

Het gebruik van inteelt om inteelt te beheersen

door Carol Beuchat PhD

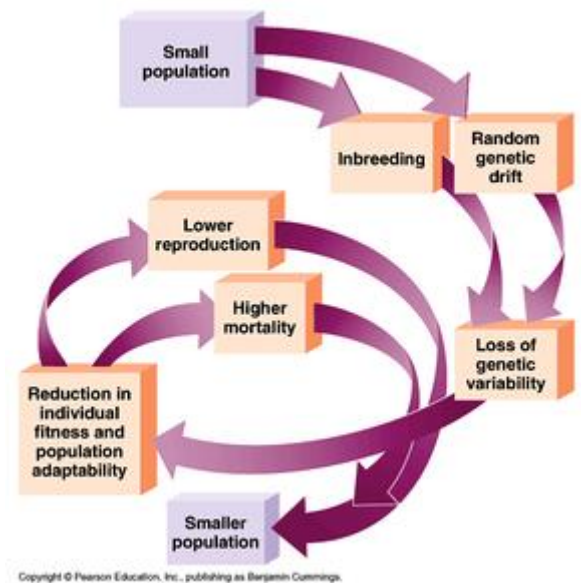
Gesteld, we hebben een populatie dieren, die zich willekeurig voortplanten. Door de generaties heen zal het gemiddelde niveau van inteelt in die groep toenemen, zoals U zich kunt voorstellen, dat zou gebeuren, als U samen met een willekeurige groep van mensen, die niet aan elkaar verwant zijn, schipbreuk zou hebben geleden en aangespoeld zijn op een onbewoond eiland – uiteindelijk zal iedereen met elkaar verwant zijn. Dit is precies wat gebeurt met populaties dieren op een eiland en hetzelfde gebeurt met pure rashonden, die een gemeenschappelijke stamboom hebben. En hoe kleiner de populatie, des te sneller mate van inteelt toe zal nemen.

We weten, dat inteelt de homozygositeit verhoogt en dit kan voordelen hebben (b.v. meer uniformiteit, dominantie bij vererving), maar ook uitgesproken nadelen, zoals vermindering van eigenschappen (hetgeen meestentijds de voortplantingseigenschappen, zoals grootte van het nest, puppy-sterfte en leeftijd aantast) en de verhoogde uiting van schadelijke recessieve allels (zie addendi 1 en 2). Bij wilde dieren leiden verhoogde inteeltniveaus tot een negatieve terugkoppeling, genaamd de “maalstroom van de uitsterving”.

Dus hoe gedragen wilde dieren zich om uitroeing te voorkomen?

Ten eerste, de meeste voorkomen inteelt. Bij sommige dieren heeft men kunnen aantonen, dat zij in staat zijn hun graad van relatie (of genetische overeenkomst) kunnen ontdekken, mogelijk door feromonen of genen van het immuunsysteem (Recente studies hebben dit in mensen ook gevonden). Een voorkeur om te paren met dieren, die niet verwant zijn aan elkaar, is een zeer effectieve manier om inteelt onder controle te houden. Iets anders, wat ze kunnen doen, is, om het zo maar eens te zeggen, alles op één kaart te zetten.

Een soort heft gewoonlijk vele ondersoorten of onderpopulaties, die geografisch van elkaar gescheiden zijn, maar zo nu en dan zal een dier zijn eigen populatie verlaten en naar een nieuwe gaan, waarbij hij een lichtelijk verschillende mengeling van genen met zich meeneemt, die dan in de nieuwe groep ingevoerd wordt. Vele soorten verjagen de jongere dieren, of de nakomelingen van een bepaald geslacht (specifiek de mannetjes), hetgeen bij iedere generatie een beetje genetische vermenging met zich meebrengt, die de tendens tot verhoging van de inteelt op de lange duur matigt.

