

Hoofdstuk 1: Het geslacht, overerving en relatie tot bepaalde kenmerken

M = metacentrische chromosomen

S = submetacentrische

A = acrocentrische

T = telocentrische

Eq: $2n = 64$ (ezel 62)

Cap: $2n = 60$

Fe: $2n = 38$

kip: $2n = 78$

Bo: $2n = 60$

Su: $2n = 38$

Cun: $2n = 44$

eend: $2n = 80$

Ov: $2n = 54$

Can: $2n = 78$

Ho: $2n = 46$

duif: $2n = 80$

$2n$ = diploidie (alle zoogdieren)

n = haploidie (tomaat, katoen)

$4n$ = tetraploidie (rijst, klaver, aardappel)

$6n$ = hexaploidie (tarwe)

Centrische fusie: $T + T = M$, mogelijk dankzij genetisch inerte constitutieve heterochromatine → evolutie diersoorten.

Meeste hybriden onvruchtbaar, NIET te wijten aan het feit dat velen onder hen een oneven aantal chromosomen bezitten.

(bv.: tam paard ($2n=64$) x Przewalski-paard ($2n=66$) → vruchtbare hybride ($2n=65$))

(bv.: paard ($2n=64$) x ezel ($2n=62$) → steriele ♂ muilnier/muilezel – soms vruchtbare ♀ ($2n=63$))

(bv.: paard x zebra → steeds steriele nakomelingen)

1.1: de overerving van het geslacht

Differentiatie in 2 geslachten = belangrijkste hulpmiddelen voor behoud diploidie.

Sommige insecten: ♂: XO, ♀: XX.

Autosomen = alle chromosomen die verschillen van het XX, XY, XO paar, hebben geen invloed op geslachtsbepaling, staan in voor meeste kenmerken die een bepaalde soort kenmerken.

Heterosomen = geslachtschromosomen = allosomen = X en Y, staan in voor het geslacht.

Homogametisch = beide geslachtschromosomen zijn gelijkaardig, ♀.

Heterogametisch = beide geslachtschromosomen verschillend (♂) of 1 afwezig (XO, YO).

Vogels: ♂: ZZ, ♀: ZW (ook: vlinders, schaaldieren, sommige insecten).

Verdeling geslachten aan evenwaardige proporties (Punnet-vierkant), lichte afwijkingen op ogenblik van geboorte: meer ♂ geboren om vroegtijdige sterfte te compenseren.

Onvruchtbare hybriden: heterogametisch geslacht (XY (♂), ZW (♀)) numerieke minderheid bij geboorte.

Spermatogenese: spermatogonie ($2n$) → primaire spermatocyt ($2n$) → (meiose) → 2 secundaire spermatocyten (n) → (mitose) → 4 spermatiden (n) → (spermiogenese) → 4 spermatozoa.

Ovogenese: oögonie ($2n$) → primaire oöcyt ($2n$) → (meiose) → secundaire oöcyt (n) + poollichaampje → (mitose) → oötide (n) + poollichaampje → eicel.

Fenotypische uitdrukking:

- autonoom type: geslachtsdifferentiatie hangt uitsluitend af van chromosomale invloed die uitgeoefend wordt op de gonaden, zonder tussenkomst andere organen of omgeving, bij meeste lagere DS en insecten
- niet autonoom, hormonaal type: uitdrukking geslacht bepaald door chromosomen, verschilt naargelang ouderdom, bij vertebraten o.i.v. bijkomende cellen in gonaden of andere hormoon producerende organen.

1.2: geslachtsgebonden kenmerken

Typisch: verdeling fenotypen niet altijd evenredig voor beide geslachten.

♂: KY: normaal; kY: recessief kenmerk komt tot uiting

♀: KK: normaal; Kk: recessief kenmerk niet tot uiting; kk: wel

→ homozygotie en heterozygotie niet altijd van toepassing voor geslachtsgebonden kenmerken, heterogametische ♂ zijn steeds hemizygot, ♀ wel homo-/heterozygot.
Reciproque paringen (kYxKK/kYxKk en KYxkk) niet hetzelfde resultaat = typisch voor heterosomale kenmerken.

Zoogdieren: ♂ nakomelingen dragen type afkomstig van moeder.
Vogels: precies andersom: ♂ ouderdieren bepalen type van dochters.

Dosiseffect: bb = zwart, Bb = donker koekoek, BB = licht koekoek (verblekingsfactor), homozygot en heterozygot fenotype visueel onderscheidbaar.

Y-gebonden (of Hollandische) kenmerken, alleen over van vader op zoon. Y-chromosoom is heterochromatisch (goed kleurbaar), wijst op geringe genetische inhoud → geringe genetische info m.b.t. kenmerken die verschillen van het geslacht zelf.

1.3: dosiscompensatie bij geslachtsgebonden kenmerken

Niet bij vogels (zie dosiseffect verblekingsfactor).

Dosiseffect: bij niet geslachtsgebonden (dus autosomale) kenmerken, als $a \uparrow$ en $b \downarrow$ dan $aa \uparrow \uparrow$, $ab \uparrow$, $bb \downarrow \downarrow$

Dosiscompensatie: 1 X-chromosoom uitgeschakeld → Barrlichaampje, anders 2x X bij ♀ → dosiseffect, niet gewenst.

♀ zoogdieren vertonen mozaïcisme (bv.: lapjeskat).

1.4: niet geslachtschromosoom-gebonden kenmerken, via hormonen beïnvloed door het geslacht

Hogere diersoorten: fenotypische uitdrukking meerdere kenmerken afhankelijk van bijkomende inwerking hormonen. Niet alleen kwalitatief, maar ook kwantitatief.

Secundaire geslachtskenmerken: afhankelijk van welk hormoon aanwezig, maar ook van welke afwezig.

Hormonale interactie met het genotype bewezen door het feit dat castratie van henbevederde jonge hanen (HH of Hh) haanbevedering opwekt. Evenzo levert ovariectomie van henbevederde (hh) hennetjes haanbevedering op. (Allel H voor henbevedering belet haanbevedering in aanwezigheid van ♀/♂ geslachtshormoon. hh laat haanbevedering alleen toe bij afwezigheid ♀ hormoon.)

Hormonale intersex = individu met uiterlijke kenmerken van beide geslachten (niet per se tegelijkertijd).

Hermafrodit = intersex die geslachtscellen van beide geslachten produceert.

- sequentieel
- simultaan

1.5: abnormale karyotypen m.b.t. geslachtschromosomen

Ontstaan wegens stoornissen in chromosomenrepletie, in bevruchting of eerste klievingsdelingen.

Euploidie = normaal aantal chromosomen

Aneuploidie = tekort of teveel van enkele chromosomen, door niet-disjunctie geslachtschromosomen.

XXY: ♂

XO: ♀ (bij sommige insecten ♂)

→ genetische intersexen hebben dus bepaald geslacht, doch de embryonale kanalen, geslachtsorganen en/of secundaire geslachtskenmerken zijn gewijzigd in de richting van het andere geslacht.

Turnersyndroom: $2n=45$, XO (X monosomie)

Klinefelter-syndroom: $2n=47$, XXY, 1 Barrlichaampje

Gynandromorfie = een deel zuiver ♀, ander deel zuiver ♂, macroscopisch zeer duidelijk, cellijnen hebben gemeenschappelijke oorsprong.

Mozaïcisme = discreet type van cellijnvermenging, cellen gemeenschappelijke oorsprong.
Chimerisme = cellijnen van verschillende oorsprong, bv.: freemartinisme bij rund (XX/XY chimerisme): naast uitwisseling hormonen ook van embryonale XX en XY cellen, ♀ → kween, gonadale intersex.

♂ XXY dieren niet op zicht herkenbaar, uitgezonderd schildpadkleurige kater (i.v.m. dosiscompensatie, zichtbaar doordat uiterlijk kenmerk op heterosoom zit). Mozaïcisme t.g.v. mitose-afwijking niet geldig, want dan hadden de katten eenkleurig moeten zijn, want dan was men uitgegaan van XY.

1.6: intersexen t.g.v. pleiotrope inwerking

Pleiotroop = 1 gen werkt in op meerdere kenmerken
bv.: hoornloosheid bij geiten: homozygote hoornloze geiten (HH) steeds intersexen, heterozygote (Hh) volledig normaal. Meeste HH bokken normaal.

Deze genitale intersexen = geen hermafrodieten, want produceren niet gameten beide geslachten en omdat vanuit bipotentiële geslachtsaanleg de ♂ onvolledig onderdrukt wordt. Te onderscheiden van freemartinisme, omdat deze vorm ook bij eenlingen optreedt.

Hoofdstuk 2: Immunogenetica en klassieke merkersystemen

Bloedgroepsystemen: antigenen op de rode bloedcel membraan
Systemen van opgeloste bestanddelen: vooral gedetecteerd in bloed (hier nml. alle factoren & makkelijk te verkrijgen), maar ook in melk e.d.

2.1: bloedgroepen

ABO bloedgroepsysteem (mens):

fenotype	genotype(n)	agglutinine(n)	
A	A/A of A/O	anti-B	
B	B/B of B/O	anti-A	
AB	A/B	-	universele receptor
O	O/O	anti-A en -B	universele donor

A & B codominant, O recessief.

Iso-agglutininen: in normaal serum, kunnen **RBC** andere individuen agglutineren.

Alloantigenen: antigenen met

verscheidenheid onder individuen van eenzelfde soort, onder genetische controle, carbohydraten/glycolipiden.

Immunisatieprocessen: door bijkomende antigenische factoren, bv.: zwangerschap (Rhesus), herhaalde bloedtransfusies met compatiebel ABO-bloed = iso-immunisatie.

Iso-immunisatie: binnen de soort.

Hetero-immunisatie: tussen soorten (bv.: injectie humane RBC in konijnen)

Iso-antigenen: DS specifieke antigenen, gemeenschappelijk aan alle leden van een soort.

Rhesus-systeem (primaten):

Als ♂ Rh+ x ♀ Rh- → F mogelijk Rh+ (Punnet), F Rh+ naar ♀ → produceert anti-Rh → naar F → afbraak Hb → geelzucht. Risico ♀ op voorhand anti-Rh inspuiten → maakt anti-anti-Rh.

(Eq: vergelijkbare factoren, niet door placenta maar via colostrum → veulens niet geel geboren.)

Meerdere antigenen binnen systeem: anti-D, anti-C, anti-c, anti-E, anti-e (voor factor d, recessief t.o.v. D, geen antistoffen opgewekt, want nagenoeg niet immunogeen), onder controle van loci C, D, E, elk minstens twee allelen, chromosomaal zeer nauw gekoppeld.

Alleen D-factor verantwoordelijk voor geelzucht.

8 verschillende haploïde genencomplexen mogelijk: CDE, cDE, CDe, cDE, CdE, cdE, Cde, cde → CDE/CDE, CDE/cDe, cDe/cde (Rh+), CdE/Cde, cdE/cde (Rh-).

Bloedgroepen bij huisdieren:

Bloedgroepsystemen: begrenzen manifestatie van genen, op bepaalde locus op autosomen.

Bloedgroepfactoren: fysische bouwstenen op membraan (glycoproteïnen).

Allelen: gecontroleerd door 1 gen, sommige vertegenwoordigen slechts 1 factor, andere uiterst nauwe associaties meerdere antigenische factoren.

Fenogroepen: antigenische factoren, functioneel geheel, als groep overgeërfd van ouder op nakomeling.

Antithetisch: bloedgroepfactoren die nooit samen voorkomen in een allel of fenogroep.

Bv.: varken. Systeem E beter bruikbaar voor identificatie dan A of C, want meerdere allelen & fenogroepen. C codeert voor niks → open systeem.

Systemen	Bloedgroepfactoren	Allelen & fenogroepen
A	Aa, Ao	A ^a , A ^o
C	Ca	C ^a , C ^c
E	Ea, Eb, Ed, Ee, Ef, Eg, Eh, Ei, Ej, Ek, El, Em, En, Eo, Ep, Er, Es, Et	E ^{bdgkmps} , E ^{deghkmnps} , E ^{aegins} , E ^{derhkmnps} , E ^{bdtkmps} , E ^{aeflms} , E ^{degklmps} , E ^{aegils} , E ^{deghjmnt} , E ^{abgklps} , E ^{abgkmps} , E ^{aegmriops} , E ^{bdgklps} , E ^{deghjmnr} , E ^{abgmnops} , E ^{bdgjmt} , E ^{bdgjmr}

Inhibitieproeven: aantonen bloedgroepantigenen die in opgeloste vorm voorkomen in serum, speeksel, melk, maagsap, follikelvocht, specifieke antisera verliezen activiteit na vermenging met substanties die het antigeen in opgeloste vorm bevatten:

normale test op RBC:

factor X + anti-X → reactie (agglutinatie/hemolyse)

lichaamsvloeistof:

X + anti-X → complex (want geen RBC)

complex + RBC-X → geen reactie → opgeloste X zat in lichaamsvloeistof, anders was X nog actief geweest en had er wel een reactie opgetreden.

Sommige opgeloste antigenen bij geboorte nog niet aanwezig op RBC membraan, vestigen zich erop in eerste levensmaand.

Meeste factoren bij huisdieren weinig immunogeen → transfusies weinig problematisch.

Geen specifieke functie bloedgroepantigenen, m.u.v. M systeem schaap → Na⁺ en K⁺ huishouding RBC.

Eenvoudige ↔ complexe bloedmerkersystemen: in eenvoudige segregeren slechts 2 allelen of fenogroepen, in complexe meer dan 2, soms zeer veel allelen aan bod (multipel allelie).

Open ↔ gesloten bloedmerkersystemen: in open systemen komt een gen aan bod dat voor geen enkele bekende erfelijke factor codeert (X⁻), frequent kan uit het fenotype niet direct het genotype afgeleid worden, ABO systeem in principe ook open.

Volledige ↔ partiële codominantie: bij volledige laten aanwezige allelen of fenogroepen zich bij een individu altijd ondubbelzinnig aanwijzen, kan alleen bij gesloten systemen. Bij partiële/onvolledige is er sprake van een overlappingsverschijnsel, genotype kan niet direct afgeleid worden uit fenotype; open systeem: sommige allelen onderling codominant.

Dominantie: eerder uitzondering dan regel, bv.: kat: A dominant over B.

Serologische testen: directe agglutinatie test, hemolysetest, indirecte Coombs agglutinatie test, uitgevoerd in microtiterplaatjes.

Bepaalde bloedgroepen antisera bezitten direct agglutinerende natuur (IgM agglutinenen), of hemolyserende aard (IgM hemolysinen) of indirect agglutinerende (IgG agglutinenen).

Diersoort bepaalt soort test & temperatuur.

Wassen: m.b.v. fysiologische zoutoplossing om antistollingsmiddel & plasma te verwijderen.

