

# Inhalt

Tabellenverzeichnis .....	1
Abbildungsverzeichnis .....	2
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Einleitung .....	6
2 Literaturübersicht .....	7
2.1 <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> .....	7
2.1.1 Allgemein .....	7
2.1.2 Erreger .....	7
2.1.3 Infektion .....	8
2.1.4 Epidemiologie .....	10
2.2 Pathogenese und Virulenzfaktoren .....	11
2.2.1 Adhäsionsfaktoren im unteren Respirationstrakt .....	13
2.2.2 Beschaffung von Nährstoffen .....	14
2.2.3 Schädigung des Gewebes .....	15
2.2.4 Vermeidung des Immunsystems .....	17
2.2.5 Persistenz .....	18
2.3 Immunreaktion auf die Infektion mit <i>A. pleuropneumoniae</i> .....	18
2.3.1 Angeborene Immunabwehr .....	19
2.3.2 Humorale Immunabwehr .....	19
2.3.3 Zell-assoziierte Immunantwort .....	20
2.4 Bekämpfung .....	21
2.5 Natürliche Krankheitsresistenz .....	24
2.6 Krankheitsresistenz beim Schwein .....	25
2.6.1 Krankheitsresistenz gegenüber Parasiten .....	27
2.6.2 Krankheitsresistenz gegenüber Viren .....	27
2.6.3 Krankheitsresistenz gegenüber Bakterien .....	30
2.7 Genomweite Assoziationsstudie .....	33
2.7.1 Quantitative-Trait-Locus .....	33
2.7.2 Referenzsequenzen und GWAS .....	34
3 Material und Methoden .....	37
3.1 Material .....	38
3.1.1 Versuchstiere .....	38
3.1.2 Laborgeräte .....	38
3.1.3 Verbrauchsmaterialien .....	39
3.1.4 Chemikalien .....	40

3.1.5	Lösungen, Puffer und Medien .....	41
3.1.6	Kommerzielle ReagenzienSysteme.....	41
3.1.7	Computer, EDV-Programme und Datenbanken.....	42
3.2	Methoden.....	45
3.2.1	Eingangsuntersuchung und experimentelle Infektion .....	45
3.2.2	Pathologische Untersuchung.....	46
3.2.3	Bakteriologische Untersuchung .....	46
3.2.4	DNA-Extraktion aus EDTA-gerinnungsgehemmtem Blut .....	46
3.2.5	Bestimmung der DNA-Konzentration.....	47
3.2.6	Next-Generation-Sequencing (Second-Generation-Sequencing) .....	47
3.2.7	Bioinformatik.....	53
3.2.8	Bioinformatik - Variant-Calling .....	53
3.2.9	Qualitätskontrolle der Varianten .....	54
3.2.10	Effekte der Varianten .....	57
3.2.11	Imputation .....	58
3.2.12	Genomweite Assoziationsstudie (GWAS).....	58
3.2.13	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase-Chain-Reaction, PCR) .....	59
3.2.14	Agarose-Gelelektrophorese .....	61
3.2.15	Sanger-Sequenzierung.....	61
3.2.16	Kompetitive allelSpezifische PCR.....	62
4	Ergebnisse.....	64
4.1	Phänotypen der Versuchstiere .....	64
4.2	Genomweite Sequenzierung .....	68
4.3	Genomweite Assoziationsstudie .....	70
4.4	Annotation und kodierende Varianten .....	75
4.5	Kopplungsungleichgewicht.....	89
4.6	Überprüfung der Marker innerhalb einer kommerziellen Population.....	93
5	Diskussion.....	94
5.1	Phänotyp .....	94
5.2	Genetische Resistenz.....	94
5.3	Next-Generation-Sequencing .....	95
5.4	SNPs auf SSC 2 .....	97
5.5	SNPs auf SSC 12 .....	98
5.6	SNPs auf SSC 15 .....	99
5.7	Nutzung der SNPs als Marker .....	100
5.8	Fazit .....	102

6	Zusammenfassung.....	104
7	Summary.....	106
8	Literaturverzeichnis.....	107
9	Anhang.....	131
9.1	Phänotypen .....	131
9.1.1	Klinik .....	132
9.1.2	Sektion - Pathologiescore .....	133
9.1.3	RoeS - Röntgenscore .....	134
9.1.4	SoS - Sonografiescore .....	135
9.1.5	ReIsolL - Reisolationsscore .....	136
9.2	Abdeckung der einzelnen sequenzierten Tiere .....	137
9.3	Manhattan-Plots.....	140
9.3.1	Klinik - Kliniksscore .....	140
9.3.2	Sektion - Sektionsscore.....	142
9.3.3	RoeS - Röntgensscore .....	143
9.3.4	SoS - Sonographiescore .....	144
9.3.5	ReIsolL - Reisolationsscore .....	145
9.4	Verwendete Primer .....	146
9.4.1	Sanger-Sequenzierung.....	146
9.4.2	KASP-Genotypisierung.....	147
9.5	Prinzipalkomponentenanalyse der eingesetzten Tiere .....	148
9.6	Python-Skripte.....	149
9.6.1	Skript, um aus Dateien im Variant-Call-Format (.vcf) in das Programm Plink einzulesen .....	149
9.6.2	Skript, um aus Assoziationsdateien (.assoc) - erstellt durch das Programm Plink - Manhattanplots zu erstellen .....	150
9.6.3	Skript, um aus Assoziationsdateien (.assoc) - erstellt durch das Programm Plink - Q-Q-Plots zu erstellen .....	152