



VIDENCENTRET FOR LANDBRUG

Kvæg

SNP håndtering og datavalidering

Kevin Byskov

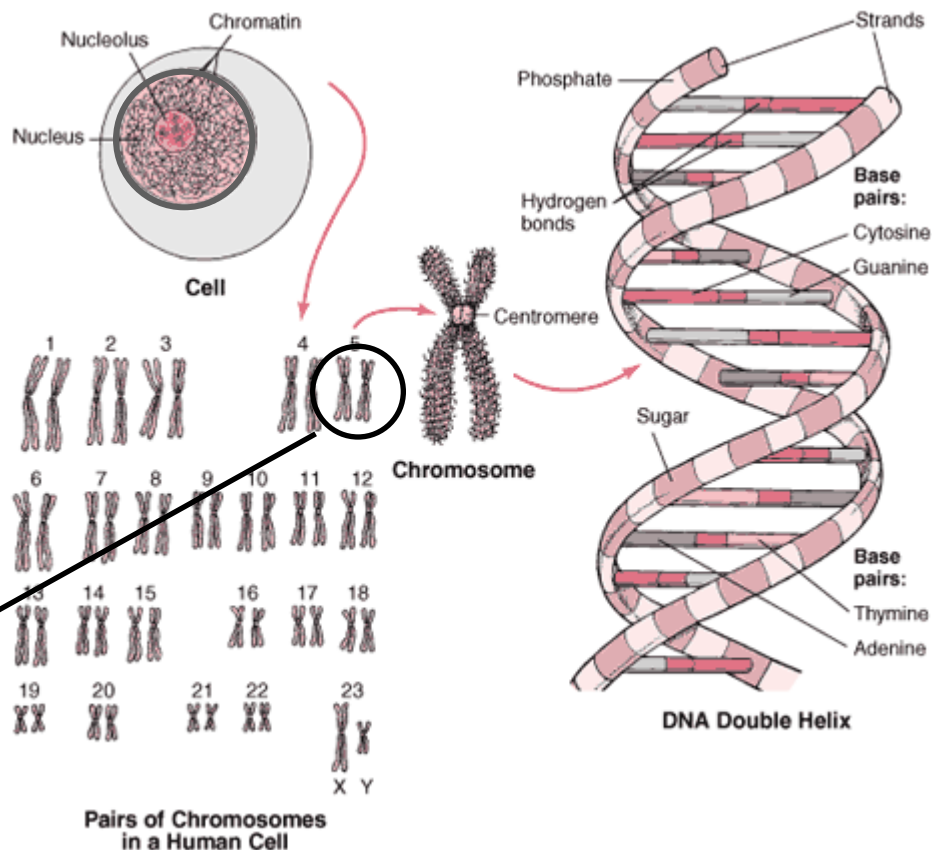




Disposition

- Principperne bag genotypning
- Kontrolprocedurer:
 - Kontrol af Sample ID
 - Mendel Error Check
 - Kontrol af omtypede dyr

Homologe kromosomer
1 kromosom fra hhv. mor og far

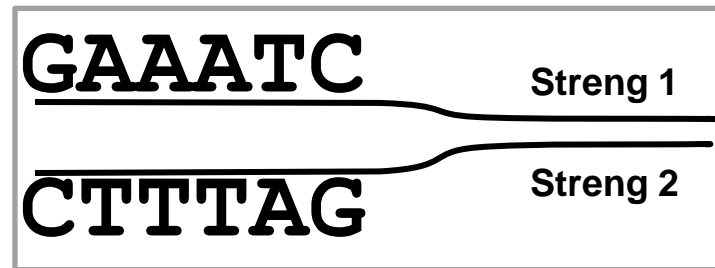


Cytosin (C)

Guanin (G)

