

Populatiegenetica en fokken

John B. Armstrong, 2000.

De vroege genetica

Nadat in het begin van de twintigste eeuw het werk van Mendel was herontdekt, ontwikkelde het nieuwe wetenschapsgebied van de Genetica zich in verschillende richtingen. De school van T.H. Morgan [1] raakte al snel uitgekeken op kruisingen van gele en groene erwten, en zocht het hogerop met de ontdekking van wit-ogige fruitvliegjes, linkage en het in kaart brengen van genen. De Garrod-richting [2] begon met pogingen om uit te zoeken hoe genen de stofwisseling regelen ... en uiteindelijk hoe ze alles regelen. De meer wiskundig georiënteerde wetenschappers piekerden er niet over om hun handen vuil te maken, en zetten zich neer om na te denken over de vraag hoe genen binnen populaties worden verdeeld en herverdeeld. Dat leidde rond 1910 tot de beroemde formule van Hardy-Weinberg, die de frequentie van allelen relateert aan de frequentie van genotypen. Voor degenen die niet bekend zijn met deze formule: de basisformule gaat uit van twee allelen voor een gen, zet de frequentie van het eerste allel op p en de frequentie van het tweede allel op q , waarbij geldt dat $p+q=1$. Binnen een populatie die aan zekere voorwaarden voldoet is de relatieve frequentie van de drie genotypen AA, Aa en aa dan respectievelijk p^2 , $2pq$ en q^2 . De belangrijkste voorwaarden daarbij zijn: willekeurige partnerkeuze, een grote populatie, en geen speciale krachten die op de frequentie van allelen inwerken. Dit was niet speciaal bedoeld ter goedkeuring van willekeurige partnerkeuze, het was gewoon een uitgangspunt voor de uiteindelijke ontwikkeling van formules om andere situaties te beschrijven. Er zijn maar weinig natuurlijke populaties die voldoen aan deze voorwaarden. In de natuur is de selectie vaak streng, en de meeste dieren doen niet aan willekeurige partnerkeuze. Bij veel diersoorten die in troepen of kuddes leven, zorgt alleen het ranghoogste mannelijk dier voor nageslacht, en in de strijd om die positie kan het er hard aan toe gaan. Bij de rest van de dieren is de partnerkeuze meestal gebaseerd op overeenkomende kenmerken (assortatief) zoals grootte en temperament, of er worden partners gekozen die niet al te nauw verwant zijn (negatief assortatief). Hoe ze die verwantschap precies bepalen is nog onderwerp van onderzoek, maar waarschijnlijk spelen feromonen bij die herkenning een grote rol.

Zwart-wit genetica

Aanvankelijk deelden alle genetici dezelfde overtuiging, of hetzelfde 'model' - nl. dat er één, en ook niet meer dan één, goede versie ('wild type') van elk gen was. Er waren ook een paar nare recessieve mutaties die af en toe de kop op staken. Deze genetici verwachtten niet echt een grote mate van diversiteit te vinden voor de meerderheid van de genen. Ze werkten met een zwart-wit model, waarin genen een soort schakelaars waren: aan of uit, maar niets daartussenin. Omdat de meeste schadelijke mutaties recessief leken, was goed fokken slechts een kwestie van manieren vinden om de dragers van zulke 'degeneraties' doeltreffend te identificeren. Een rotsvast vertrouwen in inteelt als dé manier bij uitstek om het volmaakte individu te fokken, werd door meerdere auteurs versterkt: "Inteelt ... is een methode om dat wat goed is te behouden, en dat wat slecht is uit te bannen. Inteelt legt homozygote zuiverheid vast..." (Onstott, 1946)

De Morgan- en Garrod-volgelingen wilden mooie, 'nette' mutaties, die makkelijk te onderscheiden waren van het wilde type, en de populatiegenetici hadden wel iets beters te doen dan zich te buigen over de vraag wat een gen nou eigenlijk doét. Hun voornaamste zorg was om vergelijkingen uit te puzzelen waarmee meer complexe situaties beschreven konden worden, met selectie, migratie en mutatie, en waarmee aangetoond kon worden wat er met een nieuwe mutatie gebeurt, gegeven zekere aannames. Morfologische varianten, zoals groene en gele erwten, werden eigenlijk helemaal niet als mutaties gezien - als groene erwten 'mutanten' zijn, wie lust er dan nog erwtensoep? (Of is geel de mutant? Kan dat eigenlijk wel, als geel dominant is?)

