedigree. Kreise stellen weibliche Tiere dar, Vierecke männliche Tiere

3.2.2.5 Schätzung von IBD-Wahrscheinlichkeiten aus Multimarker-Haplotypen und Abstammungsdaten

Mit Formel 1 aus Abschnitt 3.2.2.3 werden IBD-Wahrscheinlichkeiten zwischen zwei unverwandten Gameten berechnet, sind zwei Gameten verwandt, werden die IBD-Wahrscheinlichkeiten mit einer weiteren Formel aus Meuwissen und Goddard (2001) berechnet:

Formel 3:

$$P_{IT}(IBD | M, P) = P_{IS}(IBD | M, P) + [1 - P_{IS}(IBD | M, P)]P(IBD | M)$$

Wobei $P_{IT}(IBD | M, P)$ die gesamte IBD-Wahrscheinlichkeit von Locus A ist, gegeben Gametenhaplotypen (M) und einige Ahnengenerationen mit bekannter Abstammung (P), $P_{IS}(IBD | M, P)$ ist die IBD-Wahrscheinlichkeit durch gemeinsame Vorfahren, gegeben M und P , $P(IBD | M)$ ist bei Formel 1 beschrieben. Die Wahrscheinlichkeit $P_{IS}(IBD | M, P)$ kann nach Formel 1 berechnet werden, jedoch wird $f(c)$ durch $f_{IS}(c)$ ersetzt. Wobei $f_{IS}(c)$ die Intervall-IBD-Wahrscheinlichkeiten darstellt, d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass zwei

Gameten innerhalb eines Pedigree für eine Chromosomenregion in der Größe c Morgan IBD sind, ohne bekannte Markerinformationen (s. Abschnitt 3.2.2.4). In der weiteren Berechnung wird als erstes $P(A = nonIBD | S, P)$, die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass beide Gameten nicht IBD an der Position A sind, gegeben S (Markeridentität entlang beider Gameten) und P, berechnet. Weiter wird $P(A = IBD | S, P)$ die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass beide Gameten IBD an der Position A sind, S und P, berechnet.

Daraus wird folgendes berechnet:

$$P_{IS}(IBD | M, P) = \frac{P(A = nonIBD | S, P)}{P(A = IBD | S, P) + P(A = nonIBD | S, P)}$$

Dieses wird dann im Weiteren in Formel 3 zur Schätzung der gesamten IBD-Wahrscheinlichkeiten $P_{IT}(IBD | M, P)$ einbezogen.

3.2.2.6 Gründer Analyse (Founder-Signatur-Analyse)

In dieser Arbeit wurden vier ausgesuchte Chromosomen (siehe 3.2.1.1) getrennt voneinander analysiert. Für jedes Chromosom wurden verschiedene GDD-Familien in ein komplexes Pedigree gebracht (siehe 3.1.1.2), genotypisiert (siehe 3.2.1.2) und haplotypisiert (siehe 3.2.2.1). Alle Söhne der GDD-Familien wurden als Probanden betrachtet, da deren väterliche Gameten nicht unabhängig sind, wurden für die Founder-Signatur-Analyse nur mütterliche Gameten berücksichtigt. Die Bullenmütter wurden aus einer breiten Population gewählt und da diese maßgeblich die genetische Zusammensetzung der nächsten Generation beeinflussen sollen, repräsentieren diese mütterlichen Gameten die genetische Struktur in der genetisch aktiven Fleckviehpopulation. Für jeden maternalen Gamet der Probanden wurden die gesamten IBD-Wahrscheinlichkeiten, sowohl in Bezug zu den paternalen als auch maternalen Gameten, der beiden Founder berechnet. $P_{IT}(IBD | M, P)$ wurde für jedes Markerintervall entlang jedes Chromosoms berechnet, dabei wurde über die mittlere Position (Position A) zwischen zwei Markern die IBD-Schätzung gemacht. So wurde auf BTA01 mit 28 Markern die IBD-Wahrscheinlichkeit berechnet, was bedeutet auf 27 Punkten in der Mitte der Markerintervalle, für 4 Haplotypen bei 759 Tieren, woraus sich 81.972 IBD-Wahrscheinlichkeiten errechnen. Auf BTA05 wurden mit 26 Markern, auf 25 Punkten, bei 619 Tieren,

also 61.900 IBD-Wahrscheinlichkeiten berechnet. Auf BTA09 waren es 30 Punkte (31 Marker) auf den Markerintervallen, bei 610 Tieren, also 73.200 IBD-Wahrscheinlichkeiten. Auf BTA20 waren es 20 Punkte (21 Marker) auf den Markerintervallen, bei 300 Tieren, also 24.000 IBD- Wahrscheinlichkeiten. Es wurden vier IBD-Wahrscheinlichkeiten wie folgt errechnet:

- Proband-maternal mit HAXL-paternal (DFV)
- Proband-maternal mit HAXL-maternal (DFV)
- Proband-maternal mit REDAD-paternal (RH)
- Proband-maternal mit REDAD-maternal (CH-FV).

Eine hohe IBD-Wahrscheinlichkeit von >0.9 zwischen Probanden Gameten und Founder Gameten wird nur dann erzielt, wenn beide Gameten mehrere identische benachbarte Allele aufweisen und laut Pedigree voneinander abstammen. Nur in seltenen Fällen, in denen zwei Gameten identische Allele über einen langen chromosomalen Abschnitt aufweisen, aber laut Pedigree nicht voneinander abstammen können, wird eine solch hohe IBD-Wahrscheinlichkeit erreicht. In solchen seltenen Fällen besteht die Möglichkeit, dass beide Gameten herkunftsidetisch in einem unbekanntem, aber nahen Teil des Pedigrees sind oder aber, dass ein Abstammungsfehler vorliegt.

In dieser Arbeit wurden für jede der 4 Gameten-Kombinationen und jedes Markerintervall die IBD-Wahrscheinlichkeiten, die höher als der Schwellenwert 0,7 waren, aufsummiert und geben so einen kumulativen Hinweis über mögliche Anhäufungen oder das Fehlen einer Founder Gamete in der genetisch aktive DFV Population. Die kumulativen IBD-Wahrscheinlichkeiten wurden dann ähnlich wie bei einer QTL-Kartierung in Form einer Kurve dargestellt. Um die Ergebnisse der Founder-Signatur-Analyse zu verdeutlichen wurden die wahrscheinlichsten der Founder Gametenabschnitte in den Abbildungen 16 bis 19 im Ergebnisteil dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Genotypisierung

Die für dieses Projekt verwendeten Genotypen wurden in zwei unabhängigen Typisierungen abgesichert und sind somit von sehr hoher Qualität. Für BTA01 wurden 9 GDD-Familien mit insgesamt 759 Söhnen genotypisiert. Zusätzlich wurden auf allen verwendeten Chromosomen die 59 Bindeglieder zwischen den GDD-Familien und den Foundern, die Founder selbst und die Eltern von REDAD genotypisiert. Für BTA05 wurden 9 GDD-Familien mit 619 Söhnen genotypisiert, für BTA09 11 GDD-Familien mit 610 Söhnen und für BTA20 6 GDD-Familien mit 300 Söhnen. Zählt man jeweils die 59 Bindeglieder und Founder-Generation hinzu, erhält man 2288 genotypisierte Tier-Chromosomen Kombinationen, die für diese Arbeit genutzt wurden. Wie aus Tabelle 1 bis 4 ersichtlich, wurden einige Familien für die Genotypisierung auf einem oder mehreren Chromosomen verwendet.

Einige der Genotypen stammen aus vorangegangenen Projekten aus dem Lehrstuhl für Tierzucht und Allgemeine Landwirtschaftslehre der LMU München, so z.B. für BTA05 aus der Arbeit von Awad et al. (2009) und für BTA09 aus der Arbeit von Gomeringer (2007). Es wurden früher erzielte Genotypisierungsergebnisse zusammengeführt und reanalysiert.

4.2 Genetische Markerkarte

Die jeweilige genetische Markerkarte wurde für jedes Chromosom mittels des Programms CriMap in einem komplexen Pedigree überprüft. Eine zusätzliche Plausibilitätskontrolle wurde über den Vergleich mit der jeweiligen physikalischen Markerkarte geschaffen. Die physikalischen Markerkarten wurden anhand der DNA-Sequenz erstellt. In Bereichen, in denen die Markieranordnung nach Vergleich der Markerkarten widersprüchlich war, wurden mit CriMap alternative Markieranordnungen getestet. Durch den Einsatz der Option Build des Programms CriMap wurden Markerdistanzen und die Markieranordnung neu geschätzt. Die entdeckten Widersprüche konnten auf Fehler in der physikalischen Markerkarte zurückgeführt werden. Diese

entstehen zumeist, wenn Chromosomen nicht durchgehend sequenziert wurden.

Die Abbildungen 5 bis 8 und Tabellen 6 bis 9 zeigen die hier geschätzten und für dieses Projekt verwendeten Markerkarten, welche die wahrscheinlichsten Ergebnisse erbringen.

4.3 Linkage-Disequilibrium-Kartierung

In dieser Arbeit wurde sowohl der multiallelische D' -Wert als Messwert von LD nach Hedrick (1987), als auch über χ^2' (Yamazaki, 1977) geschätzt, um eine Vergleichbarkeit dieser beiden Messwerte zu gewährleisten. Es wurden die wahrscheinlichsten Haplotypen (siehe 3.2.2.1) und die Formeln nach Lipkin et al. (2009) verwendet (siehe 3.2.2.2). Um Effekte der Populationsstruktur zu minimieren, wurden nur relativ unabhängige maternale Haplotypen für die Schätzung der D' - und χ^2' -Werte verwendet. Die Analyse der einzelnen Chromosomen wurde über ein eigenes Fortran Programm durchgeführt, dabei wurden die beobachteten Haplotypenhäufigkeiten für jedes Markerpaar ausgezählt und über die oben erwähnte Formel nach Lipkin et al. (2009) mit den erwarteten Häufigkeiten verglichen. Um eine Verzerrung der beobachteten Haplotypenhäufigkeiten zu vermeiden, wurden Haplotypen von gemeinsamen Müttern oder Muttervätern ausgeschlossen. Für die LD-Schätzung wurden auf BTA01 724, auf BTA05 477, auf BTA09 578 und auf BTA20 280 unabhängige Haplotypen benutzt.

Tabelle 10: Durchschnittswerte von LD, geschätzt als D' und χ^2' für Markerpaare, jeweils in 5cM Abschnitte eingeteilt (0-50cM). D bedeutet Distanz zwischen den Markern eines Markerpaares

cM	D'	χ^2'	D'	χ^2'	D'	χ^2'	D'	χ^2'
	BTA01	BTA01	BTA05	BTA05	BTA09	BTA09	BTA20	BTA20
D<5	0,284	0,063	0,353	0,107	0,400	0,082	0,335	0,091
5<D<10	0,228	0,043	0,247	0,062	0,303	0,052	0,245	0,061
10<D<15	0,182	0,022	0,230	0,049	0,225	0,043	0,228	0,051
15<D<20	0,165	0,024	0,192	0,043	0,208	0,030	0,213	0,057
20<D<25	0,181	0,023	0,187	0,042	0,154	0,022	0,212	0,047
25<D<30	0,146	0,019	0,180	0,040	0,174	0,022	0,208	0,051
30<D<35	0,137	0,029	0,192	0,035	0,256	0,017	0,203	0,048
35<D<40	0,164	0,033	0,183	0,045	0,152	0,017	0,201	0,051
40<D<45	0,156	0,020	0,199	0,035	0,164	0,025	0,259	0,035
45<D<50	0,180	0,053	0,208	0,046	0,181	0,016	0,261	0,048
D>50	0,236	0,033	0,171	0,030	0,198	0,017	0,205	0,047

4.3.1 BTA01

Abbildung 11 zeigt die Verteilung von LD zwischen allen Markerpaaren des Chromosoms 1 entsprechend der LD Statistik D' und χ^2' . Diese 378 Markerpaare, jeweils repräsentiert durch einen Punkt (D') und ein Dreieck (χ^2'), wurden in der Tabelle 10 als Durchschnittswerte von LD pro Markerpaar angegeben, sortiert in 5cM Abschnitten, von 0cM bis 50cM und für Distanzen über 50cM (Tabelle 10). Bei <5cM Distanz ist D' durchschnittlich 0,284 und der χ^2' -Wert dementsprechend 0,063. Bei >50cM Distanz sind die

Durchschnittswerte für D' und χ^2' 0,236 beziehungsweise 0,033. Bis zu Distanzen <25cM fallen die D' und χ^2' -Werte (0,146 beziehungsweise 0,019) sehr stark ab, danach entsteht für größere Distanzen jeweils ein Plateau bei Werten um 0,14 beziehungsweise 0,03.

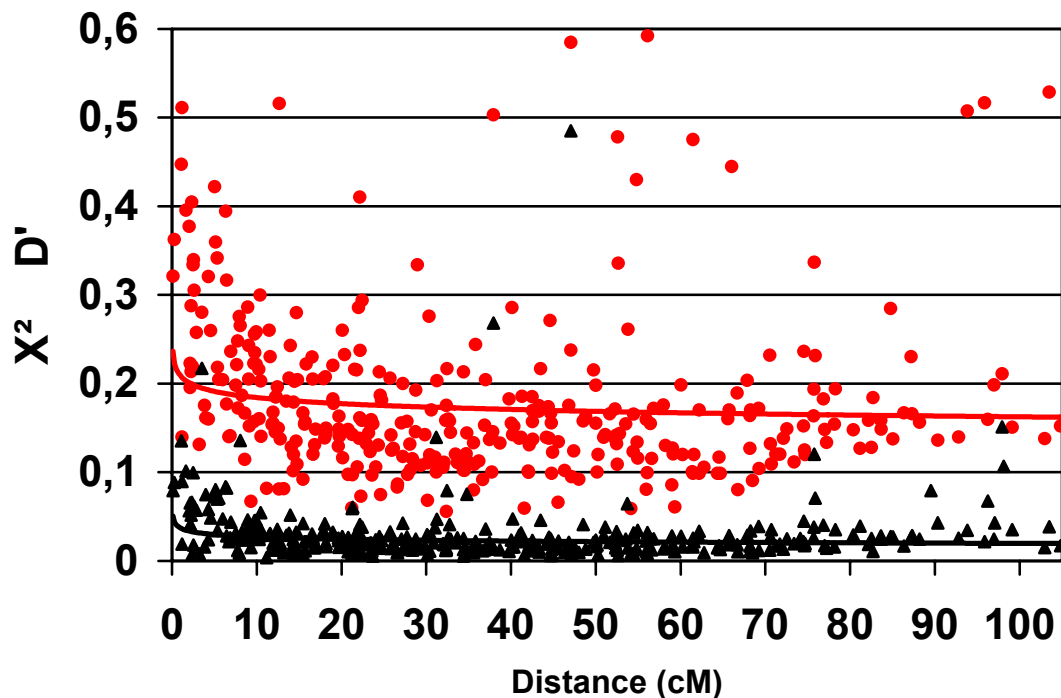


Abbildung 11: Graphische Darstellung der Verteilung von D' (rote Punkte) und χ^2' (schwarze Dreiecke) zwischen den Markerpaaren auf BTA01 als eine Funktion von genetischer Distanz in centiMorgan (cM) angegeben. Die Kurven korrespondieren mit der Tendenz der D' und χ^2' Werte

4.3.2 BTA05

Abbildung 12 zeigt die Verteilung von LD zwischen den Mikrosatellitenmarkern des Rinderchromosoms 5, die entsprechenden Durchschnittswerte von LD pro Markerpaar eingeteilt in Distanzklassen sind in Tabelle 10 angegeben. Bei <5cM Distanz ist D' durchschnittlich 0,353 und der χ^2' -Wert dementsprechend 0,107. Bei >50cM Distanz sind die Durchschnittswerte für D' und χ^2' 0,171 beziehungsweise 0,030. Bis zu Distanzen <25cM fallen die D' und χ^2' -Werte (0,180 beziehungsweise 0,040) sehr stark ab, danach entsteht für größere Distanzen jeweils ein Plateau bei Werten um 0,18 beziehungsweise 0,04.