- 1) directe agglutinatie: IgM = pentameer, heeft 5 bindingsplaatsen → bindt 5 RBC/molecule.
- 2) hemolyse: RBC vernietigd → roodverkleurd reactiemengsel over, het antigeen-antistofcomplex zendt biochemische signalen uit die een complement (cascade)-kettingreactie in gang zetten → cellyse (complementbron = geheel van catalytisch actieve stoffen die kettingreactie veroorzaken, konijnenserum gebruikt).
- 3) indirecte agglutinatie of Coombs test (alleen Su): niet zichtbare binding antistof-antigeen (gesensibiliseerde RBC) → verwijderen overmaat IgG → anti-IgG toevoegen (DS specifiek) → agglutinatie.

Iso-immunisaties: gewassen RBC van donor geïnjecteerd bij receptor van dezelfde diersoort.

Testcellen: vooraf getypeerde RBC van een reeks individuen, gebruikt om antisera te analyseren.

2.2: genetische systemen van opgeloste bestanddelen

Lysaten: t.g.v. invriezen cel kapot → inhoud vrij

Elektroforese: gebruikt om varianten van de opgeloste bloedbestanddelen te bepalen, scheiding door differentiële migratie o.b.v. ladingsverschillen (door aminozuursubstituties), verschillen in moleculair gewicht en moleculaire vorm.

Soorten gels:

- gehydrolyseerd zetmeelgel: natuurlijk product o.b.v. aardappelen → herhaalbaarheid geen 100% door variaties in samenstelling, scheiding vnl. o.b.v. grootte
- polyacrylamidegel (PAGE): inerte stof, goed herhaalbaar, scheiding vnl. o.b.v. grootte
- agarosegel: scheiding vnl. o.b.v. ladingverschillen

1-/2-dimensionele elektroforese

Iso-elektrische focusering: geraffineerdere scheiding o.b.v. netto-lading, migratie tot iso-elektrisch punt.

Eiwitten in serum:

prealbuminen	α_1 -globulinen of postalbuminen	β -globulinen
albuminen	α_2 -globulinen	γ -globulinen

Enzymen die tussenkomen in koolhydraatmetabolisme RBC: GPI (glucose fosfaat isomerase), PGD (6-fosfogluconaat dehydrogenase), ADA (adenosine deaminase), PGM (fosfoglucomutase).

Bandenpatronen zichtbaar gemaakt door: atypische eiwitkleuringen of kleuringen die steunen op specifieke biochemische activiteiten.

Bandenpatroon: heterozygoten: steeds superpositie van beide samenstellende allelen, aantal banden homozygoot kan verschillen ngl. de gebruikte laboratoriumtechniek.

Meeste eiwitten & enzymen monomeren, sommige dimeren (homo-/heteromeer), enkele multimeer. Bij dimeren komen naast enkelbandige homozygoten, heterozygoten voor die steeds 3 banden vertonen: dus 1 bijkomende hybride band.

Eiwitten: overgrote meerderheid onderhevig aan codominantie in gesloten genetische systemen → fenotype \approx genotype. Soms individuen homozygoot voor afwezigheid eiwit/enzym → 3^e 'silent' allel O (bv.: ADA varken: functie eiwit op andere manier opgevangen).

Onderscheid tussen varianten van opgeloste eiwitten in bloed, melk e.a. weefsels berust op verschillen elektrische lading → ladingsverschillen t.g.v. AZ-substituties (t.g.v. DNA mutaties).

Maar 5/20 AZ geladen → ladingsverschillen ontstaan alleen als geladen AZ wordt vervangen voor ongeladen AZ (of andersom) of substitutie 2 verschillend geladen AZ.

→ elektroforese heeft zijn beperkingen.

Extra: microsatellietsystemen

20-30% genoom zoogdieren = repetitieve DNA-sequenties → microsatellieten = tandemherhaling nucleotidenbasen, steeds 1-5 basen.

Bv.: (CA)_n: voor CACACACACACA steeds stukje normaal DNA = primer, wordt gelabeld met fluorescerende stof → grootte n onderzoeken → identificatie.

+ onderscheid op DNA niveau → meer variatie dan op uitgedrukt (eiwit) niveau

+ DNA op elk weefsel (met kern) te onderzoeken

+ ook bij pasgeborenen, niet leeftijdafhankelijk

+ zeer groot aantal allelen → mutaties komen binnen satellietsystemen vaker voor (1/10.000 ↔ 1/1.000.000) (=nadeel)

+ heel veel systemen te onderzoeken

Hoofdstuk 3: Gebonden genen en overkruising ('linkage' en 'crossing-over')

3.1: gebondenheid of linkage van genen

Vele duizenden genen ↔ relatief klein aantal chromosomen → vele verschillende genen op een chromosoom, elk specifieke onderlinge positie (locus) → koppeling.

Wanneer chromosoom als integrale eenheid overgeërfd → respectievelijke allelen op verschillende loci samen naar nakomeling overgegeven.

Haplotypen = haploïde genotypen = enkelvoudige combinaties van gekoppelde allelische varianten van eenzelfde chromosoom:

$$\left. \begin{array}{l} \text{---A---B---} \rightarrow \text{haploïde (AB)} \\ \text{---a---b---} \rightarrow \text{haploïde (ab)} \end{array} \right\} \text{AB/ab} \leftarrow \text{informatie over koppeling} \leftrightarrow \text{A/a, B/b (=gewoon genotype)}$$

$$\begin{array}{l} \text{--A-- --B--} \\ \text{--a-- --b--} \end{array} \rightarrow \text{onafhankelijke segregatie} \rightarrow \text{AB, Ab, aB, ab}$$

Verschil linkage/geen linkage alleen duidelijk bij heterozygotie.

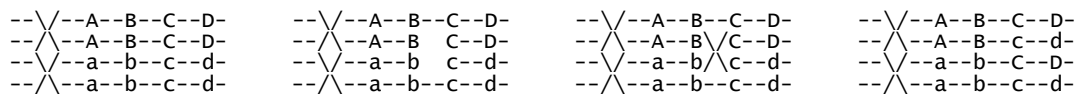
2-puntkruising: kruising waarin 2 loci betrokken zijn \leftrightarrow meerpuntkruising.

3.2: overkruising of crossing-over

Wanneer 2 chromatiden zusterchromatiden zijn (van hetzelfde chromosoom, verenigd t.h.v. centromeer) \rightarrow crossing-over geen effect.

Crossing-over bij homozygotie \rightarrow geen effect.

Dubbele crossing-over: tweede neutraliseert eerste \rightarrow geen effect.



2 maal meer chiasma's dan cross-overs vastgesteld.

Bij grotere afstand tussen twee allelen recombinatiefrequentie (θ) hoger dan bij kleine afstand.

Parentale types: $\frac{1}{2}(1-\theta)$; recombinanten: $\frac{1}{2}\theta$.

Cis-vorm = koppelingsfase: beide dominante allelen op ene chromosoom, beide recessieve allelen op andere chromosoom \rightarrow haplotypen AB en ab.

Trans-vorm = afstotingsfase: op ene chromosoom 1 dominant en 1 recessief allel, haplotypen Ab en aB.

Verschil recombinatiefrequentie θ en crossing-overfrequentie: eerste is aantoonbare herschikking genetisch materiaal, tweede is θ + alle niet zichtbare herschikkingen.

θ = de verhouding van het aantal haplotypen met recombinatie (recombinante haplotypen) tot het totaal aantal haplotypen, uitgedrukt in Morgan (M).

$1M \approx$ lengte van een chromosoom waarbinnen gemiddeld 1 recombinatie voorkomt telkens een gameet gevormd wordt.

Op DNA niveau = $1cM \approx 1.000.000$ baseparen.

$cM = 10\%$.

Dubbele terugkruising = double backcross: ouderdier dat heterozygoot is voor beide loci gepaard met partner die dubbel homozygoot is.

Enkelvoudige terugkruising = single backcross: dubbel heterozygote ouder gepaard met partner die voor ene locus heterozygoot is en voor de andere homozygoot.

Dubbele intercross = double intercross: beide ouders dubbel heterozygoot.

Genetische genenkaart = genetische linkage map: loci onderling gepositioneerd in overeenstemming met hun onderlinge recombinatiefrequentie θ .

Loci die dermate ver van elkaar voorkomen op eenzelfde chromosoom dat ze een $\theta = \frac{1}{2}$ vertonen, worden als effectief niet gelinkt beschouwd. Ze segregeren nl. onafhankelijk, alsof ze zich op 2 verschillende chromosomen bevinden.

Linkagegroepen: groepen van meerdere nauw gekoppelde loci, allen op eenzelfde chromosoom.

In sommige species op autosomen nooit recombinatie bij heterogametisch geslacht (bv. σ Drosophila's, φ zijdeworm). Bij huisdieren voor sommige linkagegroepen geringere θ bij σ fokdieren \rightarrow onderscheid mannelijke en vrouwelijke genenkaart.

In situ hybridisatie & somatische celhybridisatie = parasexuele methoden, kaderen in opstelling fysische genenkaart = fysische linkage map, uiteindelijk resultaat mapping na integratie genetische en fysische genenkaart.

Somatische celhybridisatie: fusie van 2 verschillende populaties somatische cellen van 2 verschillende diersoorten, min. 1 v/d cellenpopulaties zelfonderhoudende kloon.

Groepen polypeptiden die altijd corcordant optreden (altijd samen aanwezig of afwezig) moeten producten zijn van loci op eenzelfde chromosoom.

Syntenisch: loci waarvoor op deze wijze de lokalisatie op eenzelfde chromosoom blijkt (↔ asynthenisch), groep waartoe ze behoren = syntheniegroep, komt overeen met linkagegroep wanneer de afstanden tussen loci klein zijn.

Berekeningsfasen:

- 1) Inzicht gametenproductie dubbel heterozygoot ouderdier → herkenning zogenaamde informatieve haplotypen, aangewend kruisingstype en genetische eigenschappen bestudeerde systemen belangrijke parameters.
- 2) A.d.h.v. frequentie & samenstelling haplotypen nakomelingen haplotypen ouderdieren afgeleid (recombinanten altijd in de minderheid).
- 3) Koppeling beschouwde loci op eenzelfde chromosoom numeriek aantonen m.b.v. χ^2 test.
- 4) Berekenen recombinatiefrequenties.

$$\chi^2 = (\sum x_i - \sum y_i) / N \text{ (bij 1 vrijheidsgraad)}$$

$\sum x_i$ =totaal aantal als parentaal vooropgestelde haplotypen, $\sum y_i$ =haplotypen met recombinatie, N =totaal aantal informatieve haplotypen ($=\sum x_i + \sum y_i$).

$\theta = \sum y_i / (\sum x_i + \sum y_i)$ met een bepaalde S_θ (standaardafwijking).

χ^2 -test:

$$\chi^2 = N(ad-bc)^2 / (a+b)(c+d)(a+c)(b+d) \text{ (1 vg)}$$

wanneer alle recombinante haplotypen ondubbelzinnig identificeerbaar zijn.

2x2 tabel:

	parentale haplotypen	recombinante haplotypen	totaal
groep 1	a	b	a+b
groep 2	c	d	c+d
totaal	a+c	b+d	N

Fisher test:

$$P = 2(a+b)!(c+d)!(a+c)!(b+d)! / N!a!b!c!d!$$

aangewezen als aantal observaties $N < 20$.

(Rekenkundig gemiddelde: $(a+b)/2$)

Meetkundige gemiddelden: \sqrt{ab}

Bij significant verschillende recombinatiefrequenties van 2 numeriek verschillende groepen θ berekend uit: $\theta = x/(1+x)$, waarbij x =meetkundig gemiddelde.

Lod score test: statistische methode voor detectie van linkage tussen 2 loci en de schatting van θ , logarithm of the odds, nuttig voor het bewijzen van lossere linkage ($\theta \geq 0,20$), werkwijze: nulhypothese $\theta = 1/2$ vergelijken met alternatieve linkagehypothesen (telkens $\theta < 1/2$), uitgedrukt als logaritme v/h quotiënt v/d waarschijnlijkheidsfuncties f bij beide hypothesen:

$$z_i = \log (f(\theta_i)/f(\theta_i = 1/2))$$

(log (waarschijnlijkheid v/d recombinatiefrequentie/waarschijnlijkheid dat er geen linkage is))

z_i waarden samengeteld tot globale lod score $\sum z_i$.

$$\text{als } \theta_i < 1/2: f(\theta_i) = 1/2 [\theta_i^a (1 - \theta_i)^b] + 1/2 [\theta_i^b (1 - \theta_i)^a]$$

met: a, b = # dieren met recombinante resp. parentale haplotypen m.b.t. elk v/d 2 mogelijke allelische koppelingsfasen

$$\text{als } \theta_i = 1/2: f(\theta_i = 1/2) = (1/2)^{a+b}$$

Als $\sum z_i \geq 3$: linkage tss de 2 loci (minder dan 1/1.000 op vergissing), θ is deze die de grootste lod score veroorzaakt.

Als $\sum z_i \leq -2$: onderlinge linkage ontkend (minder dan 1/100 op vergissing).

Als $-2 < \sum z_i < 3$: conclusie in beraad gehouden tot voldoende aanvullende waarnemingen beschikbaar.

Optimale familie grootte voor bepaalde θ : niet te groot, niet te klein, bij hogere θ 's neemt # nodige dieren relatief sterk toe.

Geslachtsgebonden kenmerken: recombinatie alleen bij homogametisch geslacht (\varnothing XX en σ ZZ) ← uitwisseling genetisch materiaal gebeurt tussen homologe chromosomen.

Als A en P dominant over a en p, dan kunnen kruisingen

AP/ap (cis) x ap/-- en

Ap/aP (trans) x ap/--

als soort testkruisingen beschouwd worden, want parentale en recombinante haplotypen kunnen ondubbelzinnig onderscheiden worden.

Interferentie: het optreden van een enkelvoudige cross-over tussen 2 loci doet de kans afnemen dat zich nog bijkomende cross-overs in de tussenliggende chromosomale strook zullen voordoen, % niet-voorval, 100 - het % coïncidentie, neemt toe binnen kortere chromosomale stroken.

Coïncidentie: verhouding tussen de waargenomen en verwachte frequentie van dubbele (of meervoudige) overkruisingen, overeenstemmingscoëfficiënt).

Uitbating van linkage m.b.t. productiekenmerken: stressgevoeligheid bij varkens

Kenmerken voor stressgevoelige varkens (vnl. Belgisch Landras & Piétrain):

positief: grotere bespiedheid en grotere magerheid van karkassen

negatief: fragielere varkens t.g.v. stofwisselingstoornissen: lagere vitaliteit, kortere gebruiksduur, geringere worpgrootte, tragere groei, slechtere vleeskwaliiteit

Diagnose oorspronkelijk d.m.v. halthaantest (nu DNA): binnen 5 min. spierstijfheid → Hal⁺ → stressgevoelig (na eerste verschijnselen toediening stoppen, anders letaal), spierrelaxatie (normaal bij anesthesie) → Hal⁻ → stressongevoelig.