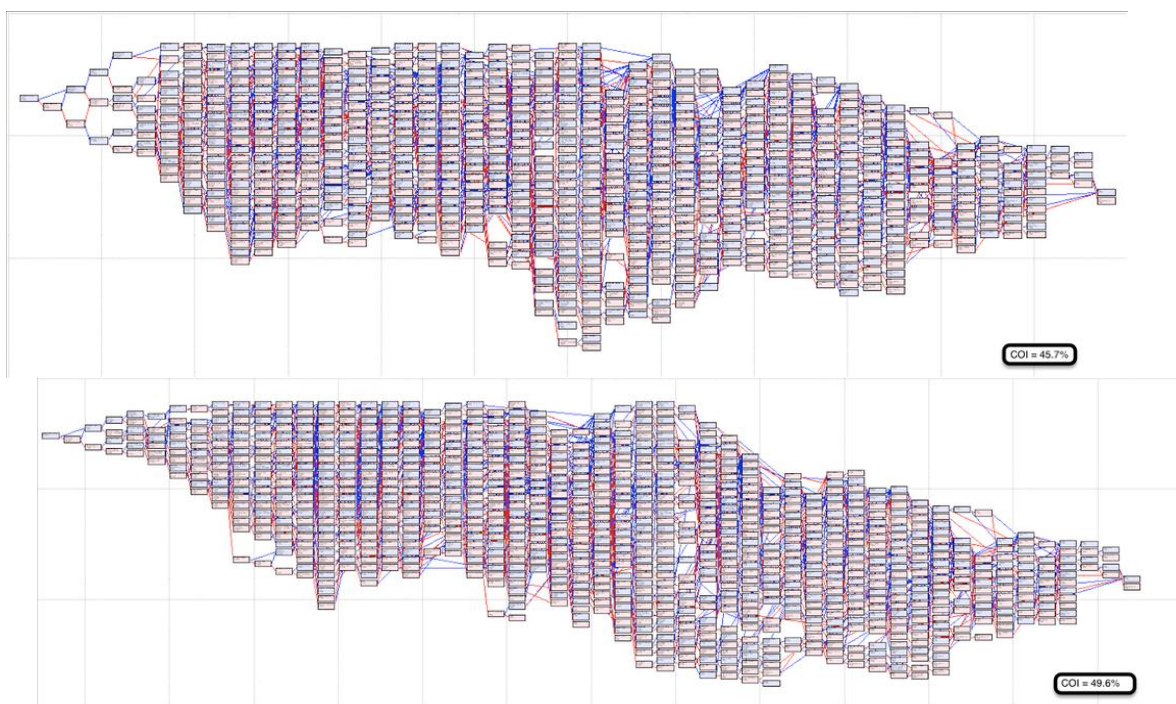


Fokkers, die met relatief kleine populaties dieren werken (van een paar honderd tot een paar duizend, maar zeker geen miljoenen) moeten inteelt zien te voorkomen, anders zal het in de loop van tijd gestaag vermeerrderen. Dit kunnen zij doen door fokstrategieën te gebruiken, die imiteren, wat zich bij natuurlijke populaties voordoet.