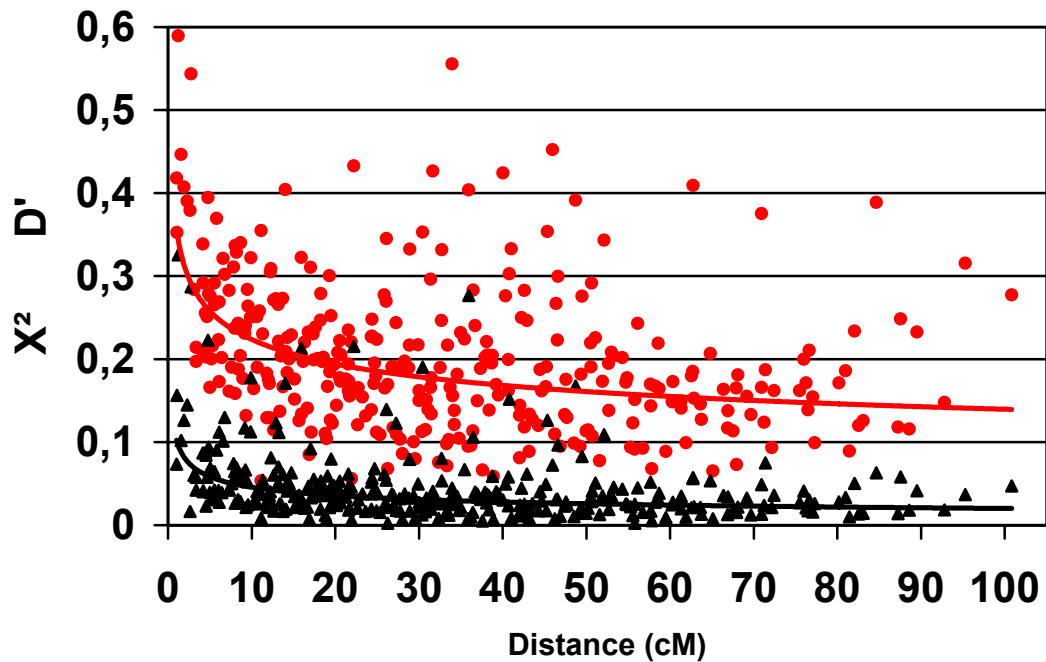


Abbildung 12: Graphische Darstellung der Verteilung von D' (rote Punkte) und χ^2 (schwarze Dreiecke) zwischen den Markerpaaren auf BTA05 als eine Funktion von genetischer Distanz in centiMorgan (cM) angegeben. Die Kurven korrespondieren mit der Tendenz der D' und χ^2 Werte

4.3.3 BTA09

Abbildung 13 zeigt die Verteilung von LD zwischen den Mikrosatellitenmarkern des Rinderchromosoms 9 entsprechend der LD Statistik D' und χ^2 . Diese 465 Markerpaare wurden in Tabelle 10 als Durchschnittswerte von LD pro Markerpaar angegeben, sortiert in 5cM Abschnitte, von 0cM bis 50cM und für Distanzen über 50cM. Bei <5cM Distanz ist D' durchschnittlich 0,400 und der χ^2 -Wert dementsprechend 0,082. Bei >50cM Distanz sind die Durchschnittswerte für D' und χ^2 0,198 beziehungsweise 0,017. Bis zu Distanzen <20cM fallen die D' und χ^2 -Werte (0,154 beziehungsweise 0,022) sehr stark ab, danach entsteht für größere Distanzen jeweils ein Plateau bei Werten um 0,16 beziehungsweise 0,02.

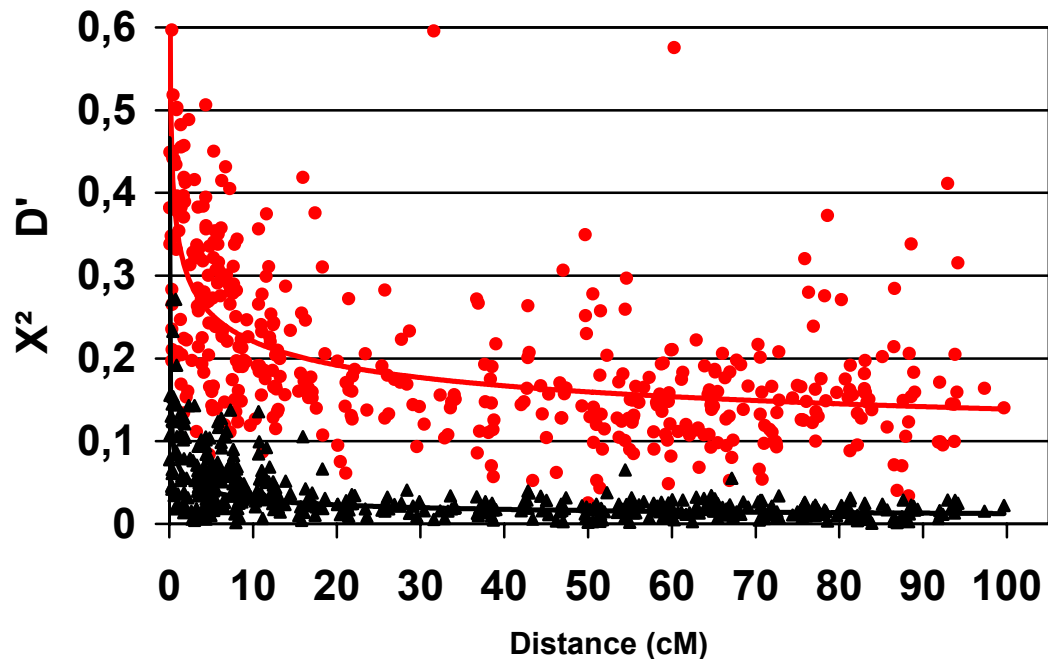


Abbildung 13: Graphische Darstellung der Verteilung von D' (rote Punkte) und χ^2 (schwarze Dreiecke) zwischen den Markerpaaren auf BTA09 als eine Funktion von genetischer Distanz in centiMorgan (cM) angegeben. Die Kurven korrespondieren mit der Tendenz der D' und χ^2 Werte

4.3.4 BTA20

Abbildung 14 zeigt die Verteilung von LD zwischen den Mikrosatellitenmarkern des Rinderchromosoms 20 entsprechend der LD Statistik D' und χ^2 . Die Durchschnittswerte von LD sind pro Markerpaar angegeben, sortiert in 5cM Abschnitten, von 0cM bis 50cM und für Distanzen über 50cM (Tabelle 10). Bei <5cM Distanz ist D' durchschnittlich 0,335 und der χ^2 -Wert dementsprechend 0,091. Bei >50cM Distanz sind die Durchschnittswerte für D' und χ^2 0,205 beziehungsweise 0,047. Bis zu Distanzen <30cM fallen die D' und χ^2 -Werte (0,203 beziehungsweise 0,048) sehr stark ab, danach entsteht für größere Distanzen jeweils ein Plateau bei Werten um 0,20 beziehungsweise 0,03.

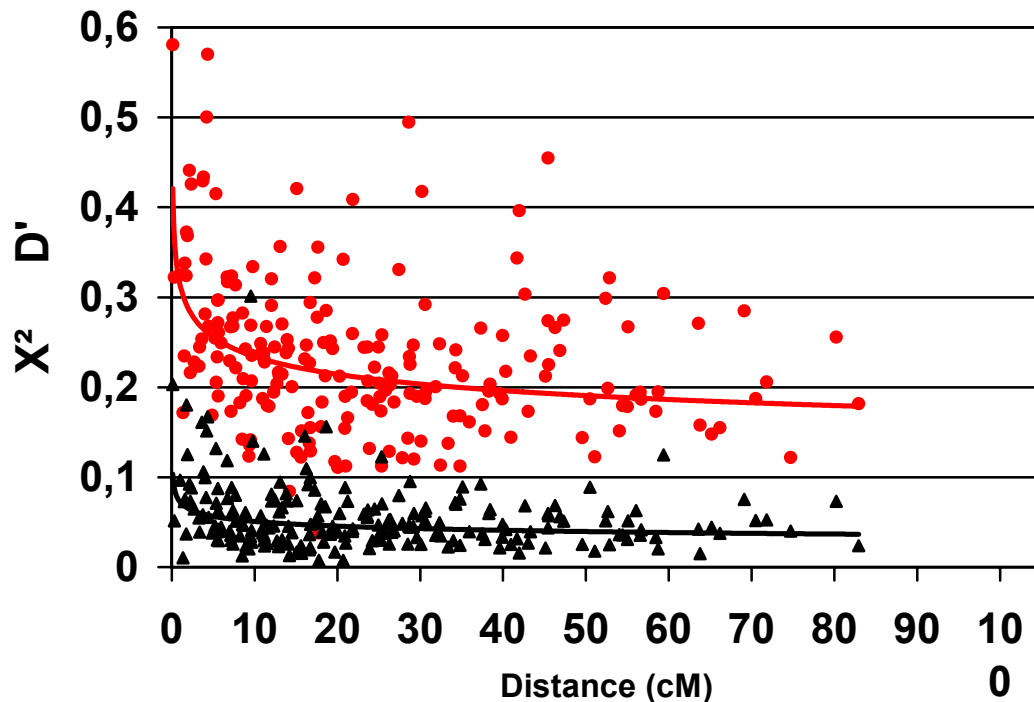


Abbildung 14: Graphische Darstellung der Verteilung von D' (rote Punkte) und χ^2 (schwarze Dreiecke) zwischen den Markerpaaren auf BTA20 als eine Funktion von genetischer Distanz in cM angegeben. Die Kurven korrespondieren mit der Tendenz der D' und χ^2 Werte

4.4 Founder-Signatur-Analyse

Für diese Analyse wurden die vier ausgesuchten Founder-Chromosomen getrennt voneinander analysiert:

- Paternales Chromosom von HAXL. Dieses Chromosom stammt aus der DFV Population, kann jedoch entweder maternaler oder paternaler Abstammung sein, da die Eltern von HAXL nicht genotypisiert sind. Entsprechende Proben sind nicht verfügbar, aus diesem Grund wurde ein Chromosom paternal benannt. In den Abbildungen 15, 20, 21 und 22 HAXL-Pat bezeichnet.
- Maternales Chromosom von HAXL. Dieses Chromosom stammt ebenfalls aus der DFV Population und wurde hier mit HAXL-Mat bezeichnet.
- Paternales REDAD Chromosom. Der Vater von REDAD war ein reiner RH Bulle und wurde in dieser Studie genotypisiert. In den Abbildungen

15, 20, 21 und 22 wurde es als REDAD-Pat bezeichnet und stellt das reine RH Chromosom dar.

- Maternales REDAD Chromosom. Die Mutter von REDAD war eine Schweizer Simmental Kuh (CH-FV). Das Chromosom wurde als REDAD-Mat bezeichnet und wird als das CH-FV Chromosom abgeleitet.

Für jedes Markerintervall, und zwar für den zentralen Punkt zwischen zwei genotypisierten Markern, wurde die IBD-Wahrscheinlichkeit zwischen dem maternalen Probanden- und den vier oben beschriebenen Founder-Haplotypen berechnet. Wie im Abschnitt Material und Methoden ausführlich beschrieben, wurden bei der Schätzung der IBD-Wahrscheinlichkeiten die Multimarkerhaplotypen entlang jedes Chromosoms von Proband und Founder berücksichtigt.

Anhand der IBD-Wahrscheinlichkeiten wurden die Frequenzen der Founder-Haplotypen in der Probandengeneration für jedes Markerintervall geschätzt. Hierbei wurden nur Multimarkerhaplotypen, die eine IBD-Wahrscheinlichkeit von >75% für mehr als 4 Nachbarmarker mit den Founder-Haplotypen zeigen berücksichtigt. Die Frequenzen der Founder-Haplotypen entsprechen der Summe der IBD-Wahrscheinlichkeiten für das jeweilige Markerintervall. Entsprechend ergeben sich für BTA01 81.972 IBD-Wahrscheinlichkeiten, für BTA05 61.900, für BTA09 73.200 und für BTA20 24.000 IBD-Wahrscheinlichkeiten. Die Anzahl der IBD-Wahrscheinlichkeiten errechnet sich aus der Anzahl der Markerintervalle pro Chromosom mal die Anzahl der Tiere und dies für jeweils vier Founder-Haplotypen. Um die Haplotypisierung des komplexen Pedigrees zu vereinfachen, wurden Teilpedigrees mit allen Söhnen einer GDD-Familie und deren Vorfahren, einschließlich der Founder und deren direkten Nachkommen erstellt, dabei lag die maximale Anzahl der Tiere bei 406 Tieren. Durch die Analyse von Teilpedigrees konnten zuverlässige Haplotypen, sowohl für die Probanden als auch für die Founder gewonnen werden.

Die Abbildungen 16-19 sollen die Ergebnisse der Founder-Signatur-Analyse verdeutlichen, indem die wahrscheinlichsten Founder-Haplotypenabschnitte graphisch dargestellt wurden. In Abschnitt 4.4.1 wurde dies beispielhaft beschrieben, um die verschiedene Darstellungsweise der Ergebnisse zu veranschaulichen.

4.4.1 BTA01

Abbildung 15 zeigt die Häufigkeiten paternaler und maternaler Haplotypen von HAXL und REDAD in den untersuchten Probanden auf BTA01. Deutlich zu erkennen ist, dass HAXL-Pat Haplotypen am häufigsten in der aktuellen DFV Population vererbt wurden. Besonders um die Position 118-121cM haben sich viele HAXL Haplotypen Bruchstücke durchgesetzt. Diese Region wurde für ein InfraMAS Projekt wegen einem QTL mit Effekt auf Milchleistungsmerkmale ausgewählt. InfraMAS („Infrastruktur für die markergestützte Selektion“) ist ein Verbundprojekt, welches durch das Bayerische Staatsministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten (StMELF), die Arbeitsgemeinschaft Süddeutscher Rinderzucht- und Besamungsorganisationen e.V. (ASR), LKV Bayern e.V. und die Tierzuchtforschung München e.V. (TZF) getragen wird.

Der HAXL-Mat Haplotyp hat sich weitaus seltener durchgesetzt, er zeigt ein Maximum in der Region von 120-130cM (Markerintervall BMS4041 – DIK126).

Haplotypen von REDAD sind deutlich seltener in der aktuellen DFV Population vertreten. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die wichtigsten Söhne von REDAD erst 1980 und 1981 geboren wurden. Deutlich erkennbar hingegen ist, dass sich der REDAD-Pat Haplotyp häufiger durchgesetzt hat, als der maternale Haplotyp. Wichtig hierbei ist ein weiteres Mal hervorzuheben, dass der paternale Haplotyp von REDAD eindeutig RH Herkunft hat. Besonders deutlich wird dies in der distalen Chromosomen Region, bei 130-150cM (Markerintervall DIK126 – URB014), was bedeutet, dass in der Region ein Selektionsvorteil für diesen RH-Chromosomenabschnitt herrscht. Auch diese Chromosomenregion wurde für das oben erwähnte InfraMAS Projekt wegen eines QTL Effektes auf paternale Totgeburt ausgewählt. Aus nicht publizierten Analysen, die am Lehrstuhl für Tierzucht und Allgemeine Landwirtschaftslehre der LMU München durchgeführt wurden, konnte, wie in der vorliegenden Analyse, kein direkter Zusammenhang zwischen diesem RH-Haplotyp und dem Merkmal Totgeburt festgestellt werden.

In Abbildung 16 wird deutlich, dass im Bereich von 130cM auf BTA01 nur sehr kleine maternale Haplotypen-Bruchstücke von REDAD zu finden sind. Im Bereich von 0-70cM wurden nur sehr wenig Haplotypen weitervererbt.

Abbildung 17 zeigt, dass im Bereich von 120-130cM sehr häufig HAXL-Mat Haplotypen vererbt wurden, wohingegen bis 70cM gar keine Vererbung auf BTA01 stattgefunden hat.