Erfelijke grondslag: dominant N voor stressongevoeligheid, recessief n voor stressgevoeligheid → geen direct onderscheid tussen Hal⁻ N/N en N/n & ± 7% onnauwkeurigheid.

Hal locus op chromosoom 6: S-----Hal-GPI-----H-----Po2-----PGD (- = 0,5 cM)

S = bloedgroepensysteem, S dominant over s

GPI = enzym in RBC metabolisme (codominant)

H = bloedgroepensysteem

Po2 = eiwitstelsysteem

PGD = intra-erythrocytair enzymstelsysteem 6-fosfogluconaat dehydrogenase

Gebruik linkagesituatie om stressgenotypen ondubbelzinniger aan te duiden = MAS = marker assistant selection.

GPI: AA ↔ NN, AB ↔ Nn, BB ↔ nn → genotypen te onderscheiden. Erg geschikt, want dichtbij (0,5 cM) & codominantie. S minder geschikt want S dominant over s → zelfde probleem als bij stressgevoeligheid & verder weg (3 cM).

Fout: gelijk aan recombinatiefrequentie.

haplotypen	waargenomen # haplotypen	linkage disequilibrium (D)
A	n ₁	$f_{AB} - p_A^*q_B = n_1/N - p_A^*q_B$
B	n ₂	$f_{Ab} - p_A^*q_b = n_2/N - p_A^*q_b$
C	n ₃	$f_{aB} - p_a^*q_B = n_3/N - p_a^*q_B$
D	n ₄	$f_{ab} - p_a^*q_b = n_4/N - p_a^*q_b$
	N	

Linkage disequilibrium (D) = koppelingsonevenwicht, nagaan in welke mate in (sub)populaties preferentiële associaties aanwezig zijn tussen

bepaalde allelen die behoren tot verschillende gelinkeerde loci. Omvang D = werkelijk waargenomen haplotypenfrequenties min de theoretisch verwachte (D=w-v), als D=0 → evenwicht.

$$(p_A = (n_1+n_2)/N)$$

Disequilibria worden gedeeltelijk hersteld door recombinatie:

$$f'_{AB} = f_{AB}(1-\theta) + p_A^*q_B^*\theta$$

$f_{AB}(1-\theta)$ = wat overblijft zonder recombinatie

$p_A^*q_B^*\theta$ = nieuw ontstaan door recombinatie

→ D in de eerstvolgende generatie = D' = D(1-θ)

→ tweede generatie: D'' = D'(1-θ) = D(1-θ)(1-θ) = D(1-θ)²

→ t^e generatie: D_t = D(1-θ)^t

→ tendens naar afname disequilibrium, kleiner naarmate θ kleiner is.

Significantie van D berekend d.m.v. χ² test in 2x2 tabel.

Omvang D mede bepaald door frequenties bestudeerde varianten → gestandaardiseerd disequilibrium (Ds): drukt uit in hoever bij de vastgestelde frequenties het maximaal bereikbaar niveau van onevenwicht werkelijk bereikt wordt → D waarden voor specifieke allelencombinaties vergelijkbaar tss populaties met eigen karakteristieke allelenfrequenties. $D_s \leq 1$.

$$D_s = D/D_{max}$$

$$D_{max} = p_A - p_A * q_B \text{ als } p_A \leq q_B$$

$$= q_B - p_A * q_B \text{ als } q_B \leq p_A$$

Hoe dichter 2 systemen bij elkaar, hoe groter Ds, hoe stabiel D.

Relatief risico (RR): geeft aan hoeveel maal groter de kans is op het verschijnen van een bepaalde aandoening in aanwezigheid van een ander, maar aantoonbaar kenmerk, berekening dus niet strikt beperkt tot chromosomaal gelinkeerde kenmerken.

RR = ad/bc

	aandoening aanwezig	aandoening afwezig
kenmerk aanwezig	a	b
kenmerk afwezig	c	d

Hoofdstuk 4: Overerving van de kleuren en enkele andere kenmerken van het haarkleed

4.1: inleiding

Melanocyten = cel die melanosomen uitscheidt

Melanosoom = met melanine gevulde granule

Melanine = pigment

Eumelanine: donkere kleuren (zwart, donker bruin).

Pheomelanine: lichte kleuren (geel, rood), oplosbaar in verdunde alkaliën (↔ eumelanine).

Tyrosine: precursor melanines (albino's missen converterend tyrosinase).

Reeks: erfelijk systeem met verscheidende allelen:

- 1) A reeks (agouti): verantwoordelijk voor regionale verspreiding van donker en bleek pigment, over lichaam en in haren zelf, werkt buiten melanocyten om, uit zich in aan- of afwezigheid van verschillende zonale bandenpatronen binnen de haren. Agouti verwijst naar 'peper en zout' uitzicht wilde haarkleed muizen, konijnen en agouti = wild type A. O.i.v. andere allelen variatie met overgangen tss volledig geel naar volledig zwart = niet-agouti.
- 2) B reeks (bruin): werkt in op eiwitstructuur pigmentgranules → vorm verandert, dominant allel Z veroorzaakt normale langgerekte zwarte granules, recessief z staat in voor eivormige tot ronde bruine granules (paard: vos, rund: rood).
- 3) C reeks (color, albino): reduceert intensiteit pigmentatie (eerst van licht pigment, vervolgens van donker) tot geen pigment over (recessief albinogen c^a), mogelijk structureel systeem voor tyrosinase. C → normale tyrosinase → normale pigmentatie, ander gen → minder efficiënte vorm enzym → minder granules → minder pigment (cfr. Siamees/Balnees: c^s/c^s → temperatuurgevoelige vorm tyrosinase).
- 4) D reeks (dilutie): intensiteit pigmentatie verminderd wegens samenballing pigmentkorrels → minder licht geabsorbeerd, zwart → blauw, geel → roomkleurig, 2 allelen met verschillende genetische relaties ngl. diersoort.
- 5) E reeks (extensie): uitbreiding zwart (dominant E^d en E) of geel (recessief ee) pigment over het lichaam als geheel, e^t veroorzaakt tijgerstrepen bij rund & hond (zwart op gele achtergrond).
- 6) P reeks (pink-eyed): zeer uitzonderlijk, o.i.v. p en p^s volledig gebrek pigmentvorming in retina → roze ogen, normaal allel P dominant.

Epistasie: interactie tussen genetische systemen, genetisch gecodeerde kenmerken hoeven niet per se tot uiting te komen.

4.2: het haarkleed bij het paard

A reeks:

A^w wildkleur van Przewalskipaard: grijsbruin, blekere buik, zwart behang, aalstreep, tijgerstrepen op ledematen, onvolledig dominant.

A agouti; i.c.m. Z (B reeks) → bruin (epistasie), zwart teruggedrongen tot behang van manen, benen en staart ('bay').

A^t i.c.m. Z → bruin, maar met blekere zones met meer pheomelanine rond neus, onder buik, in flanken en liezen, tussen benen, achter elleboog, op bil, in behang ('brown'); i.c.m. zz → vos met bleke zones.

a niet-agouti → geen beperking van zwart → zwart, recessief.

B reeks: Z (zwart) dominant over z → ZZ of Zz (kortweg Z.) = genotypisch zwart (alleen tot uiting i.c.m. aa), zz = vos (mogelijk lichtere oogkleur).

A.Z. bruin

aaZ. zwart

A.zz vos, sorrel (gewassen behang)

aazz vos, chestnut

A^wAZ.wildbruin

A^waZ.wildzwart

A^wazzwildvos

C reeks: c^a komt niet voor, dus veralgemeend C

D reeks: D en d codominant, DD=niet-verdund, Dd=matig verdund, dd=sterk verdund

DD	Dd	dd (altijd invloed op behang)
bruin	valk *	perlino
zwart	donker muisvaal *	bleek muisvaal
vos	isabel (palomino)	cremello

* kleur behang niet aangetast

E reeks:

E^d krachtigst inwerkend allel v/d reeks, veroorzaakt dominante extensie zwart: zwart → gitzwart, niet-zwart → donkerder, E^dE^d → genetisch bruin geheel zwart (=dominant zwart).

E intensieve productie donker pigment → robe diepere tint (vos → donkervos, bruin → donkerbruin).

e recessief allel voor beperking zwart → extensie gele kleur.

G locus (grijs locus):

G dominant voor grijs of veranderlijk schimmel, veroorzaakt progressieve depigmentatie of vergrijzing bij vorderende ouderdom → veulens gepigmenteerd geboren, uiteindelijk volledig wit m.u.v. neusstreek, oogranden, geslachtsdelen, huid. Vergrijzing dikwijls gepaard met appeling.

g recessief, niet-grijs

R locus (roeaan locus): i.c.m. basiskleuren aanleiding tot gemengde haarkleedpatronen → bruinschimmel, blauwschimmel, vosschimmel, aanwezig bij geboorte, duidelijk na eerste rui en vanaf dan constant. Ontstaat t.g.v. intieme vermenging witte haren tussen basiskleur.

R onveranderlijk schimmel, dominant

r niet-schimmel

Stekelharigheid: algemene term voor lokale en summiere vermenging met witte haren in haarkleed, specifiek sabinopatroon erft dominant over.

Witgeboren:

W dominant, letaal in homozygote toestand (2/1 verhouding in F₂)

Tobiano: dominant (↔ recessief bont bij rund, door S locus), wit vanuit rug, altijd witte benen.

Panterbont: dominant.

Overo: dominant, wit uit flanken, niet over ruglijn, letaal gen (homozygoot → wit, obstructie distaal deel colon).

Witkopbont: recessief (!)

4.3: het haarkleed bij het rund

A locus:

A tarwekleurig

a^g geen agouti → zwart

a^z geel met zwarte extremiteten, vatbaar voor inwerking Blakish factor B

a^w agouti, gepaard met witte buikstreek

B locus:

- Z zwart, dominant
- B zet zwart om tot bruin, te vereenzelvigen met blakish factor: donkere ledematen, staarttop, omranding neusspiegel en ogen, zwarte hoornen, donkere geslachtsdelen; nodig voor expressie tijgerstrepen (e^t , epistasie).
- z recessief rood
- z^m relatief recent mutant allel, z^m/z kalveren roodgeboren met donkere huid, zwarte haren rond ogen en zwarte haarwortels, geleidelijke verdonkering tot bijna zwart met behoud van rode haren rond neusspiegel, op oren en rug; verspreid door zwartbonte Z/z^m stieren en zwart geworden z^m/z stieren.

C locus:

- C volle pigmentatie
- C^{ch} chinchilla (grijsachtig)
- C^e extreem lage intensiteit pigmentatie
- c^a albino, geen irispigmentatie

D locus (komt niet vaak voor):

- D voor dilutie, dominant, rood → zandkleur
- d niet verdunde haarkleur

E locus:

- E^d dominante extensie zwart
- E normale uitbreiding zwart (=verdonkering)
- e^t tijgerstrepen, i.s.m. B
- e restrictie zwart → geel of rood

R locus: codominantie

- WW wit
- ww gekleurd
- Ww blauw (bij zwarte haren, Z) of roeaan (bij rode haren, z)

S locus (=self = uniform locus): bepaalt of haarkleed eenkleurig is of met patroon van bonte vlekken, verspreiding en grootte vlekken bepaald door modificerende genen.

- U uniformiteit, dominant
- u bontfactor, recessief

Wit locus: bevat gen voor dominant wit (W^h) van Fjäll populatie in Noord-Zweden.

Speciale witaftekeningen: alle dominant, o.a. witrug, witkop, blaarkop, witte singel.

Hoornloosheid, gehoordheid:

- H hoornloosheid, dominant
- h gehoordheid

4.4: de vacht van het schaap

A locus:

- A^{wh} dominant, verhindert productie eumelanine (zwart), maar niet van pheomelanine → witte/bruine wol

B locus:

- Z zwart, dominant over z
- z recessief chocoladebruin

E locus:

- E^d dominante uitbreiding zwart, epistatisch over alle allelen van A locus
- E laat expressie toe van alle A allelen, ook van recessief zwart (a)

R locus: R voor schimmel, dominant (RR onleefbaar, i.c.m. U^i wel leefbaar)

S locus:

- U uniformiteit
- U^b geeft wit op een zwarte E^dE^d achtergrond (witte bles, extremiteiten, staart)

- Uⁱ geeft verschillende wolkleur t.o.v. rest v/h lichaam (bv. Suffolk, Hampshire → gen komt gefixeerd voor → alle dieren homozygoot → geen variatie)
- u grote bontvlekken (primitieve rassen)

Wolkenmerken: aanwezigheid ruwe merghoudende grannenharen dominant over mergloze wolharen.

Hoorndracht: beïnvloed door hormonen (zie eerder).

Lengte oorschelpen: codominantie.

4.5: het haarkleed bij de geit

A locus:

- A agouti met bleke buik
- a^t zwart en bruin (black & tan), reekleur met aalstreep
- a niet-agouti → zwart

E locus:

- E uitbreiding van zwart (dominant)
- e bruin

Dominant allel W voor wit, werkt epistatisch over alle kleuren → overheerst alles

R locus: codominant (cfr. rund)

S locus:

- U bont, dominant
- u uniform (omgekeerd t.o.v. rund)

Hoornloosheid (H) dominant over gehoorntheid (cfr. rund).

Halsklokken: dominant

4.6: het haarkleed bij het varken

I locus (inhibitie):

- I belet melaninesynthese (beide types) → wit haarkleed, geen albinisme want iris blijft gepigmenteerd, dominant
- I^d dilueert zwart → blauw en rood → roeaan (meestal I^d/i)
- i normale, intense kleurvorming, recessief

A locus:

- A agouti, met lichtgekleurde buik
- a niet-agouti, gewoonlijk zwart in natuur

C locus:

- C kleur, normale intensiteit van pigmentatie (dominant, maar I wint)
- C^{ch} zet geel om tot 'cream'
- C^e vuilwit van Mangalitzza varken

E locus:

- E^d dominant zwart (↔ aa = recessief zwart)
- E normale extensie van zwart
- e^p wit-zwart-bont (Piétrain), extensie zwart beperkt tot bepaalde zones (→ geen bont-locus!)
- e^j roodzwart (basis rood doorspekt met zwarte haren)
- e restrictie van zwart, recessieve uitbreiding van geel

Witte singel: dominant over uniformiteit.

Halfgekleurdheid: recessief.

Jeugdstrepen: dominant.