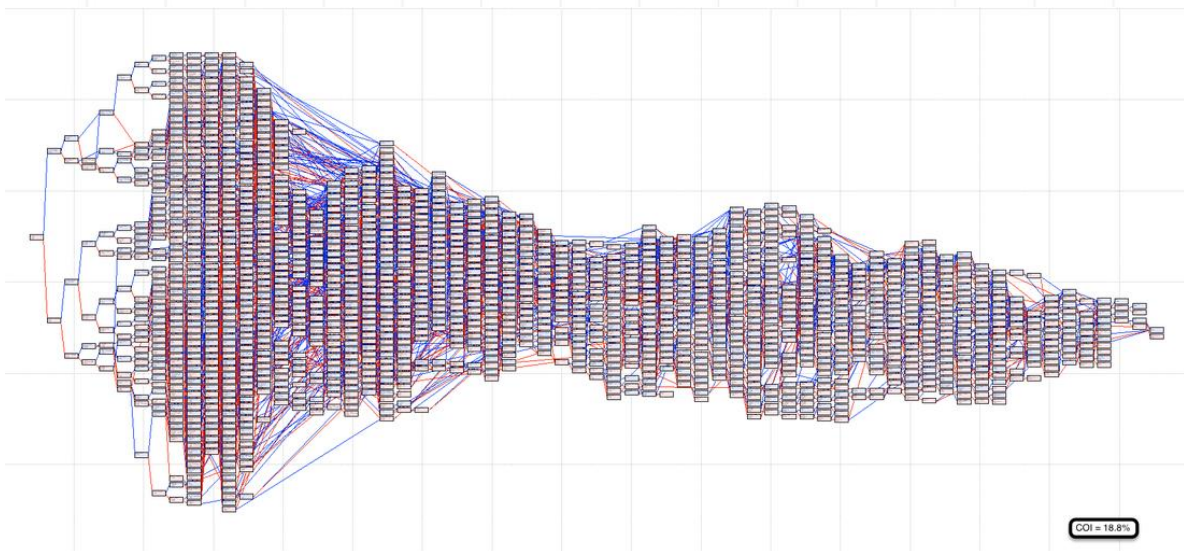
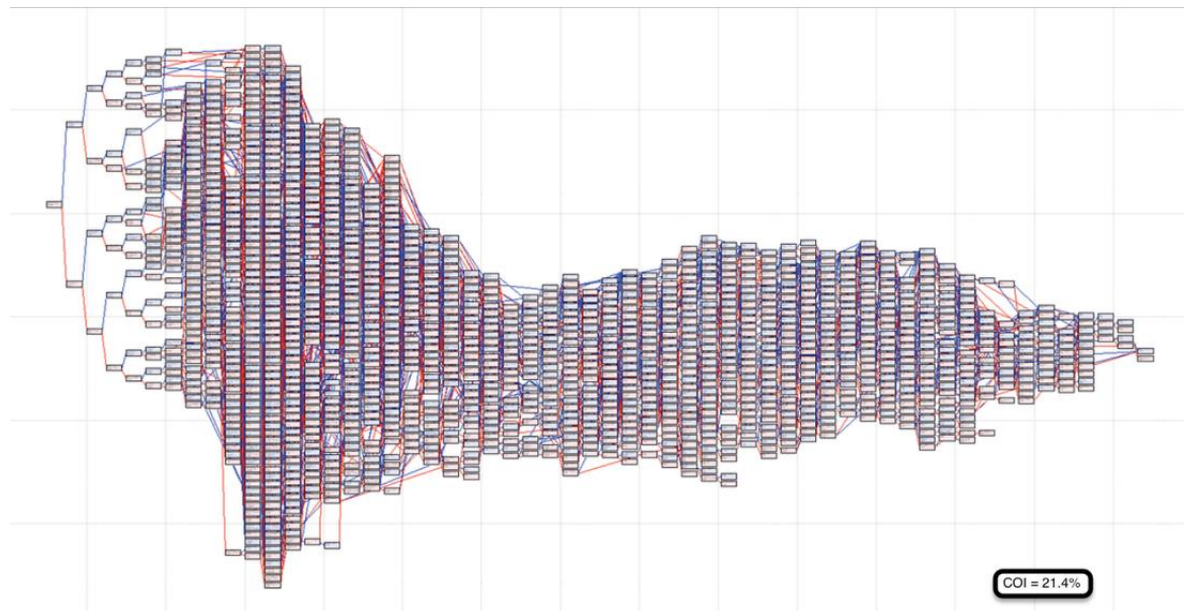
Hoe zou dit werken?

Hieronder ziet U een paar stambomen van individuele honden (allen van hetzelfde ras), waarin ieder dier slechts éénmaal voorkomt (deze diagrammen zijn geproduceerd door Pedigree Explorer). De stichters staan geheel rechts en het onderwerp staat geheel links (wij hebben in onze discussie [The Problem with Poodles](#) enige van deze stambomen nader bekeken).

De eerste twee stambomen zijn gelijk en typisch voor de meeste stambomen, van pure rashonden, die ik bestudeerd heb. De meest recente generaties (links) zijn vrij nauw verwant gefokt en zoals bij de meeste rassen, staan er slechts een handvol honden aan de basis. Het inteeltcoëfficiënt (COI) van het eerste voorbeeld is 45,7%, die van het tweede 49,6% (!). Een broer x zus paring zou een COI van 25% geven. Deze honden zijn absoluut ingeteeld.