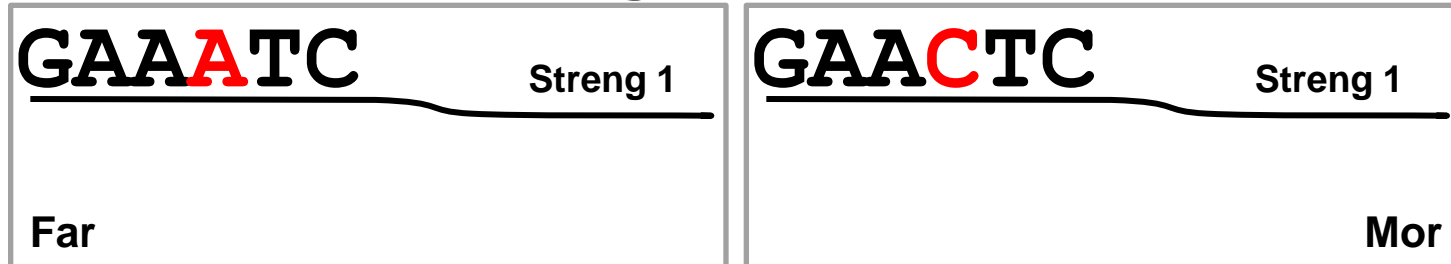
Thymin (T)

Adenin (A)



- DNA dobbel-helix "lynes" op og basesekvensen aflæses på streng 1
- Vi kender strengen vi læser på og vi ved hvor langt inde på strengen vi er

Homologe kromosomer



- Nogle steder ses variation mellem homologe kromosomer på en given placering
 - Nogle gange ses fx et A på streng 1 og andre gange et C
 - Det er hvad vi kalder en SNP (Single Nucleotide Polymorphism)
 - Vi arbejder kun med bi-allele SNP'er
- Det viste dyr har genotypen **AC**
- Andre dyr vil kunne have AA, AC eller CC for den pågældende SNP



- SNP resultaterne lægges på den nye SNP database BC|SNPmax
- I BC|SNPmax er der pt. 24.137 dyr med en Genotype foretaget i Danmark, Sverige og Finland
 - I alt ca. 1,25 mia. observationer på enkelt SNP'er
- Endvidere data fra samarbejde med EuroGenomics og GENO

Kontrolprocedurer for Genotype-data

- Mål for kontrolprocedurer
 - Avlsmæssige beslutninger for typede dyr tages på et så korrekt grundlag som muligt
- Fejlkilderne
 - Fejl i angivelse af ID
 - DNA prøve er taget af forkert dyr
 - Dyret har fejl i den indberettede afstamning
 - Ombytning af DNA prøver
 - Laboratoriefejl
 - Fejl i håndtering af data



Kontrol af Sample ID

- Sample ID er det ID som dyret er genotyperet under
- Eksempel på Sample ID for tyren D Limbo er:
 - HOLDNKM000004093400884 (inden stb.)
 - HOLDNKM000000000248700 (efter stb.)

Kontrol af Sample ID

- DNA materiale sendes til laboratorie
- Liste med Sample ID'er tilsendes fra VG
- Sample ID'er holdes op mod NAV og Interbull afstamningsfilerne
 - NAV afstamningsfilen opdateres inden kontrol
- ID'er som ikke genfindes i afstamningsfilerne returneres til manual kontrol/retning hos VG

Kontrol af Sample ID

- Fil med kontrollerede/rettede ID'er modtages fra VG
- Nogle ID'er findes fortsat ikke i NAV afstammingsfil
 - Ikke muligt at gennemføre Mendel Error Check
 - Dyret vil indgå i den genomiske evaluering med ukendt afstamning

Mendel Error Check

- For dyr med mindst én genotypet forælder foretages Mendel Error Check
 - Kontrol både mod dyr testet i NAV-landene og tyre fra EuroGenomics
- Mendel Error Check foretages på ét kromosom
 - Kromosom 20

Mendel Error Check

1 forælder genotypet

- Analyseværktøjet kan kun håndtere når begge forældre er typet
- For dyr med kun én genotypet forælder dannes en dummy-forælder for at opnå "to" typede forældre
 - Dummy forælder genotype = afkoms genotype
- Kun fejl hvor genotypet forælder og afkom begge er homozygote findes