4.7: het haarkleed bij de hond

A locus: (volgens afdalende dominantie)

A^z volledig dominant zwart

A^g dominant geel, soms verdonkering door zwarte haren op hoofd, schouder, wervelkolom, staart ('sable')

A^w echt agouti of wolfsgrijs

a^z zadel, meer geel dan bij a^t

a^t tweekleurig zwart/geel (black & tan), twee gele ronde vlekjes boven ogen

a niet-agouti of recessief zwart (alleen Duitse Herder)

E locus:

E^t tijgerstrepen, dominant over E

E normale extensie zwart pigment

e niet-extensie zwart, dus geel, alleen m.b.t. haren → neustop, lippen, muil, ooglidomranding blijven zwart (bv. Golden Retriever)

→ 2 soorten geel: A^g-geel en ee-geel, kunnen allebei in eenzelfde ras voorkomen.

B locus:

Z bijkomend dominant gen voor zwart pigment

z recessief voor rijk donkerbruin pigment (leverkleurig/chocoladekleurig), ter vervanging van zwart, maar niet van geel, zwart ook vervangen op liphuid, muil en klauwen, samen met lichtere iriskleur

→ o.i.v. B systeem 2 soorten gele honden:

'zwarte' gelen: A^g.Z. of Z. ee, met o.i.v. Z zwarte neustop, lippen, binnenzijde muil, bruine iris

'bruine' gelen: A^g.zz of zz ee, met o.i.v. zz leverkleurige neustop, lippen, binnenzijde muil, lichtere hazelnootkleurige iris.

D locus: dominant D voor normale pigmentdistributie, recessief d veroorzaakt verdunning van zwart en geel pigment, ook m.b.t. neustop, zwart → blauw, chocolade → lilac, geel → crème. Ook i.c.m. black & tan, tijgerstrepen. Neustop e.d.: bij zwarte roomkleurigen → leigrijs, bij bruine roomkleurigen → licht leverkleurig.

CN: diluti locus, recessief, zwart → grijs, geel → beige/gebroken wit, neustop → lichtbruin (↔ dd), alleen bij langharige collie, semi-letaal.

C locus: (minder pigmentkorrels ↔ D (verandering vorm korrels))

C volle kleurexpressie

c^{ch} chinchilla: rood(geel) → reebruin, evt. tot wit met zwarte ogen, zwart uiterst weinig tot niet verdund. Bijkomende invloed onafhankelijke polygenen met sterke kleurvariatie tot uiterst licht.

c^b 'albino' met blauwe ogen

c^a echt albino, extreem zeldzaam bij hond

'Pink eyed' dilutie: zeldzaam bij hond

Merle locus: lappendekenachtige combinatie van zwarte en grijsblauwe zones (↔ CN locus), codominant voor haarkleedkleur, maar recessief m.b.t. aantal afwijkingen. M/M volledig wit, volledig/deels blauwe iris, kleinere oogballen/geen ogen, volledig/gedeeltelijk doof, steriel.

M dominant voor Merle, vergroot witte aftekeningen → soms 'driekleuren'

m niet-merle

Harlekijn patroon: verdere modificatie Merle, (gebroken) witte haarkleed overvloedig bezaaid met uitgerafelde zwarte vlekken met verschillende grootten.

MmHh harlekijn (MmHH: hoge sterfte in uterus)

Mmhh Merle

Progressieve vergrijzing: onvolledig dominant G veroorzaakt toenemende 'verzilvering', bij G/G sneller en drastischer dan bij G/g.

S locus: gradaties tussen uniform gekleurd en helemaal wit, sommige witte vlekken niet-genetisch: embryologische accidenten, grote bijkomende individuele variatie o.i.v. modifierende en onafhankelijke polygenen. Allelen onvolledig dominant over elkaar.

- U uniform gekleurd (geen wit)
- u^i lorse aftekening: witte vlekken op muil, voorborst, voeten, staarttop
- u^b bont, grootste fenotypische variatie onder de drie u-genen
- u^w extreem wit, soms 1 of enkele gepigmenteerde vlekjes

'Ticking' locus: witte zones in haarkleed bedekt met weinig tot ontzaglijk veel kleine gepigmenteerde vlekjes, verschijnt na eerste rui, gevolg interactie dominant T en genen S locus, geen interactie met kleurgenen zelf (erven onafhankelijk over) → zwartgevekt, geelgevekt, tweekleurig gevlekt.

'Flecking': modificatie van ticking, basisgenotype is $u^w u^w TTff$, vlekken zuiver gekleurd, zonder vermenging witte haren (o.i.v. ff, F=vermenging), f werkt alleen in samenwerking met T en u.

Masker: verspreiding zwart pigment rond muil, voorzijde snuit en oren, Ma dominant, alleen tot uiting op gele achtergrond door A^g (niet bij ee-gele dieren → extensie zwart is hier niet mogelijk).

Haarkarakteristieken:

- kortharigheid (L) dominant over langharigheid (l), bijkomende polygenische variatie
- draadharigheid dominant, ook over kortharigheid (vergelijkbaar met ruwharigheid)
- kroezig haar recessief t.o.v. recht haar, langer onderscheiden van korter
- haarloosheid: soms dominant (H) met letaliteit bij HH → niet volledig naakt, maar haar op voorhoofd, om de mond, op de staart; soms recessief → compleet haarloos

Inkorting ledematen: dominant

4.8: het haarkleed bij de kat

Tabby locus: uniek bij katachtigen, gevolg van duidelijke reductie kwaliteit gele agoutiband (→ agouti nodig), op voorhoofd M-aftekening.

- T^a abyssijns of 'ticked' tabby, gespikkelde romp ongestreept, op aangezicht, extremiteiten, staart evt. vaag en rudimentair streeppatroon
- T^m getijgerd of makreel tabby, fijne evenwijdige strepen, soms onderbroken
- t^b 'blotched', gemarmerd, puistig of gewoon tabby, geen echte strepen, maar brede, kronkelige en spiraalvormige figuren, onregelmatig uitzicht (basiskleur: bruin)

A locus:

- A agouti, nodig voor expressie tabbyallelen
- a niet-agouti → eenvormig zwart (aa i.c.m. bont → wel tabby)

B locus:

- Z zwart-bruin ('seal')
- z bij zz zwart → chocoladebruin
- z^l analoog aanleiding tot lichtbruin

C locus:

- C volle pigmentatie
- c^b donkerbruin, koffiekleurig (Burmese kat)
- c^s siamees ('point'), pigmenten op ledematen, staart, oren, neustop, lavendelblauwe ogen
- c^c 'albino' met blauwe ogen
- c^a echt albino (= Europees albino)

D locus:

- D niet-verdund, dominant
- d bij dd zwart of 'seal' → blauw, bruin → lilac (=lavendel), X-gebonden rood-oranje → crème

I locus:

- I inhibitie (geen eliminatie) van melanine, niet tot meest extreme vorm (wit); A.I. zilver, aal. 'smoke' (donkerder want uit zwart)
- i geen inhibitie

O locus: X-gebonden, met aa bij Oo ♀ lapjeskat, A en tabby samen bij ♂ roodtabby met O en donkertabby met o (kleur o.i.v. andere systemen).

- O rood-oranje
- o zwart-bruin

S locus: bijkomende modifierende genen.

U bontpatroon, onvolledig dominant (!)

u uniform

W locus:

W dominant wit, elimineert alle melanine uit haarkleed, verdunt ook melaninegehalte in ogen → gele, oranje, blauwe irissen, ±75% doofheid bij witte blauwogige katten (= pleiotropie = meerdere kenmerken via 1 gen).

Haarkarakteristieken:

- normale haarlengte (L) dominant over langharigheid (l)
- normale beharing dominant over ultra-korte beharing van rextype (verlies dekharen, onderharen goed ontwikkeld, tasharen korter en/of gekreukt, haargolwing mogelijk)

Staartloosheid:

T staartloosheid van Manx katten, dominant

4.9: het verenkleed bij de kip

2 soorten pigmenten: melanine & lipochromen (= pigmenten op basis van vetten). In huis alleen melanine. Kleur poten resulteert uit gezamenlijk effect onderhuid & schubben. Pigmentatie veren hangt af van 2 systemen:

- TR systeem: dominant Tr voor transport pigment melanocyten → keratinoblasten (tr/tr = niet loslaten = recessief wit)
- AC systeem: dominant Ac voor opname pigment door keratinoblasten (ac/ac = recessief wit)

Kleurenpatronen:

Koekoek: geslachtsgebonden, Z chromosoom (sexen)

B codominant voor koekoek

b codominant voor zwart

BB = ♂ lichtkoekoek, Bb = ♂ donker koekoek, bb = ♂ zwart

BW = ♀ donker koekoek, bW = ♀ zwart

Zwart/wit: codominant

ZZ = zwart, Zz = blauw, zz = wit

I locus:

I dominant wit (epistatisch over C en O)

i recessief gekleurd

S locus: geslachtsgebonden, Z chromosoom (sexen)

S zilverkleurig

s goudkleurig

W/w:

W dominant, witte huid, snavel en poten

w recessief, gele huid, snavel en poten

Lg:

Lg donker gepigmenteerde omranding bij wildkleur en zilverwilde kleur, dominant

lg geen omranding, recessief

Pg:

Pg dubbele omranding (in aanwezigheid van Lg), dominant

pg geen omranding, recessief

Mo: (mottled)

Mo geen reductie pigmentatie

mo recessief, pigmentreductie tot zwartbont kleurpatroon

Eischaalkleur: geen direct verband met kleur verenkleed, wel met kleur oorlel: wit = wit, rood = bruin.

Andere morfologische kenmerken:

Krulbevedering: codominant

FF = sterke krulbevedering, Ff = matige, ff = normale, gladde en effen bevedering

Lengte staartsikkelveren: codominant

Zijdebevedering: recessief, geen weerhaakjes meer en baarden dus geen strak onderling verband meer.

Kuif: dominant

Baard: dominant

Staartloosheid: dominant

Kortbenigheid: dominant (letaal bij homozygoten) (sexen)

Naakthals: dominant (letaal bij homozygoten)

Poot- en voetbevedering: onregelmatige overerving

Lichaamsinpluiming: geslachtsgebonden (sexen)

K dominant, trage inpluiming

k recessief, snelle inpluiming

Polydactylie: dominant (5 i.p.v. 4, 'duim' verdubbeld)

Kamvormen: aanwezigheid dominant over afwezigheid, dubbelrijige kam (D) dominant over enkelrijige

R dominant voor rozenkam (R.pp)

P dominant voor erwtenkam (rrP.)

R.P. walnootkam

rpp enkelvoudige kam (= enkelrijig)

Hoofdstuk 5: Genen- en genotypenfrequenties in panmictische populaties

5.1: inleiding

Populatiegenetica: inzicht in de manier waarop genen zich binnen een bedrijf, subpopulatie of ras gedragen.

Panmixie: paringen tussen dieren gebeuren volgens blind toeval en elk individu, ♂ en ♀, krijgen dezelfde kans, toevalsparingen, ad random paringen → bij huisdieren niet van toepassing? → toch wel, want kunstmatige selectie o.b.v. enkele kenmerken → niet zichtbare kenmerken wel toevallig.

5.2: genenfrequenties en genotypenfrequenties

Genenfrequenties ≈ allelenfrequenties.

Voorbeeld: bloedgroepen bij schapen.

Genotypenfrequenties: AA: $63/175 = 0,36$
AB: $84/175 = 0,48$
BB: $28/175 = 0,16$ } totaal: 1

Berekenen genenfrequenties:

1) vanuit aantallen: geteld aantal genen/totaal aantal genen (= dubbele van het aantal dieren in het proefmateriaal, want elk dier diploïd).

AA: $2x A$, AB: $1x A + 1x B$, BB: $2x B$:
 $p_A = (2x63+84)/350 = 0,60$
 $q_B = (2x28+84)/350 = 0,40$ } totaal: 1

2) vanuit genotypenfrequenties: som van producten van genotypenfrequenties met aandeel van relevant gen in elk genotype.

AA: alleen A genen (aandeel = 1), AB: helft A (aandeel = $\frac{1}{2}$), BB: geen A (aandeel = 0):

$p_A = \text{frequentie AA} + \frac{1}{2}(\text{frequentie AB}) = 0,36 + \frac{1}{2} \cdot 0,48 = 0,60$

$q_B = 0,16 + \frac{1}{2} \cdot 0,48 = 0,40 (= 1 - p_A)$.

Kenmerk waarvoor geen variatie: frequentie = 1.

Fokgroep = populatie: groep van onderling parende individuen die een gemeenschappelijke genengroep bezitten die van generatie naar generatie doorgegeven wordt volgens de basiswetten van Mendel.

5.3: de wet van Hardy-Weinberg (w.v. H-W)

Bij ad random paring is de waarschijnlijkheid of frequentie van een paring tussen een ♂ fokdier en een ♀ fokdier met bepaalde genotypes gelijk aan het product van de respectievelijke genotypenfrequenties.

3 paringen: AAxAA, AAxAB, ABxAB → proportie AA nakomelingen resp. 1, ½ en ¼ → totale frequentie AA nakomelingen: $1 \cdot 0,1296 (=0,36 \cdot 0,36) + \frac{1}{2} \cdot 0,3456 (=0,48 \cdot 0,36 \cdot 2) + \frac{1}{4} \cdot 0,2304 (=0,48 \cdot 0,48) = 0,36$ → nakomelingenverdeling:

AA	AB	BB	som
0,36	0,48	0,16	1
p^2	$2pq$	q^2	1
$0,60^2$		$0,40^2$	

→ Genotypenfrequenties nakomelingen bepaald door genenfrequenties ouders & genenfrequenties nakomelingen = genenfrequenties ouders & ook genotypenfrequenties blijven van ene op andere generatie constant.

Reeks voorwaarden:

- 1) ad random paring
- 2) elk genotype eenzelfde kans om bij te dragen tot het nageslacht, en elke nakomeling kans om te overleven tot hij op zijn beurt gelegenheid tot paring krijgt → afwezigheid van selectie
- 3) geen mutatie
- 4) geen genen in populatie van buiten populatie → geen migratie
- 5) aantal ouders groot genoeg en ook het aantal van hun nakomelingen, zodat toevalsfluctuaties van genenfrequenties verwaarloosbaar zijn → geen genetische drift of genetische toevalsafwijking

Wet van Hardy-Weinberg: In een populatie met toevalsparingen en waarin geen selectie, geen mutatie, geen migratie en geen genetische toevalsafwijkingen voorkomen

- 1) worden genotypenfrequenties van nakomelingen alleen bepaald door genenfrequenties ouders, in deze zin dat
 - a. de frequentie van homozygoten gelijk is aan het kwadraat van de betreffende genenfrequentie
 - b. de frequentie van heterozygoten gelijk is aan 2 maal het product van de betreffende genenfrequenties
- 2) blijven de genenfrequenties en de genotypenfrequenties constant van de ene generatie op de volgende.

