



Raad van Beheer

Voor alle (ras)honden!



Het fokken van rashonden

Omgaan met verwantschap en inteelt

Kor Oldenbroek
Jack Windig

Begrippenlijst



Begrippenlijst

Allel – Een variant van een gen. Een variant kan ertoe leiden dat er een ander eiwit wordt geproduceerd dan bij het oorspronkelijke gen en dat de drager van de variant een ander kenmerk heeft. De variatie in allelen vormt de basis voor de genetische variatie in kenmerken.

Chromosoom – Een DNA-streng die in de celkern een deel van de erfelijke aanleg bevat. Het aantal chromosomen verschilt per diersoort. Genen die op een chromosoom liggen, zijn aan elkaar gekoppeld: ze erven gezamenlijk over naar de volgende generatie.

DNA – Desoxyribonucleïnezuur. Het is een macromolecuul in de vorm van een dubbele streng die in de celkern aanwezig is en de drager is van de erfelijke aanleg, het basismateriaal voor de genen.

Domesticatie – Het proces waarin populaties van dieren zich aangepast hebben aan het management door de mens en aan de omgeving die de mensen hen boden.

Dominant – Het verschijnsel dat het effect van twee verschillende allelen op een gen niet optelbaar is. Het kenmerk wordt bepaald door één van de twee allelen die overheerst, het allel dat dominant is.

Epistasie – Het feit dat genen elkaar beïnvloeden: de expressie van het genotype van een gen wordt beïnvloed door het genotype van een ander gen.

Effectieve populatiegrootte – De grootte van een populatie die afgeleid kan worden uit de inteelttoename. Het is de grootte van een denkbeeldige populatie met dezelfde inteelttoename, maar waarin de ouderdieren volgens toeval gekozen worden uit de populatie en ook volgens toeval met elkaar worden gepaard. In zo'n populatie heeft elk dier een gelijke kans op nakomelingen.

Erfelijkheidsgraad – De fractie van de fenotypische variatie die toe te schrijven is aan de genetische variatie.

Fenotype – De waarde van een kenmerk dat je meet of waarneemt. Het is het resultaat van alle genetische en milieufactoren die dat kenmerk beïnvloeden.

Fokwaarde – De genetische waarde van een dier als ouderdier.

Gen – Een stukje DNA op een chromosoom dat in z'n geheel overerft. In de celkern wordt het overgeschreven in RNA (Ribonucleïnezuur) en dat wordt omgezet in een eiwit met een fysiologische functie. Dat eiwit zorgt ervoor dat het individu een bepaald kenmerk heeft (bijvoorbeeld de kleur van de vacht).

Genenbank – Een centrum dat een bijdrage levert aan het beheer van een ras door het bewaren van erfelijk materiaal (sperma, embryo's, eicellen, DNA) dat de genetische variatie in het ras omvat voor mogelijk toekomstig gebruik.

Generatie interval – De tijd die nodig is om de groep van ouderdieren, de fokreuen en de fokteven, te vernieuwen. Het is de gemiddelde leeftijd van de fokreuen en van de fokteven op het moment dat hun pups geboren worden die hun rol in de fokkerij gaan overnemen.

Genetische merker – Een uniek en te identificeren stukje DNA van een chromosoom dat een voorspellende waarde heeft voor de aanwezigheid van een eigenschap, omdat de merker en het gen voor de eigenschap zich op hetzelfde chromosoom bevinden.

Genomic selection – Selectie van ouderdieren op basis van een zeer groot aantal genetische markers die de fokwaarde voorspellen.

Genotype – Het allelenpaar dat bij een hond voorkomt op een bepaald gen. Het wordt ook gebruikt voor de set van genotypen die een bepaald kenmerk bepalen.

Heterozygoot – Een individu dat twee verschillende allelen voor dat gen bezit.

Homozygoot – Een individu dat twee kopieën van hetzelfde allel voor dat gen bezit.

Inteelt – Het ontstaan van homozygotie waarbij de allelen van een gen afkomstig zijn van een gemeenschappelijke voorouder in de stamboom van de vader en de moeder.

Inteeltdepressie – De verslechtering in eigenschappen van een dier die toe te schrijven is aan de mate van inteelt van het dier. Gezondheids- en vruchtbaarheidseigenschappen zijn het meest gevoelig voor inteelt.

Intermediair – Het verschijnsel dat het effect van twee verschillende allelen op een gen optelbaar is. Het kenmerk wordt door beide allelen bepaald.

Kruising – Het paren van dieren van verschillende rassen of van verschillende lijnen binnen een ras.

Locus – De plaats op een chromosoom waar een gen en de allelen van een gen zich bevinden.

Meiose – De fase in de vorming van geslachts-cellen waarbij in de celkern de chromosomen van een paar zich splitsen en elk naar een verschillende zaadcel of eicel gaan. In een zaadcel en eicel zijn de chromosomen in enkelvoud aanwezig.

Microsatellieten – Deze bestaan uit korte stukjes niet-coderend (niet voor eiwitsynthese zorgend) DNA en kan als genetische merker worden gebruikt.

Migratie – De overgang van dieren en van hun genen van de ene populatie of ras naar het andere.

Milieu – Alle invloeden van buitenaf die een kenmerk beïnvloeden: de verzorging, de voeding, het klimaat, de training, ziektepreventie etc.

Mitochondriële DNA – DNA afkomstig uit de mitochondriën van een cel. Deze zijn altijd afkomstig van de moeder.

Mutatie – Een spontane verandering in de DNA-volgorde op een chromosoom die, wanneer de verandering in de geslachtscellen plaatsvindt, ook doorgegeven kan worden naar een nakomeling. De mutatie wordt zichtbaar wanneer de verandering in DNA ook leidt tot een verandering in een kenmerk.

Natuurlijke selectie – Het verschijnsel dat dieren die beter aangepast zijn aan hun leefomstandigheden langer leven en meer nakomelingen krijgen. Zo past een populatie of ras zich steeds beter aan de leefomstandigheden aan.

Overkruising – Zie recombinatie.

Populatie – Een groep van dieren, die alleen onderling paren en dat niet doen met dieren van andere populaties. De dieren van een populatie lijken gemiddeld gesproken meer op elkaar dan op de dieren van andere populaties.

Random drift – De verandering van de frequentie van allelen of genotypen in een ras ten gevolge van toeval (speelt vooral een rol in kleine populaties).

Ras – Een groep van dieren die overeenkomst vertonen in uiterlijke kenmerken, omdat ze gemeenschappelijke voorouders hebben en die de overeenkomstige kenmerken doorgeven aan hun nakomelingen.

Recessief – Het verschijnsel dat het effect van twee verschillende allelen op een gen niet optelbaar is. Eén allel draagt niet bij aan (de waarde van) het kenmerk, het is bij een heterozygoot genotype ondergeschikt aan een dominant allel, het effect van het allel is niet zichtbaar, het is recessief.

Recombinatie – Een proces in de meiose waarin de chromosomen van een chromosomenpaar breken en stukken van het ene chromosoom worden ingebouwd in het andere en omgekeerd. Een chromosoom bevat daarna een nieuwe combinatie van allelen. De mate waarin recombinatie tussen twee genen op een chromosoom plaats kan vinden, hangt af van de afstand tussen de genen op een chromosoom.

Selectiecriteria – Een kenmerk van een dier waarmee geselecteerd kan worden. Het is te meten aan een dier of aan de verwanten van een dier.

Selectie-index – Een formule die de fokwaarde van een dier schat voor een combinatie van kenmerken.

SNP's – Single Nucleotide Polymorphisms die veroorzaakt zijn door mutatie van één nucleotide.

Tandemselectie – Een vorm van selectie van ouderdieren waarin dieren achtereenvolgens geselecteerd worden op verschillende kenmerken, waarbij dieren overblijven die voor alle kenmerken aan de minimum eis voldoen.

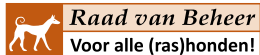
Verwantschap – De mate van overeenkomst in voorouders in de stamboom van twee verschillende individuen. De verwantschapscoëfficiënt wordt bepaald door het aantal gemeenschappelijke voorouders dat twee individuen hebben en de plaats van deze voorouders in de stamboom (in welke generatie ze voorkomen).

X-chromosoom – Eén van de twee geslachtschromosomen die het geslacht van het dier bepalen. Het X-chromosoom komt in duplo voor bij vrouwelijke zoogdieren. Het X-chromosoom komt in enkelvoud voor bij manlijke zoogdieren en is bij manlijke zoogdieren altijd afkomstig van de moeder.

Y-chromosoom – één van de twee geslachtschromosomen die het geslacht van het dier bepalen. Het Y-chromosoom komt in enkelvoud voor bij manlijke zoogdieren en is altijd afkomstig van de vader. Het Y-chromosoom komt niet voor bij vrouwelijke zoogdieren.

Het fokken van rashonden

Omgaan met verwantschap en inteelt



Het fokken van rashonden – Omgaan met verwantschap en inteelt

In opdracht van de Raad van Beheer op Kynologisch gebied in Nederland en het ministerie van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie.

144 pagina's / 70 afbeeldingen

ISBN/EAN: 978-90-71101-00-7

NUR: 431 Huisdieren

Uitgave van: Raad van Beheer op Kynologisch Gebied in Nederland, gevestigd te Amsterdam

Tekst: Kor Oldenbroek en Jack Windig, Wageningen University & Research centre

Fotografie: Alice van Kempen

Illustraties: Jan Coppens

Ontwerp/opmaak: DGO, Utrecht (www.dgo.nl)

Druk: GVO drukkers en vormgevers B.V., Ede (www.gvo.nl)

Versie 29 oktober 2012

Copyright © 2012 Raad van Beheer op Kynologisch Gebied in Nederland

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enigerlei vorm of enigerlei wijze, hetzij elektronisch, hetzij mechanisch, of door fotokopieën, opnamen of op andere manier, zonder voorafgaande toestemming van de uitgever.