Abbildung 18 zeigt im Bereich von 70-155cM eine fast gleichmäßige Vererbung der paternalen REDAD Haplotypen auf BTA01.

Abbildung 19 zeigt eine sehr starke Vererbung von HAXL-Pat Haplotypen. Im Bereich von 60-140cM wurden sowohl große wie auch kleine Haplotypen-Buchstücke auf BTA01 vererbt.

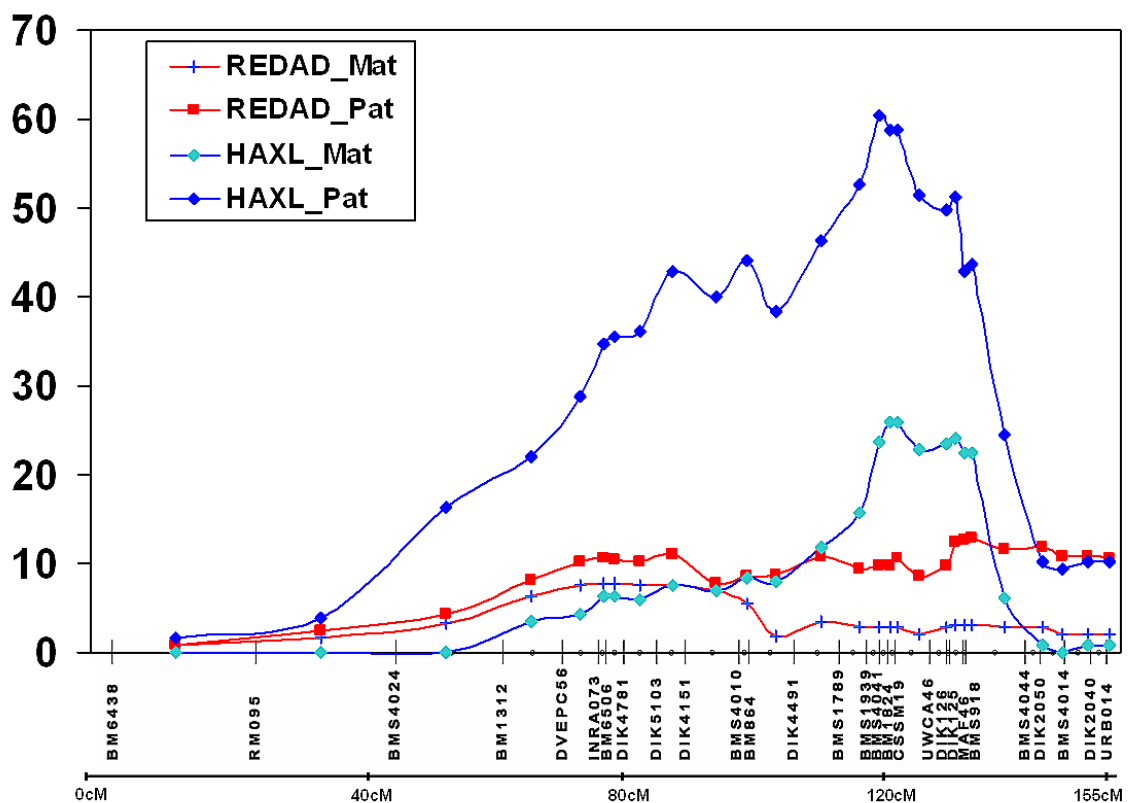


Abbildung 15: Graphische Darstellung der Häufigkeiten paternaler und maternaler Haplotypen von HAXL und REDAD auf BTA01. Auf der X-Achse sind die Mikrosatelliten auf BTA01 dargestellt, Abstände in cM. Auf der Y-Achse sind die Häufigkeiten der paternalen bzw. maternalen Haplotypen dargestellt

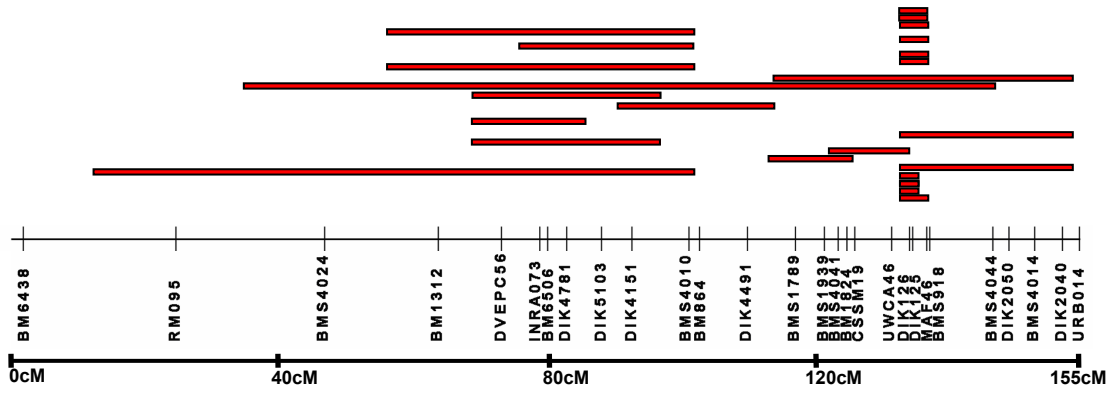


Abbildung 16: Graphische Darstellung der maternalen Haplotypen von REDAD auf BTA01

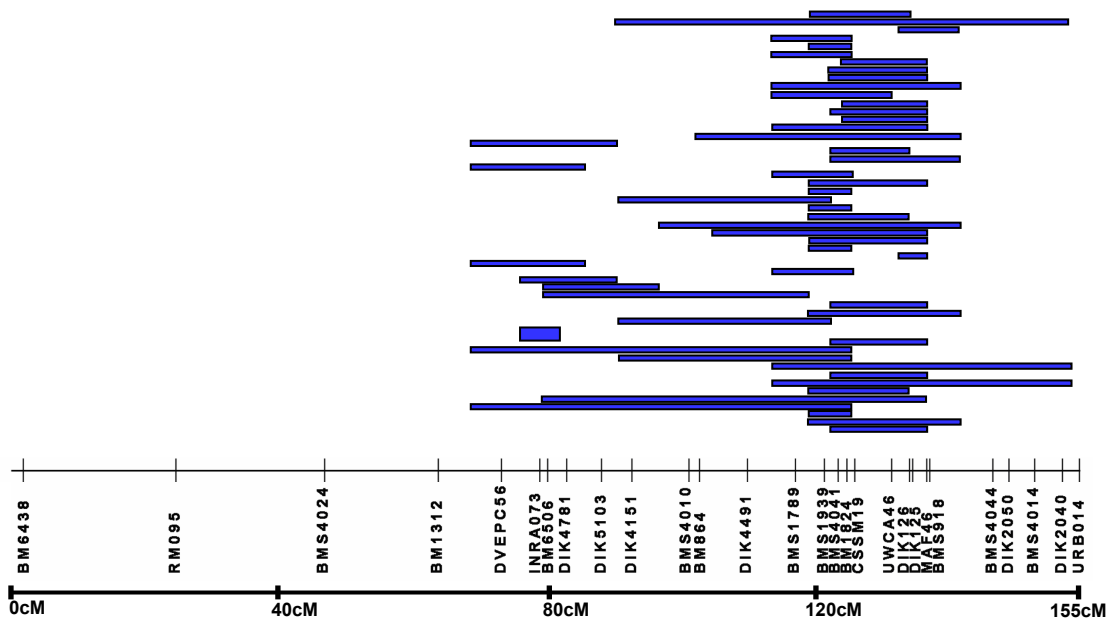


Abbildung 17: Graphische Darstellung der maternalen Haplotypen von HAXL auf BTA01

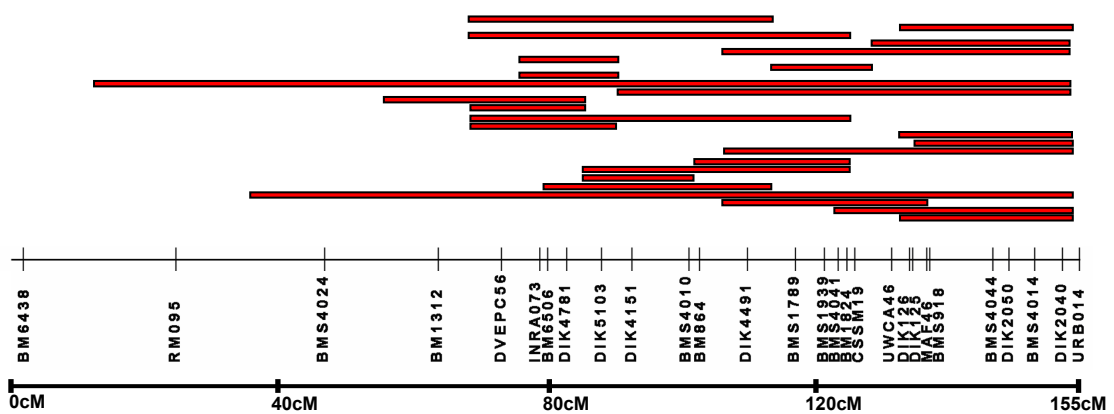


Abbildung 18: Graphische Darstellung der paternalen Haplotypen von REDAD auf BTA01

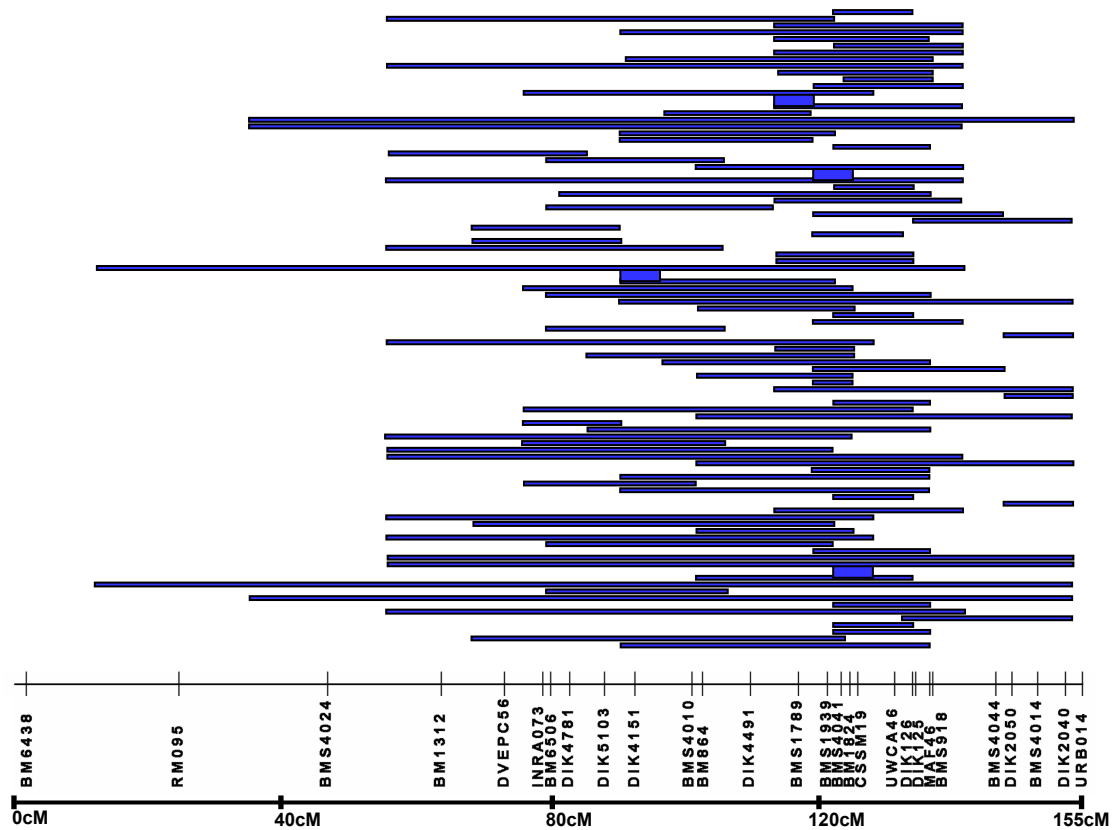


Abbildung 19: Graphische Darstellung der paternalen Haplotypen von HAXL auf BTA01

4.4.2 BTA05

Abbildung 20 zeigt die Häufigkeiten paternaler und maternaler Haplotypen von HAXL und REDAD der untersuchten Probanden auf BTA05. Auch hier ist erkennbar, dass beide HAXL Haplotypen eindeutig häufiger vererbt wurden, als REDAD Haplotypen. Besonders in der Region 75-97cM (Markerintervall DIK5248 – DIK2336) wurden sehr häufig HAXL-Mat Haplotypen vererbt.

Auch auf BTA05 hat sich der paternale, also der RH-Haplotyp von REDAD häufiger durchgesetzt als der CH-FV (maternal) Haplotyp. Dies ist besonders deutlich ab 57cM zu erkennen (Markerintervall RM084 – MNB71).

Auf BTA05 wurde eine MAS wegen einem QTL Effekt auf Milchleistungsmerkmale in einer DFV Population zwischen 40 und 80cM innerhalb des InfraMAS Projektes durchgeführt. Gerade in dem Bereich bis 50cM hat sich der HAXL-Pat Haplotyp häufiger durchgesetzt, jedoch ab 55cM hat sich deutlich häufiger der HAXL-Mat Haplotyp durchgesetzt. Von Awad et al. (2009) wurde auf BTA05 um die Position 118cM ein QTL mit Effekt auf

Milchleistungsmerkmale kartiert, in dieser Region konnte jedoch weder eine Anhäufung von REDAD- noch von HAXL-Haplotypen festgestellt werden. Da die GDD-Familien, in denen diese QTL segregieren weder mit REDAD noch mit HAXL verwandt sind, ist dies nicht verwunderlich.

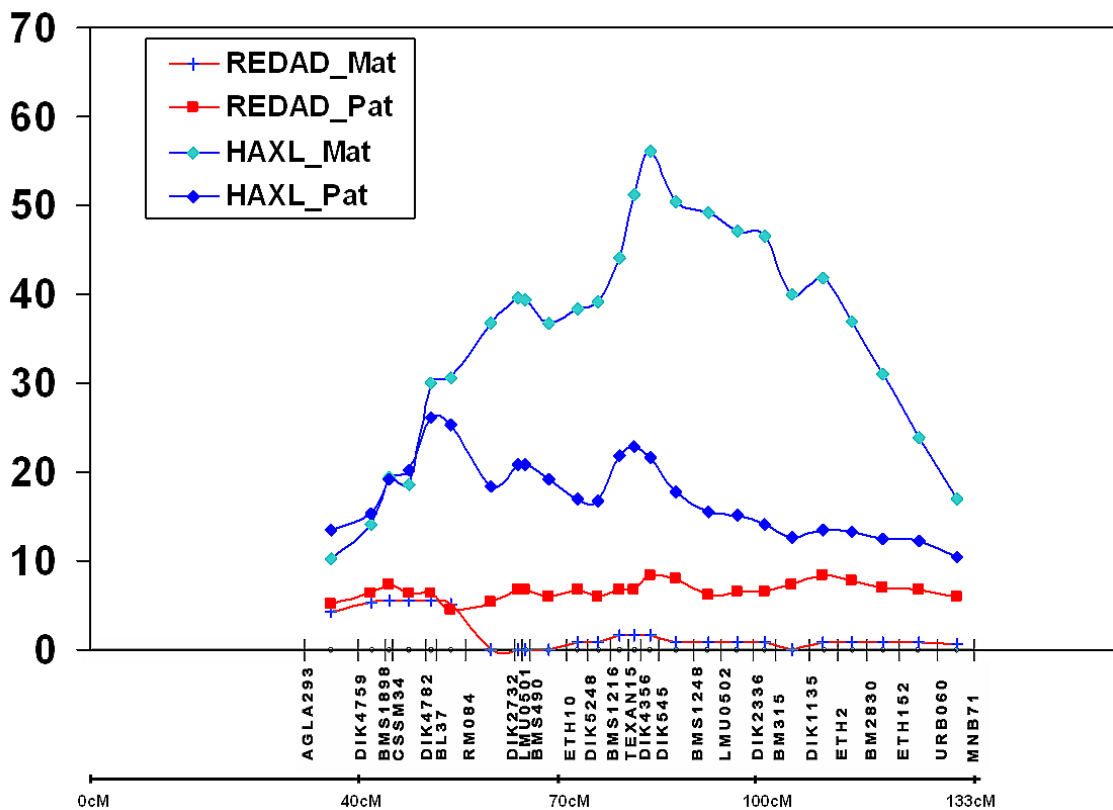


Abbildung 20: Graphische Darstellung der Häufigkeiten paternaler und maternaler Haplotypen von HAXL und REDAD auf BTA09. Auf der X-Achse sind die Mikrosatelliten auf BTA09 dargestellt, Abstände in cM. Auf der Y-Achse sind die Häufigkeiten der paternalen bzw. maternalen Haplotypen dargestellt

4.4.3 BTA09

Abbildung 21 zeigt die Häufigkeiten paternaler und maternaler Haplotypen von HAXL und REDAD der untersuchten Probanden auf BTA09. Auch auf BTA09 haben sich HAXL Haplotypen häufiger durchgesetzt als REDAD Haplotypen, dies ist besonders in der Region von 85-102cM (Markerintervall BM7209 – LMU0904) zu erkennen, hier liegt die stärkste Spitze im Kurvenverlauf des HAXL-Pat Haplotypen. Im proximalen Chromosomenbereich sind HAXL-Pat und REDAD-Mat Haplotypen nahezu gleich stark vererbt worden. Im distalen Chromosomenabschnitt hingegen ist HAXL-Pat Haplotyp am häufigsten

nachgewiesen. In der Region 97-110cM (Markerintervall URB028 – BMS1967) ist REDAD-Pat Haplotyp stärker angehäuft, als in den anderen Bereichen des Chromosoms. Genau in diesem Chromosomenabschnitt ist auch die einzig feststellbare Anhäufung des HAXL-Mat Haplotypen zu erkennen, obwohl HAXL-Pat eine eindeutige Spitze an der Position 97,7cM und an der Position 99cM zeigt.