Onderzoeken of bepaalde populatie (generatie) in Hardy-Weinberg evenwicht verkeert: bepalen genenfrequenties → berekenen genotypenfrequenties → omzetten in verwachte aantallen → vergelijken waargenomen (w) en verwachte (v) aantallen van elk genotype d.m.v. χ^2 -test. (H_0 : genotypen in H-W evenwicht).

Voorbeeld:

	AA	AB	BB	totaal
waargenomen aantallen:	8	78	243	329
$p_A = (2 \cdot 8 + 78) / (2 \cdot 329) = 0,14$				
$q_B = (78 + 2 \cdot 243) / (2 \cdot 329) = 0,86$				
verwachte genotypenfrequenties:	p^2 : AA: $(0,14)^2 = 0,0196$	$2pq$: AB: $2 \cdot 0,14 \cdot 0,86 = 0,2408$	q^2 : BB: $(0,86)^2 = 0,7396$	
verwachte aantallen:	AA: $0,0196 \cdot 329 = 6,5 \approx 8$	AB: $0,2408 \cdot 329 = 79,2 \approx 78$	BB: $0,7396 \cdot 329 = 243,3 \approx 243$	

$$\chi^2 = \sum (w-v)^2/v = 0,37$$

Om nulhypothese te verwerpen met $p < 0,05$ moet overeenkomstige tabelwaarde (=3,84) overschreden worden. Gebeurt niet → genotypen in H-W evenwicht.

A.d.h.v. χ^2 -test spreekt men zich alleen uit over aanwezigheid van ad random paring, want de test is niet in staat mutatie aan te tonen, evenmin als meeste gevallen van selectie, migratie en genetische drift. χ^2 -test is een test voor de toevalsparingen tussen ouderdieren, afwijkingen in genotypenverdeling te wijten aan selectie, migratie en genetische toevalsafwijkingen detecteren wanneer hun effect relatief groot is en wanneer ze zich voordoen voor het ogenblik van onderzoek. Oorzaak kan niet aangeduid worden. Mutatie kan de test niet aantonen.

Recessieve genen: de frequentie van dragers van zeldzame recessieve genen in een populatie is veel hoger dan de frequentie van het recessief kenmerk zelf.

Multipale allelen: bijv. 3 allelen in een populatie (max. 2 per individu): p^2 , q^2 , r^2 , $2pq$, $2qr$, $2pr$; als a allelen, dan $\frac{1}{2}a(a+1)$ genotypen.

X-gebonden genen: voldoet niet aan vereisten voor w.v. H-W, paring is namelijk per definitie niet ad random m.b.t. geslacht; genenfrequenties van X-gebonden kenmerken wel dezelfde bij σ en φ dieren en X-gebonden φ genotypen komen voor in H-W frequenties; wanneer genenfrequenties p en q zijn, dan zijn de genotypenfrequenties bij σ p en q en bij φ p^2 , q^2 en $2pq$.

5.4: verschillende methoden voor de berekening van genenfrequenties

- 1) codominante, gesloten systemen, zonder overlappingsverschijnselen (= alle genotypen kunnen rechtstreeks uit fenotypen afgeleid worden):
 - a. systemen met 2 allelen:
 $x = \#$ individuen met AA, $y = \#$ individuen met AB, $z = \#$ individuen met BB, $n =$ totaal individuen
 $p_A = (2x+y)/2n$ $p_B = (y+2z)/2n$
zelfde standaardafwijking per onderzochte genenfrequentie
X-gebonden kenmerken: bij σ delen door n i.p.v. $2n$
 - b. systemen met multipale allelie:
 u, v, w, x, y en $z = \#$ individuen met AA, AB, AC, BB, BC en CC
 $p_A = (2u+v+w)/2n$ $p_B = (v+2x+y)/2n$ $p_C = (w+y+2z)/2n$
andere standaardafwijking bij andere genenfrequentie: afhankelijk van grootte steekproef en frequentie gen
- 2) systemen met 1 dominant en 1 recessief allel:
frequentie q van recessief gen = $\sqrt{(\text{aandeel homozygoot recessieve individuen in totale bemonstering van } n \text{ individuen})} = \sqrt{(x/n)}$ (aangenomen wordt dat er een genetisch evenwicht is); frequentie dominant gen = $p = 1-q$.
X-gebonden kenmerken: genenfrequentie rechtstreeks af te leiden uit proportie $\# \sigma$ individuen die het gen bezitten binnen de σ groep.
- 3) multipale allelie met slechts partiële onderkenning van genotypen:
 - geval voor systemen die open en partieel codominant zijn, of systemen waarbinnen overlappingsverschijnselen voorkomen
 - berekening uitgevoerd m.b.v. allocatiemethode = iteratief proces waarbij genenfrequenties in opeenvolgende cycli berekend worden, net zolang tot deze zich stabiliseren (bijv. bij het 3^e cijfer na de komma), wijziging gedurende berekeningsproces is gevolg van het feit dat dubbelzinnige fenotypen progressief in genotypenproporties volgens H-W omgezet worden, steunend op steeds nauwkeuriger genenfreeschattingen. Aanvankelijk wordt basistelling van alle bekende = zichtbare genen uitgevoerd die slechts deel van alle genen uitmaken \rightarrow mathematisch onzichtbare genen zichtbaar maken.
- 4) multipale allelie met trapsgewijze dominantie (dominantiecascade):
allel A_1 dominant over A_2 over A_3 enz., $q =$ allelenfrequenties, $n = \#$ individuen
 $q_3 = \sqrt{(n_3/n)}$ $q_2 = (q_2+q_3)-q_3 = \sqrt{((n_2+n_3)/n)}$ $q_1 = 1-(q_2+q_3)$

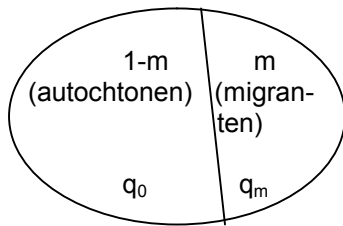
Hoofdstuk 6: Wijziging van genenfrequenties

Systemische processen: migratie, mutatie, selectie, veranderen genenfrequenties volgens voorspelbare omvang en richting.

Disperserend proces: 'drift', slechts van belang in kleine populaties en allen voorspelbaar wat omvang betreft, maar niet qua richting.

6.1: migratie

Inbreng nieuwe genen in bepaalde populatie samen met vertrek van deze genen uit een andere populatie.



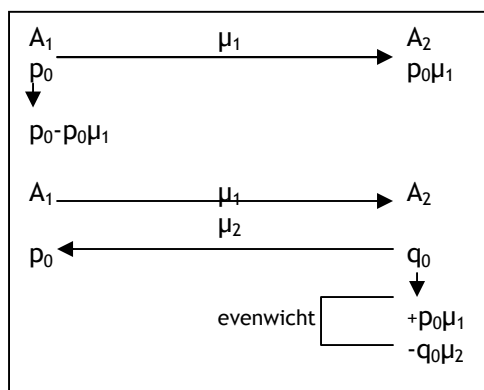
genenfrequentie nieuw gen $q' = mq_m + (1-m)q_0 = m(q_m - q_0) + q_0$
 $m = (q' - q_0)/(q_m - q_0)$
 $\delta_q =$ wijziging frequentie q t.g.v. immigratie $= q' - q_0 = m(q_m - q_0)$
 afhankelijk van immigratiegraad en genenfrequentieverschil tussen migranten en oorspronkelijken: hoe groter beiden, hoe groter δ_q

Migratie ook in verband gebracht met Wahlund principe: frequentie homozygote genotypen neemt af wanneer subpopulaties, die eerder van elkaar geïsoleerd waren geraakt, opnieuw fusioneren m.b.v. migratie → isolatie leidt tot een verhoging van homozygote genotypen.

6.2: mutatie

Niet-recurrente mutatie: toevallige, niet systematisch door nieuwvorming onderhouden mutatie, gedoemd te verdwijnen in zeer grote populaties als er niet voor of tegen geselecteerd wordt, maar genenfrequentie neemt in eerste generaties relatief sterker af dan in latere.

Recurrente mutatie: treden herhaaldelijk op in eenzelfde richting en bevorderen het behoud van nieuwe mutante allelen, constant in ongewijzigde milieuomstandigheden.



Gen A_1 (beginfrequentie p_0) muteert tussen 2 opeenvolgende generaties naar A_2 aan frequentie μ_1 → frequentie nieuwe A_2 mutanten in volgende generatie $= \mu_1 p_0$. Hoe groter frequentie A_1 , hoe meer mutanten → nieuwe genenfrequentie $A_1 = p_0 - \mu_1 p_0$.
 Reverse mutatie: ook mutatie in tegenovergestelde richting → evenwicht: $p\mu_1 = q\mu_2$ → $q_e = \mu_1/(\mu_1 + \mu_2)$ & $p_e = \mu_2/(\mu_1 + \mu_2)$
 Omgekeerde mutaties meestal minder frequent dan oorspronkelijke mutaties van 'wild' naar mutant type.

6.3: selectie

Selectie: wanneer sommige ouderdieren meer nakomelingen leveren aan de volgende generatie dan andere ouderdieren, kan inwerken op elk ogenblik gedurende de levenscyclus van een individu van conceptie tot paring, kan ook inwerken op geslachtscellen tussen paring en conceptie; treedt vnl. op via verschillende leefbaarheid en/of verschillende voortplantingsmogelijkheden → fitness; kunstmatige ↔ natuurlijke; dikwijls uitgeoefend op fenotypen, maar men vooral geïnteresseerd in effect op genotypen en genenfrequenties.

- 1) Selectie tegen dominant kenmerk
 - a. volledige selectie tegen dominant gen
ten voordele van het recessieve gen, alleen verder fokken met zz individuen, onmiddellijk effect: volledige verwijdering van Z uit populatie
 - b. minder strenge selectie tegen dominant gen
afname afhankelijk van
 - i. strengheid van selectie: selectiecoëfficiënt (s), geeft aan in welke mate de fitness van een ZZ en Zz individu kleiner is dan deze van een zz individu, zodat de relatieve fitness van resp. ZZ , Zz en zz gelijk is aan $(1-s)$, $(1-s)$ en 1
 - ii. beginfrequentie van het dominant gen

absolute genotypenfrequenties na selectie: relatieve fitness (f)*H-W genotypenfrequenties voor selectie

	ZZ	Zz	zz	totaal
frequentie voor selectie	p^2	$2pq$	q^2	1
relatieve fitness (f)	$1-s$	$1-s$	1	
absolute frequentie na selectie	$p^2(1-s)$	$2pq(1-s)$	q^2	$1-sp(2-p)$
relatieve genotypenfrequentie	$\frac{p^2(1-s)}{1-sp(2-p)}$	$\frac{2pq(1-s)}{1-sp(2-p)}$	$\frac{q^2}{1-sp(2-p)}$	1

genenfrequentie dominant kenmerk Z na selectie $= p' =$ frequentie $ZZ + \frac{1}{2}$ frequentie Zz :

$$p' = (p^2(1-s))/(1-sp(2-p)) + \frac{1}{2} (2pq(1-s))/(1-sp(2-p))$$

$$\text{verandering genenfrequentie} = \delta_p = p' - p = (-sp(1-p)^2)/(1-sp(2-p))$$

→ genenfrequentie van Z neemt af, als complete selectie tegen Z ($s=1$) → $\delta_p = -p$ en $p'=0$ → gen na 1 generatie van selectie geëlimineerd

c. selectie/mutatie evenwicht m.b.t. dominant gen
verlies Z genen t.g.v. selectie: sp^2 vanuit ZZ genotypen en $\frac{1}{2} 2spq$ vanuit Zz genotypen → totaal verlies: $sp^2 + spq = sp(p+q) = sp$.
nieuwe Z genen in populatie t.g.v. $z \rightarrow Z$ mutatie, frequentie $z=q$, mutatiefrequentie= μ → toename Z t.g.v. mutatie = $\mu * q \approx \mu$, want q bijna = 1.

Bij evenwicht: afname Z t.g.v. selectie = toename t.g.v. mutatie → $sp = \mu$ → $p_e = \mu/s$ (p_e = frequentie Z bij evenwicht).

Complete selectie tegen Z ($s=1$): $p_e = \mu$ → evenwichtsfrequentie dominant gen is gelijk aan mutatiegraad, is $s=0,10$ → evenwichtsfrequentie = 10μ .

Zwakke selectie (kleine s) volstaat dikwijls om evenwichtsfrequentie relatief laag te houden, omdat μ meestal van grootte-orde 10^{-5} tot 10^{-6} is.

Frequentie dominant fenotype is voor elke generatie: $p_e^2 + 2p_e(1-p_e) \approx 2p_e$, want p_e is meestal laag. $p_e = \mu/s$ → frequentie dominant fenotype bij evenwicht $\approx 2\mu/s$.

sp^2 :
10% eraf → 90% over
90% = 100% - 10
dat eraf = 10% v. $p^2 = 10\% * p^2$
10% = s 10% v. $p^2 = sp^2$
90% = $1-s$

$\frac{1}{2} 2spq$:
Zz = 2pq, heeft vgl. rol als p^2
 $s * 2pq \leftarrow 2pq = p^2$
van Zz = $\frac{1}{2} Z \rightarrow \frac{1}{2} 2spq = spq$

2) Selectie tegen recessief kenmerk (=genotype)

a. algemene evolutie

complete selectie tegen recessief gen minder effectief dan tegen dominant gen → niet onmiddellijk uit populatie geëlimineerd ← niet alle recessieve genen detecteerbaar (dragers).