Het fokken van rashonden

Omgaan met verwantschap en inteelt

Kor Oldenbroek
Jack Windig

Inhoudsopgave

Begrippenlijst

Binnenzijde voorflap

Voorwoord	10
Inleiding	13
• Het houden van honden voor verschillende doeleinden	13
• Rashonden	13
• Risico op erfelijke aandoeningen verlagen	14
• De keuze van een hond: wat moet een koper van een pup weten?	14
• Wat is hondenfokkerij?	15
• Identificatie en registratie van kenmerken is cruciaal	17
• De inhoud van dit boek	18
Hoofdstuk 1: Wat is erfelijkheid en hoe erft iets over?	20
Verschillen die erfelijk zijn	20
• Chromosomen, genen en allelen als basis van verschillen	20
• Vorming van eicellen, zaadcellen en embryo's: bron van erfelijke verschillen	23
• Effecten van genen leiden tot verschillen	24
• Wisselwerking tussen allelen van één gen: intermediair, dominant en recessief	26
• Interacties tussen allelen van verschillende genen: epistasie en cryptomerie	26
• Cryptomerie bij Labrador Retrievers	28
• Genetische merkers maken variatie in DNA en in allelen zichtbaar	28
• DNA-onderzoek is sterk in ontwikkeling	29
• Genetische merkers voor selectie tegen erfelijke aandoeningen	29
De kernpunten uit hoofdstuk 1	30
Hoofdstuk 2: Populatiegenetica	32
Wat is populatiegenetica?	33
• Genotypenfrequentie	33
• Evenwicht in de frequentie van genotypen: de Wet van Hardy en Weinberg	33
• Door toeval ontstaat onvoorspelbare variatie	34
• Opzettelijke versus gedwongen inteelt	35
• Genotypenfrequenties veranderen bij inteelt	36
• Erfelijke aandoeningen	37
• Veranderingen in allel- en genotypenfrequenties	38
• Migratie: effecten van import en export van fokreuen en teven	38
• De Norfolk Terrier: voorbeeld van toename van verwantschap door migratie en door de populatiestructuur	39

• Random drift: in kleine populaties verdwijnen meer allelen	40
• Mutatie leidt tot nieuwe allelen en soms belangrijke nieuwe verschillen	40
• Bij de hond zorgt een klein aantal genen met een groot effect al voor een grote verscheidenheid in rassen	41
• Natuurlijke selectie	42
• Kunstmatige selectie	42
• De ideale populatie	43
• Populatiestructuur	43
• Effectieve populatiegrootte	43
• Verwantschap: binnen een ras zijn honden familie van elkaar	44
• De verwantschaps- en inteeltcoëfficiënt	45
• Inteeltlijnen	49
• Invloed van het paringssysteem op de frequentie van erfelijke aandoeningen in Franse hondenpopulaties en aanbevelingen voor de fokkerij	49
• Het gebruik van genetische merkers in het fokkerijonderzoek	50
De kernpunten uit hoofdstuk 2	51
Hoofdstuk 3: Kwantitatieve genetica	52
Wat is kwantitatieve genetica?	53
• Erfelijkheidsgraad: hoe effectief kun je selecteren?	54
• Schattingen van de erfelijkheidsgraden voor de lichaamskenmerken van de Duitse Herdershond in Zuid-Afrika	54
• Vooruitgang door selectie	55
• De Duitse Herdershond en de Labrador Retriever: erfelijkheidsgraden voor gedragskenmerken	56
• Selectie leidt tot inteelt	57
De kernpunten uit hoofdstuk 3	58
Hoofdstuk 4: Domesticatie van de hond en het ontstaan van rassen	60
Wat is domesticatie?	61
• Ontstaan door domesticatie van de grijze wolf	61
• Domesticatie op verschillende plaatsen	62
• Genetische merkers bewijzen de herkomst van hondenrassen	63
• Wat is een ras?	64
• Gevolgen van de domesticatie	64
• Een domesticatie-experiment met de zilvervos	64
• Het ontstaan van rassen	66
• Rashonden zijn door mensen gemaakt. In Afrika maakte de dorps hond zichzelf	66
• De Schnauzers: voorbeeld van het ontwikkelen van rassen uit een bestaand ras	67
• Indeling in rassen	68
• Indeling van rassen volgens de FCI	69

De kernpunten uit hoofdstuk 4	70
Hoofdstuk 5: Het opzetten van een fokprogramma	72
Wat is een fokprogramma?	73
• Aandachtspunten fokdoel	73
• Selectie op schofthoogte en lichaamsgewicht in de Duitse Herdershond	74
• Uitvoering fokprogramma	75
• Verschillende fokdoelen	75
• De Duitse Herdershond en de Labrador Retriever: kunstmatige selectie leidde tot verschillen in gedrag en in verschillen in geschiktheid als werkhond	76
• Selectiecriteria	77
• Centrale registratie en publicatie van heupdysplasiescores bruikbaar in fokkerij	78
• Selectie beïnvloedt de genetische variatie in een ras	78
• Identificatie	79
• De rasstandaard en het fokdoel	79
• De structuur van de populatie	80
• Fokrichtingen en foklijnen	81
De kernpunten uit hoofdstuk 5	82
Hoofdstuk 6: Het monitoren van populaties	84
Kenmerken van beheer	85
• Populatiegrootte	85
• Effecten van populatiegrootte	86
• Risico's van inteelt	88
• Inteeltdepressie beïnvloedt het voortbestaan van fokkers en rassen	89
• Overlappende generaties	89
• Generatie-interval	90
• Verwantschap	91
• Inteelt	92
• Inteelttoename	94
• Verband tussen verwantschap en inteelt	95
De kernpunten uit hoofdstuk 6	97
Hoofdstuk 7: Het beheren van populaties	100
Verantwoord fokbeleid	101
• Voorspellen van inteelt	101
• Het terugdringen van inteelttoename	103
• Selectie van het aantal reuen en het aantal teven bepaalt verlies allelen	103
• Het vergroten van de populatie	103
• Genetic rescue doet kleine populaties van wolven opleven	107
• Sex ratio: inzet van een minimaal aantal reuen per generatie	108

• Selectie van ouders op grond van verwantschap en inteelt	110
• Gerichte paring van geselecteerde dieren door de fokker	110
• Gerichte adviezen voor paring van geselecteerde dieren	112
• Optimale selectie van (minder verwante) ouders	114
• Opzetten van een genenbank	115
De kernpunten uit hoofdstuk 7	117
Hoofdstuk 8: Mogelijkheden van de moleculaire genetica	118
DNA-analyse vormt de basis voor de moleculaire genetica	119
• Chromosomen	119
• Genetische merkers	120
• Microsatellieten zijn goed bruikbaar om verwantschap tussen rassen vast te stellen en om de genetische variatie in een ras vast te stellen	122
• DNA-onderzoek met 170.000 SNP's geeft inzicht in effecten van selectie	123
• Genetische merkers voor verwantschap en inteelt	124
• DNA-onderzoek laat herkomst zien	124
• DNA-analyse geeft inzicht in genetische variatie in hondenrassen	125
• Genetische merkers voor identiteit en afstammingscontrole	125
• Voorbeeld van een afstammingscontrole met microsatellieten van 18 genen	126
• Genetische merkers voor kenmerken uit het fokdoel	127
• Genomic selection	127
De kernpunten uit hoofdstuk 8	129
Hoofdstuk 9: Het selecteren in een ras	130
Selectie op fokwaarde	131
• Registratie van kenmerken	131
• De werkwijze van topfokkers	132
• Terugdringen van monogene erfelijke aandoeningen	133
• Prioritering van erfelijke aandoeningen voor fokkerij doeleinden	134
• Erfelijke aandoeningen uitsélectioneren, maar niet te snel	134
• DNA-testen kunnen rasspecifiek zijn voor een erfelijke aandoening	135
• Verzamelen van kennis over erfelijke aandoeningen	135
• Fokwaardeschatting voor polygene kenmerken	136
• De nauwkeurigheid van de fokwaarde	136
• Selectie in de praktijk gebracht	136
• Veel factoren bepalen hoeveel pups er in het nest zijn op 8 weken	137
• Selectie op meerdere kenmerken tegelijk	137
• Hoe selecteer je (beter) tegen heupdysplasie?	141
De kernpunten uit hoofdstuk 9	142

Voorwoord

Met grote trots presenteer ik u het boek *'Het fokken van rashonden – Omgaan met verwantschap en inteelt'*.

Het boek is ontwikkeld als onderdeel van het project verwantschap. Het project verwantschap is een initiatief van de Raad van Beheer op Kynologisch Gebied in Nederland samen met het Ministerie van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie. Het project verwantschap maakt onderdeel uit van het duurzaam fokbeleid van de Raad van Beheer: op weg naar de gezonde rashond.

De uitvoering van dit project is gedaan door wetenschappers van Wageningen University & Research centre. In het project verwantschap is er software ontwikkeld om inteelt en verwantschap binnen rashondenpopulaties te monitoren en te voorspellen. Rasverenigingen kunnen met behulp van deze software inzicht krijgen in de populatie van hun ras, maatregelen doorrekenen en gefundeerde keuzes maken voor een verantwoord fokbeleid met als doel een gezonde rashond. Het boek is bedoeld als handboek en naslagwerk bij het gebruik van de software om zo de benodigde kennis te ontwikkelen.

Het boek beschrijft de kennis van dit moment over de fokkerij van dieren en in het bijzonder die over het fokken met rashonden. Het boek gaat vooral in op de effecten van verwantschap en inteelt en het verminderen van de kans op erfelijke aandoeningen. Het boek is vooral geschreven voor bestuursleden van rasverenigingen en voor leden van foktechnische commissies. Hiermee kunnen zij binnen hun vereniging samen met de fokkers maatregelen treffen die nodig zijn om tot gezonde rashondenpups te komen. De weg daartoe is en blijft moeilijk. Met dit boek en het gebruik van de software zijn er voldoende handvatten om een beleid te vormen voor het verantwoord fokken van rashonden.

Ik wil de volgende organisaties en personen speciaal bedanken voor hun inzet, expertise en voor de constructieve bijdrage bij het project en bij de totstandkoming van dit boek. Allereerst natuurlijk de auteurs van dit boek: dr. ir. Kor Oldenbroek van het Centrum voor Genetische Bronnen Nederland en dr. Jack Windig van Wageningen Livestock Research, beide onderdelen van Wageningen University & Research centre.

Daarnaast de klankbordgroep voor het project die bestond uit:

Drs. S.M. Beelen	Senior beleidsmedewerker welzijn en gezondheid gezelschapsdieren bij het Ministerie van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie, tevens opdrachtgever
Dr. Paul Mandigers	Departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren Universiteit Utrecht
Roel Veerkamp en Rita Hoving-Bolink	Wageningen UR Livestock Research Animal Breeding and Genomics Centre
Dr. Piter Bijma	Wageningen University
Mr. Drs. Erwin Virginia	Senior beleidsmedewerker gezelschapsdieren bij de Nederlandse Vereniging tot Bescherming van Dieren (Dierenbescherming)
Dr. drs. I. (Ingeborg) D. de Wolf	Directeur Landelijk InformatieCentrum Gezelschapsdieren
Drs. Martine Carrière-Bothoff	Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde KNMvD, afdeling Groep Geneeskunde Gezelschapsdieren
Mw. José F.M. Nijssen en Dhr. Henri Dekkers	Golden Retriever Club Nederland
Mw. M. Eggink en Mw. dr. ir. M. Stoop	Algemene Vereniging voor Liefhebbers van Saarlooswolfhonden
Dhr. R.W. Boekholt en Dhr. J.T.M. Roberts	Nederlandse Teckel Club

Tot slot vanuit het bureau van de Raad van Beheer: drs. Laura Roest, dierenarts en hoofd afdeling gedrag, gezondheid & welzijn en Paul Peeters, marketing & communicatie.

Ik ben blij dat we met zovelen aan de totstandkoming van dit boek gewerkt hebben. Het resultaat mag er zijn. Een goed leesbaar handboek, geschreven in heldere taal en met duidelijke voorbeelden.

Ik wens u niet alleen veel leesplezier maar ook spreek ik de hoop uit dat u het mag gaan toepassen binnen de fokkerij. Moge het leiden tot een meer op gezondheid gerichte fokkerij in de toekomst. Op weg naar de gezonde rashond.