Maar zo rond de jaren zestig was, zeker bij de voorhoede, langzamerhand wel bekend dat er ook mutaties bestonden die een deel van hun functie hadden behouden ('lekkere mutaties'), ook al stond men niet te springen om daarmee aan het werk te gaan. Nog weer tien jaar later trokken populatiegenetici de stoute schoenen aan om het veld in te trekken, en de genetische diversiteit binnen echte populaties te meten. Ze gingen erop uit met de verwachting dat ze weinig verschillen tussen individuen binnen één populatie zouden vinden - en ontdekten veel meer verschillen dan ze vermoed hadden. Dat deed heel wat stof opwaaien, stof dat nog steeds niet helemaal is gaan liggen. Het leek logisch om te veronderstellen dat, als er een aanzienlijke mate van genetische diversiteit is, dat niet zonder reden zal zijn. In een grote populatie heeft een zeldzame recessieve mutatie weinig kans om vaste voet aan de grond te krijgen. En als het al ooit zover komt dat er een waarneembaar aantal homozygote mutanten is, zal selectie ervoor zorgen dat de mutatie weer de kop wordt ingedrukt.

Waarom diversiteit?

Er werden verschillende theorieën geopperd, maar geleidelijk daagde het besef dat veel 'populaties' in feite een los verband zijn van kleine, semi-geïsoleerde populaties. In een kleine populatie hebben toevallige gebeurtenissen een grote inbreng, en wordt de frequentie van specifieke allelen heel sterk beïnvloed door puur toeval ('genetische drift'). In de loop van de tijd zullen door dergelijke toevallige fluctuaties uiteindelijk alle allelen op één na verloren raken, en zal één allel in de populatie 'gefixeerd' zijn. Hoe snel dit proces verloopt, hangt af van hoe klein de populatie is. Door ongelijke fok-inzet van individuen in de populatie neemt de snelheid van het allelenverlies toe, omdat daarmee de effectieve populatiegrootte vermindert.

Doorgaans zal nog steeds geselecteerd worden tegen allelen die de levensvatbaarheid sterk beperken, maar als de populatie begon met meerdere allelen van een gen, is het bepaald niet altijd zo dat het 'beste' allel als overwinnaar uit de strijd komt. Soms krijgt een allel dat een klein negatief effect heeft op de vitaliteit de overhand. En op de lange duur kunnen er binnen een kleine populatie zó veel van dergelijke sub-optimale mutaties gefixeerd raken, dat er een waarneembaar totaaleffect optreedt.

Kleine populaties raken ook onopzettelijk ingeteeld, om de eenvoudige reden dat er onvoldoende voorouders zijn om ieder individu uit de huidige populatie van een unieke verzameling voorouders te voorzien.[3] Inteelt, of het nu opzettelijke inteelt is of onopzettelijke, leidt op zich niet tot veranderingen in allelenfrequenties, dat gebeurt pas als er ook selectie aan te pas komt. Inteelt leidt wél tot verlies van heterozygotie. De afname in vitaliteit, het resultaat van een opeenstapeling van sub-optimale recessieve mutaties in een homozygote populatie, wordt doorgaans aangeduid met de term 'inteeltdepressie'.

Als er een uitwisseling van genen is tussen populaties, doordat individuen uit de ene groep worden opgenomen in een andere groep, zal de afname in gezondheid tengevolge van genetisch verlies minder hard gaan. De populaties die het nu moeilijk hebben, zijn dikwijls geïsoleerd geraakt van andere populaties, waardoor zulke belangrijke genetische uitwisseling niet kon plaatsvinden. Voorbeelden van hondachtigen waarbij dat het geval is, zijn de Ethiopische en de Mexicaanse wolf, en de grijze wolven van Isle Royale.