	ZZ	Zz	zz	totaal
frequentie voor selectie	p^2	$2pq$	q^2	1
relatieve fitness (f)	1	1	$1-s$	
frequentie na selectie	p^2	$2pq$	$q^2(1-s)$	$1-sq^2$
relatieve genotypefreq.	$\frac{p^2}{1-sq^2}$	$\frac{2pq}{1-sq^2}$	$\frac{q^2(1-s)}{1-sq^2}$	1

genenfrequentie m.b.t. recessief gen z na selectie = q' = frequentie zz + $\frac{1}{2}$ frequentie Zz = $(q^2(1-s))/(1-sq^2) + \frac{1}{2} (2pq)/(1-sq^2)$

verandering in genenfrequentie = $\delta_q = q' - q = (-sq^2(1-q))/(1-sq^2)$

Fenotypische selectie tegen recessief gen vrij inefficiënt, want recessief gen komt steeds meer verscholen in dragers voor → veel doelmatiger als heterozygoten gedetecteerd zouden kunnen worden → 2 selectie-opties:

- i. simultane eliminatie alle recessieve genen uit populatie → frequentie zou op 0 terugvallen
 - ii. verder gebruik heterozygoten in fokkerij, maar nooit onderlinge paring → gen blijft in populatie, maar afwijking zelf komt nooit voor
- b. eerste bijzonder geval: complete selectie tegen recessief genotype
 $t = (1/q_t) - (1/q_0)$ (t = aantal generaties nodig om frequentie q_0 te doen afnemen naar q_t)
Frequentie recessief gen nadert 0 (asymptoot) → steeds minder aa genotypen waartegen selectie gericht kan worden.
- c. selectie/mutatie evenwicht m.b.t. recessief gen
- i. zonder detectie heterozygoten (meest gebruikelijk)
verlies z t.g.v. selectie = sq^2 , nieuwe z genen t.g.v. mutatie $Z \rightarrow z$, frequentie $Z=p$, mutatiefrequentie= μ → toename z t.g.v. mutatie = $\mu p \approx \mu$ (want $p \approx 1$).
Evenwicht: $sq^2 = \mu$ → $q_e = \sqrt{\mu/s}$, frequentie recessief fenotype voor elke generatie = $q_e^2 = \mu/s$, bij complete selectie ($s=1$) = mutatiefrequentie.
 - ii. detectie heterozygoten, gevolgd door eliminatie uit fokkerij
vergelijkbaar met volledige selectie tegen dominant gen → $q_e = \mu$ (bij $s=1$) → nooit homozygote recessieve fenotypen (want heterozygoten geëlimineerd & zeer kleine mutatiefrequentie)
 - iii. detectie heterozygoten, aanwending in fokkerij, maar niet onderling
→ geen selectie tegen recessief gen → frequentie gen neemt langzaam toe, alleen overeenkomstig mutatiegraad die dermate klein is dat het vele decennia duurt voordat de toename duidelijk waarneembaar wordt.
- d. tweede bijzonder geval: X-chromosoom gebonden kenmerken
 X' =geslachtschromosoom dat recessief schadelijk gen draagt

	♀		♂		
	XX	XX'	X'X'	XY	X'Y
frequentie voor selectie	p^2	$2pq$	q^2	p	q
relatieve fitness (f)	1	1	$1-s$	1	$1-s$
frequentie na selectie	p^2	$2pq$	$q^2(1-s)$	p	$q(1-s)$

In iedere generatie verlies X' allelen sq^2 bij ♀ en sq bij ♂, q =klein $\rightarrow q^2$ te verwaarlozen \rightarrow alleen rekening houden met sq bij ♂.

Voor elk ♂ geslachtsgebonden gen zijn er 2 ♀, bij eenzelfde μ voor $X \rightarrow X'$ in elk geslacht worden per generatie μp mutante ♂ allelen en $2\mu p$ mutante ♀ allelen geproduceerd $\rightarrow 3\mu p \approx 3\mu$, bij evenwicht $sq=3\mu \rightarrow q_e=3\mu/s$.

- e. voorbeelden van evolutie fen- en genotypen t.g.v. selectie
- selectie tegen 1 recessief kenmerk: gehoorndheid bij rund: na 10-tal generaties bijna alleen hoornlozen over, percentages nemen generatie na generatie proportioneel minder toe = wet v/d afnemende meeropbrengst.
 - gelijktijdige selectie tegen 2 recessieve kenmerken: gehoorndheid & haarkleur bij rund: tragere toename dan bij i., want minder dieren die aan beide kenmerken voldoen.
 - simultane selectie tegen meer dan 2 recessieve kenmerken: homozygotie neemt vnl. tijdens eerste generaties snel toe, homozygote fixatie van beoogde eigenschappen sneller vertrokken wanneer aantal geselecteerde kenmerken geringer; verschil echter progressief minder uitgesproken naargelang het aantal generaties toeneemt.

3) selectie ten voordele van heterozygoten = overdominantie

	AA	Aa	aa	totaal
frequentie voor selectie	p^2	$2pq$	q^2	1
relatieve fitness (f)	$1-s_1$	1	$1-s_2$	
frequentie na selectie	$p^2(1-s_1)$	$2pq$	$q^2(1-s_2)$	$1-s_1p^2 - s_2q^2$

$$\bar{d}_q = (q^2(1-s_2) + pq)/(1 - s_1p^2 - s_2q^2) - q = (pq(s_1p - s_2q))/(1 - s_1p^2 - s_2q^2)$$

$$q_e = s_1/(s_1+s_2) \text{ en } p_e = s_2/(s_1+s_2)$$

Polymorfisme: in een locus komen minstens 2 genen (allelen) voor aan niet-extreme frequenties, t.t.z. tussen 0,05 en 0,95 \rightarrow selectie ten voordele van heterozygoten geeft dikwijls aanleiding tot polymorfisme \leftrightarrow selectie/mutatie evenwicht.

In situaties waar homozygoten slechts gedeeltelijk gereduceerde fitness bezitten en 1 van de homozygoten een lagere fitness dan de andere \rightarrow selectie meest intens tegen het gen dat bij deze homozygoot vertegenwoordigd is.

Genetische belasting = genetic load = $L = (f_{max} - f)/f_{max}$

f = gemiddelde fitness van een populatie in evenwicht

f_{max} = fitness van meest gunstige genotype

overdominantie: $f_{max} = 1$, terwijl $f = 1 - s_1p^2 - s_2q^2$ ($=1=f_{max}$ als s_1 en $s_2 = 0!$) $\rightarrow L = 1 - (1 - s_1p^2 - s_2q^2) = s_1p^2 + s_2q^2$

4) selectie tegen heterozygoten

- a. voorbeeld: neonatale diarree bij biggen t.g.v. gevoeligheid voor E. coli K88 bacteriën = te kennen!

$K88^+$ Escherichia coli's, dragers van 1 of meer oppervlakteantigenen (K88ab, K88ac, K88ad) hechten aan dunnedarmreceptoren \rightarrow prolifereren \rightarrow enterotoxines vrijstellen \rightarrow diarree met tot 90% sterfte, sommige E. coli's $K88^-$: hechten niet vast, niet pathogeen.

Sommige biggen geen darmreceptoren voor K88 \rightarrow ongevoelig \rightarrow variatie bij gastheer en variatie bij ziekteverwekker, bij gastheer genetisch: s/s ongevoelig, S/S en S/s gevoelig.

$K88^+$ coli's komen vrij veralgemeend voor & gevoeligheid dominant \rightarrow lage frequentie S verwacht t.g.v. selectie/mutatie evenwicht, maar soms onverwacht hoge frequenties in praktijk: populatiegenetische en immunologische factoren.

In uitgangspopulatie met bijna alleen $S/.$ sterke selectie tegen S , maar gevoelige zeugen ontwikkelen colostrale antistoffen \rightarrow selectie tegen S kort na aanvang veel minder sterk, t.t.z. de verwachte snelle eliminatie van S grijpt niet plaats, wel afname frequentie S . s/s zeugen vormen geen antistoffen $\rightarrow S/s$ biggen (uit paring met S/S of S/s beer) niet beschermd, wel gevoelig \rightarrow partiële selectie tegen heterozygoten, alleen S/s biggen uit s/s zeugen, niet uit s/s beren, worden ziek, homozygoten vertonen eenzelfde en hogere fitness: S/S wegens bescherming van moeder, s/s wegens ongevoeligheid.

Bij gelijke fitness van homozygoten stelt met een reductie vast van de frequentie van het minst voorkomend gen.

b. algemeen:

	AA	Aa	aa	totaal
frequentie voor selectie	p^2	$2pq$	q^2	1
relatieve fitness (f)	$1+s_1$	1	$1+s_2$	
frequentie na selectie	$p^2(1+s_1)$	$2pq$	$q^2(1+s_2)$	$1 + s_1p^2 + s_2q^2$
$\bar{d}_q = (pq(s_2q - s_1p)) / (1 + s_1p^2 + s_2q^2)$				
$q_e = s_1 / (s_1 + s_2)$				

Evenwicht is onstabiel ↔ selectie ten voordele van heterozygoten, iedere afwijking van de evenwichtsfrequentie resulteert in selectieve krachten die genenfrequentie naar 0 of 1 doen evolueren → selectie tegen heterozygoten onderhoudt op zich dus geen polymorfisme.

c. speciaal geval wanneer heterozygoten fitness $f=0$ bezitten:

	AA	Aa	aa	totaal
frequentie voor selectie	p^2	$2pq$	q^2	1
relatieve fitness (f)	1	0	f	
frequentie na selectie	p^2	0	q^2f	$p^2 + q^2f$

$q_e = 1/(1+f)$ → bij afname fitness 1 homozygoot type t.o.v. het andere wordt de evenwichtsfrequentie van het gen van de minst fitte homozygoot groter.

Onstabiel evenwicht.

5) selectie tegen codominant gen: wanneer binnen bepaalde locus het ene allel het andere niet domineert, dan is f van de heterozygoten intermediair tussen (of het gemiddelde van) de adaptieve waarden van beide homozygote genotypen.

6.4: drift of genetische toevalsafwijking en stichtereffect

Genetische drift: wijzigingen in genenfrequenties die uitsluitend te wijten zijn aan het toeval, dus los van strikte wetmatigheden → kunnen niet voorspeld worden, voornamelijk in kleine populaties → kleine geïsoleerde subpopulaties kunnen nogal sterk van elkaar verschillen, hoe kleiner de populatiegrootte, hoe groter de omvang van dergelijke afwijkingen.

Stichtereseffect = founder effect: speciaal geval van genetische drift, gaat samen met populatieflessenhals, als bijv. een klein aantal dieren een kolonie sticht zal deze groep genenfrequenties vertonen die niet representatief zijn voor de basispopulatie waaruit ze afkomstig zijn.

Vaak moeilijk het onderscheid te maken tussen toename volledig te wijten aan toeval of aan heterozygoot voordeel.

Ook grote kans dat een ongewenst gen door toeval in frequentie afneemt.

Hoofdstuk 7: Inteelt en verwantschap

7.1: inteeltgraad van een individu

Identieke genen, afkomstig van eenzelfde gemeenschappelijke voorouder ('identical by descent'), kunnen in homozygote toestand bij een nakomeling terechtkomen.

Stambomen: berekenen inteeltcoëfficiënt (F) volgens Wright → geeft aan welk % genen van een dier, afkomstig van 1 of meer gemeenschappelijke voorouders, in homozygote toestand verkeerd, geeft de som aan van alle paden die de gemeenschappelijke voorouder(s) onderling verbinden.

Hoe hoger verwantschap, hoe hoger inteeltgraad. (Inteeltgraad is nooit 0.)

$$F_X = \sum \left(\frac{1}{2} \right)^{m+n+1} (1+F_A)$$

↳ alleen bij eerste pad

Σ : van toepassing wanneer minstens 2 gemeenschappelijke (voor)ouders aanwezig zijn

m : aantal generaties tussen (=vanaf) de vader van het individu X en een gemeenschappelijke voorouder (ascendent) A

n : aantal generaties tussen moeder van het individu X en eenzelfde gemeenschappelijke voorouder A

F_A : inteeltcoëfficiënt van de gemeenschappelijke voorouder A zelf

Inteeltgraad meer afhankelijk van het aantal generaties tussen de gemeenschappelijke voorouders dan het aantal gemeenschappelijke voorouders.

Wanneer geen gemeenschappelijke voorouders langs vaders- en moederszijde dan $F_X = 0 \rightarrow F_X$ van een nakomeling van een (evt. sterk) ingeteelde ouder met een niet verwante partner gelijk aan 0 \rightarrow inteelt is te corrigeren.

Snelste toename van homozygotie in genoom kan bekomen worden door de systematische, steeds wederkerende paring van onderling zo verwant mogelijke dieren.

7.2: de verwantschap van twee individuen

Verwantschap: percentage gemeenschappelijke genen van 2 individuen, ofwel verbonden door minstens 1 gemeenschappelijke voorzaat (collaterale verwantschap) of slechts mekaar in gemeenschap hebben (bloedaandeel).

Verwantschapsgraad: genetische correlatie tussen verwanten.

- gemeenschappelijk aandeel van bloed: tussen (voor)ouder en nakomeling bestaat familiale band \rightarrow nakomeling X bezit bloedaandeel vanwege ascendent A, maat voor gedeelte van genenmateriaal dat A aan X doorgegeven heeft:

$$B_{AX} = \left(\frac{1}{2}\right)^m$$

- m: aantal generaties tussen X en A, verondersteld dat X en A niet ingeteeld zijn, bij inteelt andere formule:

$$B_{AX} = \sum \left[\left(\frac{1}{2}\right)^m * \left(\frac{\sqrt{1+F_A}}{\sqrt{1+F_X}}\right) \right]$$

F_A : inteeltcoëfficiënt (voor)ouder

F_X : inteeltcoëfficiënt nakomeling

- collaterale verwantschap: wanneer 2 individuen X en Y 1 of meer gemeenschappelijke (voor)ouders hebben, dan gelijken deze individuen meer op elkaar dan toevallig in de populatie uitgekozen individuen:

$$R_{XY} = \sum \left(\frac{1}{2}\right)^{m+n}$$

m, n: aantal generaties tussen gemeenschappelijke (voor)ouder(s) en X, resp. Y zelf.

Σ : van toepassing wanneer minstens 2 gemeenschappelijke (voor)ouders aanwezig zijn. verondersteld dat X, Y en gemeenschappelijke (voor)ouders niet ingeteeld, anders:

$$R_{XY} = \left(\sum \left(\frac{1}{2}\right)^{m+n} (1+F_A)\right) / \left(\sqrt{[(1+F_X)(1+F_Y)]}\right)$$

m: aantal generaties tussen gemeenschappelijke (voor)ouder(s) en X zelf

n: aantal generaties tussen gemeenschappelijke (voor)ouder(s) en Y zelf

F_A : inteeltcoëfficiënt van de (voor)ouder(s)

$F_{X,Y}$: inteeltcoëfficiënt van de 2 individuen zelf

Speciaal geval: berekening verwantschap tussen de ouders van een ingeteeld individu:

$$R_{VM} = 2 * F_X / \sqrt{[(1+F_Y)(1+F_M)]}$$

V, M: ouders ingeteeld individu

Als ouders zelf niet ingeteeld, maar ingeteelde nakomeling hebben, dan is hun onderlinge verwantschap dus dubbele van inteeltgraad van hun nakomeling \rightarrow inteeltgraad nakomeling gelijk aan de helft van de verwantschap van diens ouders. $\rightarrow R_{VM} = 2 * F_X$

Verwanten 1^e graad: $r = \frac{1}{2}$ (50%)

- ON = ouder - nakomeling (bloedaandeel)
- VV = volle verwanten
- twee-eiige tweelingen, quasi simultaan geboren VV
- een-eiige tweelingen speciaal: $r = 1$ (100%)

Verwanten 2^e graad: $r = \frac{1}{4}$ (25%)

- HV = halve verwanten
- GK = grootouder - kleinkind (bloedaandeel)
- DEN = dubbele eerstegraadsneven
- neef/nicht – oom/tante

Verwanten 3^e graad: $r = \frac{1}{8}$ (12,5%)

- OA = overgrootouder – achterkleinkind (bloedaandeel)
- EEN = enkelvoudige eerstegraadsneven

7.3: inteelt op populatieniveau

Ad random paring in praktijk vaak illusie → i.p.v. geïdealiseerde populatie spreekt met beter over onderverdeelde populatie (wegens lijnenteelt).