Hieronder staan twee andere stambomen van hetzelfde ras, maar zij tonen een totaal verschillende fokstrategie. De basis van de stambomen is dezelfde als die van de honden hierboven en beide stambomen tonen ook ongeveer middenin een flessenhals. Maar er is een uitgesproken paddestoelvorm aan de bovenkant van de stambomen, en U kunt zien, dat dit komt doordat de recente inteelt twee lijnen combineert, die gedurende 4 of meer generaties totaal niet aan elkaar verwant waren. In feite heeft de Fokker twee inteeltlijnen met elkaar gekruist en daarmee dieren geproduceerd die relatief gesproken “outcrossed” zijn, met COI’s die veel lager liggen, nl. 21,4% en 18,8%, dan de voorbeelden hierboven. Nog steeds ingeteeld, maar beduidend lager dan bij de eerste twee voorbeelden.



Natuurlijk zijn al deze dieren verwant, als je verder teruggaat in de stamboom, dus hoe kan dit nu een verschil maken in de mate van inteelt? Hoe kunnen we dit gebruiken om de heterozygositeit te verhogen?

Wij moeten twee zaken in aanmerking nemen:

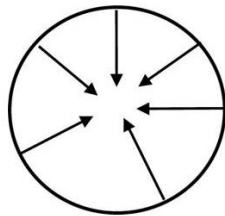
1) De waarschijnlijkheid, waarmee een bepaald allel geërfd wordt van het paar op de locus (= de plaats van het gen in een chromosoom) van één ouder is $\frac{1}{2}$ ofwel 50%. Bij iedere toegevoegde generatie wordt die waarschijnlijkheid gehalveerd; dus de waarschijnlijkheid om een bepaald allel van een grootouder te erven, is 25%, die van een overgrootouder 12,5%, en zo voort. Hoe verder weg in een stamboom een bepaalde voorouder voorkomt, des te lager ligt de waarschijnlijkheid om een bepaald allel van dat dier te vererven. In de onderste van de twee bovenstaande stambomen, hebben de ouders van de hond géén gemeenschappelijke voorouders, er is dus geen toegevoegde inteelt. Dus enige inteelt moet dus dieper in de stamboom hebben plaatsgevonden en het effect daarvan wordt gehalveerd voor iedere toegevoegde generatie naar de gemeenschappelijke voorouder toe.

2) Het andere feit, waarvan we kunnen profiteren, zijn de twee krachten, die de neiging hebben, twee populaties na verloop van tijd genetisch steeds verschillender van elkaar te maken: Selectie, hetzij natuurlijk, hetzij kunstmatig en iets wat wel de Genetische Drift (de

willekeurige (toevallige!) verspreiding van genen bij de voortplanting) genoemd wordt. U kent het begrip Selectie. Als U begonnen bent met twee genetisch identieke populaties, maar daarmee onafhankelijk van elkaar verder gefokt hebt, maar wel selectief voor de zelfde eigenschappen in beide dieren,, dan zou U verscheidene generaties later niet meer die identieke populaties hebben. Tijdens het door elkaar hutselen van de genen bij iedere generatie en bij de selectie van de nakomelingen voor het fokken met de volgende generatie, zullen enige genen in frequentie toenemen en andere afnemen en sommige genen zullen vastgelegd worden en andere zullen verloren gaan. De nakomelingen van generatie # 4 van de eerste populatie zullen genetisch niet overeenkomen met die van de tweede populatie, en als U met een dier van elk zou fokken, dan zou hun mindere genetische overeenkomst zich uiten in een mindere Inteelt Coëfficiënt in de nakomelingen.