Die Chromosomenregion 90-105cM wurde in der Studie von Gomeringer (2007) wegen einem möglichen QTL mit Effekt auf paternale Totgeburt untersucht. Die Feinkartierung und Kandidatengenanalyse zeigte sich jedoch wegen möglichem genetischem Imprinting schwierig. Durch die Haplotypen Analyse assoziierte Gomeringer (2007) einen QTL mit Effekt auf Totgeburt mit dem HAXL-Haplotyp.

Zurzeit werden weiterführende Analysen im DFG-Projekt: „Genomweite Genotypisierung zur Kartierung und Selektion gegen Schwer- und Totgeburt beim Rind“, durchgeführt (Projekt: ME-3041-1). Diese Analysen geben zusätzlich Hinweise, dass zwei eng gekoppelte QTL am distalen Ende von BTA09 segregieren, einer im Bereich von 95-99cM und der andere im Bereich von 99-103cM.

In der Region von 28-37cM wurde besonders stark der REDAD-Mat Haplotyp angehäuft, die Region von 25-45cM wurde für das InfraMAS Projekt wegen einem QTL mit Effekt auf den Milchproteingehalt und Kalbverlauf ausgewählt.

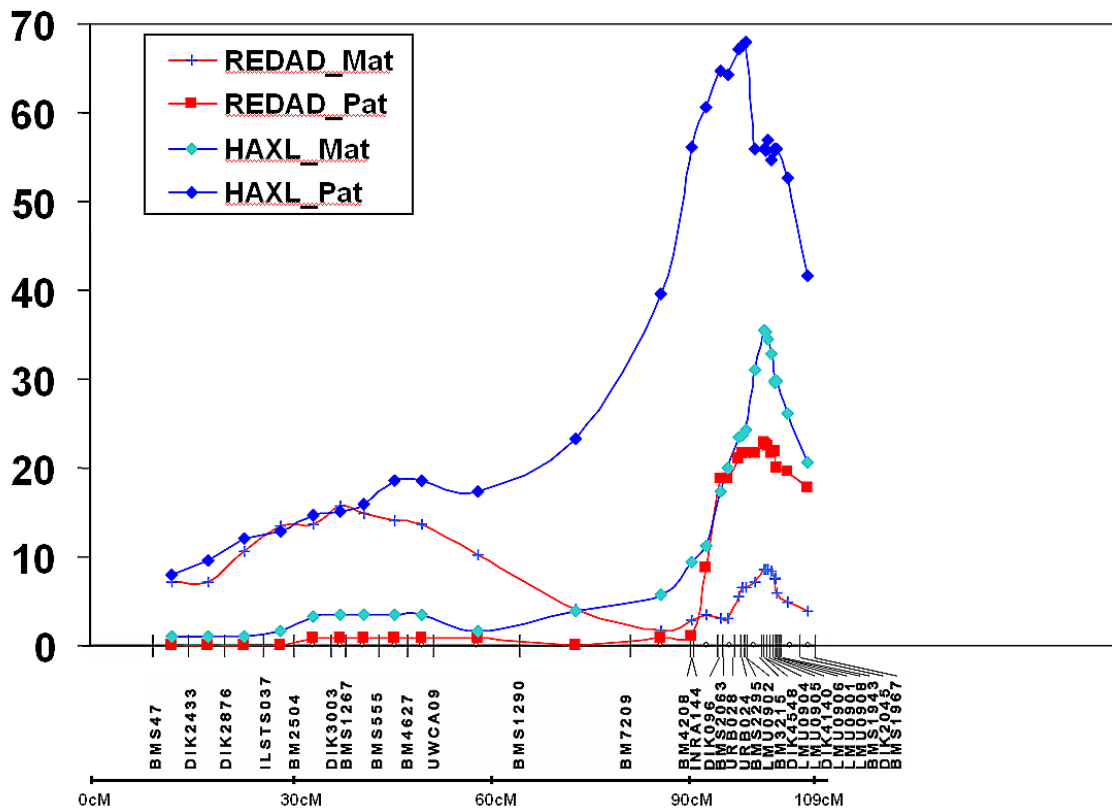


Abbildung 21: Graphische Darstellung der Häufigkeiten paternaler und maternaler Haplotypen von HAXL und REDAD auf BTA09. Auf der X-Achse sind die Mikrosatelliten auf BTA09 dargestellt, Abstände in cM. Auf der Y-Achse sind die Häufigkeiten der paternalen bzw. maternalen Haplotypen dargestellt

4.4.4 BTA20

Abbildung 22 zeigt die Häufigkeiten paternaler und maternaler Haplotypen von HAXL und REDAD der untersuchten Probanden auf BTA20.

Im proximalen Chromosomenbereich haben sich sowohl der paternale wie auch der maternale HAXL Haplotyp häufiger durchgesetzt, als die beiden REDAD Haplotypen. Im distalen Bereich ist es nur noch der paternal genannte HAXL Haplotyp. Im Bereich von 5-32cM (Markerintervall BM3517 – BMS2461) setzt sich der maternale HAXL Haplotyp häufiger durch, als der paternale.

Auffällig auf BTA20 ist, dass es mit BTA09 das einzige Chromosom ist, bei dem sich auf einem Abschnitt (15cM-32cM) der maternale REDAD Haplotyp, also der Schweizer Fleckvieh Haplotyp, stärker durchsetzt als der paternale REDAD Haplotyp (RH-Haplotyp). Auf BTA01 und BTA05 hingegen, hat sich immer der paternale REDAD Haplotyp stärker durchsetzen können. In der Region von 50-

83cM (Markerintervall DIK2695 – DIK553) hingegen, setzt sich ganz klar der paternale Haplotyp häufiger durch.

Auf BTA20 wurden zwei QTL mit Effekt auf Milchleistungsmerkmale kartiert, für den QTL mit besonders starkem Effekt auf Protein- und Fettgehalt wurde als kausales Gen der Wachstumshormonrezeptor (GHR) auf Position 41cM festgestellt (Blott et al., 2003). An dieser Stelle ist eine kleine Spitze im Kurvenverlauf der paternalen HAXL Haplotypen. Ein zweiter QTL mit Effekt auf die Proteinmenge wurde vom Lehrstuhl für Tierzucht und Allgemeine Landwirtschaftslehre der LMU München in der Region um 27cM kartiert, dort ist erkennbar, dass sich beide HAXL Haplotypen, wie auch der maternale REDAD Haplotyp anhäufen.

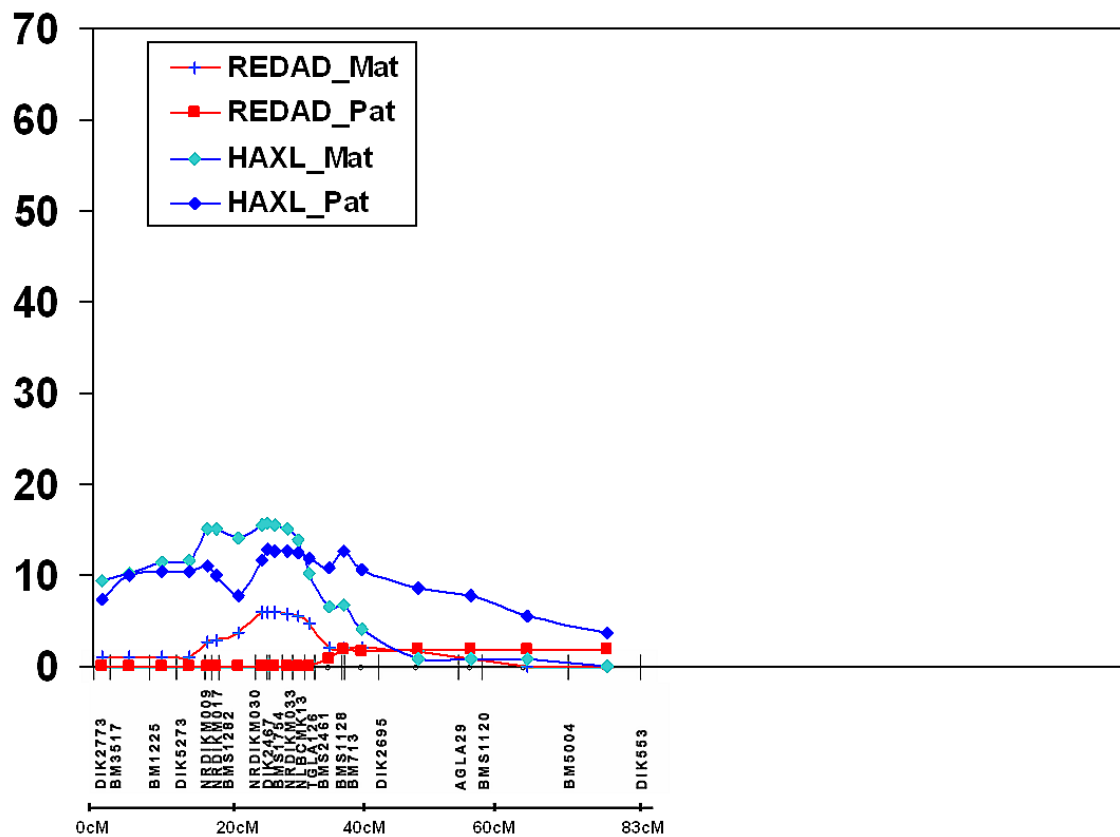


Abbildung 22: Graphische Darstellung der Häufigkeiten paternaler und maternaler Haplotypen von HAXL und REDAD auf BTA20. Auf der X-Achse sind die Mikrosatelliten auf BTA20 dargestellt, Abstände in cM. Auf der Y-Achse sind die Häufigkeiten der paternalen bzw. maternalen Haplotypen dargestellt

5 Diskussion

5.1 Linkage-Disequilibrium-Kartierung in der Deutschen Fleckviehpopulation

Die Linkage-Disequilibrium-Kartierung wurde sowohl über den multiallelischen D' -Wert, als Messwert von LD nach Hedrick (1987), als auch über χ^2 (Yamazaki, 1977) geschätzt. Der Vergleich der erzielten D' - und χ^2 -Durchschnittswerte zeigt, wie auch in Lipkin et al. (2009) beschrieben, dass die D' -Werte eine Neigung zu höheren Werten gegenüber den χ^2 -Werten haben. Der höchste D' -Wert wurde auf BTA09 mit 0,400 für eine Markerdistanz von <5cM erzielt. Der niedrigste D' -Wert wurde auf BTA01 mit 0,137 für die Distanz zwischen 30 und 35cM. Der höchste χ^2 -Werte hingegen ist mit 0,107 auf BTA05 für eine Distanz von <5cM erzielt worden. Der niedrigste χ^2 -Werte mit 0,016 auf BTA09 mit einer Distanz zwischen 45 und 50cM. Vergleicht man die hier erzielten LD-Werte mit denen in Lipkin et al. (2009) für FV bei einer Markerdistanz <5cM, fällt auf, dass der D' -Wert auf BTA09 und BTA20 mit 0,35 und 0,33 sehr ähnlich bzw. identisch mit dem dort erzielten Ergebnis (0,35) ist. Vergleicht man die Markerdistanzbereiche mit dem höchsten D' -Wert, hier bei <5cM auf BTA09 mit 0,400, mit dem in Lipkin et al. (2009) erzielten Wert (0,35), zeigt sich, dass auch diese Werte nah beieinander liegen. Im Vergleich zu publizierten Werten für die Rasse Holstein (HF) oder Brown-Swiss (BS), liegen die Werte wesentlich niedriger (Farnir et al., 2000; Tenesa et al., 2003; Lipkin et al., 2009). Wie von Zhao et al. (2005) vorgeschlagen, können multiallelische LD-Werte für die Schätzung eines β -Parameters, welcher in Relation zur effektiven Populationsgröße (N_e) steht, genutzt werden. Für die Schätzung von β wird an Stelle von χ^2 der χ^2_{df} -Wert verwendet. Durch χ^2_{df} ist der geschätzte β -Parameter nicht N_e , sondern ein Wert, der in Relation zu N_e steht, wodurch N_e mittels β von verschiedenen Populationen vergleichbar wird. Auswirkungen auf die Daten haben sowohl die Markerdistanzen zueinander, als auch die Größe der effektiven Populationsgröße. Dadurch ist eine wichtige Bedingung für die Schätzung von β , dass die zu vergleichenden Populationen mit demselben Markersatz untersucht werden. In dieser Studie wurde nur DFV untersucht und

ein solcher Vergleich ist somit nicht möglich. Medugorac et al. (2009) untersuchten DFV und neun weitere Rinderassen aus den Alpen und Nord-West Europa und schätzten die höchsten β -Werte bzw. N_e im DFV. Die in der vorliegenden Studie erzielten LD Ergebnisse untermauern die Befunde von Medugorac et al. (2009), die die Rasse Fleckvieh als eine Rasse mit sehr hoher genetischer Vielfalt und sehr großer N_e darstellen. Die heutigen HF-Rinder sind streng auf Milchleistung unter massivem Einsatz von einigen KB-Bullen (Künstliche Besamung) selektiert. Das DFV hingegen wird auf Doppelnutzung, unter Einsatz eines komplexen Selektionsindex und einer relativ großen Zahl von Testbullen, aus einer breiten Bullenmütterpopulation selektiert. Der Vergleich der χ^2 -Werte in DFV aus dieser Arbeit und aus Lipkin et al. (2009) mit χ^2 -Werten in HF oder BS (Lipkin et al., 2009) zeigt deutlich niedrigere Werte, die in Abhängigkeit mit der N_e dieser Populationen stehen. Ebenso wie eine große Population niedrigere D' -Werte erzielt, als kleine Populationen.

Bei der Nutzung von diallelischen Markern ist bekannt, dass D' -Werte bei geringer Probengröße und geringer Allelfrequenz stark überhöht sind, verschärft wird dies bei Mikrosatelliten durch das generelle Vorhandensein von einem oder mehr Allelen mit geringer Frequenz (Lipkin et al., 2009). Diese Tendenz zeigen die hier erzielten D' - und χ^2 -Werte, sowie Analysen bei Schafen (Meadows et al., 2008) und verschiedenen Rinderrassen (Awad et al., 2009; Lipkin et al., 2009).