Mendel Error Check 1 forælder genotypet

- Far

attgcgaa**a**tccgtatgcattgcaat**a**cg
ccgtatgc**a**ttgcaatacgattgcgaa**a**t

} Homologe kromosomer

- Afkom

ccgtatgac**c**ctcgattgcgatgcagat**t**cg
ctttaggc**c**ttggatcgcaattcaat**t**cg

- Mor (dummy)

ccgtatgac**c**ctcgattgcgatgcagat**t**cg
ctttaggc**c**ttggatcgcaattcaat**t**cg



Mendel Error Check

2 forældre genotyper

- I tilfælde hvor begge forældre er genotyper, testes for hver SNP, om afkom er en mulig kombination af mor og far

Mendel Error Check

2 parents genotyped

- Far

attg**cgaa**atccgtatgcattgcaat**acg**
ccgtatgc**attg**caatac**gattg**cgaa**at**

- Afkom

ccgtatga**ctc**gattgagatgcagat**tcg**
ctttaggc**ctt**ggatcgc**aatt**caat**tcg**

- Mor

attgaggac**ctc**gattg**cgat**gcagat**tcg**
ccgatgcattggatcgc**aatt**caataat

Mendel Error Resultater

Sample ID	Antal Mendel Errors	Forældre typet
HOLDNKM000005555501111	206	Begge forældre typet
HOLDNKF000004444402222	192	Far typet
JERDNKM000003333303333	166	Far typet
JERDNKM000002222204444	165	Begge forældre typet
HOLDNKM000001111105555	158	Far typet

- Nogle gange findes mange uoverensstemmelser
 - Ingen tvivl om, at der er fejl i data
 - Data udelades af avlsværdiberegninger

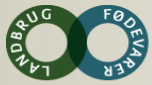
Mendel Error Resultater

Sample ID	Antal Mendel Errors (ME)	Forældre typet
HOLDNKM000005555501111	9	Far typet
HOLDNKF000004444402222	4	Far typet
JERDNKM000003333303333	2	Begge forældre typet
JERDNKM000002222204444	2	Begge forældre typet
HOLDNKM000001111105555	2	Far typet

- Nogle gange findes få uoverensstemmelser
 - Kan skyldes typningsfejl
 - Hvis kun én forælder er typet antages > 2 ME for fejl i data
 - Hvis begge forældre er typet antages > 3 ME for fejl i data

Mendel Error Resultater

- Mendel Errors kan skyldes:
 - Fejl i dyrets registrerede afstamning
 - Forkert dyr, der er udtaget DNA fra
 - Ombytning af prøver
 - Fejl i laboratoriet
 - Fejl i håndtering af data
- Mendel Error Testen fanger bl.a. ikke:
 - Ombytninger af prøver udtaget på fx ET-helsøskende
 - Halvsøskende efter samme tyr, hvis ikke mor er typet



Mendel Error Resultater

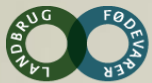
- Genotyper fra dyr med Mendel Errors tages ikke med i de genomiske avlsværdiberegninger
- Genotyperne gemmes i en separat tabel i databasen
- Mendel testen er ikke en officiel faderskabstest
- Alle 17 tyre erklæret fejl med Mendel Error Test, som efterfølgende er faderskabstestet, har fået afvist faderskab

Kontrol af omtypede dyr

- Udvalgte tyre omtypes på nyt DNA
 - Ekstra sikkerhed for korrekt genotype
- Den nye genotype sammenlignes med den første genotype på dyret for alle SNP'er
 - Ikke kun på kromosom 20
- Tydelig opdeling mellem tyre med hhv. samme DNA og forskelligt DNA ved de to typninger

Kontrol af omtypede dyr

- I august-data var der 21 omtypede tyre
- Alle OK
 - mellem 3 og 12 uoverensstemmelser pr tyr
 - Hvis begge alleler for en SNP er forkerte tælles det som 2 uoverensstemmelser
- Ved uoverensstemmelse mellem genotyper ses tusindvis af uoverensstemmelser
- Fanger fejl som ikke opdages ved Mendel Error Test
 - Ny uafhængig test

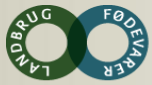


VIDENCENTRET FOR LANDBRUG

Kvæg



Spørgsmål?



Anerkendelse

Den Europæiske Union ved Den Europæiske Fond for Udvikling af Landdistrikter og Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri har deltaget i finansieringen af projektet.