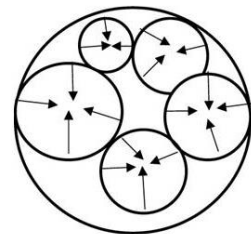
Denkt U dan hier eens over na:

U hebt een ras met duizenden dieren in een gesloten genenpool. Indien U die populatie kunt verdelen in sub-populaties en waarmee U onafhankelijk van elkaar gedurende verscheidene generaties verder fokt, dan kunt U voor Uzelf groepen dieren scheppen, die U iedere verscheidene generaties kunt gebruiken om dieren voort te brengen, met een lagere mate van inteelt en ook nog de genen herintroduceren, die in de ene sub-populatie nog aanwezig is, maar in een andere verloren is gegaan. In feite kunt U dus inteelt in sub-groepen in een slim systeem gebruiken om de inteelt in de gehele populatie te beheersen.



Inbreeding in a single direction yields a constricting gene pool for the entire breed.

Inteelt in één enkele richting levert een vernauwde genenpool voor het gehele ras (Sponenberg & Bixby 2007)



Inbreeding in different directions can keep more genetic diversity in a breed.

Inteelt in verschillende richtingen kan een meer genetische diversiteit in een ras doen behouden (Sponenberg & Bixby 2007)

In de goede oude tijd waren er grote kennels, die dozijnen honden hielden, die de luxe toelieten meerdere groepen honden te beheren, die gebruikt konden worden om honden met een mooi type te fokken zonder al te nauw in te telen.

De meeste hedendaagse hobbyfokkers moeten het met veel minder honden stellen, maar U kunt met een beetje planning toch nog Uw voordeel doen met deze strategie. Er zijn zeker al subpopulaties in Uw ras, maar misschien weet U niet waar die zijn. Een genetische analyse van de database van de stamboom kan daar uitsluitsel in brengen.

In elk van de onderstaande drie diagrammen heeft een analyse van de stamboom van een ras groepen onthuld, die meer aannemelijk nauw met elkaar verwant zijn, dan met dieren van andere groepen.

Het eerste diagram, van IJlandse Schaaaphonden, was door fokkers gebruikt om groepjes bruikbare genetische diversiteit te identificeren, die dreigden verloren te gaan en die ingezet zouden kunnen worden om het niveau van inteelt in het ras als geheel terug te brengen.