D' wurde genutzt, um den Grad von LD mit anderen Populationen vergleichen zu können, χ^2 um das aktuell nutzbare LD in der analysierten Population bewerten zu können. Die χ^2 -Werte, die für Markerdistanzen $<5\text{cM}$ errechnet wurden, lagen zwischen 0,063 (auf BTA01) und 0,107 (auf BTA05). Der höchste Wert korrespondiert mit denen, die in Lipkin et al. (2009) und Awad et al. (2009) für FV und DFV errechnet wurden. Vergleicht man die erzielten χ^2 -Werte für FV mit denen bei z.B. Israelischem Holstein aus Lipkin et al. (2009), liegt selbst der in dieser Arbeit niedrigste erzielte Wert, bei gleicher Markerdistanz mit 0,19, noch deutlich über denen in der vorliegenden Arbeit. Bei einer Distanz von $>10\text{cM}$ liegen die χ^2 -Werte zwischen 0,051 (BTA20) und 0,022 (BTA01), und werden von da ab bei größeren Distanzen weiter rapide kleiner. Außer einem moderaten Hinweis auf LD bei einer Markerdistanz $<5\text{cM}$

auf BTA05 gibt es keinen Hinweis auf einen weit reichenden intrachromosomalen LD in der DFV Population. Diese Ergebnisse haben zweierlei Bedeutung für die Praxis. Nachteilig ist es, dass für eine initiale Feinkartierung von QTL in der DFV Population deutlich dichtere Marker notwendig sind. Verfügt man aber über eine ausreichende Menge an Markern, z.B. eng gekoppelte SNPs, würde in einer Population mit niedrigerem LD-Niveau das Auffinden kausaler Gene leichter.

5.2 Founder-Signatur-Analyse

In dieser Arbeit wurde eine Analyse vorgestellt, die es ermöglicht, IBD-Wahrscheinlichkeiten zwischen Gameten innerhalb von sehr komplexen Pedigrees, mit beträchtlichem Anteil an nicht genotypisierten Tieren zu berechnen. Um Multimarker IBD-Wahrscheinlichkeiten zwischen zwei, durch ein komplexes Pedigree verwandte Gameten, abzuleiten, wurden Erkenntnisse aus Schäffer (1999), Meuwissen und Goddard (2001) und Flury et al. (2006) kombiniert. Die hier abgeleitete Methode zur Schätzung der IBD-Wahrscheinlichkeiten wurde als solche noch nicht beschrieben, ebenso wie die Anwendung von IBD-Wahrscheinlichkeiten zur Schätzung von Founder-Effekten in einer komplexen Population. Diese Methode wurde Founder-Signatur-Analyse genannt und exemplarisch für die Analyse der Rinderchromosomen BTA01, BTA05, BTA09, BTA20 in DFV genutzt. Die IBD-Wahrscheinlichkeiten wurden berechnet, indem jeder maternale Gamet der Probanden in Bezug zu den paternalen und maternalen Gameten der Founder gesetzt wurde. Die IBD-Schätzung wurde für jedes Markerintervall (die mittlere Position zwischen zwei Markern) gemacht (siehe 3.2.2.6).

Vergleicht man die Abbildungen 15, 20, 21 und 22 miteinander, in denen die IBD-Wahrscheinlichkeiten für die einzelnen Founder-Haplotypen kumulativ, ähnlich einer QTL-Kartierung, in einer Kurve dargestellt wurden, fällt auf, dass in Bereichen von hoher Markerdichte eine gewisse Anhäufung stattgefunden hat. Da für alle vier Founder-Haplotypen gleiche Markerdichte und Markerqualität gilt, bleibt trotz allem eine gute Vergleichsmöglichkeit erhalten. In allen Abbildungen fällt auf, dass HAXL-Haplotypen weitaus höhere Häufigkeiten erreichen als REDAD-Haplotypen, dies ist durch den Altersunterschied der

beiden Bullen zu erklären. Die ersten Nachkommen von HAXL wurden 1968 und die ersten Nachkommen von REDAD 1980 geboren, dementsprechend hatte HAXL und dessen Nachkommen zwei bis 2,5 Generationen mehr Zeit, um Founder-Gameten in der DFV Population zu verbreiten. Ein weiterer Grund für die geringeren Häufigkeiten von REDAD-Haplotypen ist dadurch erklärbar, dass für die Analyse nur mütterliche Gameten genutzt wurden, da väterliche Gameten nicht unabhängig sind. REDAD tritt als Vater bzw. Großvater in einigen hier analysierten GDD-Familien auf, so wurde für die Zucht auf der mütterlichen Seite auf den Einsatz von näherer Verwandtschaft zu REDAD verzichtet, um Inzuchtproblematiken vorzubeugen. Somit erscheinen REDAD-Haplotypen auf der mütterlichen Seite weitaus seltener als HAXL-Haplotypen. Die geringen Haplotypenhäufigkeiten auf BTA20 sowohl bei HAXL wie auch REDAD lassen sich damit erklären, dass auf BTA20 nur sehr kleine Familien getestet wurden und somit auch eine geringere Anzahl an Probanden. Zum Vergleich, auf BTA01 wurden in 9 GDD-Familien 759 Söhne, auf BTA20 in 6 GDD-Familien 300 Söhne verwendet (siehe 3.1.1.2). Bei den 6 auf BTA20 verwendeten GDD-Familien können REDAD-Haplotypen nur sehr selten vorkommen, da eine Familie ältere Tiere beinhaltet und bei drei Familien REDAD auf der väterlichen Seite in nahe liegenden Generationen auftaucht. In den Abbildungen 15, 20, 21 und 22 ist zu erkennen, welche Founder-Haplotypen einen Selektionsvorteil haben und somit häufiger in der Probanden-Generation vorkommen. Der Selektionsvorteil kann verschiedene Ursachen haben: z.B. bessere Fruchtbarkeit, schönere Euter, bessere Klauen, schnelleres Wachstum, bessere Bemuskulung oder höhere Milchleistung. Da die hier untersuchte Population besonders unter dem Selektionsdruck auf höhere Milchleistung steht, werden in dieser Arbeit gefundene Founder-Signatur-Signale hauptsächlich im Kontext der Milchleistung diskutiert. Es wurden viele verschiedene Analysen durchgeführt, um QTL mit Effekt auf wichtige Milchleistungsmerkmale aufzudecken. So werden z.B. auf BTA06, BTA14 und BTA20 vermehrt über QTL mit Effekten auf Milchleistung (MY), Proteinprozent (PP) und Fettprozent (FP) geschrieben (Khatkar, et al., 2004). Gewisse Abweichungen der cM-Angaben für QTL-Positionen sind in Zusammenhang des verwendeten Kartierungsdesigns zu sehen, auch die

Markerdichte spielt beim Variieren der Genauigkeit eine Rolle (Meuwissen und Goddard, 2000).

Auf BTA01 wurde von Mosig et al. (2001) im Bereich von 135cM und 146cM ein QTL mit Effekt auf Milchleitungsmerkmale in Israelischem Holstein beschrieben. Die Analysen von Viitala et al. (2003) erbrachten auch an der Stelle 135cM ein QTL mit Effekt auf Milchleistung in der Rasse Finish Ayrshire. Weiter untersuchten De Koning et al. (2001) im Bereich von 145cM ein QTL mit Effekt auf Milchleistungsmerkmale in derselben Rasse. Im Markerintervall MAF46 – DIK2040 (130-150cM) der vorliegenden Arbeit wurde der paternale REDAD Haplotyp, also der Red Holstein-Haplotyp am häufigsten vererbt. Insgesamt jedoch ist der am häufigsten vererbte Haplotyp der paternal benannte HAXL-Haplotyp, besonders deutlich im Markerintervall BMS1939 – DIK126 (120-130cM), was auch an den Bereich der QTL mit Effekt auf Milchleistung angrenzt. Zwischen 120 und 130cM befindet sich das FOXL2 Gen, welches nach Coquet et al. (2003) die Regulation der Transkription und die ovarielle Follikelentwicklung beeinflusst. Weiter befindet sich in der Region 130-150cM das Gen MX2, beim Menschen wurde diesem Gen die Funktion der Antiviralen Abwehr zugeschrieben (Aebi et al., 1989), das Gen MX1 befindet sich auch in dieser Region, welchem beim Menschen eine Aktivität gegen den Influenza Virus zugeteilt wird und die Regulation der Calcium-Kanäle (Horisberger et al., 1990; Ponten et al., 1997; Lussier et al., 2005). Ein weiteres Gen (MRAS oder RRAS3) zur Kontrolle der Zellproliferation wurde von Kimmelman et al. (1997) in dieser Region beschrieben.

Von Nadesalingam et al. (2001) wurde bei Kanadischem Holstein ein QTL mit Effekt auf Milchleistung im Markerintervall BM6506 – BM1824 (78-120cM) aufgezeigt, in dieser Region setzte sich wieder überaus deutlich der paternal genannte HAXL-Haplotyp durch.

Auf BTA05 wurde von Viitala et al. (2003) in der Rasse Finish Ayrshire und Heyen et al. (1999) in der Rasse US-HF im Bereich von 80 bis 117cM ein QTL mit Effekt auf Milchleistung bzw. auf Fettprozent beschrieben. In der Region um 84cM wurde in der vorliegenden Studie am häufigsten der maternal genannte HAXL-Haplotyp vererbt, mit einem sehr starken Signal für Selektionsvorteil in dieser Region. In der Region um 84cM wurde von Matsuoka et al. (2007) über

ein Gen berichtet (KLHDC5), welches beim Menschen in einer Signalkaskade der DNA-Reparatur beteiligt ist. Stone et al. (1999) schilderten in der Region von 42 bis 91cM einen QTL mit Effekt auf RibB (Rib Bone). Heyen et al. (1999) in Nordamerikanischer Holstein-Friesian, Mosig et al. (2001) in Israel-Holstein und Ashwell et al. (2004) in Amerikanischem Holstein schilderten im Bereich von 103cM QTL mit Effekt auf Fettprozent. Zwischen 103cM und 109cM (Markerintervall BM315 – DIK1135) ist in Abbildung 20 eine Spitze im Verlauf des maternalen HAXL-Haplotyp.

Plante et al. (2001) beschrieben in der Rasse Holstein auf BTA09 zwischen 40 und 60cM einen QTL mit Effekt auf Milchleistung. Das Gen LALBA in dieser Region ist laut Harhay et al. (2005) und Hurley und Schuler (1987) eine regulatorische Untereinheit bei der Laktose Synthese. In der vorliegenden Studie erwies sich der Bereich bei 51cM eindeutig für den HAXL-Pat Haplotyp. Weiterhin wurde von Mosig et al. (2001) im Bereich von 84cM ein QTL mit Effekt auf Milchleistung aufgezeigt und im Bereich von 45cM in Israelischem Holstein mit Effekt auf Proteinprozent. Zhang et al. (1998) berichteten in US Holstein zwischen 83 und 91cM und 95-102cM drei QTL mit Effekt auf Milchleistung, Fettleistung und Proteinleistung. In dieser Studie erwies sich der Bereich zwischen 40 und 50cM aussagekräftig für den REDAD-Pat Haplotyp, der Bereich um 98cM hingegen für den paternalen HAXL-Haplotyp. Im Bereich von 84cM (Markerintervall BM7209 – LMU0904) ist ganz deutlich die stärkste Häufigkeit des paternalen HAXL-Haplotyp aller Chromosomen dieser Studie. Genau diese Region wird momentan in einem DFG-Projekt (Genomweite Genotypisierung zur Kartierung und Selektion gegen Schwer- und Totgeburt beim Rind) analysiert. Erste Hinweise ergaben, dass genau in diesem Bereich zwei eng gekoppelte QTL segregieren.

Auf BTA20 wurde von Ashwell et al. (2004) im Bereich von 29cM ein QTL mit Effekt auf die Zellzahl (Somatic Cell Score (SCS)) beschrieben. Khatkar et al. (2004) und Boichard et al. (2003) stellten im Bereich von 38cM einen QTL mit Effekt auf Milchleistung bzw. auf Proteinprozent dar. Im Markerintervall BMS2461 – DIK2695 (35-40cM) ist eine kleine Spitze im Kurvenverlauf des paternalen HAXL-Haplotyp. Auf BTA20 wurden zahlreiche QTL mit Effekt auf Proteinprozent und Milchleistung aufgezeigt. Im Bereich zwischen 38 und 50cM

wurde unter anderem das Gen SRD5A1 (Steroid 5-alpha-reductase 1) gefunden, welches bei der Geschlechter Differenzierung eine Rolle spielt (Agis-Balboa et al., 2006).

Neueste Ergebnisse über QTL mit Effekten auf jegliche Milchleistungsmerkmale werden in einer Internetdatenbank von Khatkar et al. (2004) gesammelt (http://www.vetsci.usyd.edu.au/reprogen/QTL_Map/). Weitere Informationen sind in „The Bovine QTL Viewer“ (<http://genomes.sapac.edu.au/bovineqtl/>) und „Cattle QTLdb“ (<http://www.genome.iastate.edu/cgi-bin/QTLdb/BT/index>) zu erhalten.

5.3 Züchterische Verwendung in Bezug auf das Fleckvieh

Die in dieser Arbeit untersuchten Founder HAXL und REDAD sind massiv in der aktuellen DFV Population vertreten. Gründe hierfür sind unter anderem auch im Aufkommen der künstlichen Besamung zur Zeit der beiden Founder zu suchen. Die starke Vermehrung von bestimmten Founder Tieren kann sowohl positive wie auch negative Folgen für die Population haben. Als positiv wäre die schnelle Anhäufung von positiven QTL-Allelen zu nennen, z.B. bessere Milchleistungsmerkmale. Negative Auswirkungen wären, falls sich in der Nähe von positiven QTL-Allelen, Erbkrankheiten oder Gene mit Effekt auf z.B. Fruchtbarkeit, Kalbeverlauf oder Totgeburt befinden, die evtl. mit positivem QTL-Allel gekoppelt wären und somit auch weitervererbt würden (Georges et al., 1993). Die Minderung der genetischen Vielfalt und der Inzuchtzuwachs durch die enorme Minderung der effektiven Populationsgröße (N_e) sind weitere negative Effekte. Ein Beispiel solcher Populationszustände wäre die Rasse Holstein, in der Probleme mit Totgeburt und Fertilität auftauchten (Adamec et al., 2006).

Die in dieser Arbeit angewendete Methode kann Regionen finden, die unter Positiver Selektion stehen und durch eine komparative Analyse zur Entdeckung der kausalen Varianten in den Foundern führen. Chromosomenregionen mit starker Anhäufung von Founder-Haplotypen, wie z.B. auf dem Rinderchromosom 9 die Region von 95 bis 100cM, könnten zum Auffinden von gekoppelten negativen Varianten beitragen (Gomeringer, 2007).

Die Anwendung der hier entwickelten Methode auf genomweite SNP-Daten in Kombination mit der CNV-Analyse (Copy Number Variation) (Conrad et al., 2009), kann zu einer detaillierten Analyse von positiven und möglichen negativen Founder-Effekten führen.

5.4 Anwendbarkeit beim Rind allgemein

Die erzielten Erfahrungen innerhalb dieser Studie und die entwickelte Methode bilden eine solide Basis für eine Ergänzung der Feinkartierung von QTL mittels kombinierter Linkage und LD Kartierung und sind direkt in jeder Rinderrasse anwendbar. Ähnlich wie für die hier untersuchte DFV Population, sind auch für das Deutsche Braunvieh (DBV) entsprechende DNA-Proben der Foundertiere, einiger direkter Nachkommen und eine Reihe von Probanden verfügbar. Dafür kann ebenfalls die Analyse von umfangreichen und genauen Haplotypen, errechnet durch SNP-Chip Analysen, von großer Hilfe sein. Das DBV stellt eine besonders interessante Rasse dar, da sie unter enormem Einfluss des Amerikanischen Brown-Swiss Bullen ELEGANT steht.