John Wauben

Portefeuillehouder Fokkerij en Gezondheid

Raad van Beheer op Kynologisch Gebied in Nederland

Inleiding

Het houden van honden voor verschillende doeleinden

In Nederland zijn naar schatting 2,1 miljoen honden. Deze honden worden voor verschillende doeleinden gehouden. Een groot deel van de honden is vooral gezelschapsdier. Daarnaast worden er veel honden gehouden voor een speciale functie, bijvoorbeeld: waakhond, jachthond, speurhond, politiehond, reddingshond, blindengeleidehond en hulphond voor gehandicapte mensen. De hond is op vele manieren waardevol voor de mens, ook omdat een hond veel kan leren en over zeer goede zintuigen beschikt. Voor veel eigenaren maakt hun hond een belangrijk deel uit van hun leven.



Rashonden

Ruim een derde deel van de Nederlandse honden behoort tot één van de ongeveer 300 rassen die erkend zijn door de Raad van Beheer op Kynologisch gebied in Nederland. Deze rassen zijn veelal ontstaan door het selecteren en kruisen van een aantal ouderdieren uit een beperkt aantal geselecteerde andere rassen. Hun nakomelingen zijn

vervolgens geselecteerd op kenmerken die van belang zijn voor het gebruik van het (nieuwe) ras, waarbij de selectie op gedragskenmerken een belangrijke rol heeft gespeeld. Voor alle rassen is een uitvoerige standaard beschreven voor het uiterlijk als een belangrijk onderdeel van het fokdoel voor het ras. De rasverenigingen beheren een ras. Zij bepalen de eisen waaraan de honden moeten voldoen die in de fokkerij gebruikt worden en bepalen zo hoe het ras er in de toekomst voor staat.

Risico op erfelijke aandoeningen verlagen

Door het gebruik van een klein aantal reuen en teven als ouderdieren in de voorgaande generaties is de verwantschap tussen de fokreuen en fokteven in een ras vaak (te) hoog: in de stambomen van deze fokdieren komen vaak dezelfde voorouders voor. Op tentoonstellingen en shows wordt bij de rashonden bij de beoordelingen sterk gelet op de uiterlijke raskenmerken. De winnaars worden door de fokkers bij voorkeur gebruikt als ouderdieren. Dit leidt tot een (te) strenge selectie op uiterlijke kenmerken en tot een klein aantal ouderdieren dat daadwerkelijk bijdraagt aan de volgende generatie. Daarom hebben op dit moment in veel hondensoorten de pups van fokdieren in het algemeen een hoog inteeltpercentage. Wanneer de ouderdieren waaruit het ras gevormd is drager waren van een erfelijke aandoening, kan deze zich breed verspreid hebben in het ras en zijn er veel honden drager geworden. Een hoog inteeltpercentage leidt in een dergelijk ras dan tot een hoog percentage van lijders aan die erfelijke aandoening. In de hondenfokkerij is het niet alleen belangrijk om veel aandacht te besteden aan het gebruiksdoel voor de honden en de rasstandaard, maar het is ook belangrijk om de risico's van de geboorte van pups met erfelijke aandoeningen te verlagen. Het verlagen van de inteelt verlaagt dat risico sterk. Want wanneer er erfelijke aandoeningen in een populatie voorkomen, bepalen de frequentie van voorkomen en de mate van inteelt de kans waarmee lijders van erfelijke aandoeningen geboren worden.

De keuze van een hond: wat moet een koper van een pup weten?

De koper van een pup uit een nest van twee rashonden doet er verstandig aan over de volgende vragen goed na te denken voordat de pup gekocht wordt:

- Voor welk doel wil ik de hond gebruiken?
- Past hun gedrag en het gedrag van het ras bij mijn gebruiksdoel voor de pup?
- Zijn de ouders van de pup gezonde honden en heeft de fokker de pup zo opgefokt dat deze een gezond leven kan leiden?
- Wat is de verwantschapsgraad tussen de ouders en daarmee de inteeltcoëfficiënt van de pup?
- Is de inteeltcoëfficiënt van de pup relatief hoog en is daarom de kans groot dat de pup gaat lijden aan een erfelijke aandoening?
- Hebben de ouders al eerder een nest gehad en wat is er bekend van de pups uit die nesten?



Dit boek kan helpen de goede vragen aan de fokker te stellen. Het antwoord op deze vragen bepaalt of de koper van een pup lang kan genieten van een rashond of dat het een rashond wordt die veel zorg vraagt van eigenaar en dierenarts. Dit boek gaat uitgebreid in op hoe fokkerij gericht op weinig inteelt vorm moet worden gegeven en hoe de gezondheid van een ras op lange termijn bevorderd kan worden.

Wat is hondenfokkerij?

De fokkerij van honden is de gecombineerde toepassing van selectie van de ouderdieren voor de volgende generatie en hun vermeerdering. Fokkerij is dus de combinatie van selectie en voortplanting. Wanneer er in een fokprogramma consequent een "gezond" fokdoel (de eigenschappen waarop wordt gefokt in het programma) wordt gehanteerd, in combinatie met een goede georganiseerde voortplanting, leidt dit tot steeds gezondere hondenrassen met een lange levensduur.

Het is van cruciaal belang dat het fokdoel zorgvuldig wordt vastgesteld. Bij een verkeerd fokdoel kan fokkerij ten koste gaan van het ras. De ideale hond leeft lang en gezond. Fokkerij zonder aandacht voor gezondheid en levensduur kan gemakkelijk leiden tot problemen in een ras. Fokkers en rasverenigingen dienen bij de selectie van ouders hiermee rekening te houden.

Selectie leidt tot het verbeteren van aanleg van honden door steeds de betere reuen en teven (die dieren die het meest voldoen aan de beschrijving van het ideale dier) te gebruiken als ouderdieren voor de volgende generatie. Het woord aanleg geeft aan dat de pup ermee geboren wordt. De aanleg ligt opgeslagen in de genen van een hond en wordt doorgegeven door de reuen en de teven aan de pups: het is erfelijk. De volgende generatie heeft daardoor een betere aanleg dan de vorige. Tenminste wanneer het je inderdaad lukt om de betere ouderdieren te selecteren en om deze pups ter wereld te laten brengen.

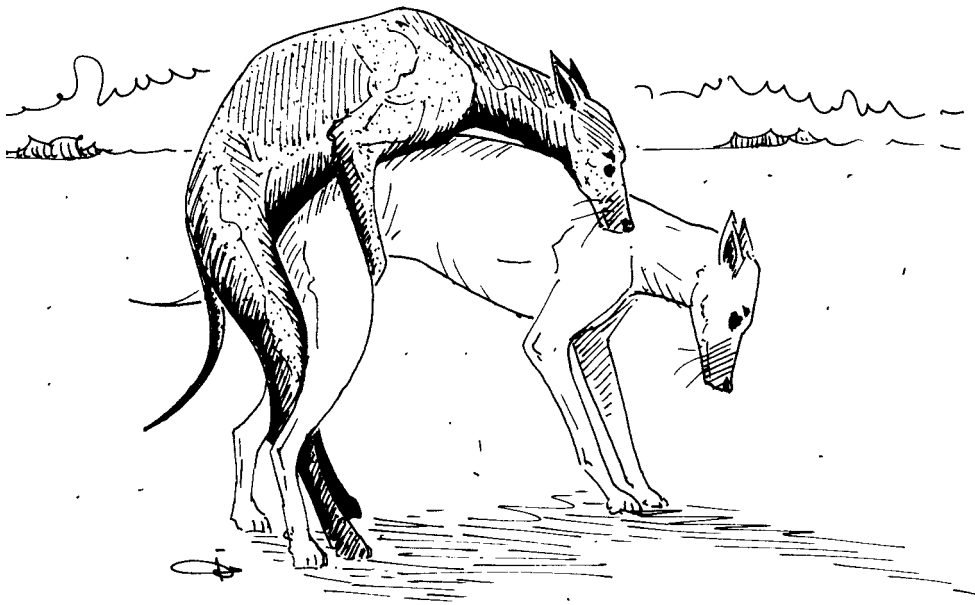
Wanneer er fouten worden gemaakt bij de selectie van ouderdieren kan er ook onherstelbare schade aan het ras ontstaan. De fout kan zijn dat er een verkeerd fokdoel wordt gehanteerd. Of slechts een klein deel van de geselecteerde reuen en teven brengt de pups voort die later voor de fokkerij gebruikt worden. Dit laatste verkleint de genetische variatie in het ras. Daarom is het erg belangrijk dat de rasvereniging de genetische variatie in het ras bewaakt door ervoor te zorgen dat voldoende reuen en teven, die zo min mogelijk aan elkaar verwant zijn, op een gebalanceerde manier ingezet worden in het ras. De rasvereniging heeft ook een taak bij het bevorderen van de gezondheid en het welzijn van de rashonden door het opstellen van een verantwoord fokdoel en de bijbehorende fokkerijmaatregelen.

De rasvereniging en de fokkers kunnen door het aanbod en het gebruik van fokdieren met een lage onderlinge verwantschap de basis leggen voor een gezond ras met weinig inteelt als basis voor een goede gezondheid en vruchtbaarheid. Om als rasvereniging en als fokker zo succesvol mogelijk jonge honden te selecteren gericht op het fokdoel, moet je weten hoe de erfelijke aanleg uitwerkt in een hond en hoe je de geselecteerde reuen en teven het beste kunt laten voortplanten. Het zou in de selectie handig zijn als je aan de buitenkant kunt zien welke honden dat zijn. Helaas is dat voor de meeste kenmerken niet het geval. In een heel enkel geval kun je erfelijke aanleg aan de buitenkant zien, dat geldt bijvoorbeeld voor een aantal kleurpatronen. Een ander voorbeeld vormen de erfelijke korte staarten bij honden. Maar voor heel veel kenmerken kun je aan de buitenkant niet zien wat de erfelijke aanleg is. Gelukkig kun je daar wel een schatting van maken. Hoe dat moet, hangt af van het kenmerk dat je wilt verbeteren.

Wanneer je de beste jonge honden hebt geselecteerd als ouders voor de volgende generatie, moeten ze zich nog voortplanten. Voor succesvol fokken is het belangrijk om ook daar kennis van te hebben. Dat is bijvoorbeeld nodig om de paring goed te kunnen timen. Kunstmatige inseminatie maakt het gebruik van reuen over grenzen heen gemakkelijker. Het succes van de voortplanting bepaalt mede het succes van de fokkerij en is van groot belang voor het voortbestaan van het ras. De kennis over de voortplanting van de hond is uitvoerig beschreven in het boek Kynologische Kennis 1 dat in 2011 is uitgegeven door de Raad van Beheer op Kynologisch Gebied in Nederland te Amsterdam.

Identificatie en registratie van kenmerken is cruciaal

Voor de fokkerij is het cruciaal dat er een sluitende registratie is van de afstamming en van de kenmerken waar je op wilt selecteren. De afstamming, de stamboom, geeft inzicht in de verwantschap van het dier met de anderen in de populatie. Dit is belangrijk als je eisen stelt aan de inteelt. Het is ook van belang als je de genetische waarde van een dier voor de fokkerij wilt bepalen: op basis van de kenmerken van de reu en de teef kun je iets zeggen over de waarde van hun pups voor de fokkerij. De kenmerken waar je op of tegen selecteert moeten eenduidig en sluitend worden geregistreerd. Wanneer bijvoorbeeld de melding van erfelijke aandoeningen niet verplicht is, is selectie tegen erfelijke aandoeningen moeilijk uit te voeren. Dan rest alleen nog het beperken van de verwantschap en de inteelt in de populatie om te voorkomen dat erfelijke aandoeningen een probleem worden.