Invloed van de oorsprong van het ras

Sommige gedomesticeerde hondenrassen zijn geleidelijk tot ontwikkeling gekomen in de loop van honderden of misschien zelfs duizenden jaren. De meeste werden voor een bepaald doel gefokt, en dat impliceert een zekere mate van selectie. Als je wilt dat een hond je schapen hoedt, dan zul je niet fokken met een hond die daar geen enkele aanleg voor toont. Heb je echter twee goede schapenhoeders, dan zul je wellicht een nest van die twee fokken, ongeacht hun verwantschap. De schapenhonden in één vallei zullen waarschijnlijk tamelijk uniform en nauw verwant zijn geweest, maar er zal ook uitwisseling met aangrenzende valleien hebben plaatsgevonden. Als de populatie in een wat grotere streek voor een zelfde doel werd gefokt, zal die zich tot een herkenbare groep, of een herkenbaar

ras hebben ontwikkeld, en zal er ook een beschrijvende naam aan gegeven zijn - bijvoorbeeld de 'Beierse Schapenhond'. Het is niet waarschijnlijk dat dergelijke op natuurlijke wijze ontstane rassen ernstig te leiden hebben gehad van allelenverlies, zelfs niet als ze hier en daar, lokaal, ingeteeld raakten, omdat er binnen de totale populatie voldoende genetische diversiteit voorhanden was, en er geen enkele reden was om geen gebruik te maken van een goede hond die wat verder weg zat. Los van de vraag of afstammingsregisters en gesloten stamboeken nu wel of niet een goede zaak zijn, als bij de erkenning van een dergelijk ras een voldoende aantal honden is toegelaten, dan zal het ras in ieder geval ook met voldoende genetische diversiteit van start zijn gegaan.

Het is een heel andere situatie wanneer een ras opzettelijk gecreëerd is uit een klein aantal stamouders (founders). Om de beoogde kenmerken vast te leggen, beginnen degenen die zo'n ras creëren meestal met inteelt en selectie, in plaats van zich in te spannen voor een zo groot mogelijke aanvangspopulatie, en pas daarna te gaan selecteren op de honden die de doelstelling het dichtste benaderen. Een dergelijke start zorgt er doorgaans voor dat de meeste genetische diversiteit al binnen een paar generaties is verdwenen. Als men daarbij wat pech heeft gehad, of slecht heeft geselecteerd, dan is er wellicht weinig meer aan te doen.

Hetzelfde lot kan een ras treffen dat op natuurlijke wijze tot stand is gekomen (een landras) als er in het land van oorsprong geen erkend afstammingsregister is, en een te klein aantal founders is toegelaten in een buitenlands register. Maar in deze gevallen bestaat tenminste nog de mogelijkheid van een verzoek om het stamboek weer open te gooien, en meer honden van hetzelfde ras uit het land van oorsprong toe te laten. Voor rassen die niet op een dergelijke reservevoorraad kunnen terugvallen is het misschien een oplossing om samen te gaan met een nauwverwant ras, of in ieder geval een voorziening te treffen waaronder outcross met verwante rassen is toegestaan. Voor een klein aantal rassen zijn in de afgelopen 20-30 jaar al dergelijke pogingen ondernomen, maar dat stuitte op aanzienlijke weerstand.

Populatiegenetica: geen toverstaf, geen botte bijl, maar een onontbeerlijk instrument

Populatiegenetica is niet echt een nieuw wetenschapsgebied, dat lijkt alleen maar zo omdat het meestal het sluitstuk is in een leerboek over genetica. Populatiegenetici zijn geen nobele ridders die de rashondenfokkerij komen redden uit de nood, maar evenmin zijn het handlangers van de duivel die gebrand zijn op de ondergang van zuivere rassen. De populatiegenetica is een middel, een instrument waarmee naar een totale populatie of ras gekeken kan worden. Ze kan laten zien hoe het de genetische diversiteit van een ras is vergaan, en kan vertellen of er uitzicht is op verbetering wanneer bepaalde combinaties of kruisingen worden gedaan. Hoe die informatie dan vervolgens wordt aangewend, is een zaak van de rasvereniging en van de individuele fokker. Voorbeelden vanuit het beheer van bedreigde populaties kunnen heel leerzaam zijn, maar ik verwacht niet dat rasverenigingen in de positie zijn dat ze een heel ras kunnen sturen en managen. Ze zouden er wel voor kunnen kiezen om, met het oog op het algemeen rasbelang, paal en perk stellen aan bepaalde praktijken. Daarbij denk ik allereerst aan het overmatig gebruik van populaire dekruen.

Voor populatiebeheer van een bedreigde diersoort kunnen dierentuin-biologen kiezen uit verschillende strategieën, die vooral gericht zijn op behoud van de diversiteit zoals die bij de in het wild levende soort bestaat. De vooronderstelling daarbij is dat alle founders even verdienstelijk waren, en dat hun genen allemaal evenzeer waard zijn om behouden te worden. In wezen is dit niet meer dan handhaven van de status-quo en het risico bestaat dan ook dat er, bij afwezigheid van selectie, een populatie ontstaat die minder goed is toegerust om in de natuur terug te keren.