5.5 Anwendbarkeit bei anderen Spezies

Innerhalb dieser Studie wurde eine Methode mit breitem Anwendungsbereich entwickelt und an der Rinderrasse DFV demonstriert. Diese Methode ist jedoch problemlos auf jede andere diploide Spezies mit bekannter Pedigreestruktur, verfügbaren Haplotypen der rezenter Founder und einer ausreichenden Zahl von Probanden-Haplotypen übertragbar.

6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, eine geeignete Methode für die Founder-Analyse in domestizierten Nutztierarten auszuarbeiten. Um die Eignung dieser Methode zu überprüfen, wurde der Einfluss der zwei wichtigsten rezenten Founder der aktiven Deutschen Fleckvieh (DFV) Population exemplarisch geschätzt. Weiterhin wurden umfangreiche Analysen des Kopplungsungleichgewichtes (LD) in der DFV Population durchgeführt und so indirekte Informationen über die vorhandene genetische Vielfalt und effektive Populationsgröße (N_e) erzielt. Pedigreeanalysen haben gezeigt, dass der DFV Bulle HAXL und der 50% Red-Holstein (RH) Bulle REDAD die wichtigsten Founder der aktiven DFV Population sind. Die Haplotypen-Analysen zeigten, dass diese beiden Bullen Gene, welche in Haplotypenblöcken eingerahmt sind, in der DFV Population stark vererbt haben. Es sollte über die Founder-Signatur-Analyse gezeigt werden, ob die massive Expansion der Foundergene einen Selektionsvorteil als Ursache hat.

In der Founder-Signatur-Analyse wurden die vier Chromosomen, die von DFV Zuchtverbänden und Besamungsstationen für eine markergestützte Selektion (MAS) ausgesucht wurden (BTA01, BTA05, BTA09 und BTA20), getrennt voneinander analysiert. Dazu wurden verschiedene GDD-Familien in ein komplexes Pedigree gebracht, anschließend genotypisiert und haplotypisiert. Auf BTA01 und BTA05 wurden 9 GDD-Familien, auf BTA09 wurden 11 GDD-Familien und auf BTA20 6 GDD-Familien genotypisiert. Die wahrscheinlichste Haplotypisierung wurde über eine Mehrpunktanalyse unter Nutzung eines komplexen Pedigrees, unverzerrten Allelfrequenzen und Markerdistanzen mit dem Programm SimWalk2 durchgeführt. Die anschließende Schätzung der LD-Parameter wurde sowohl über den multiallelischen D' -Wert als Messwert von LD nach Hedrick (1987), als auch über χ^2 (Yamazaki, 1977) geschätzt, so wurde eine Vergleichbarkeit mit diversen LD-Schätzungen verschiedener Autoren gewährleistet. Die erzielten niedrigen LD-Werte untermauern Ergebnisse des Lehrstuhls für Tierzucht und Allgemeine Landwirtschaftslehre der LMU München, welche zeigen, dass die Rasse DFV im Vergleich zu streng selektierten Einnutzungsrassen (z.B. Holstein oder Brown-Swiss), eine Rasse

mit sehr hoher genetischer Vielfalt und somit auch eine sehr große effektive Populationsgröße darstellt. Allerdings wird durch den massiven Einsatz der hier untersuchten Founder die Vielfalt und effektive Populationsgröße auch in der Rasse DFV reduziert.

Im Weiteren wurden die IBD-Wahrscheinlichkeiten zwischen einzelnen multimarker Haplotypen in einem komplexen Pedigree geschätzt. Die in dieser Studie verwendete Methode kombiniert die Erkenntnisse aus den Studien von Schäffer (1999), Meuwissen und Goddard (2001) und Flury et al. (2006). Für die Founder-Signatur-Analyse wurden nur mütterliche Gameten der Probanden berücksichtigt, da diese die genetische Struktur der aktiven DFV Population sehr gut repräsentieren. Es wurden die IBD-Wahrscheinlichkeiten in Bezug zu paternalen und maternalen Gameten der Founder berechnet, indem über die mittlere Position zwischen zwei Markern die IBD-Schätzung gemacht wurde.

Auf allen vier Chromosomen wurden HAXL Haplotypen weitaus häufiger an aktuelle Generationen weitergegeben, als REDAD Haplotypen. Bei der Interpretation der Ergebnisse war jedoch zu bedenken, dass REDAD zwölf Jahre später als HAXL in der DFV Population eingesetzt wurde und somit nicht die Zahl an indirekten Nachkommen haben kann, wie der reine DFV Bulle HAXL. Der Vergleich beider REDAD Haplotypen zeigt, dass der RH-Haplotyp häufiger vererbt wurde, als der Fleckvieh Haplotyp und somit in mehreren Chromosomenregionen einen Selektionsvorteil aufweist. Dies entspricht der ursprünglichen Absicht, durch die Einkreuzung des 50% RH-Bullen REDAD in die DFV Population, die Milchleistung und Euterqualität zu verbessern. Auf dem distalen Ende der Rinderchromosomen 1 und 9 wurden paternale HAXL-Haplotypen besonders häufig vererbt, was über eine komparative Analyse zur Auffindung der kausalen Varianten führen kann.

Die genomweite Anwendung dieser Methode unter dem Einsatz von eng gekoppelten SNP-Markern kann zur Kartierung von stark angereicherten und erwünschten Varianten in der Rasse DFV führen. Diese Methode ist jedoch problemlos auf andere Rassen und Arten mit bekannter Pedigreestruktur, verfügbaren Haplotypen der Founder und einer ausreichenden Zahl von Probanden-Haplotypen übertragbar.

7 Summary

The purpose of this study was to elaborate an applicable method for the founder-analysis in domesticated farm-animals. To review the applicability of this procedure the influence of the two most important recent founder of the German Fleckvieh (DFV) population was estimated. Furthermore, substantial analyses of the Linkage Disequilibrium (LD) within the German Fleckvieh population have been conducted and this way generated indirect information about the existing genetic variety and the effective dimension (N_e) of the population.

Pedigree analyses showed that the DFV bull HAXL and the 50% Red-Holstein (RH) bull REDAD are the most important Founder of the active DFV population. Haplotype-Analyses identified these two bulls have strongly passed on genes, which are framed by haplotype-blocks, within the DFV population. By using the Founder-Signature-Analysis it should be revealed if a selective advantage is the cause of the founder genes massive expansion.

In the Founder-Signature-Analysis the four chromosomes (BTA01, BTA05, BTA09 and BTA20) that are chosen by the DFV Breeding Association and Insemination Centre for a marker assisted selection have been analysed separated from each other. For this purpose, different GDD-families were brought to a complex pedigree and, after that, genotyped and haplotyped. On BTA01 and BTA05 nine GDD-families were genotyped, eleven on BTA09 and six on BTA20. The most probable haplotypisation was performed by a multiple point analysis with the program SimWalk2, using a complex pedigree, undistorted allele frequencies and marker distances. The following valuation of the LD-parameters was estimated both by the multiallelic D' -value (Hedrick, 1987) and χ^2 (Yamazaki, 1977), thus a comparability of various LD-estimations of different authors was given.

The low LD-values that were obtained confirm results of the Lehrstuhl für Tierzucht und Allgemeine Landwirtschaftslehre of the LMU München, which point out, that the DFV breed, compared to strong selected single purpose breeds like Holstein or Brown-Swiss, is a breed with very high genetic variety and therefore describes a very big effective factor in this population. However,

due to the massive use of the reviewed Founder, the variety and effective size of the population is being reduced even within the DFV breed.

Furthermore the IBD probabilities between individual multimarker haplotypes within a complex pedigree are being estimated. The approach used by this study combines findings of studies from Schäffer (1999), Meuwissen and Goddard (2001) and Flury et al. (2006). Only maternal gametes were considered for the Founder-Signatur-Analysis, as these represent the genetic structure of the active DFV Population in a very good way. IBD probabilities have been calculated related to paternal and maternal Founder gametes by applying the IBD estimation at the middle position between two markers.

On all four chromosomes HAXL haplotypes were passed on to current generations far more often than REDAD haplotypes. But for interpreting the results, there had to be considered, that REDAD was first used in the DFV population twelve years after HAXL and therefore cannot have the same number of indirect descendants like the pure DFV bull HAXL. Comparison of both REDAD haplotypes shows, that the RH-haplotype was passed on more often than the Fleckvieh haplotype and consequently shows a selection advantage in several chromosome regions. This equates to the primordial aim, to improve milk production and udder quality, by crossing in the 50% RH bull REDAD in the DFV population. Paternal HAXL haplotypes were passed on frequently especially at the distal end of the bovine chromosomes 1 and 9, which leads in detection of the causal variants through comparative analysis.

The genome wide approach of this method using SNPs can be applied to detect strong enriched and requested variants. This method can be transferred without any problems to other species and races with known pedigree structure, available founder haplotypes and an adequate number of sample haplotypes.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Gründereffektes.	4
Abbildung 2: Schematische Darstellung des DD (modifiziert, Weller et al., 1990).	14
Abbildung 3: Schematische Darstellung des GDD (modifiziert, Weller et al., 1990).	16
Abbildung 4: Komplexes 6-Generationen Pedigree.	29
Abbildung 5: Graphische Darstellung der genetischen (cM) und physikalischen (bp) Position von 28 Mikrosatelliten auf BTA01, genotypisiert in 9 Fleckvieh GDD Familien	34
Abbildung 6: Graphische Darstellung der genetischen (cM) und physikalischen (bp) Position von 26 Mikrosatelliten auf BTA05, genotypisiert in 9 Fleckvieh GDD Familien	37
Abbildung 7: Graphische Darstellung der genetischen (cM) und physikalischen (bp) Position von 31 Mikrosatelliten auf BTA09, genotypisiert in 11 Fleckvieh GDD Familien	40
Abbildung 8: Graphische Darstellung der genetischen (cM) und physikalischen (bp) Position von 21 Mikrosatelliten auf BTA20, genotypisiert in 6 Fleckvieh GDD Familien	43
Abbildung 9: Pedigree genutzt in Guo (1997) und Schäffer (1999), modifiziert.	49
Abbildung 10: Fiktiv erstelltes Pedigree.	50
Abbildung 11: Graphische Darstellung der Verteilung von D' (rote Punkte) und χ^2 (schwarze Dreiecke) zwischen den Markerpaaren auf BTA01 als eine Funktion von genetischer Distanz in centiMorgan (cM) angegeben.	56
Abbildung 12: Graphische Darstellung der Verteilung von D' (rote Punkte) und χ^2 (schwarze Dreiecke) zwischen den Markerpaaren auf BTA05 als eine Funktion von genetischer Distanz in centiMorgan (cM) angegeben.	57
Abbildung 13: Graphische Darstellung der Verteilung von D' (rote Punkte) und χ^2 (schwarze Dreiecke) zwischen den Markerpaaren auf BTA09 als eine Funktion von genetischer Distanz in centiMorgan (cM) angegeben.	58
Abbildung 14: Graphische Darstellung der Verteilung von D' (rote Punkte) und χ^2 (schwarze Dreiecke) zwischen den Markerpaaren auf BTA20 als eine Funktion von genetischer Distanz in cM angegeben.	59
Abbildung 15: Graphische Darstellung der Häufigkeiten paternaler und maternaler Haplotypen von HAXL und REDAD auf BTA01.	62
Abbildung 16: Graphische Darstellung der maternalen Haplotypen von REDAD auf BTA01	63
Abbildung 17: Graphische Darstellung der maternalen Haplotypen von HAXL auf BTA01	63
Abbildung 18: Graphische Darstellung der paternalen Haplotypen von REDAD auf BTA01	63
Abbildung 19: Graphische Darstellung der paternalen Haplotypen von HAXL auf BTA01	64
Abbildung 20: Graphische Darstellung der Häufigkeiten paternaler und maternaler Haplotypen von HAXL und REDAD auf BTA09.	65
Abbildung 21: Graphische Darstellung der Häufigkeiten paternaler und maternaler Haplotypen von HAXL und REDAD auf BTA09.	67

Abbildung 22: Graphische Darstellung der Häufigkeiten paternaler und maternaler Haplotypen
von HAXL und REDAD auf BTA20..... 68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Für BTA01 verwendete Tiere, Red-Hostein-Blutanteil (%RH), Anzahl der verwendeten Söhne.....	25
Tabelle 2: Für BTA05 verwendete Tiere, Red-Hostein-Blutanteil (%RH), Anzahl der verwendeten Söhne.....	26
Tabelle 3: Für BTA09 verwendete Tiere, Red-Hostein-Blutanteil (%RH), Anzahl der verwendeten Söhne.....	26
Tabelle 4: Für BTA20 verwendete Tiere, Red-Hostein-Blutanteil (%RH), Anzahl der verwendeten Söhne.....	27
Tabelle 5: Auflistung der verwendeten Software. Programmname, kurze Beschreibung der Verwendung und Quelle	30
Tabelle 6: Für BTA01 typisierte und analysierte Mikrosatellitenmarker.....	32
Tabelle 7: Für BTA05 typisierte und analysierte Mikrosatellitenmarker.....	35
Tabelle 8: Für BTA09 typisierte und analysierte Mikrosatellitenmarker.....	38
Tabelle 9: Für BTA20 typisierte und analysierte Mikrosatellitenmarker.....	41
Tabelle 10: Durchschnittswerte von LD, geschätzt als D' und χ^2 für Markerpaare, jeweils in 5cM Abschnitte eingeteilt (0-50cM).	55

Literaturverzeichnis

- Adamec, V., Cassell, B.G., Smith, E.P., Pearson, R.E.** 2006 Effects of Inbreeding in the Dam on Dystocia and Stillbirths in US Holsteins. *J. Dairy Sci.* 89 307-14.
- Aebi, M., Fah, J., Hurt, N., Samuel, C.E., Thomis, D., Bazzigher, L., Pavlovic, J., Haller, O., Staeheli, P.** 1989 cDNA structures and regulation of two interferon-induced human Mx proteins. *Mol. Cell. Biol.* 9 5062-72.
- Agis-Balboa, R.C., Pinna, G., Zhubi, A., Maloku, E., Veldic, M., Costa, E., Guidotti, A.** 2006 Characterization of brain neurons that express enzymes mediating neurosteroid biosynthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103 14602-07.
- Andersson, L.** 2001 Genetic dissection of phenotypic diversity in farm animals. *Nat Rev Genet* 2 130-8.
- Ardlie, K.G., Kruglyak, L., Seielstad, M.** 2002 Patterns of linkage disequilibrium in the human genome. *Nat Rev Genet* 3 299-309.
- Ashwell, M.S., Heyen, D.W., Sonstegard, T.S., Van Tassell, C.P., Da, Y., VanRaden, P.M., Ron, M., Weller, J.I., Lewin, H.A.** 2004 Detection of Quantitative Trait Loci Affecting Milk Production, Health, and Reproductive Traits in Holstein Cattle. *J. Dairy Sci.* 87 468-75.
- Awad, A., Russ, I., Förster, M., Medjugorac, I.** 2009 Confirmation and refinement of QTL on BTA5 affecting milk production traits in the Fleckvieh dual purpose cattle breed. *Epub ahead of print.*
- Blott, S., Kim, J.J., Moiso, S., Schmidt-Kuntzel, A., Cornet, A., Berzi, P., Cambisano, N., Ford, C., Grisart, B., Johnson, D., Karim, L., Simon, P., Snell, R., Spelman, R., Wong, J., Vilkki, J., Georges, M., Farnir, F., Coppieters, W.** 2003 Molecular dissection of a quantitative trait locus: a phenylalanine-to-tyrosine substitution in the transmembrane domain of the bovine growth hormone receptor is associated with a major effect on milk yield and composition. *Genetics* 163 253-66.
- Boichard, D., Grohs, C., Bourgeois, F., Cerqueira, F., Faugeras, R., Neau, A., Rupp, R., Amigues, Y., Boscher, M.Y., Levéziel, H.** 2003 Detection of genes influencing economic traits in three French dairy cattle breeds. *Genet. Sel. Evol.* 35 77-101.
- Boyer, J.C., Hawk, J.D., Stefanovic, L., Farber, R.A.** 2008 Sequence-dependent effect of interruptions on microsatellite mutation rate in mismatch repair-deficient human cells. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 640 89-96.
- Briskie, J.V., Mackintosh, M.** 2004 Hatching failure increases with severity of population bottlenecks in birds. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 558-61.
- Buschiazzo, E., Gemmell, N.J.** 2006 The rise, fall and renaissance of microsatellites in eukaryotic genomes. *Bioessays* 28 1040-50.
- Cocquet, J., De Baere, E., Gareil, M., Pannetier, M., Xia, X., Fellous, M., Veitia, R.A.** 2003 Structure, evolution and expression of the FOXL2 transcription unit. *Karger.*