De inhoud van dit boek

Dit boek beschrijft de genetische kennis die nu beschikbaar is over de fokkerij van dieren en in het bijzonder die over het fokken van rashonden. Het boek gaat vooral in op de effecten van verwantschap en inteelt en het verminderen van de kans op erfelijke aandoeningen. Het is bedoeld (alle hoofdstukken) voor bestuursleden van rasverenigingen en voor leden van foktechnische commissies. Met de kennis die in dit boek beschreven wordt, kunnen zij de maatregelen treffen die nodig zijn om een ras verantwoord in stand te houden met een fokdoel dat resulteert in gezonde honden die oud kunnen worden. Het boek is ook bedoeld (met name de hoofdstukken 1, 3, 7 en 9) voor individuele fokkers van honden. Het geeft hen inzicht in het verantwoord kiezen van ouderdieren en hoe ze als fokkers gezamenlijk een ras in stand kunnen houden. Het kan bij hen begrip kweken voor maatregelen die de rasvereniging instelt om de verwantschap en de inteelt in het ras te beheersen. Het boek biedt eveneens kennis aan (toekomstige) eigenaren van honden die willen weten of hun hond verantwoord gefokt is en weinig risico's heeft op gezondheidsstoornissen door inteelt. De gevolgen van het gericht fokken op een beperkt aantal eigenschappen op de gezondheid en het welzijn van de honden komen heel nadrukkelijk aan de orde in een tweede boek van de Raad van Beheer over het fokken van rashonden.

Achtereenvolgens komen in dit boek de volgende onderwerpen aan de orde:

1. Wat is erfelijkheid en hoe erft iets over?
2. Populatiegenetica
3. Kwantitatieve genetica
4. Domesticatie van de hond en het ontstaan van rassen
5. Het opzetten van een fokprogramma
6. Het monitoren van populaties
7. Het beheren van populaties
8. Mogelijkheden van de moleculaire genetica
9. Het selecteren in een ras



1

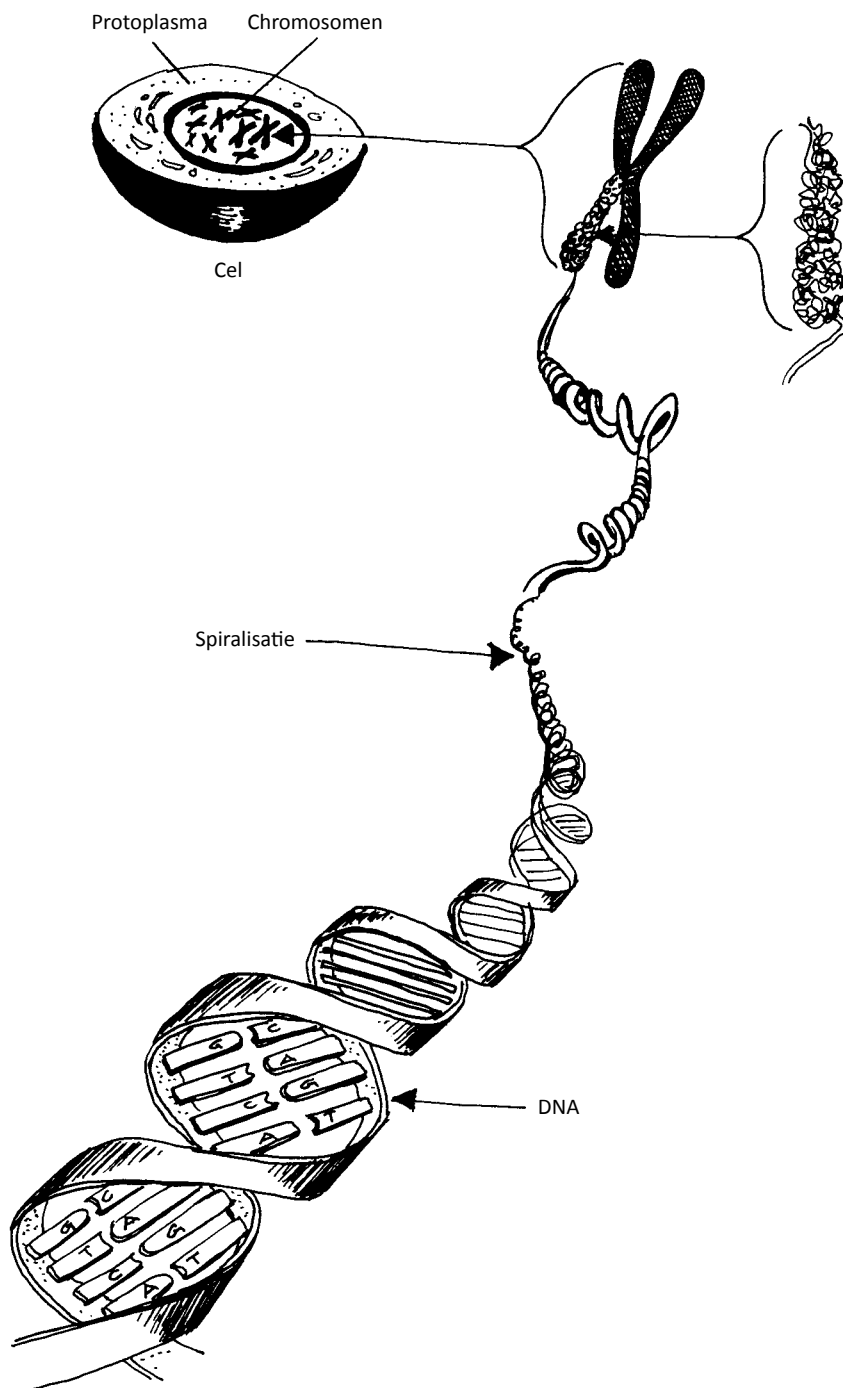
**Wat is erfelijkheid
en hoe erft iets over?**

Verschillen die erfelijk zijn

Waardoor worden de verschillen tussen de rassen en zelfs tussen honden van hetzelfde ras veroorzaakt? De verschillen tussen honden die je kunt zien of kunt meten worden fenotypische (uiterlijke) verschillen genoemd. De fenotypische verschillen tussen honden komen tot stand door verschillen in erfelijke aanleg: het genotype, en door de verschillen in de wijze van houden: het milieu. Bij het fokken van honden worden de verschillen in genotype benut om de reuen en teven te selecteren die pups mogen voortbrengen en zo de volgende generatie jonge honden in het ras leveren. De erfelijke aanleg van deze ouders wordt doorgegeven aan de volgende generatie pups.

Chromosomen, genen en allelen als basis van verschillen

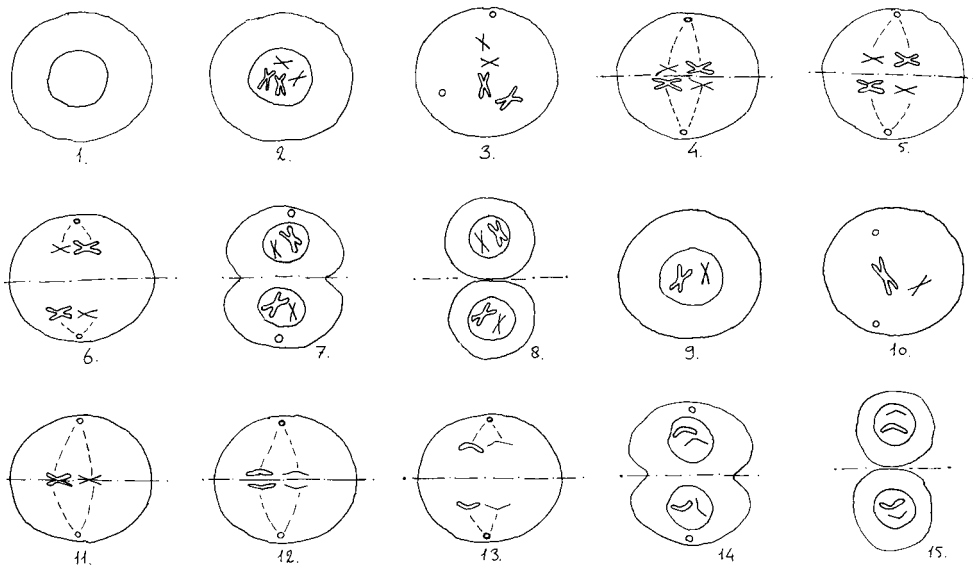
Bij de bevruchting, de versmelting van de zaadcel en de eicel, krijgt het embryo en daarmee de pup die voortkomt uit het embryo de ene helft van de erfelijke aanleg van de reu en de andere helft van de teef. De dragers van de erfelijke aanleg zijn de chromosomen die in elke celkern voorkomen. Ze bestaan uit Desoxyribonucleïnezuur (DNA; zie figuur 1.1). De chromosomen komen in paren voor, waarbij binnen elk paar er één afkomstig is van de vader en één van de moeder. De hond heeft 39 chromosoomparen. Op de chromosomen komen stukken DNA voor die voor de productie van een functioneel eiwit zorgen. Die stukken worden genen genoemd. Omdat de chromosomen in paren voorkomen, komen ook alle genen in paren, in duplo, voor. De genen binnen een paar kunnen verschillend zijn, wanneer de vader een andere variant van het gen, een ander allel, heeft doorgegeven dan de moeder. Een pup heeft voor elk gen dus twee allelen, één van de vader en één van de moeder. Deze genen binnen een paar, de allelen, kunnen verschillend zijn in opbouw, ze kunnen verschillen in DNA-samenstelling. Deze verschillen kunnen het functioneren van een gen beïnvloeden. Dat leidt ertoe dat voor de eigenschap, die bepaald wordt door dat gen, honden van elkaar verschillen en bijvoorbeeld een verschillende kleur hebben.



Figuur 1.1: De kern van een cel met chromosomen opgebouwd uit DNA.