De beste strategie voor hondenfokkers is volgens mij die van zorgvuldig geplande combinaties op grond van gewenste kenmerken (assortatieve paring), gecombineerd met een streven naar vermindering, in ieder geval minimalisering van de inteeltcoëfficiënt.

In de praktijk gaat het zo: als men mij vraagt een passende partner voor een standaard poedel te adviseren, dan vraag ik de fokker eerst een lijst op te stellen van die honden die

voor hem of haar in aanmerking komen, op grond van exterieur, temperament en andere criteria die de fokker van belang vindt. Aan de hand van die lijst kan ik de inteeltcoëfficiënten geven voor elk van de mogelijke combinaties, en kan ik vertellen op welke voorouder(s) eventueel sterk wordt teruggefokt. Mijn persoonlijke criterium is dat de inteeltcoëfficiënt over de laatste tien generaties niet meer dan 10% toeneemt, maar afhankelijk van de overige kwaliteiten in een combinatie is het best mogelijk dat ik een combinatie aanbeveel die dicht bij die 10% zit, of zelfs wat hoger uitvalt.

De inteeltcoëfficiënt heeft voorspellende waarde. Ik kan laten zien dat een standaard poedel die niet meer dan 5% is ingeteeld, gemiddeld circa 3 jaar langer leeft dan een poedel met een inteeltcoëfficiënt van 35%. Ik kan ook laten zien dat met iedere 10% méér inteelt, de nestgrootte met ongeveer 7% omlaag gaat. Beide effecten zijn hoogstwaarschijnlijk het resultaat van een opeenstapeling van sub-optimale allelen, die elk voor zich slechts een kleine uitwerking hebben. Maar inteelt leidt ook tot een grotere kans op homozygotie voor duidelijk schadelijke kenmerken waarvoor een voorouder drager was. Ik begrijp best waarom fokkers inteelt (of lijnteelt) toepassen, maar ik ben níet van mening dat inteelt noodzakelijk is om goede honden te kunnen fokken.[4]

Wat betreft de stelling dat inteelt juist de problemen in een lijn aan het licht brengt, dat is wel waar, maar ik kan óók de praktijkvoorbeelden aandragen waar fokkers bewust hun ogen hebben gesloten voor erfelijke problemen die zo naar buiten kwamen, met als resultaat dat ze door het hele ras verspreid zijn geraakt.

Noch de populatiegenetica, noch de moderne DNA-technologie zal magische oplossingen bieden voor al onze problemen. Maar als ze naast elkaar worden aangewend, kunnen ze ons misschien door de 21e eeuw loodsen. Krampachtig vasthouden aan de modellen uit de vroege dagen van de genetica kan dat vrijwel zeker niet.

Noten:

1. Thomas Hunt Morgan (Nobelprijswinnaar, 1933) en zijn onderzoeksgroep leverden het eerste bewijs dat genen op chromosomen liggen, en toonden aan hoe ze in kaart gebracht kunnen worden.
2. De eerste duidelijke beschrijving van een relatie tussen genotype en stofwisselingsziekte staat op naam van Sir Archibald Garrod, een Engelse arts. (zie [The Nature of Genetic Disease](#))
3. Het theoretisch aantal voorouders neemt exponentieel toe per generatie: 2 ouders, 4 grootouders, 8 overgrootouders, en zo verder. Tegen de tijd dat je bij de 10e generatie bent, zijn er 1024 voorouders nodig voor die ene generatie, en 2046 voor alle generaties van 1 tot en met 10 samen. Het hoogste aantal dat ik in werkelijkheid ben tegengekomen in een 'raszuivere' stamboom is net onder de 1000, voor alle 10 generaties samen. Meer gebruikelijk is 300 tot 400 verschillende voorouders, en bij een zeldzaam ras is het doorgaans nog minder.
4. Zie het artikel [Inbreeding and Diversity](http://www.canine-genetics.com/inbreed.htm) <http://www.canine-genetics.com/inbreed.htm> , Armstrong 1997, 2000.

Oorspronkelijke titel: [Population Genetics and Breeding](http://www.canine-genetics.com/pgbreed.htm) <http://www.canine-genetics.com/pgbreed.htm>
vertaling: Janneke Scholten.