- Conrad, D.F., Pinto, D., Redon, R., Feuk, L., Gokcumen, O., Zhang, Y., Aerts, J., Andrews, T.D., Barnes, C., Campbell, P., Fitzgerald, T., Hu, M., Ihm, C.H., Kristiansson, K., MacArthur, D.G., MacDonald, J.R., Onyiah, I., Pang, A.W.C., Robson, S., Stirrups, K., Valsesia, A., Walter, K., Wei, J., Tyler-Smith, C., Carter, N.P., Lee, C., Scherer, S.W., Hurler, M.E. 2009 Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature* Epub ahead of print.
- de Koning, D.J., Schulman, N.F., Elo, K., Moiso, S., Kinoshita, R., Vilkkii, J., Maki-Tanila, A. 2001 Mapping of multiple quantitative trait loci by simple regression in half-sib designs. *J. Anim Sci.* 79 616-22.
- Dekkers, J.C.M. 1999 New Technologies in animal Breeding. (<http://www.nsisf.com/conferences/1999/dekker.htm>) Date Accessed 12.08.2009.
- Dekkers, J.C.M. 2004 Commercial application of marker- and gene-assisted selection in livestock: Strategies and lessons. *J. Anim Sci.* 82 E313-28.
- Di Rienzo, A., Peterson, A.C., Garza, J.C., Valdes, A.M., Slatkin, M., Freimer, N.B. 1994 Mutational processes of simple-sequence repeat loci in human populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91 3166-70.
- Estoup, A., Jarne, P., Cornuet, J.-M. 2002 Homoplasy and mutation model at microsatellite loci and their consequences for population genetics analysis. *Molecular Ecology* 11 1591-604.
- Farnir, F., Grisart, B., Coppieters, W., Riquet, J., Berzi, P., Cambisano, N., Karim, L., Mni, M., Moiso, S., Simon, P., Wagenaar, D., Vilkkii, J., Georges, M. 2002 Simultaneous Mining of Linkage and Linkage Disequilibrium to Fine Map Quantitative Trait Loci in Outbred Half-Sib Pedigrees: Revisiting the Location of a Quantitative Trait Locus With Major Effect on Milk Production on Bovine Chromosome 14. *Genetics* 161 275-87.
- Farnir, F.d.r., Coppieters, W., Arranz, J.-J., Berzi, P., Cambisano, N., Grisart, B., Karim, L., Marcq, F., Moreau, L., Mni, M., Nezer, C., Simon, P., Vanmanshoven, P., Wagenaar, D., Georges, M. 2000 Extensive Genome-wide Linkage Disequilibrium in Cattle. *Genome Research* 10 220-27.
- Fishman, P.M., Suarez, B., Hodge, S.E., Reich, T. 1978 Robust method for detection of linkage in family diseases. *American Journal of Human Genetics* 30 308-21.
- Flint-Garcia, S.A., Thornsberry, J.M., S, E., IV, B. 2003 Structure of linkage disequilibrium in plants. *Annual Review of Plant Biology* 54 357-74.
- Flury, C., Taubert, H., Simianer, H. 2006 Extension of the concept of kinship, relationship, and inbreeding to account for linked epistatic complexes. *Livestock Science* 103 131-40.
- Gautier, M., Barcelona, R.R., Fritz, S., Grohs, C., Druet, T., Boichard, D., Eggen, A., Meuwissen, T.H.E. 2006 Fine Mapping and Physical Characterization of Two Linked Quantitative Trait Loci Affecting Milk Fat Yield in Dairy Cattle on BTA26. *Genetics* 172 425-36.
- Geldermann, E. 2005 *Tier-Biotechnologie* Eugen Ulmer, Stuttgart.
- Geldermann, H. 1975 Investigation on inheritance of quantitative characters in animals by gene markers. *Theoretical and Applied Genetics* 46 319-30.
- George, A.W., Visscher, P.M., Haley, C.S. 2000 Mapping Quantitative Trait Loci in Complex Pedigrees: A Two-Step Variance Component Approach. *Genetics* 156 2081-92.

- Georges, M.** 2007 Mapping, Fine Mapping, and Molecular Dissection of Quantitative Trait Loci in Domestic Animals. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 8 131-62.
- Georges, M., Dietz, A.B., Mishra, A., Nielsen, D., Sargeant, L.S., Sorensen, A., Steele, M.R., Zhao, X., Leipold, H., Womack, J.E.** 1993 Microsatellite mapping of the gene causing weaver disease in cattle will allow the study of an associated quantitative trait locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90 1058-62.
- Georges, M., Nielsen, D., Mackinnon, M., Mishra, A., Okimoto, R., Pasquino, A.T., Sargeant, L.S., Sorensen, A., Steele, M.R., Zhao, X., Womack, J.E., Hoeschele, I.** 1995 Mapping Quantitative Trait Loci Controlling Milk Production in Dairy Cattle by Exploiting Progeny Testing. *Genetics* 139 907-20.
- Gomeringer, V.** 2007 QTL-Kartierung und funktionelle Kandidatengenanalyse für das Merkmal Totgeburt in einer fortgeschrittenen Fleckvieh- x Red-Holstein-Rückkreuzungspopulation, Dissertation. *Lehrstuhl für Tierzucht und Allgemeine Landwirtschaftslehre der Tierärztlichen Fakultät*. Ludwig-Maximilians-Universität, München.
- Griffith, A.J.F.W., S.R.; Lewontin R.C.; Carroll, S.B.** 2008 *Introduction to genetic analysis* W.H. Freeman and Company, New York.
- Gross, D.S., Garrard, W.T.** 1986 The ubiquitous potential Z-forming sequence of eukaryotes, (dT-dG)_n . (dC-dA)_n, is not detectable in the genomes of eubacteria, archaeobacteria, or mitochondria. *Mol. Cell. Biol.* 6 3010-13.
- Guo, S.-W.** 1997 Computation of multilocus prior probability of autozygosity for complex inbred pedigrees. *Genetic Epidemiology* 14 1-15.
- Hancock, J.** 1999 Microsatellites and other simple sequences: genomic context and mutational mechanisms. in **Goldstein, D., Schlotterer, C.** eds *Microsatellites: Evolution and Application* Oxford University Press USA.
- Harhay, G., Sonstegard, T., Keele, J., Heaton, M., Clawson, M., Snelling, W., Wiedmann, R., Van Tassell, C., Smith, T.** 2005 Characterization of 954 bovine full-CDS cDNA sequences. *BMC Genomics* 6 166.
- Hayes, B.J., Kinghorn, B.P., Ruvinsky, A.** 2004 *Genome scanning for quantitative trait loci* Oxford Univ Press.
- Hedrick, P.W.** 1987 Gametic Disequilibrium Measures: Proceed With Caution. *Genetics* 117 331-41.
- Heyen, D.W., Weller, J.I., Ron, M., Band, M., Beever, J.E., Feldmesser, E., Da, Y., Wiggans, G.R., Vanraden, P.M., Lewin, H.A.** 1999 A genome scan for QTL influencing milk production and health traits in dairy cattle. *Physiol. Genomics* 1 165-75.
- Hiendleder, S., Thomsen, H., Reinsch, N., Bennewitz, J., Leyhe-Horn, B., Looft, C., Xu, N., Medjugorac, I., Russ, I., Kuhn, C., Brockmann, G.A., Blumel, J., Brenig, B., Reinhardt, F., Reents, R., Averdunk, G., Schwerin, M., Forster, M., Kalm, E., Erhardt, G.** 2003 Mapping of QTL for Body Conformation and Behavior in Cattle. *J Hered* 94 496-506.
- Horisberger, M.A., McMaster, G.K., Zeller, H., Wathélet, M.G., Dellis, J., Content, J.** 1990 Cloning and sequence analyses of cDNAs for interferon- and virus-induced human Mx proteins reveal that they contain putative guanine nucleotide-binding sites: functional study of the corresponding gene promoter. *J. Virol.* 64 1171-81.

- Hurley, W.L., Schuler, L.A. 1987 Molecular cloning and nucleotide sequence of a bovine [alpha]-lactalbumin cDNA. *Gene* 61 119-22.
- Janutta, V., Hamann, H., Distl, O. 2006 Complex Segregation Analysis of Canine Hip Dysplasia in German Shepherd Dogs. *J Hered* 97 13-20.
- Johansson, M., Ellegren, H., Andersson, L. 1992 Cloning and Characterization of Highly Polymorphic Porcine Microsatellites. *J Hered* 83 196-98.
- Katti, M.V., Ranjekar, P.K., Gupta, V.S. 2001 Differential Distribution of Simple Sequence Repeats in Eukaryotic Genome Sequences. *Mol Biol Evol* 18 1161-67.
- Khatkar, M.S., Thomson, P.C., Tammen, I., Raadsma, H.W. 2004 Quantitative trait loci mapping in dairy cattle: review and meta-analysis. *Genet. Sel. Evol.* 36 163-90.
- Kimmelman, A., Tolkacheva, T., Lorenzi, M.V., Osada, M., Chan, A.M.L. 1997 Identification and characterization of R-ras3: a novel member of the RAS gene family with a non-ubiquitous pattern of tissue distribution. *Oncogene* 15 2675-85.
- Kimura, M., Crow, J.F. 1964 The number of alleles that can be maintained in a finite population. *Genetics* 49 725-38.
- Kimura, M., Ohta, T. 1978 Stepwise mutation model and distribution of allelic frequencies in a finite population. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 75 2868-72.
- Klein, J., Figueroa, F. 1986 Evolution of the mayor histocompatibility complex. *Crc Critical Reviews in Immunology* 6 295-386.
- Kühn, C., Bennewitz, J., Reinsch, N., Xu, N., Thomsen, H., Looft, C., Brockmann, G.A., Schwerin, M., Weimann, C., Hiendleder, S., Erhardt, G., Medjugorac, I., Forster, M., Brenig, B., Reinhardt, F., Reents, R., Russ, I., Averdunk, G., Blumel, J., Kalm, E. 2003 Quantitative Trait Loci Mapping of Functional Traits in the German Holstein Cattle Population. *J. Dairy Sci.* 86 360-68.
- Kühn, C., Freyer, G., Weikard, R., Goldammer, T., Schwerin, M. 1999 Detection of QTL for milk production traits in cattle by application of a specifically developed marker map of BTA6. *Animal Genetics* 30 333-39.
- Landegren, U., Nilsson, M., Kwok, P.-Y. 1998 Reading Bits of Genetic Information: Methods for Single-Nucleotide Polymorphism Analysis. *Genome Research* 8 769-76.
- Lander, E.S., Linton, L.M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M.C., Baldwin, J., Devon, K., Dewar, K., Doyle, M., FitzHugh, W., Funke, R., Gage, D., Harris, K., Heaford, A., Howland, J., Kann, L., Lehoczký, J., LeVine, R., McEwan, P., McKernan, K., Meldrim, J., Mesirov, J.P., Miranda, C., Morris, W., Naylor, J., Raymond, C., Rosetti, M., Santos, R., Sheridan, A., Sougnez, C., Stange-Thomann, N., Stojanovic, N., Subramanian, A., Wyman, D., Rogers, J., Sulston, J., Ainscough, R., Beck, S., Bentley, D., Burton, J., Clee, C., Carter, N., Coulson, A., Deadman, R., Deloukas, P., Dunham, A., Dunham, I., Durbin, R., French, L., Grafham, D., Gregory, S., Hubbard, T., Humphray, S., Hunt, A., Jones, M., Lloyd, C., McMurray, A., Matthews, L., Mercer, S., Milne, S., Mullikin, J.C., Mungall, A., Plumb, R., Ross, M., Shownkeen, R., Sims, S., Waterston, R.H., Wilson, R.K., Hillier, L.W., McPherson, J.D., Marra, M.A., Mardis, E.R., Fulton, L.A., Chinwalla, A.T., Pepin, K.H., Gish, W.R., Chissole, S.L., Wendl, M.C., Delehaunty, K.D., Miner, T.L., Delehaunty, A., Kramer, J.B., Cook, L.L., Fulton, R.S., Johnson, D.L., Minx, P.J., Clifton, S.W., Hawkins, T., Branscomb, E., Predki, P., Richardson, P., Wenning, S., Slezak, T., Doggett, N., Cheng, J.F., Olsen, A., Lucas, S., Elkin, C., Uberbacher, E., Frazier, M., et al. 2001 Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409 860-921.

- Lee, S.H., Van der Werf, J.H.J. 2004 The efficiency of designs for fine-mapping of quantitative trait loci using combined linkage disequilibrium and linkage. *Genet. Sel. Evol.* 36 145-61.
- Lee, S.H., Van der Werf, J.H.J. 2005 The Role of Pedigree Information in Combined Linkage Disequilibrium and Linkage Mapping of Quantitative Trait Loci in a General Complex Pedigree. *Genetics* 169 455-66.
- Lee, S.H., Van der Werf, J.H.J. 2006a Simultaneous Fine Mapping of Multiple Closely Linked Quantitative Trait Loci Using Combined Linkage Disequilibrium and Linkage With a General Pedigree. *Genetics* 173 2329-37.
- Lee, S.H., Van der Werf, J.H.J. 2006b Using Dominance Relationship Coefficients Based on Linkage Disequilibrium and Linkage With a General Complex Pedigree to Increase Mapping Resolution. *Genetics* 174 1009-16.
- Levinson, G., Gutman, G. 1987 Slipped-strand mispairing: a major mechanism for DNA sequence evolution. *Mol Biol Evol* 4 203-21.
- Li, H., Roossinck, M.J. 2004 Genetic Bottlenecks Reduce Population Variation in an Experimental RNA Virus Population. *J. Virol.* 78 10582-87.
- Lindblad-Toh, K., Wade, C.M., Mikkelsen, T.S., Karlsson, E.K., Jaffe, D.B., Kamal, M., Clamp, M., Chang, J.L., Kulbokas, E.J., Zody, M.C., Mauceli, E., Xie, X., Breen, M., Wayne, R.K., Ostrander, E.A., Ponting, C.P., Galibert, F., Smith, D.R., deJong, P.J., Kirkness, E., Alvarez, P., Biagi, T., Brockman, W., Butler, J., Chin, C.-W., Cook, A., Cuff, J., Daly, M.J., DeCaprio, D., Gnerre, S., Grabherr, M., Kellis, M., Kleber, M., Bardeleben, C., Goodstadt, L., Heger, A., Hitte, C., Kim, L., Koepfli, K.-P., Parker, H.G., Pollinger, J.P., Searle, S.M.J., Sutter, N.B., Thomas, R., Webber, C., Lander, E.S. 2005 Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 438 803-19.
- Lipkin, E., Straus, K., Stein, R.T., Bagnato, A., Schiavini, F., Fontanesi, L., Russo, V., Medugorac, I., Foerster, M., Solkner, J., Dolezal, M., Medrano, J.F., Friedmann, A., Soller, M. 2009 Extensive long-range and nonsyntenic linkage disequilibrium in livestock populations: deconstruction of a conundrum. *Genetics* 181 691-9.
- Lussier, M.P., Cayouette, S., Lepage, P.K., Bernier, C.L., Francoeur, N., St-Hilaire, M., Pinard, M., Boulay, G. 2005 MxA, a Member of the Dynamain Superfamily, Interacts with the Ankyrin-like Repeat Domain of TRPC. *Journal of Biological Chemistry* 280 19393-400.
- Matsuoka, S., Ballif, B.A., Smogorzewska, A., McDonald, E.R., III, Hurov, K.E., Luo, J., Bakalarski, C.E., Zhao, Z., Solimini, N., Lerenthal, Y., Shiloh, Y., Gygi, S.P., Elledge, S.J. 2007 ATM and ATR Substrate Analysis Reveals Extensive Protein Networks Responsive to DNA Damage. *Science* 316 1160-66.
- Maudet, C., Miller, C., Bassano, B., Breitenmoser-Würsten, C., Gauthier, D., Obexer-Ruff, G., Michallet, J., Taberlet, P., Luikart, G. 2002 Microsatellite DNA and recent statistical methods in wildlife conservation management: applications in Alpine ibex [*Capra ibex (ibex)*]. *Molecular Ecology* 11 421-36.
- McRae, A.F., McEwan, J.C., Dodds, K.G., Wilson, T., Crawford, A.M., Slate, J. 2002 Linkage Disequilibrium in Domestic Sheep. *Genetics* 160 1113-22.
- Meadows, J., Chan, E., Kijas, J. 2008 Linkage disequilibrium compared between five populations of domestic sheep. *BMC Genetics* 9 61.