Vorming van eicellen, zaadcellen en embryo's: bron van erfelijke verschillen

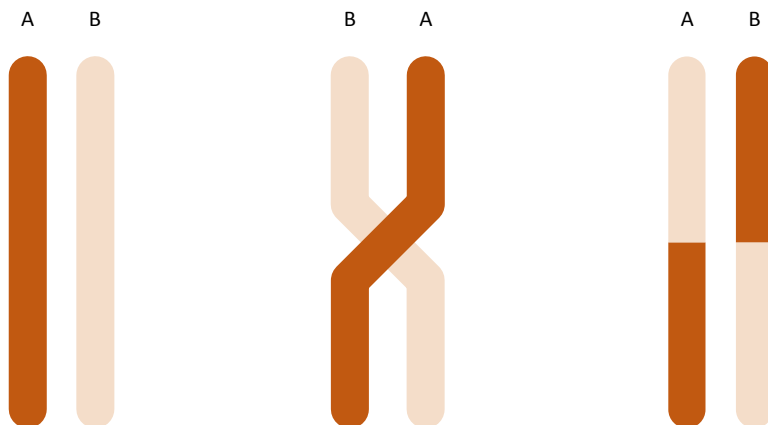
Tijdens de groei van honden wordt iedere cel en elke celkern exact gekopieerd. Elke lichaamscel van een hond heeft dezelfde chromosomenparen en dezelfde erfelijke aanleg in zich. Een uitzondering vormen de voortplantingscellen die gemaakt worden in de eierstokken van de teven (de eicellen) en in de teelballen van de reuen (de spermacellen). De voortplantingscellen bevatten slechts één chromosoom van elk chromosomenpaar en het is zuiver toeval welk chromosoom van één paar naar een bepaalde voortplantingscel gaat. Dit proces heet de meiose (zie figuur 1.2).



Figuur 1.2: De meiose.

Voordat in de eierstokken en de teelballen de chromosomenparen splitsen, kunnen ze door overkruisingen (zie figuur 1.3) genetisch materiaal onderling uitwisselen (dit komt alleen aan het licht wanneer het dier op twee genen op dat chromosoom twee verschillende allelen op elk genenpaar heeft). Overkruisingen leiden tot recombinatie van allelen op het chromosoom.

Door het toeval bij het verdelen van de chromosomen en door de overkruisingen gaat een willekeurige gehalveerde groep allelen van een ouderdier naar een voortplantingscel. Dit maakt dat één en dezelfde hond voortplantingscellen produceert met een grote variatie in de samenstelling van de chromosomen of stukken van chromosomen en dus ook in combinaties van allelen van verschillende genen.



Figuur 1.3: Overkruising van chromosomen voorafgaand aan de meiose.

De erfelijke aanleg van een pup wordt volledig vastgelegd bij de bevruchting, dit is de samensmelting van een eicel en een zaadcel. In de bevruchte cel zijn de chromosomen weer gepaard: één deel van het paar is afkomstig van de reu en het andere van de teef. De productie van de verschillende voortplantingscellen door een ouderdier vormt de basis voor de genetische verschillen tussen honden en creëert de mogelijkheden voor selectie tussen de pups die uit een combinatie van een reu en een teef geboren worden.

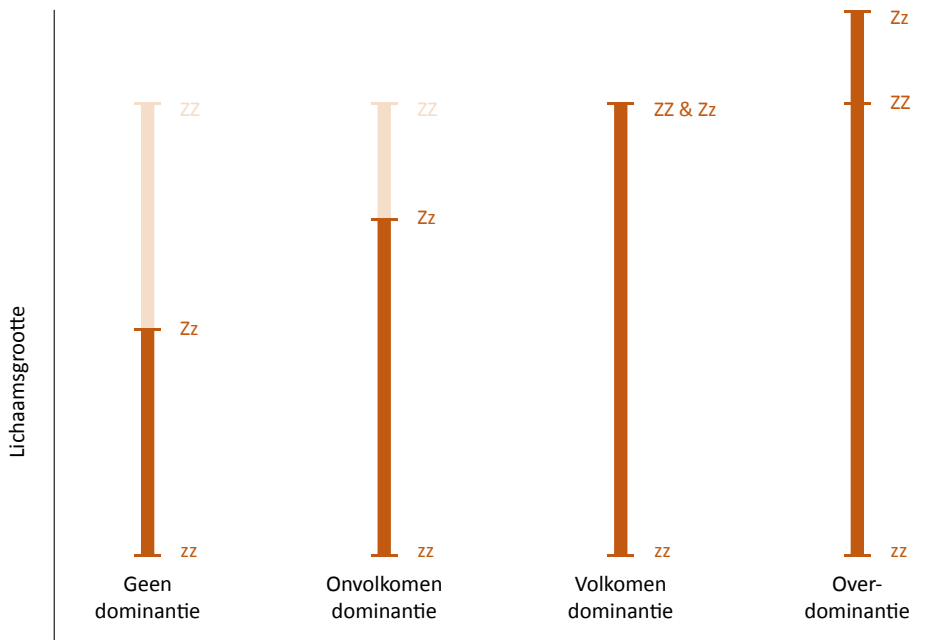
Volle broers en zussen, nestgenoten, vertonen onderling veel overeenkomst met de beide ouders. Ze hebben immers elk 50% van de erfelijke aanleg van de vader en 50% van de moeder gekregen. Maar onderling kunnen ze toch nog veel van elkaar verschillen omdat ze uit verschillende zaad- en eicellen zijn ontstaan, waarbij het toeval een grote rol speelt. Dat toeval bepaalt welk chromosoom van één paar (met de allelen op dat chromosoom) en ook welke combinaties van chromosomen in een zaadcel en een eicel terechtkomen.

Effecten van genen leiden tot verschillen

Om de overerving van kenmerken duidelijk te maken gaan we uit van een kenmerk dat op één gen berust. Er zijn twee allelen van het gen, die we weergeven met Z en z. Er kunnen drie verschillende genotypen voorkomen: ZZ en zz die we beiden homozygoot noemen en Zz die als heterozygoot aangeduid wordt. Een gen is verantwoordelijk voor de productie van een specifiek eiwit met een specifieke functie in het lichaam van de hond. Het allel Z leidt tot de productie van een ander eiwit met een andere functie dan het allel z. De verschillen in functie kunnen leiden tot verschillen in uiterlijk: ze hebben zichtbaar een verschillende effect.

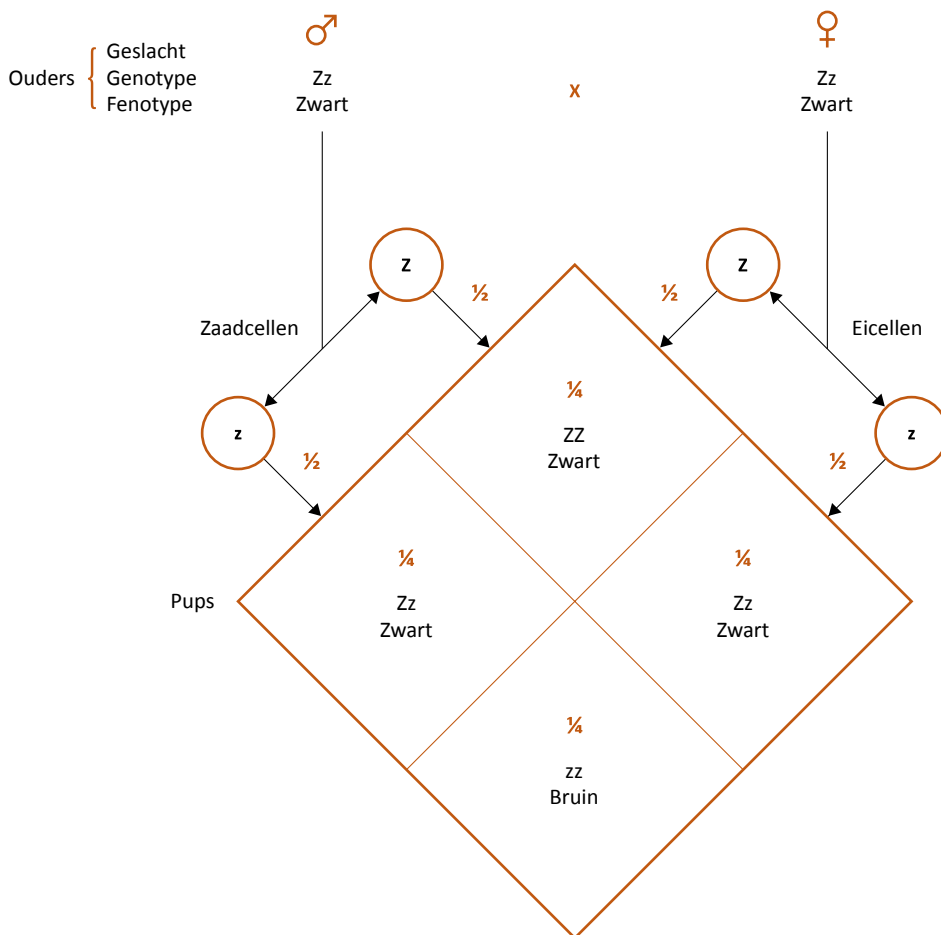
Wisselwerking tussen allelen van één gen: intermediair, dominant en recessief

De drie mogelijke genotypen kunnen een verschillende expressie hebben waardoor het functioneren van de hond beïnvloed wordt (zie figuur 1.4). Bijvoorbeeld: ZZ loopt sneller dan Zz, en Zz loopt op zijn beurt sneller dan zz. In dat geval spreken we van intermediaire overerving. Maar ook kunnen ZZ en Zz een gelijke expressie geven (ze lopen even snel). In dat geval is Z dominant en z recessief. Het kan ook voorkomen dat Zz sneller loopt dan ZZ. Dan spreken we van overdominantie.



Figuur 1.4: Verschillende vormen van dominantie.

Een ZZ- of een zz-hond produceert voortplantingscellen met allemaal hetzelfde allel: respectievelijk het Z- of z-allel. Een heterozygote hond produceert in een 50/50-verhouding voortplantingscellen met het Z- en z-allel. Wanneer je een ZZ-reu paart met een ZZ-teef krijg je uitsluitend ZZ-pups en hetzelfde geldt voor een zz-reu en een zz-teef die uitsluitend zz-pups geven. Maar paar je een ZZ-hond met een Zz-hond dan krijg je ZZ- en Zz-pups in een verhouding van 1: 1. Paar je een Zz-hond met een andere Zz-hond dan krijg je drie genotypen in het nest: ZZ, Zz en zz in een verhouding 1:2:1. In figuur 1.5 is dit uitbeeld. Z is daarin dominant over z en het Z-allel staat in dit voorbeeld voor de kleur zwart en het z-allel voor bruin.



Figuur 1.5: Combinatie van allelen in pups (genotypen) uit de combinatie van eicellen en zaadcellen met verschillende allelen afkomstig van twee heterozygote ouders.

Interacties tussen allelen van verschillende genen: epistasie en cryptomerie

Niet alleen binnen een gen kunnen de allelen interactie met elkaar vertonen, maar er kan ook interactie optreden tussen allelen van verschillende genen die op hetzelfde chromosoom of die op verschillende chromosomen liggen. Dit laatste is uitgewerkt in het volgende voorbeeld: Stel er zijn twee genen die op verschillende chromosomen liggen A en B. A heeft de allelen A en a, waarbij het allel A dominant is over a. B heeft de allelen B en b, waarbij het allel B dominant is over b. Wanneer twee ouders, die beide heterozygoot zijn voor deze genen (AaBb), met elkaar gepaard worden dan worden er geslachtscellen (eicellen en spermacellen) gevormd met de volgende combinaties van allelen: AB, Ab, aB en ab.