F = inteeltgraad gesloten populatie, beschouwd in vergelijking met een basispopulatie als referentiepunt en inteeltgraad $F_0 = 0$ aangenomen, gelijk aan de kans dat een ad random aangeduid paar allelen binnen een locus identiek is door genetische afkomst.

→ in gesloten basispopulatie met N individuen zijn 2N gameten per locus, 1^e $1/(2N)$ kans dat hij zich in generatie 1 verenigt met 2^e genetisch identieke gameet, maw. $1/(2N) = F_1$.

→ in volgende 2^e generatie 2 wegen waarlangs homozygoten voor door afkomst identieke genen kunnen zorgen:

- nieuwe samenvoeging genen generatie 1, $P(\text{homozygoten}) = 1/(2N)$
- vanuit voorafgaande samenvoeging genen generatie 0, uitgeoefend op overblijvende proportie van $(1 - 1/(2N))$ zygoten en aan incidentie gelijk aan F_1 .

$$\rightarrow F_t = 1/(2N) + (1 - 1/(2N))F_{t-1}$$

F_t bestaat dus uit nieuwe inteelttoename $\delta F = 1/(2N)$ & meegesleepte rest inteelt uitgaand van vorige generatie

$$\rightarrow F_t = \delta F + (1 - \delta F)F_{t-1}$$

Hierboven relatie afgebeeld van F in bepaalde generatie t tov. alleen voorafgaande generatie t-1.

Uitgedrukt tov. basispopulatie ivf. aantal generaties t:

$$F_t = 1 - (1 - \delta F)^t = 1 - (1 - 1/(2N))^t$$

Inteelt in kleine populaties neemt snel grote waarden aan, terwijl inteelt in grote random populaties eerder een louter theoretisch probleem is!

Panmictische index $P = 1 - F$ drukt proportie uit van aantal heterozygoten in onderverdeelde praktijkpopulatie tov. aantal heterozygoten, verwacht bij ad random paringen in ganse populatie volgens Hardy-Weinberg.

H_0 = freq. heterozygoten in ideale random populatie = $2pq$

H_t = freq. heterozygoten in onderverdeelde populatie = $2pq(1 - F_t) = H_0(1 - F_t)$

$$P_t = H_t/H_0 = 1 - F_t$$

Inteelt: freq. heterozygoten neemt af met fractie $2pqF$, dus evenredig met F. Evolutie genotypenfrequenties ivf. F voor bvb. 1 locus met 2 allelen:

generaties		0	t	∞
inteeltcoëfficiënt F		0	$0 < F_t < 1$ tzt. $1 - (1 - 1/(2N))^t$	1
genotypenfrequentie	AA	p^2	$p^2 + pqF$ $= p^2(1-F) + pF$	p
	Aa	$2pq$	$2pq - 2pqF$ $= 2pq(1-F)$	0 (inget pop)
	aa	q^2	$q^2 + pqF$ $= q^2(1-F) + qF$	q

Genenfrequenties veranderen niet oiv. inteelt.

Berekening van F, steunend op aantal heterozygoten

met χ^2 -test: aantallen genotypen binnen locus waargenomen (w) in populatie, aantallen genotypen verwacht (v) volgens Hardy-Weinberg, k = aantallen allelen:

$$\chi^2 = \sum (w-v)^2 / v$$

$$F = \sqrt{(\chi^2 / N(k-1))}$$

$$N = \sqrt{(\chi^2 / F)} \rightarrow \text{vrij groot \# genotypen beschikbaar zijn kleine F}$$

bekomen F-waarde des te betekenisvoller naarmate populatie niet onderhevig is aan selectie, toevalseffecten (drift), migratie en mutatie, waardoor genenfrequenties in populatie wijzigen (↔ bij inteelt) → ook genotypenfrequenties.

rechtstreeks steunend op tekort heterozygoten:

$$F = (H_0 - H_t) / H_0$$

F voltrekt zich op populatieniveau niet systematisch gelijk in alle genetische systemen, want naast inteelt ook andere oorzaken mogelijk die homozygotie in de hand werken → beter gemiddelde F berekend van onderscheiden waarden mbt. verscheidende genetische systemen.

N_e = effectieve populatiegrootte = aantal individuen dat aanleiding zou geven tot bepaalde inteeltgraad, indien ze een geïdealiseerde populatie ouden samenstellen:

$$1/N_e = ((1/4n_{\sigma}) + (1/4n_{\varphi}))$$

$$N_e = (4 * n_{\sigma} * n_{\varphi}) / (n_{\sigma} + n_{\varphi})$$

n_{σ} , n_{φ} = aantal σ , φ ouderdieren die zich effectief voortplanten

N = grootte van ganse populatie als dusdanig, met daarin een deel individuen dat zich niet voortplant speelt hier geen directe rol

Niet alleen numerieke geslachtsverhouding, maar ook absoluut aantal dieren dat zich voortplant bepaalt N_e : N_e wordt kleiner naarmate het ene geslacht numeriek minder in de voortplanting betrokken is dan het andere, en bovendien naarmate de fokdierengroep als dusdanig kleiner wordt = gevolg van het feit dat in deze omstandigheden de kans op paring van verwante dieren groter wordt, en dus ook de inteeltbelasting van de volgende generatie.

Gesloten populaties waarin geen 'nieuw bloed': inteelt ivf. effectief aantal N_e . Toename per generatie:

$$\delta F = 1/2N_e = ((1/8n_{\sigma}) + (1/8n_{\text{♀}})) = (n_{\sigma} + n_{\text{♀}}) / (8 * n_{\sigma} * n_{\text{♀}})$$

$$N_e = 1/2\delta F$$

Globale N_e : harmonisch gemiddelde:

$$1/N_e = 1/t (1/N_{e_1} + 1/N_{e_2} + 1/N_{e_3} + \dots + 1/N_{e_t})$$

N_{e_i} = effectieve populatiegrootten in opeenvolgende generaties binnen populatie

Generaties met kleinste numerieke omvang oefenen het grootste relatief effect uit op eindresultaat.

Hoofdstuk 8: Enkele toepassingen in verband met merkersystemen

8.1: bloedtransfusie

Transfusiereactie = type II overgevoeligheidsreactie bij receptor, door aanwezigheid bloedgroepenantistoffen treedt massale donor-RBC-lyse op, gemedieerd door complement:

- snelle eliminatie transfusie-RBC door combi van intravasculaire cellyse en extravasculaire destructie door macrofagen, grote hoeveelheden hemoglobine vrij in bloed en vervolgens in urine (→ hemoglobinurie), bij eerste symptomen moet transfusie stopgezet worden, ook urinevloeï onderhouden worden (vochttherapie en diuretica), zodat nierbeschadiging door hemoglobineopstapeling voorkomen wordt.
- intravasculair mogelijk verspreide coagulatie als aantal RBC membranen groot genoeg
- aangezien complement geactiveerd → anafylatoxinen en vasoactieve stoffen (histamine en serotonine) vrij → shock met verlaagde bloeddruk, versnelde hartslag, ademnood, wegens sympatische activatie ook zweten, speeksel, braken, diarree en/of tranenvloeï
- mogelijk 2^e fase met reacties: verhoogde bloeddruk, verhoogde frequentie ademhaling en hartslag, evt. hartfibrillatie.

Huisdieren: antistoffen na actieve immunisatie (herhaalde injecties RBC).

Ook spontane, natuurlijke antistoffen, niet gevolg vroeger contact met vreemde RBC, maar door blootstelling aan gelijkende of identieke epitopen die algemeen in natuur voorkomen (heterofiele antigenen). Best gekende: deze mbt. AB0-systeem Ho, anti-J Bo, anti-Aa Su, anti-A Can, anti-A en anti-B Fe.

Algemeen: individuen meestal geen antistoffen tegen bloedgroepen, tenzij voorafgaandelijk met vreemde RBC in contact (muv. spontane antistoffen) → meestal gedacht dat bloedtransfusies bij dieren veilig met om het even welk bloed en geen voorafgaande bloedtypering nodig, maar kan toch transfusiereactie geven wanneer voorheen reeds bloedtransfusie gedaan was met bloed dat dezelfde bloedgroepenfactoren bevat of receptor sensibiliseren voor toekomstige transfusies of toekomstige nakomeling (bij ♀).

Klinisch belangrijkste bloedgroepenfactoren:

- A bij hond: ± 60% honden A⁺. Bij 10% A⁻-honden spontaan anti-A, maar aan lage titers → eerste onverenigbare transfusie veilig, bij tweede evt. wel sterke reacties bij receptor.
- A bij kat: freq. B-katten 5-25%. 95% B-katten spontaan anti-A → erge transfusiereacties bij B-kat die A-bloed krijgt: shock, binnen enkele minuten hypotensie, ademhalings- en hartstilstand.
- Aa en Qa bij paard: zie neonatale icterus.

8.2: neonatale icterus (NI) bij het paard

Vooraf verband met bloedgroepenfactoren Aa (80%) en Qa. Ergheid afhankelijk van hoeveelheid & activiteit (concentratiegraad antistoffen) van het opgenomen colostrum:

- hyperacute vorm: veulens mogelijk binnen 6-8u dood, soms zo vlug dat ze niet eens geelzucht ontwikkelen
- acute vorm: frequenter (12-48u, uiterlijk na 5d), icterus treedt op (sclera, mucosae) bij veulens die 48u overleven, bij pasgeboren veulens hemoglobinurie pathognomisch (d.w.z. ondubbelzinnige aanwijzing), soms in terminale stadia coma of convulsies wegens anoxie

Zeldzaam bij eerste veulens van merries, want eerste immune beantwoording bij nog niet gesensibiliseerde merries meestal te traag (tenzij voordien al incompatibele sensibiliserende bloedtransfusie).

Curatieve bloedtransfusie = tijdelijke maatregel, want halfwaarde-overlevingstijd getransfuseerde RBC 2-4d:

- bloed van geschikte donor, vader = geen geschikte donor, moeilijk want in veel populaties hoge frequentie van individuen met Aa en Qa antigenen
- gewassen RBC van moedermerrie, in plasma zouden immers nog meer bedreigende antibloedgroepantistof zitten, moeten in steriele omstandigheden mbv. fysiologische zoutoplossing weggewassen worden

Anticiperen op ontstaan NI:

- verhinderen dat veulen eerste 24-36u toegang tot colostrum krijgt, daarna geen maternale antistoffen meer geabsorbeerd door darm, in plaats daarvan colostrum van voedstermerrie of flesvoeding uit diepgevroren voorraad, slechts verantwoord wanneer er een risico bestaat
 - omdat er reeds een analoog precedent bestaat bij deze merrie
 - omdat in het plasma v/d merrie antistoffen aanwezig zijn tegen RBC van vaderhengst of tegen Aa⁺ of Qa⁺ RBC van andere individuen, niet voor alle merries verantwoord omdat frequentie NI minder dan 1%, bijv. beperken tot Aa⁻ en Qa⁻ merries
- door op voorhand gefundeerde hengstenkeuze te doen obv. RBC antigenen

Algemeen effect van natuurlijk voorkomende NI in alle diersoorten = selectie tegen heterozygoten, want NI alleen wanneer foetus heterozygoot (factor van vader, niet bij moeder aanwezig).

8.3: NI bij andere diersoorten

rund: oorzakelijk mechanisme verschilt: bloedgroepenantistoffen kwamen niet alleen voor bij ♀, maar ook bij ♂ en bij ♀ even frequent in alle drachten, dus ook eerste, oorzaak was gebruik vaccins obv. geïnfecteerde RBC (USA: anaplasrose, Australië: babesiose), onbewust ook geïmmuniseerd tegen RBC-factoren, sterfte onder kalveren liep op tot 20%, gebruik vaccins obv. bloed stopgezet.

varken: analoge problemen tgv. met crystalviolet geïnactiveerde bloedvaccins tegen varkenspest, aangetoond dat NI bij pasgeborenen tgv. anti-Aa tegengewerkt wordt door neonataal beveiligingsmechanisme: bloedgroepenantigeen Aa vaak nog niet gefixeerd op RBC membraan, maar als opgelost antigeen aanwezig → RBC niet vernietigd

hond: A⁻ ♀ x A⁺ ♂ → mogelijk NI bij pups (niet frequent).

kat: bij A⁺ kittens uit paring A⁺ kater x B kattin (hebben anti-A), symptomen: depressie, intravasculaire hemolyse met erge anemie en hemoglobinurie als gevolg, bij lijkschouwing geelzucht en miltzwelling

8.4: populatiestudies

8.4.1: algemeen variatiebeeld als dusdanig binnen rassen en populaties

Bloedmerkersystemen niet onderhevig aan doelgerichte selectie mens → natuurgetrouw beeld genetische verscheidenheid binnen rassen en populaties. Meest rechtstreeks beeld: berekenen frequenties verschillende allelen en fenogroepen binnen elk merkersysteem = momentopnamen → dynamische wijzigingen.

Varken: aanzienlijke heterogeniteit, binnen afzonderlijke loci soms sterk van elkaar verschillende allelen- en fenogroepenfrequenties vastgesteld.

Ook voor genetische systemen die opgeloste bloedewitten controleren zijn soms grote frequentieverschillen waarneembaar mbt. sommige varianten. Frequentieverschillen worden niet alleen waargenomen voor aparte merkersystemen, maar ook voor chromosomaal gebonden of gelinkeerde merkersystemen. Bijvoorbeeld het geval bij melkeiwitten.

8.4.2: afgeleide parameters ivm. variabiliteit binnen rassen en populaties

Met berekende genenfrequenties is het mogelijk kengetallen te definiëren die genetische verscheidenheid binnen diergroepen op synthetische wijze karakteriseren.

- theoretische heterozygotie: probabiliteit h_s van het niet identiek zijn van genen, behorend tot eenzelfde genetisch systeem s , is maat voor theoretische heterozygotie van dit systeem in de beschouwde populatie:

$$h_s = (1 - \sum q_i^2)$$

q_i = frequentie allelen i , behorend tot systeem s met n_i allelen = som homozygoten

wanneer verscheidene systemen samen beschouwd, dan index H^* voor gemiddelde heterozygotie in deze populatie:

$$H^* = \frac{1 - \sum q_i^2}{r}$$

r = aantal beschouwde systemen

- b) effectief aantal allelen en fenogroepen (eaaf): bijkomende maatstaf voor genetische variatie in populatie vervat in berekening van eaaf (a+f) per systeem en van het gemiddeld effectief aantal a+f over geheel van alle bestudeerde systemen, uitgedrukt als reciproque waarden van resp. homozygotiegraden:

$$eaaf = 1 / \sum q_i^2$$

$$\text{gem. eaaf} = \frac{1}{\sum q_i^2} / r$$

- c) kans om 2 genetisch identieke en ad random aangeduide individuen aan te treffen: indicatie voor variatie in bepaalde populatie

$$P_g = \prod (\sum q_{ij}^4 + 4 \sum \sum q_{ij}^2 * q_{ik}^2)$$

\prod = product (*)

H^* waarden hebben eerder een relatief vergelijkende betekenis dan een absolute:

- eventuele monomorfe bloedgroepensystemen niet opspoorbaar, want dan geen productie antistoffen die overeenkomstige antigenen niet beschikken
- in natuurlijke populaties slechts 20-25% algemeen beschikbare systemen polymorf
- werkelijk polymorfisme bij gebruik elektroforetische technieken onderschat, want alleen aminozuursubstituties die aanleiding geven tot netto ladingsverschillen in eiwitten leveren aantoonbare allelen op.