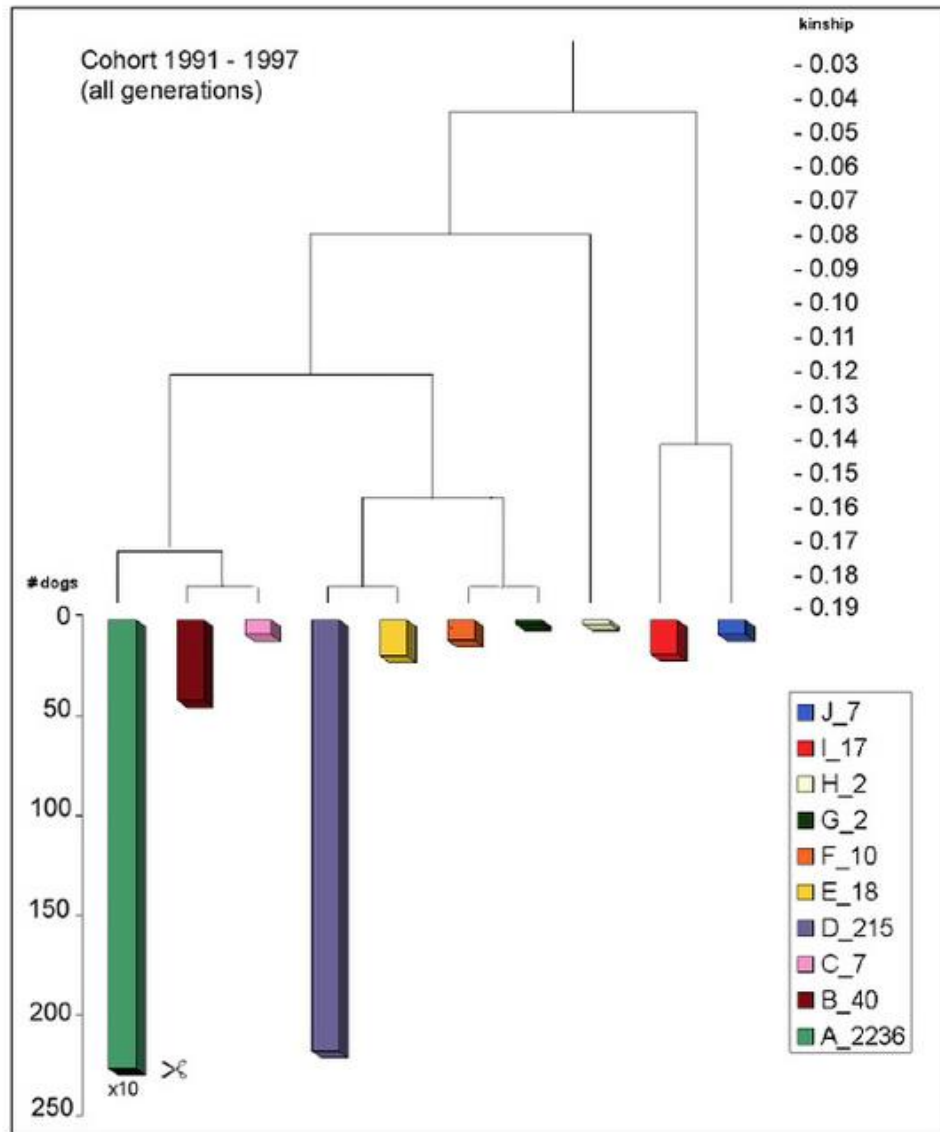


Figure 1. Dendrogram showing the result of clustering based on kinship coefficient calculated up to the founders (all generations). A legend is added in order to compare this dendrogram in figure 2. The legend has a code corresponding with each cluster. Except for cluster A_2236, the number of individuals can be estimated by the length of the cluster. Cluster A_2236 represented 2236 animals.

Het tweede en derde diagram werden gebruikt om dieren van een ras te identificeren, die waarschijnlijk aangedaan zouden zijn door een specifieke genetische kwaal, waarvan de genen onbekend waren (centronucleaire myopathie (=spierzwakte) en elleboogdysplasie, beide bij Labradors).

[Klik op de diagrammen voor meer over deze studies].