Dit leidt tot de volgende genotypen bij de pups:

Eicel/Spermacel	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

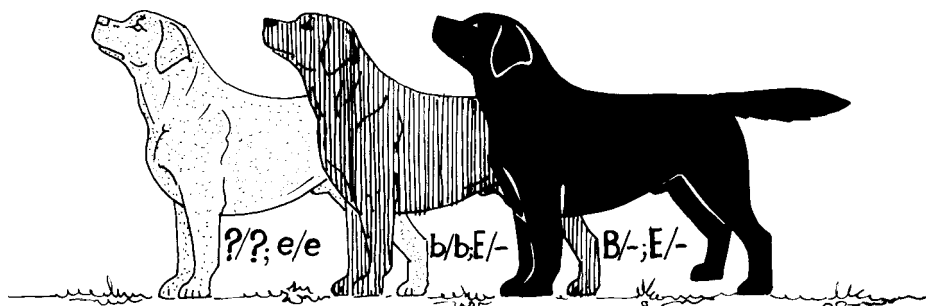
Tabel 1.1: Mogelijke genotypen die ontstaan bij de paring van twee ouders die beiden heterozygoot zijn voor het gen A (met allelen A en a) en voor het gen B (met allelen B en b).

- De combinatie van AABB kan verwacht worden bij 1/16 deel van de pups;
- De combinatie AABb bij 2/16 deel;
- De combinatie AAbb bij 1/16 deel;
- De combinatie AaBB bij 2/16 deel;
- De combinatie AaBb bij 4/16 deel;
- De combinatie Aabb bij 2/16 deel;
- De combinatie aaBB bij 1/16 deel;
- De combinatie aaBb bij 2/16 deel;
- De combinatie aabb bij 1/16 deel.

Omdat in dit voorbeeld het allel A dominant is over het allel a en het allel B dominant is over het allel b hebben 9 van de 16 het uiterlijk van A in combinatie met B, 3 van de 16 het uiterlijk van allel a in combinatie met allel B, 3 van de 16 het uiterlijk van allel A in combinatie met b en 1 van de 16 heeft het uiterlijk dat hoort bij allel a en allel b (dubbel recessief).

Maar het kan zijn dat de twee genen elkaar beïnvloeden en dat bijvoorbeeld het verschil tussen AA en Aa enerzijds en aa anderzijds niet te zien is als een dier het dominante allel B heeft. Alleen bij de bb dieren wordt dat verschil wel zichtbaar. Deze vorm van beïnvloeding heet epistasie. Ook kan het voorkomen dat er tussen twee genen cryptomerie (ook wel recessieve epistasie genoemd) optreedt. Dan is bij de aa dieren het verschil niet te zien tussen enerzijds de BB en Bb dieren en anderzijds de bb dieren.

Cryptomerie bij Labrador Retrievers



Bij Labrador Retrievers komen drie vachtkleuren voor: zwart, bruin en geel. Deze kleuren komen tot stand door de wisselwerking van twee genen het gen B voor zwart en het gen E voor het al of niet aanwezig zijn van pigment in de vacht. Het dominante allel B geeft de zwarte kleur en het genotype bb geeft de bruine kleur. Het dominante allel E leidt tot pigmentkleuring van de vacht en het genotype ee niet. Uit onderzoek blijkt nu het volgende:

- Zwarte dieren hebben het genotype BBEE, BBee, BbEE, of BbEe.
- Bruine dieren hebben het genotype bbEE of bbEe
- Gele dieren hebben het genotype BBee, Bbee of bbee waarbij de BBee- en de Bbee-dieren nog wel pigment in de ogen, lippen en de neus hebben en de bbee-dieren niet

Bij de homozygote ee-dieren komt het verschil tussen BB, Bb en bb niet tot uiting. Het E-gen is cryptomeer over het B-gen bij de Labrador Retriever.

Bron: http://en.wikipedia.org/wiki/Labrador_Retriever_coat_colour_genetics.

Genetische merkers maken variatie in DNA en in allelen zichtbaar

De genen en chromosomen bestaan uit DNA. In onderzoek van dit DNA is ontdekt dat de chromosomen niet alleen maar genen bevatten die leiden tot de productie van een eiwit. Ze bestaan ook uit grote stukken waar we de functie nog niet precies van kennen, maar die wel een variabele samenstelling laten zien. Variatie in dit DNA kan in laboratoria geanalyseerd worden. Verschillen in DNA-samenstelling tussen kleine stukjes van chromosomen vormen de basis voor een genetische merker: variabele stukken DNA die herkend worden en die aangeven welke variant van een gen, welk allel op dat chromosoom aanwezig is. Soms is de merker een variant van een allel dat ook verantwoordelijk is voor de productie van een eiwit. Meestal is een merker een variant van een stukje DNA waarvan de functie nog niet bekend is maar dat dichtbij het gen ligt en gekoppeld is aan een allel

van dat gen. Deze merker en het allel erven samen over. Daarom is bij een reu of teef met twee verschillende varianten van een gen (allelen) met een genetische merker na te gaan welke variant de reu of teef doorgegeven heeft aan een pup. Genetische merkers worden gebruikt om te bepalen of een potentieel ouderdier de gewenste allelen heeft en ze kunnen gebruikt worden voor ouderschapscontrole. In het genetisch onderzoek bij honden staan momenteel vooral genetische merkers voor erfelijke aandoeningen centraal. Met behulp van deze merkers kunnen dragers van erfelijke aandoeningen opgespoord worden.

DNA-onderzoek is sterk in ontwikkeling

In 2005 is de samenstelling van het DNA van een hond volledig vastgesteld. Dit betekent dat van alle chromosomen de DNA-volgorde is vastgesteld en dat van veel genen bekend is waar ze op welk chromosoom liggen. Uit DNA-onderzoek blijkt ook, dat vergeleken met rassen van andere diersoorten, binnen een hondenras de genetische variatie beperkt is: per gen zijn er relatief weinig allelen en grote stukken chromosoom zijn identiek bij verschillende dieren van hetzelfde ras. Er zijn nu veel merkers beschikbaar (rond de 170.000 en dat worden er snel meer). Daarnaast worden de DNA-sequencemethoden verder ontwikkeld die het mogelijk maken bij iedere individuele hond exact de volledige DNA-samenstelling van alle chromosomen te bepalen.

Genetische merkers voor selectie tegen erfelijke aandoeningen

Genetische merkers zijn bruikbaar voor selectie tegen erfelijke aandoeningen als heel nauwkeurig vaststaat dat de aanwezigheid van een genetische merker in het genoom van de hond samengaat met de kans op een erfelijke aandoening. Dat samengaan is alleen maar te bewijzen wanneer er een betrouwbare registratie van erfelijke aandoeningen in een hondenras plaatsvindt. Als een dergelijke registratie voor handen is, heeft het pas zin om op grote schaal DNA-onderzoek in een ras te doen. Op de verschillende typen genetische merkers en hun waarde voor de fokkerij wordt later ingegaan.

De kernpunten uit hoofdstuk 1

- De verschillen die je tussen honden kunt zien of kunt meten worden de fenotypische verschillen genoemd. Ze worden veroorzaakt door de verschillen in erfelijke aanleg: het genotype, en door de verschillen in de wijze van houden: het milieu. Een ouder draagt de helft van het genotype over op de pups.
- De chromosomen in de kern van lichaamscellen zijn de dragers van de erfelijke aanleg. Ze komen paarsgewijs voor. Eén chromosoom van elk paar is afkomstig van de moeder en één van de vader. Elke hond heeft zo 50% van de erfelijke aanleg van de vader en 50% van de moeder. De chromosomen zijn opgebouwd uit DNA.
- Op de chromosomen komen stukken DNA voor die voor de productie van een functioneel eiwit zorgen. Die stukken worden genen genoemd. Omdat de chromosomen in paren voorkomen, komen ook alle genen in paren, in duplo, voor. De genen binnen een paar kunnen verschillend zijn, wanneer de vader een andere variant van het gen, een ander allel, heeft doorgegeven dan de moeder. Zijn de twee allelen van het genenpaar gelijk dan heeft het dier een homozygoot genotype; zijn ze verschillend dan heeft het dier een heterozygoot genotype voor dat gen. Verschillende allelen zorgen ook voor verschillen in functioneel eiwit waardoor de effecten van verschillende allelen zichtbaar of meetbaar worden.
- Volle broers en zussen hebben gemiddeld 50% van de erfelijke aanleg van de vader en 50% van de moeder gekregen. Maar toch kunnen ze onderling verschillen omdat de voortplantingscellen waaruit ze gevormd zijn slechts één chromosoom van het chromosomenpaar van de ouder bevat en het zuiver toeval is welk chromosoom van één paar naar een bepaalde voortplantingscel gaat. Daarnaast kunnen voor de productie van zaadcellen en eicellen tussen een chromosomenpaar stukken DNA uitgewisseld worden door overkruising. Door het toeval bij het verdelen van de chromosomen en door de overkruisingen gaat een willekeurige gehalveerde combinatie van allelen van een ouder naar een voortplantingscel.
- Genetische merkers kunnen de variant van een gen, het allel, zichtbaar maken. Meestal is een merker een variant van een stukje DNA waarvan de functie nog niet bekend is, maar dat stukje ligt wel dichtbij, is gekoppeld, aan het allel waarvan de functie wel bekend is. Genetische merkers voor erfelijke aandoeningen kunnen gebruikt worden bij het testen van honden op dragerschap.



2

Populatiegenetica

Wat is populatiegenetica?

Een populatie van honden is een groep van honden die onderling met elkaar paren en niet paren met honden van een andere populatie. Ze lijken ook op elkaar omdat ze van dezelfde voorouders afstammen: ze hebben een grote overeenkomst in allelen en in genotype. In de fokkerij van rashonden komt een populatie dus meestal overeen met een ras. De populatiegenetica beschrijft de dynamiek van allelen en genotypen in populaties: de veranderingen in allel en genotypenfrequenties die door verschillende krachten veroorzaakt worden.

Genotypenfrequentie

Wanneer we binnen een ras kijken naar één gen met twee allelen Z en z, dan hebben de dieren elk één van de drie mogelijke genotypen: Z/Z, Z/z en z/z. Ter illustratie: in een hondenpopulatie van 630 dieren tellen we bijvoorbeeld 375 honden met het genotype Z/Z, 218 met het genotype Z/z en 37 met het genotype z/z. De frequentie van de drie genotypen is dan $375/630 = 0,595$; $218/630 = 0,346$ en $37/630 = 0,059$.

Vanuit de genotypenfrequentie in een populatie is ook de frequentie van de allelen uit te rekenen. De Z/Z-honden hebben 2 Z-allelen, de Z/z-honden hebben 1 Z-allel en de z/z-honden hebben geen Z-allel. De Z/z-honden hebben één z-allel en de z/z-honden twee. In de populatiegenetica wordt de allelfrequentie (bij twee allelen) meestal aangegeven met de letters p en q. De frequentie van Z wordt aangeduid met p en die van z met q.

Bij twee allelen is de som van p en q gelijk aan 1. In het bovenstaande voorbeeld is de frequentie van Z (= p) gelijk aan $0,595 + 0,5 * 0,346 = 0,768$ en die van z (= q) gelijk aan $0,5 * 0,346 + 0,059 = 0,232$. Samen (p + q) zijn ze op deze manier berekend gelijk aan 1 ($0,768 + 0,232$).