- Medugorac, I., Medugorac, A., Russ, I., Veit-Kensch, C.E., Taberlet, P., Luntz, B., Mix, H.M., Förster, M.** 2009 Genetic diversity of European cattle breeds highlights the conservation value of traditional unselected breeds with high effective population size. *Molecular Ecology* 18 3394-410.
- Messier, W., Li, S.-H., Stewart, C.-B.** 1996 The birth of microsatellites. *Nature* 381 483-83.
- Meuwissen, T.H.E., Goddard, M.E.** 2000 Fine Mapping of Quantitative Trait Loci Using Linkage Disequilibria With Closely Linked Marker Loci. *Genetics* 155 421-30.
- Meuwissen, T.H.E., Goddard, M.E.** 2001 Prediction of identity by descent probabilities from marker-haplotypes. *Genet. Sel. Evol.* 33 605-34.
- Meuwissen, T.H.E., Goddard, M.E.** 2004 Mapping multiple QTL using linkage disequilibrium and linkage analysis information and multitrait data. *Genet. Sel. Evol.* 36 261-79.
- Meuwissen, T.H.E., Karlsen, A., Lien, S., Olsaker, I., Goddard, M.E.** 2002 Fine Mapping of a Quantitative Trait Locus for Twinning Rate Using Combined Linkage and Linkage Disequilibrium Mapping. *Genetics* 161 373-79.
- Mosig, M.O., Lipkin, E., Khutoreskaya, G., Tchourzyna, E., Soller, M., Friedmann, A.** 2001 A Whole Genome Scan for Quantitative Trait Loci Affecting Milk Protein Percentage in Israeli-Holstein Cattle, by Means of Selective Milk DNA Pooling in a Daughter Design, Using an Adjusted False Discovery Rate Criterion. *Genetics* 157 1683-98.
- Nadesalingam, J., Plante, Y., Gibson, J.P.** 2001 Detection of QTL for milk production on Chromosomes 1 and 6 of Holstein cattle. *Mammalian Genome* 12 27-31.
- Naylor, L.H., Clark, E.M.** 1990 d(TG)_n·d(CA)_n sequences upstream of the rat prolactin gene form Z-DNA and inhibit gene transcription. *Nucl. Acids Res.* 18 1595-601.
- Nei, M., Maruyama, T., Chakraborty, R.** 1975 The Bottleneck Effect and Genetic Variability in Populations. *Evolution* 29 1-10.
- O'Brien, S.J., Wildt, D.E., Bush, M., Caro, T.M., FitzGibbon, C., Aggundey, I., Leakey, R.E.** 1987 East African cheetahs: evidence for two population bottlenecks? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 84 508-11.
- Olsen, H.G., Lien, S., Gautier, M., Nilsen, H., Roseth, A., Berg, P.R., Sundsaasen, K.K., Svendsen, M., Meuwissen, T.H.E.** 2005 Mapping of a Milk Production Quantitative Trait Locus to a 420-kb Region on Bovine Chromosome 6. *Genetics* 169 275-83.
- Ostrander, E.A., Kruglyak, L.** 2000 Unleashing the Canine Genome. *Genome Research* 10 1271-74.
- Pemberton, J.M., Slate, J., Bancroft, D.R., Barrett, J.A.** 1995 Nonamplifying alleles at microsatellite loci: a caution for parentage and population studies. *Molecular Ecology* 4 249-52.
- Penrose, L.S.** 1935 The detection of autosomal linkage in data which consist of pairs of brothers and sisters of unspecified parentage. *Annals of Eugenics* 4 133-38.
- Plante, Y., Gibson, J.P., Nadesalingam, J., Mehrabani-Yeganeh, H., Lefebvre, S., Vandervoort, G., Jansen, G.B.** 2001 Detection of Quantitative Trait Loci Affecting Milk Production Traits on 10 Chromosomes in Holstein Cattle. *J. Dairy Sci.* 84 1516-24.
- Ponten, A., Sick, C., Weeber, M., Haller, O., Kochs, G.** 1997 Dominant-negative mutants of human MxA protein: domains in the carboxy-terminal moiety are important for oligomerization and antiviral activity. *J. Virol.* 71 2591-99.

- Ralls, K., Ballou, J.D.** 2009 Genetic status and management of California condors. *The Condor* 106 215-28.
- Riquet, J., Coppieters, W., Cambisano, N., Arranz, J.-J., Berzi, P., Davis, S.K., Grisart, B., Farnir, F.d.r., Karim, L., Mni, M., Simon, P., Taylor, J.F., Vanmanshoven, P., Wagenaar, D., Womack, J.E., Georges, M.** 1999 Fine-mapping of quantitative trait loci by identity by descent in outbred populations: Application to milk production in dairy cattle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 9252-57.
- Ross-Ibarra, J., Morrell, P.L., Gaut, B.S.** 2007 Plant domestication, a unique opportunity to identify the genetic basis of adaptation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104 8641-48.
- Rothschild, M., Jacobson, C., Vaske, D., Tuggle, C., Wang, L., Short, T., Eckardt, G., Sasaki, S., Vincent, A., McLaren, D., Southwood, O., van der Steen, H., Mileham, A., Plastow, G.** 1996 The estrogen receptor locus is associated with a major gene influencing litter size in pigs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93 201-05.
- Rubinsztein, D.C., Amos, W., Leggo, J., Goodburn, S., Jain, S., Li, S.H., Margolis, R.L., Ross, C.A., Ferguson-Smith, M.A.** 1995 Microsatellite Evolution-Evidence for directionality and variation in rate between species. *Nature Genetics* 10 337-43.
- Schäffer, A.A.** 1999 Computing probabilities of homozygosity by descent. *Genetic Epidemiology* 16 135-49.
- Schlötterer, C.** 2000 Evolutionary dynamics of microsatellite DNA. *Chromosoma* 109 365-71.
- Schlötterer, C., Tautz, D.** 1992 Slippage synthesis of simple sequence DNA. *Nucl. Acids Res.* 20 211-15.
- Schrooten, C., Bovenhuis, H., Coppieters, W., Van Arendonk, J.A.M.** 2000 Whole Genome Scan to Detect Quantitative Trait Loci for Conformation and Functional Traits in Dairy Cattle. *J. Dairy Sci.* 83 795-806.
- Schwerin, M., Fries, R., Simianer, H., Swalve, H., Wimmers, K.** 2006 Structural and functional genomics - new ways to understand the phenotype. *Zuchtungskunde* 78 1-16.
- Seichter, D., Krebs, S., Förster, M.** 2004 Rapid and accurate characterisation of short tandem repeats by MALDI-TOF analysis of endonuclease cleaved RNA transcripts. *Nucl. Acids Res.* 32 e16-.
- Smith, G.** 1976 Evolution of repeated DNA sequences by unequal crossover. *Science* 191 528-35.
- Sölkner, J., F.L., Hampshire N** 1998 Genetic variability of populations and similarity of subpopulations in Austrian cattle breeds determined by analysis of pedigrees. *Animal Science* 67 249-56.
- Spielman, D., Brook, B.W., Briscoe, D.A., Frankham, R.** 2004 Does inbreeding and loss of genetic diversity decrease disease resistance? *Conservation Genetics* 5 439-48.
- Spielman, R.S., McGinnis, R.E., Ewens, W.J.** 1993 Transmission test for linkage disequilibrium- The insulin gene region and insulin-dependent Diabetes-Mellitus (IDDM). *American Journal of Human Genetics* 52 506-16.
- Stone, R.T., Keele, J.W., Shackelford, S.D., Kappes, S.M., Koohmaraie, M.** 1999 A primary screen of the bovine genome for quantitative trait loci affecting carcass and growth traits. *J. Anim Sci.* 77 1379-84.

- Strand, M., Prolla, T.A., Liskay, R.M., Petes, T.D.** 1993 Destabilization of tracts of simple repetitive DNA in yeast by mutations affecting DNA mismatch repair. *Nature* 365 274-76.
- Sutter, N.B., Ostrander, E.A.** 2004 Dog star rising: the canine genetic system. *Nat Rev Genet* 5 900-10.
- Taylor, J.F., Coutinho, L.L., Herring, K.L., Gallagher, D.S., Brenneman, R.A., Burney, N., Sanders, J.O., Turner, J.W., Smith, S.B., Miller, R.K., Savell, J.W., Davis, S.K.** 1998 Candidate gene analysis of *GH1* for effects on growth and carcass composition of cattle. *Animal Genetics* 29 194-201.
- Tenesa, A., Knott, S.A., Ward, D., Smith, D., Williams, J.L., Visscher, P.M.** 2003 Estimation of linkage disequilibrium in a sample of the United Kingdom dairy cattle population using unphased genotypes. *J. Anim Sci.* 81 617-23.
- Tishkoff, S.A., Reed, F.A., Ranciaro, A., Voight, B.F., Babbitt, C.C., Silverman, J.S., Powell, K., Mortensen, H.M., Hirbo, J.B., Osman, M., Ibrahim, M., Omar, S.A., Lema, G., Nyambo, T.B., Ghorji, J., Bumpstead, S., Pritchard, J.K., Wray, G.A., Deloukas, P.** 2007 Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet* 39 31-40.
- Toth, G., Gaspari, Z., Jurka, J.** 2000 Microsatellites in Different Eukaryotic Genomes: Survey and Analysis. *Genome Research* 10 967-81.
- Valdes, A.M., Slatkin, M., Freimer, N.B.** 1993 Allele Frequencies at Microsatellite Loci: The Stepwise Mutation Model Revisited. *Genetics* 133 737-49.
- van der Werf, J.H.J.** 2000 Introduction to some aspects of molecular genetics. *QTL Course: Identifying and incorporating genetic markers and major genes in animal breeding programs*. Belo Horizonte, Brazil.
- Veit, C.** 2000 Wolf und Hund - Anwendungsorientierte Untersuchungen zur Biodiversität und genetischen Distanz ausgewählter Populationen, Dissertation. *Lehrstuhl für Tierzucht und Allgemeine Landwirtschaftslehre der Tierärztlichen Fakultät*. Ludwig-Maximilians-Universität, München.
- Viitala, S.M., Schulman, N.F., de Koning, D.J., Elo, K., Kinos, R., Virta, A., Virta, J., Maki-Tanila, A., Vilkkki, J.H.** 2003 Quantitative Trait Loci Affecting Milk Production Traits in Finnish Ayrshire Dairy Cattle. *J. Dairy Sci.* 86 1828-36.
- Voight, B.F., Kudaravalli, S., Wen, X., Pritchard, J.K.** 2006 A Map of Recent Positive Selection in the Human Genome. *PLoS Biol* 4 e72.
- Weller, J.I., Kashi, Y., Soller, M.** 1990 Power of Daughter and Granddaughter Designs for Determining Linkage Between Marker Loci and Quantitative Trait Loci in Dairy Cattle. *J. Dairy Sci.* 73 2525-37.
- Wright, S.** 1922 Coefficients of inbreeding and relationship. *American Naturalist* 56 330-38.
- Yamazaki, T.** 1977 The effects of overdominance on linkage in a multilocus system. *Genetics* 86 227-36.
- Yoder, D.M., Lush, J.L.** 1937 A genetic history of the Brown Swiss Cattle in the United States. *J Hered* 28 154-60.

- Zerjal, T., Xue, Y., Bertorelle, G., Wells, R.S., Bao, W., Zhu, S., Qamar, R., Ayub, Q., Mohyuddin, A., Fu, S., Li, P., Yuldasheva, N., Ruzibakiev, R., Xu, J., Shu, Q., Du, R., Yang, H., Hurles, M.E., Robinson, E., Gerelsaikhan, T., Dashnyam, B., Mehdi, S.Q., Tyler-Smith, C. 2003 The Genetic Legacy of the Mongols. *The American Journal of Human Genetics* 72 717-21.
- Zhang, Q., Boichard, D., Hoeschele, I., Ernst, C., Eggen, A., Murkve, B., Pfister-Genskow, M., Witte, L.A., Grignola, F.E., Uimari, P., Thaller, G., Bishop, M.D. 1998 Mapping Quantitative Trait Loci for Milk Production and Health of Dairy Cattle in a Large Outbred Pedigree. *Genetics* 149 1959-73.
- Zhao, H., Nettleton, D., Soller, M., Dekkers, J.C.M. 2005 Evaluation of linkage disequilibrium measures between multi-allelic markers as predictors of linkage disequilibrium between markers and QTL. *Genetical Research* 86 77-87.

Danksagung

Ich danke Herrn Univ. Prof. Dr. Dr. habil. Martin Förster recht herzlich für die Überlassung des Themas. Weiter für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und des neuen Computers, sowie für die überaus schnelle Durchsicht der Arbeit.

Meinem Betreuer Herrn Dr. Ivica Medugorac möchte ich für seine fachliche Hilfe bei allen Fragen danken, auch für die große Hilfe bei der Auswertung der Daten und die Durchsicht der Arbeit bin ich sehr dankbar.

Bei meinen Zimmergenossinnen Ina Vogl, Sophie Rothammer und Verena Schneider möchte ich mich nicht nur für jede lustige Minute bedanken, sondern auch für die Hilfe und Unterstützung. Durch Euch war die Zeit nicht halb so schwer. Auch bei Dr. Jennifer Schär möchte ich mich für die Durchsicht der Arbeit und jegliche Unterstützung bedanken.

Das technische Personal des Lehrstuhls Herr Dinkel, Frau Schröter, Frau Andorfer, Frau Damian, Frau Werner, Frau Zierahn und Frau Nanou verdient Dank dafür, dass ich bei jeder Frage immer freundliche Hilfe angeboten bekam.

Meinen Eltern möchte ich für ihre seelische und finanzielle Unterstützung danken. Ihr habt mir immer Mut zugesprochen, ohne den ich das ein oder andere Mal nicht weiter gekommen wäre. Danke, dass Ihr all die Jahre meine Dissertations-Launen ertragen habt.

Meiner Oma Dorothee Heine möchte ich für die finanzielle Unterstützung danken.

Meinen Brüdern danke ich für die Aufmunterungen und albernen Stunden.

Besonderen Dank verdient mein Partner Heiko May für die Durchsicht und Korrektur dieser Arbeit. Ohne seine unmenschliche Ruhe und Geduld sowohl mir, als auch Nicky gegenüber wäre ich nicht so weit gekommen.

Meiner Nachbarin Olga Victorin möchte ich für ihre immer angebotene Hilfe danken und für die netten Stunden. Mein Hund Nicky hätte sich ohne Sie schon lange eine neue Besitzerin gesucht.

Meinen Studienkolleginnen und Freundinnen Jennifer Bähr, Ulrike Deike und Vanessa Grube möchte ich für die seelische Unterstützung danken.

Diese Arbeit wurde durch die finanzielle Unterstützung der Dr. Dr. h.c. Karl Eibl-Stiftung und teilweise durch Gelder aus EU-Mitteln ermöglicht.