Polymorfisme uitgedrukt op fundamenteel niveau van chromosomen zelf geeft waarschijnlijk veel natuurgetrouwer beeld → moleculair-genetische merkers, waaronder microsatellieten.

Effectieve aantallen allelen en fenogroepen vaak beduidend kleiner dan overeenkomstige werkelijk waargenomen aantallen, het zijn reciproque waarden van homozygotiegraden.

Hoe gelijkjer de genenfrequenties binnen een genetisch systeem, hoe meer eaaf de absolute aantallen van gedetecteerde a+f zullen benaderen → in een systeem kan aantal voorkomende a+f groot zijn, maar eaaf zal beperkt zijn wanneer genenfrequenties niet evenwichtig verdeeld zijn over a+f.

Genetische merkersystemen bij verscheidene diersoorten niet beïnvloedbaar door omgevingsfactoren → letterlijk als merkersystemen worden beschouwd en aangewend, obv. uiterst lage kansen op genotypische identiteit binnen rassen kan besloten worden dat een zeer krachtig hulpmiddel beschikbaar is met het oog op registratie van fokdieren in stamboeken en hun ondubbelzinnige herkenning als individu → werkt als soort identiteitskaart.

8.4.3: afgeleide parameters ivm. variabiliteit *tussen* rassen en populaties

- a) kans om 2 genetisch identieke ad random aangeduide individuen aan te treffen, elk behorend tot een verschillend ras: eerste hulpmiddel bij beoordeling genetische diversiteit tussen deze 2 rassen

$$P_g = \prod (\sum q_{ij}^2 * q'_{ij}{}^2 + 4 \sum \sum q_{ij} * q'_{ij} * q_{ik} * q'_{ik})$$

q en q' = frequenties van homologe allelen in beide rassen

- b) genetische afstanden tussen populaties: in 1 enkel getal mathematisch uitgedrukt hoeveel verschil aanwezig is in genetische constitutie van telkens 2 populaties, deze afstand = 0 wanneer beide populaties identieke genenfrequenties vertonen, hoe groter verschil in genenfrequenties → hoe groter ook deze afstand

$$D = \sqrt{\frac{\sum (q_x - q_y)^2}{r}}$$

waarde van D tussen $\sqrt{0} = 0$ (beide populaties identieke allelenfrequenties) en $\sqrt{2} = 1,41$ (maximaal verschillende allelenfrequenties)

Genetische afstanden weerspiegelen bij benadering de fylogenetische evolutie, kleiner naarmate scheiding tussen populaties recenter plaatsgreep, rekening houden met indirecte selectie en loutere toevalseffecten. Dynamisch: migratie, isolatie, 'founder effect', drift.

8.5: ouderschapscontrole

1 v/d belangrijkste voorwaarden: mogelijk zijn om op uiterst efficiënte manier dieren als individu te herkennen en ze dus van elkaar te onderscheiden. Bovendien kan erfelijke overdracht varianten duidelijk gevolgd worden.

Uitsluitingskans (U_n): waarschijnlijkheid uitgedrukt in % waarmee een ten onrechte als ouder aangegeven fokdier als dusdanig kan worden aangetoond, wanneer ook de hieraan toegeschreven nakomeling en de andere opgegeven ouder onderzocht worden.

Globale uitsluitingskans (GU) = $1 - (1-U_1)(1-U_2)...(1-U_n)$.

Als $U > 50\%$: meer dan 50% kans dat een onterecht als ouder opgegeven fokdier al door dit ene systeem verklikt wordt. In belangrijke mate getermineerd door e.a. binnen elk systeem (hoe groter, hoe efficiënter). Niettemin komt relatieve beperktheid van de open tov. gesloten systemen tot uiting, te wijten aan deficiënt vermogen om in open systemen direct alle genotypen uit alle fenotypen af te leiden.

Ouderschapscontrole berust op uitsluiting: aangegeven afstamming is met absolute zekerheid onjuist wanneer 1 of meerdere merkervarianten niet aan minstens 1 van de ouderdieren toegeschreven kan worden. Wanneer alle aanwezige merkervarianten van een individu bij het ouderpaar teruggevonden worden, dan bewijst dit de juistheid van het aangegeven ouderschap niet, men heeft wel meer zekerheid wanneer zeldzame varianten doorgegeven lijken te zijn dan wanneer het over frequent voorkomende varianten gaat.

Open systemen: niet altijd mogelijk om uit ouderlijke fenotype het genotype af te leiden.

Multipale allelie: overlappingsverschijnselen mogelijk (open en gesloten systemen).

Bijvoorbeeld: bloedgroep $A^{adf} : A^{adf} A^{adf}$ of $A^{adf} A^a$ of $A^{adf} A^b$.

Veulens en kalveren: minimumleeftijd voor bloedname, 2-3md: bij geboorte nog niet noodzakelijk alle bloedgroepenantigenen op de RBC gefixeerd (nog opgelost in plasma).

8.6: diagnose van tweelingen

Twee-eiige tweeling: 2 eicellen * 2 spermatozoïden → geen identiek beeld

Eeneiige tweeling: 1 eicel * 1 spermatozoïde → zelfde genotype (→ vaat Anastomosen hebben geen effect).

Freemartinisme:

- serologisch bloedgroepenonderzoek: mengtoestanden. Om bloedvermenging te kunnen aantonen moeten in de oudercombinatie minstens 3 allelen of fenogroepen per systeem voorkomen.
- karyotypering (a.d.h.v. witte bloedcellen): in bloed kweek ook Y chromosomen
- Y chromosomen aangetoond a.d.h.v. voor hen specifieke DNA-basensequenties (efficiënter dan vorige)

Bij laatste 2 methoden is men niet gebonden aan minimumleeftijd voor bloedname.

Hoofdstuk 9: Pathologische erfelijkheid

9.1: afwijkingen onder controle van enkelvoudige genen

Dikwijls direct verband tussen (punt)mutatie gen en vermindering/verlies enzymatische activiteit (deficiënt enzym). Inborn error of metabolism: wanneer biochemische cyclus geblokkeerd wordt door deficiënt enzym. Recessieve erfelijke ziekten: meestal enzymactiviteit als aangrijpingspunt, dominante & codominante meestal wijzigingen in structurele eiwitten (niet-enzymatische polypeptiden). Meeste erfelijke gebreken afhankelijk van enkelvoudige recessieve genen → stille verspreiding via heterozygote dragers. Soms bij dragers enzymwerking gehalveerd → wel mogelijk dragers te identificeren.

Een aangeboren of congenitale aandoening (een aandoening die aanwezig is bij de geboorte) kan erfelijk zijn, maar hoeft dit niet te zijn. Anderzijds is een erfelijke aandoening niet noodzakelijk zichtbaar op het moment van de geboorte.

Letaal: veroorzaakt voor of kort na de geboorte sterfte.

Subletaal: uitgesteld letaal, levensvatbaarheid komt slechts in het gedrang tijdens verder gevorderd levensverloop.

Subvitaal: aangetaste individuen sterven niet, maar boeten wel aan levenskwaliteit in.

Verspreiding: binnen hele diersoort, beperkt aantal rassen of populaties (endemisch), beperkt aantal families.

Uitdrukking erfelijke afwijkingen kan direct beslissend afhankelijk zijn van genotype moeder (bv. neonatale icterus).

Wanneer genen tussenkomen in de etiologie van een defect/ziekte, dan wordt algemeen vastgesteld dat de kans dat een individu aangetast is groter is wanneer dit meer genen in gemeenschap heeft met andere aangetaste individuen, m.a.w. naarmate de onderlinge verwantschap groter is. Geen strikt bewijs: alleen al milieufactoren die gemeenschappelijk voor leden van een familie/ras kunnen volstaan om de waargenomen variatie in voorkomen te verklaren → milieueffecten uitschakelen (moeilijk, want men weet niet om welke factoren het gaat) of in aanmerking nemen (vergelijkbare controles doen).

Vaak vertonen de 2 types van variatie (binnen rassen (tussen families) en tussen rassen) een direct verband.

9.2: testkruisingen of fokproeven ter onderkenning van dragers van recessieve genen

Culling = uitschakeling bepaalde individuen slachten

Hoe dragers onderscheiden van homozygoten voor het normale gen?

- biochemische kwantitatieve test: opsporen intermediaire enzymactiviteit heterozygoten
- moleculair-genetische test (DNA-test): ultieme na te streven doel
- pedigreegegevens: a priori zekerheid dat een ouder homozygoot normaal is, is vaak te gering
- testkruisingen van een te evalueren ouder (t.e.o.) met:
 - I. homozygoten voor recessief gen
 - II. gekende heterozygoten
 - III. eigen nakomelingen
 - IV. ad random populatiemonster

Vraagstelling: de t.e.o. is drager, wat is de kans dat we dit niet kunnen detecteren?

- I. $Aa \times aa \rightarrow \frac{1}{2}$ normale (Aa), $\frac{1}{2}$ aangetaste (aa) = verklikker → kans dat drager niet gedetecteerd wordt = $\frac{1}{2} = (0,50)^n$
- II. $Aa \times Aa \rightarrow \frac{3}{4}$ A. (AA + Aa) en $\frac{1}{4}$ aa → kans op niet-detectie drager = $(0,75)^n$
- III. Als ongewenst recessief zeldzaam, dan paringstype = $Aa \times AA \rightarrow \frac{1}{2}$ Aa en $\frac{1}{2}$ AA → frequentie A-gen bij nakomelingen = 0,75, van a-gen = 0,25:

		gameten van de t.e.o.	
		0,5 A	0,5 a
gameten van de na- komelingen van de t.e.o.	0,75 A	0,3875 AA	0,375 Aa
	0,25 a	0,125 Aa	0,125 aa

Kans op niet-detectie drager = $0,375 + 0,375 + 0,125 = 0,875 \rightarrow (0,875)^n$

IV. Veralgemening voorgaande:

		gameten van de t.e.o.		$(1 - 0,5q)^n$
		0,5 A	0,5 a	
gameten algemene populatie	p A	0,5p AA	0,5p Aa	
	q a	0,5q Aa	0,5q aa	

kruising t.e.o. met	kans op niet detectie met n nakomelingen	aantal nakomelingen nodig m.b.t. de kansen van max.			
		0,05	0,01	0,001	
I	$(0,5)^n$	5	7	10	
II	$(0,75)^n$	11	16	24	
III	$(0,875)^n$	23	35	52	
IV	$(1 - 0,5q)^n$	bij q=0,2	29	44	66
		bij q=0,1	59	90	135
		bij q=0,01	598	919	1379

Multipare diersoorten: elke nakomeling van 1 worp mag beschouwd worden als afkomstig van aparte paring → testen makkelijker.

I: homozygoten moeten wel leef- en vruchtbaar zijn.

III & IV: test voor alle mogelijke erfelijke ziekten.

Verhogen efficiëntie: gebruikmaken MOET en/of vroegtijdige diagnose op foeti.

9.3: afwijkingen met een complexere genetische determinatie

Abnormaliteit/ziekte familiaal: gemeenschappelijk milieu, gemeenschappelijke genen of beide.

Vatbaarheid: gecombineerd effect van alle factoren, zowel genetische als vanuit het milieu, die ervoor zorgen dat een individu gemakkelijker of moeilijker een bepaalde ziekte of defect zal vertonen, kan niet direct op individuen gemeten worden. Continue variabele, kan afgebeeld worden op continue schaal. Discontinue kenmerken (aangetast ↔ normaal) ingepast door gebruikmaking van het concept drempel.

Drempel: bepaald niveau waarboven alle individuen defect/ziekte ontwikkelen en waaronder alle individuen normaal zijn.

Milieu: alle niet-genetische invloeden: voeding, virulentie, huisvesting, klimaat, geslacht, ouderdom, grootte worp, ouderdom moeder bij geboorte individu, plaats uterus, grootte placenta etc.

Onvolledige penetrantie: stelt proportie voor van individuen met bepaald genotype dat het fenotype vertoont dat normaal met dit genotype geassocieerd wordt. Als <100% → onvolledig. Individuen met eenzelfde genotype kunnen verschillende vatbaarheden bezitten.

Multifactorieel: een kenmerk dat gedetermineerd wordt door het gecombineerd effect van verscheidene factoren, zowel vanuit het milieu als genetische. Zinvoller om defect als multifactorieel te beschouwen en niet in termen van 1 locus met incomplete penetrantie te spreken, wanneer een onvolledige penetrantie kan toegeschreven worden aan meer dan 1 of 2 eenvoudige milieu-effecten zoals bijv. foutieve classificatie, en in het bijzonder wanneer andere aspecten eigen aan een eenvoudig 1-locus model niet geldig blijken te zijn (bijv. bij onvolledige dominantie). Laat toe het relatief belang in te schatten van genetische en milieufactoren die tot etiologie v/d aandoening bijdragen → berekening erfelijkheidsgraad = aandeel genetische variatie t.o.v. totale variatie binnen populatie.

Erfelijkheidsgraad v/d vatbaarheid: geeft aan in hoeverre vatbaarheidsverschillen tss individuen alleen te wijten zijn aan genetische verschillen, is 100% wanneer verschillen alleen te wijten zijn aan genetische factoren en milieuomstandigheden dus voor allemaal identiek zijn, is 0% wanneer alle individuen exact dezelfde allelen bezitten binnen elke locus die tot vatbaarheid aanleiding geeft.

Zinvolle methode voor onderzoeken overerving al-of-niet kenmerken = vergelijking frequentie in hele populatie met frequentie bij verwanten van aangetaste individuen. Figuur pagina 21:

- linkerbovenhoek: aandoeningen onderworpen aan eenvoudige dominante/recessieve overerving, frequenter bij volle verwanten.
- rechtsonder: multifactoriële overerving, frequenter in algemene populatie.

Graduele categorieën binnen 1 afwijking in multifactorieel model: meerdere drempels.

De frequentie en de aantastingsgraad van de aandoening is het grootst onder verwanten van de ergst aangetaste individuen.