Evenwicht in de frequentie van genotypen: de Wet van Hardy en Weinberg

Tussen de genotypenfrequentie en de allelenfrequentie bestaat een verband: wanneer de allelfrequentie bekend is, kun je de genotypenfrequentie berekenen. Dit verband, dit evenwicht, heet de wet van Hardy en Weinberg: wanneer een populatie voldoende



GODFREY HAROLD
HARDY
1877 - 1947



DR. WILHELM
WEINBERG
1862-1937

groot is, wanneer de ouderdieren volgens toeval met elkaar gepaard worden en wanneer er geen selectie, migratie, mutatie of random drift plaatsvindt dan zijn de frequenties van de allelen en de genotypen constant en is de genotypenfrequentie uit de allelfrequentie te berekenen. Het Hardy en Weinberg-evenwicht geeft dus aan in hoeverre de populatie over generaties gelijk blijft. De frequentie van Z/Z is gelijk aan $p * p$, omdat deze ontstaan is uit de combinatie van zaadcellen met het Z-allel en eicellen met het Z-allel die elk met een frequentie van p voorkomen in de populatie. De frequentie van z/z is gelijk aan $q * q$, omdat deze ontstaan is uit de combinatie van zaadcellen met het z-allel en eicellen met het z-allel die elk met een frequentie van q voorkomen in de populatie. De combinatie Z/z ontstaat op twee verschillende manieren: door combinatie van een zaadcel met het Z-allel (frequentie p) en een eicel met het z-allel (frequentie q) en door combinatie van een zaadcel met het z-allel en een eicel met het Z-allel en is dus gelijk aan $2pq$.

Door toeval ontstaat onvoorspelbare variatie

Tot nu toe hebben we over wetmatigheden gesproken alsof ze ook altijd precies zo gebeuren. In de werkelijkheid kan door toeval echter net iets anders plaats vinden. Bijvoorbeeld: paar je een ZZ-hond met een Zz-hond dan krijg je ZZ- en Zz-pups gemiddeld in een verhouding van 1:1. In werkelijkheid kan in een nestje met vier pups best drie ZZ-pups worden geboren en maar één Zz-pup, of zelfs vier ZZ-pups. De reden is dat voor iedere pup elke keer weer de kans op een ZZ-pup even groot is als de kans op een Zz-pup. Bij vier pups is er dus vier maal een 50%-kans op een ZZ-pup. Bij elkaar levert dit dan een kans van 1:16 op dat alle vier de pups ZZ zijn. Het gevolg van toeval is dus dat we wel kunnen voorspellen wat er gemiddeld kan gebeuren, maar door toeval kan en zal daar

Typen eicellen en hun frequenties

		Z p	z q
Typen zaadcellen en hun frequenties	Z p	ZZ p^2	Zz pq
	z q	Zz pq	zz q^2

Figuur 2.1: Relatie tussen de frequenties van de genotypen van nakomelingen en de allelfrequenties in de zaadcellen en de eicellen.

in de praktijk vaak van worden afgeweken. Dit gebeurt vooral bij lage aantallen. Als er acht pups zouden zijn geboren dan was de kans op alleen ZZ pups nog maar 1:256. Door het toeval kunnen vooral in kleine populaties afwijkingen van wetmatigheden optreden.

Opzettelijke versus gedwongen inteelt

Inteelt ontstaat altijd door het paren van een teef en een reu die familie van elkaar zijn. De pups uit zo'n nest zijn dan ingeteeld. Maar het paren van familieleden kan twee verschillende oorzaken hebben.

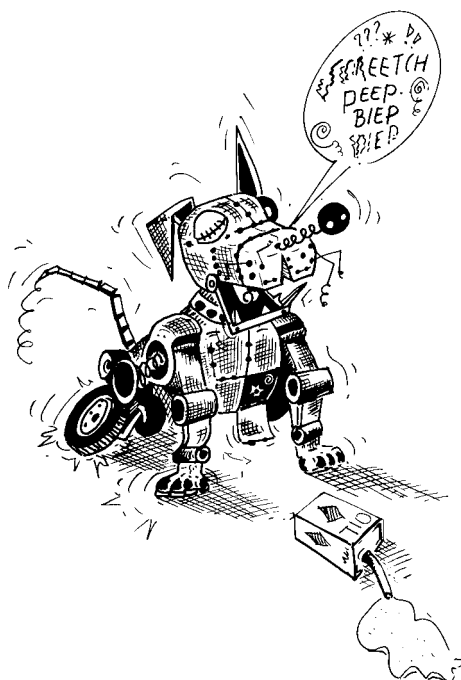
Ten eerste kunnen fokkers met opzet nauw verwante dieren met elkaar paren, bijvoorbeeld neven en nichten. Dit noemen we opzettelijke inteelt door paring, door de fokkers ook wel lijnenteelt genoemd. Opzettelijke inteelt door paring leidt tot ingeteelde pups, maar, doordat er verschillende lijnen zijn, niet tot het verlies van diversiteit in het ras. Door opzettelijke inteelt raakt het ras dus niet sneller allelen kwijt. Het effect van opzettelijke inteelt door paring kan makkelijk teniet worden gedaan door te stoppen met het paren van nauwe verwanten. Dat wil zeggen, door in de volgende generatie reuen te gebruiken die minder verwant zijn aan de te dekken teven (oftewel kruisen van verschillende lijnen), verdwijnt de opzettelijke inteelt weer. Dus opzettelijke inteelt door paring is te corrigeren in het ras.

Een tweede reden waarom familieleden met elkaar gepaard worden heeft te maken met de omvang van het ras. In een klein ras worden alle honden snel familie van elkaar. Dat wil zeggen: de gemiddelde verwantschap tussen alle honden neemt snel toe. Daardoor wordt het onmogelijk reuen te vinden die niet nauw verwant zijn aan de te dekken teven, en ontstaat gedwongen inteelt. Als fokker in een klein ras merk je dit doordat er geen reuen zijn die niet nauw verwant zijn aan de teef waarmee je wilt fokken. Gedwongen inteelt is dan onvermijdelijk en is sterker naarmate een ras kleiner is (gemeten in aantallen fokreuen en teven per generatie).

In tegenstelling tot opzettelijke inteelt door paring leidt gedwongen inteelt door kleine populatie-omvang wel degelijk tot een onomkeerbaar verlies van diversiteit in het ras. Dit wordt "random drift" genoemd, wat betekent dat door toeval sommige allelen verloren gaan. Voor het behoud van het ras is het dus vooral van belang de gedwongen inteelt te beperken. Omdat de gedwongen inteelt op lange termijn evenveel toeneemt als de verwantschap, is het belangrijk de toename in de verwantschap te beperken. Het beperken van de verwantschap doe je door voldoende fokreuen en fokteven per generatie te gebruiken.

Genotypenfrequenties veranderen bij inteelt

Inteelt, gedwongen of opzettelijk, is dus het paren van twee verwante dieren met elkaar. In hun stambomen komen dezelfde voorouders voor. Dezelfde voorouders hebben dezelfde allelen. In een populatie waar ingeteeld wordt, worden meer dieren met hetzelfde genotype met elkaar gepaard dan in een populatie waar geen inteelt plaatsvindt.



Het gevolg is dat er in een ingeteelde populatie meer homozygote genotypen voorkomen dan onder het “Hardy en Weinberg”-evenwicht verwacht mag worden.

Voor het genotype Z/Z geldt dat de genotypenfrequentie gelijk is aan:
 $(p * p) + (p * q) * F$ (F = inteeltcoëfficiënt);

voor z/z:

$$(q * q) + (p * q) * F$$

en voor Z/z:

$$(2 * p * q) * (1 - F).$$

De effecten van inteelt op de genotypen frequentie zijn te zien in de volgende tabel.

We gaan uit van 100 geboren pups per jaar en in tabel 2.1 staan de genotypenfrequenties (respectievelijk van ZZ, Zz en zz bij drie verschillende frequenties van Z (= p) en z (= q) en vier verschillende inteeltcoëfficiënten F.

F	p = 0,9 en q = 0,1	p = 0,7 en q = 0,3	p = 0,5 en q = 0,5
0,0	81/18/1	49/42/9	25/50/25
0,1	82/16/2	51/38/11	28/44/28
0,3	84/12/4	55/30/15	32/36/32
0,5	86/9/5	60/20/20	38/24/38

Tabel 2.1: Genotypenfrequenties (*100) bij drie verschillende allelfrequenties en vier niveaus van inteelt.

Bij een hoger inteeltniveau neemt de frequentie van de beide homozygoten toe bij de verschillende allelfrequenties. Stel dat q de frequentie is van een recessief verervende erfelijke aandoening. Dan blijkt uit deze tabel dat de frequentie van lijders aan de erfelijke aandoening oploopt bij een hogere inteeltcoëfficiënt. Veel vruchtbaarheids- en gezondheidskenmerken zijn optimaal wanneer de honden heterozygoot zijn op de genen die deze kenmerken bepalen. Uit de tabel blijkt ook dat de frequentie van de heterozygote genotypen sterk afneemt bij het toenemen van de inteeltcoëfficiënt en daarmee de kans op gezondheids- en vruchtbaarheidsstoornissen toeneemt.

Erfelijke aandoeningen

Bij de hond is een groot aantal erfelijke aandoeningen bekend. Erfelijke aandoeningen berusten op allelen die uiteindelijk leiden tot verstoringen in lichaamsfunctie, omdat het afwijkende gemuteerde allel ervoor zorgt dat een belangrijk eiwit niet geproduceerd wordt of er wordt een afwijkend eiwit geproduceerd. Erfelijke aandoeningen kunnen leiden tot: embryonale sterfte, niet levensvatbare pups, pups die snel doodgaan of honden met allerlei gebreken op oudere leeftijd. Veel erfelijke aandoeningen zijn gebaseerd op één gen, ze zijn monogeen. Meestal erven ze recessief over: de heterozygoot is

drager (je ziet er niets afwijkends aan) en alleen de homozygoot van de allelvariant heeft last van de aandoening en is lijder. Wanneer een erfelijke aandoening dominant overerft, zijn alle dragers (homozygoot en heterozygoot) ook lijders en is de aandoening altijd zichtbaar ook bij de heterozygote dragers van het allel. Wanneer die geen nakomelingen (mogen) voortbrengen, verdwijnt een dominante erfelijke aandoening meteen weer uit de populatie. Bij een recessieve erfelijke aandoening zullen lijders meestal ook geen nakomelingen leveren in de volgende generaties (wanneer de aandoening vroeg in het leven van de lijder zichtbaar wordt). Maar de dragers krijgen meestal wel nakomelingen, omdat vaak niet duidelijk is welke ouderdieren heterozygoot zijn en dus drager zijn van de erfelijke aandoening. Veel hondenrassen zijn ingeteeld en daarom worden er ook regelmatig lijders aan erfelijke aandoeningen geboren. Het is daarom bij de rashonden van groot belang om de inteelt in het ras zo laag mogelijk te houden, de dragers van erfelijke aandoeningen op te sporen en het gebruik van dragers te beperken.