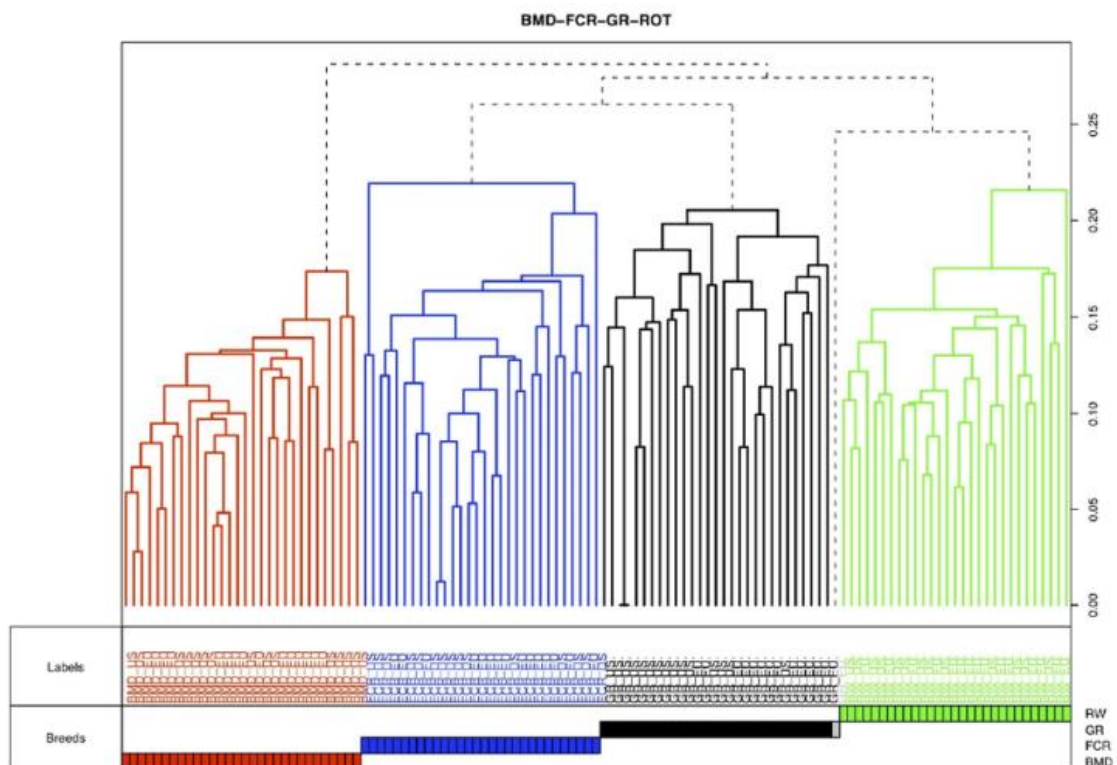
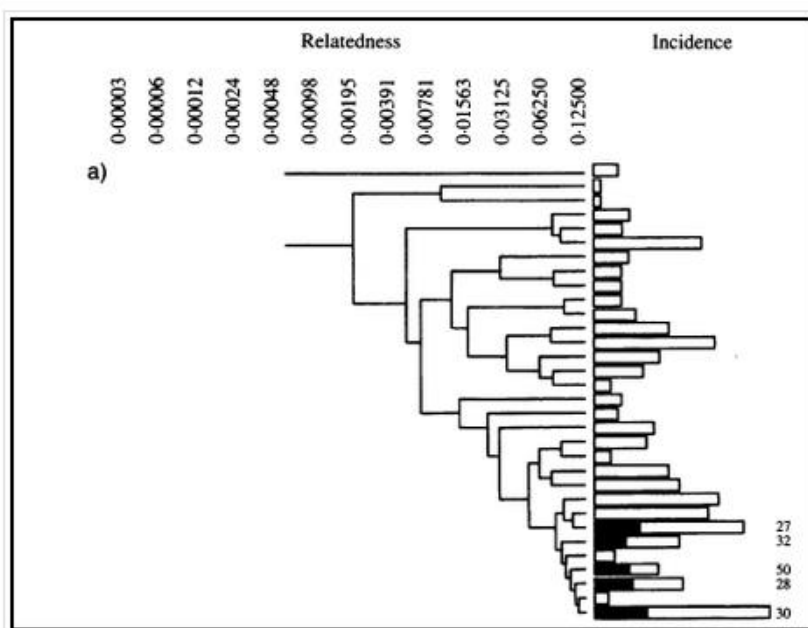


Figure 1. Hierarchical clustering between the four breeds. Clustering of the 119 dogs ($k=4$) from the four different breeds. In the dendrogram each vertical line represents a single dog and the color reflects the four clusters obtained by PLINK analysis. A grey dashed line indicates an outlier dog. Below the dendrogram, dogs are named by their breed origin, and names are colored upon their cluster assignment. At the bottom of the figure, colored squares are drawn on four lines, each line representing the different breeds. The scale on the right axis represents the genetics distances calculated by PLINK software. Each breed separates from the others as the four colors correspond exactly to the four breeds, red for BMD, blue for FCR, black for GR and green for ROT.
doi:10.1371/journal.pone.0001324.g001



Zelfs in zwaar ingeteelde populaties is er waarschijnlijk een zekere “genetische structuur”, zoals deze, waar fokkers gebruik van kunnen maken om de genetische gezondheid van hun ras te beheersen. De ontleding van een stamboom-database kan diagrammen opleveren

zoals deze, die gebruikt kunnen worden om de genetische subgroepen in een ras te identificeren, zoals in bovenstaande diagrammen en terzelfder tijd ook die groepen dieren, die een risico voor potentiële genetische aandoeningen betekenen, zodat die bedwongen kunnen worden.

- *Sponenberg DP and DE Bixby 2007 Managing breeds for a secure future: strategies for breeders and breed associations. (beschikbaar als eBook via iTunes)*

U kunt meer te weten komen over populatiegenetica in [ICB's online courses](#).