Veranderingen in allel- en genotypenfrequenties

Inteelt (opzettelijke) leidt tot veranderingen in de frequenties van voorkomen van de verschillende genotypen. Maar inteelt leidt in grote populaties niet tot veranderingen in allelfrequenties. De veranderingen in allelfrequenties in een populatie worden door andere verschijnselen veroorzaakt. Migratie, random drift, mutatie en selectie (natuurlijk en kunstmatig) kunnen de allelfrequenties in een populatie van generatie op generatie doen veranderen. Wanneer er sprake is van inteelt, mutatie, migratie of selectie verkeert een populatie ook niet meer in "Hardy en Weinberg"-evenwicht.

Migratie: effecten van import en export van fokreuen en teven

In de populatiegenetica verstaan we onder migratie het uitwisselen van individuen tussen populaties. Dat kan emigratie zijn: denk aan de denkbeeldige situatie dat in een Nederlands hondenras een bepaalde kleur niet gewenst is en in het buitenland juist veel gevraagd is. Fokdieren met de in Nederland ongewenste kleur worden geëxporteerd en het allel voor de ongewenste kleur zal in Nederland een steeds lagere frequentie krijgen.

Maar meestal is er sprake van immigratie: een hondenras heeft een probleem en dat kan opgelost worden door fokdieren van een ander ras (zonder het probleem) ook te gaan gebruiken in de populatie met het probleem. De fokdieren die immigreren hebben veelal een andere frequentie van allelen dan de dieren in de oorspronkelijke populatie met het probleem. Het gevolg van migratie en vooral van immigratie is dat de allelfrequenties in een populatie veranderen en dat de populatie (tijdelijk) niet in "Hardy en Weinberg"-evenwicht is: er is een overschot aan heterozygote dieren.

Wanneer een ras verspreid voorkomt in een groot land ontstaan er subpopulaties die elk hun eigen allel- en genotypenfrequentie hebben. Soms halen fokkers dan een reu van ver, uit een andere subpopulatie. Zo kan er ook veel migratie zijn binnen een ras dat verspreid

is over een groot land. Binnen een ras worden soms bewust foklijnen gecreëerd. Dit kan een lijn zijn waarin een stamvader of een stammoeder vaak in de stambomen van ouderdieren voorkomt. In deze vorm van familieteelt wordt bewust ingeteeld op deze stamouder. Een foklijn kan bewust gefokt worden op een bepaald doel en zo kunnen er uiteenlopende foklijnen ontstaan op kleur of afmetingen van de honden. Deze foklijnen vormen subpopulaties binnen het ras die elk hun eigen allel en genotypenfrequentie hebben.

De Norfolk Terrier: voorbeeld van toename van verwantschap door migratie en door de populatiestructuur



In een analyse van de stambomen van het Norfolk Terrier-ras in Engeland bleek dat de genetische diversiteit in het ras geleidelijk afnam: het aantal ouderdieren dat daadwerkelijke bijdrage aan de volgende generatie werd steeds kleiner in de loop der jaren. Uit de analyse bleek dat er in de beginjaren voor 1970 een aantal kennels was die veel jonge dieren exporteerden naar andere landen waar het ras in aantallen sterk toenam. Maar in het eigen land leverden die kennels geen pups meer die een rol kregen als ouderdieren in het ras. Analyse van de stambomen van honden geboren na 1970 liet duidelijk zien dat er in Engeland een grote invloed is in het ras van een klein aantal populaire kennels. Reuen en teven die niet afkomstig zijn uit deze kennels werden geëxporteerd en vrijwel niet gebruikt voor de fokkerij in eigen land. De nieuwe generatie pups was afkomstig van een beperkt aantal kernfokkerijen, van de populaire kennels. In de populatie zijn dus twee lagen ontstaan: de populaire kennels geven hierbij de erfelijke aanleg van hun “fokhonden” wel door aan de “gebruikshonden”, maar het omgekeerde gebeurde niet, omdat de nakomelingen van de “gebruikshonden” geëxporteerd werden. Deze populatiestructuur en de export leidden tot een forse daling van het aantal reuen en teven waarmee de volgende generatie gefokt werd, omdat de gebruikshonden geen bijdrage meer leverden aan de nieuwe generaties honden in Engeland.

Bron: Wellmann, R. and J. Bennewitz (2011). Identification and characterization of hierarchical structures in dog breeding schemes, a novel method applied to the Norfolk Terrier. J. Anim. Sci, 89: 3846–3858.

Random drift: in kleine populaties verdwijnen meer allelen

Gedwongen inteelt in kleine populaties leidt tot het verlies van allelen en een toename van de homozygotie. Maar allelfrequenties kunnen ook door toeval veranderen. Als een reu met een bepaald allel toevallig een heel groot nest krijgt, dan zal de frequentie van dat allel door dit toeval toenemen. Dit heet random drift. Het is de verandering van allel- en genotypenfrequenties van generatie op generatie omdat door toeval bij de vorming van geslachtscellen het ene allel van een dier meer wordt doorgegeven aan de nakomelingen en het andere minder, of omdat bepaalde genotypen door toeval zich meer of minder voortplanten. Vooral in kleine populaties kan het effect van random drift groot zijn. Als door toeval de frequentie van een bepaald allel meerdere generaties vermindert, kan zo'n allel zelfs verdwijnen uit de populatie en neemt de homozygotie toe. Dit wordt geïllustreerd in tabel 2.2 waar bij verschillende allelfrequenties en populatiegroottes de aantallen van de verschillende genotypen wordt weergegeven.

Populatiegrootte	p = 0,95 en q = 0,05	p = 0,90 en q = 0,10	p = 0,70 en q = 0,30
20	18/2/0	16/4/0	10/8/2
50	45/5/0	41/9/0	25/21/4
100	90/10/0	81/18/1	49/42/9

Tabel 2.2: Verdeling van de drie mogelijke genotypen bij verschillende populatiegrootte.

Wanneer de allelfrequentie van q 0,05 is, zijn er bij alle drie de populatiegroottes in de tabel geen homozygote dieren die het allel altijd doorgeven aan hun nakomelingen. Het zijn alleen de heterozygoten die met een kans van 50% het q-allel doorgeven aan een nakomeling. Wanneer een heterozygote reu niet wil dekken of een heterozygote teef geen nest voortbrengt of een heterozygote teef door toeval alleen homozygote pups krijgt, is de kans dus heel groot dat het q-allel niet meer voorkomt in de volgende generatie dieren: het allel is dan door toeval, door random drift, verdwenen. In een grote populatie is deze kans veel kleiner. Als daar één van teven met het allel geen nest voortbrengt, is er altijd wel een aantal andere teven met het allel die dat wel doen. Bij kleine populaties en lage allelfrequenties is het echter een reële kans dat gewenste en ongewenste allelen uit de populatie snel verdwijnen. Het tweede is geen probleem, maar het verlies van gewenste allelen wel degelijk!

Mutatie leidt tot nieuwe allelen en soms belangrijke nieuwe verschillen

Wanneer een lichaamscel zich splitst en er zo vanuit één cel twee cellen ontstaan, deelt ook ieder chromosoom in de celkern zich. In dat proces vormt ook ieder allel dat op dat chromosoom ligt een kopie van zichzelf. Het nieuwe allel dat gevormd wordt, is precies gelijk aan het originele allel. Maar soms gaat er iets mis bij het kopiëren van allelen en wordt er een afwijkend nieuw allel gevormd. Dat noemen we een mutatie, een spontane verandering van het DNA. Wanneer er een dergelijke mutatie optreedt in het weefsel dat de eicellen of dat de spermacellen vormt, wordt het gemuteerde allel ook doorgegeven

aan het nageslacht. Stel dat het normale allel A is en het gemuteerde allel a dan zal een dergelijke nakomeling het genotype Aa hebben. Mutaties komen regelmatig voor, maar hebben niet altijd een zichtbaar effect. Vaak leidt een mutatie in een gen tot een embryo dat afsterft of tot een niet levensvatbare pup en dan wordt deze mutatie niet verder verspreid. Veel mutaties zijn recessief. De heterozygoot Aa heeft hetzelfde uiterlijk of functioneert precies zo als het AA-genotype. Een dergelijke mutatie wordt pas zichtbaar wanneer twee heterozygote nakomelingen met elkaar gepaard worden en het a-allel van de ene ouder gecombineerd kan worden met het a-allel van de andere ouder. Het ene allel is gevoeliger voor mutaties dan het andere. Er zijn genen waarvan één gemuteerd allel bekend is, maar er zijn ook genen met meerdere gemuteerde allelen: een multiple allelenserie. Mutaties zijn ook de basis voor het ontstaan van erfelijke aandoeningen. Het gemuteerde allel kan een ontwikkelingsproces in het embryo verstoren of verstoort belangrijke levensprocessen in het dier wat zich manifesteert als erfelijke aandoening. De mutaties spelen een belangrijke rol in het ontstaan van genetische variatie binnen de soort. Wanneer de levensomstandigheden van de soort veranderen en het a-allel (de mutant) een individu meer voordeel oplevert dan het A-allel zal de frequentie van het a-allel in de populatie toenemen en zal de soort daardoor bijvoorbeeld een ander uiterlijk krijgen of minder snel ziek worden. Mutaties leveren zo een bijdrage aan de ontwikkeling van de soort.

Bij de hond zorgt een klein aantal genen met een groot effect al voor een grote verscheidenheid in rassen

DNA-onderzoek in Noord-Amerika geeft aan dat slechts een klein aantal genen bij de hond bijdraagt aan de grote uiterlijke verschillen tussen hondsrassen. Dit zijn bijvoorbeeld genen die met de kleur en met de vacht te maken hebben. Zo is er een gen voor een gekrulde vacht, voor een lange vacht en een gen dat zorg draagt voor een gladde vacht en voor versieringen van de vacht. Ook is er een beperkt aantal genen die de vorm van het skelet bepalen: de lengte van de benen, de lengte van de snuit, de vorm van de kop, de breedte van de schedel en de verschillende dwergvormen. Er is een gen voor een eiwit dat grote effecten heeft op het groeiproces en volwassen gewicht. Dat gen is mede verantwoordelijk voor de grote verschillen in volwassen gewicht tussen de hondsrassen: de Chihuahua van 1 kg tot de Mastiff van 100 kg. Allelen van deze genen zijn in kruisingen van rassen gecombineerd en vervolgens zijn de verschillende combinaties van allelen door selectie gefixeerd in een nieuw ras. Zo is er op basis van dit beperkte aantal genen een grote variatie in rassen ontstaan.

Bron: Boyko, A.R et al. (2010). A simple genetic architecture underlies morphological variation in dogs. PLoS, Volume 8, Issue 8, e1000451.



CHARLES ROBERT DARWIN
1809 - 1882

Natuurlijke selectie

Van een gen kunnen meerdere allelen bekend zijn en kunnen dus meerdere genotypen bestaan. Wanneer een allel en daarmee een genotype een betere overlevingskans heeft dan andere allelen en genotypen zal er natuurlijke selectie optreden. Daardoor zullen er in de volgende generatie meer dieren voorkomen met het gunstige allel en met een gunstiger genotype. De betere overlevingskans kan bijvoorbeeld veroorzaakt worden door een betere aanpassing aan het klimaat of het beschikbare voedsel of door een hogere resistentie tegen ziekten. Een hogere overlevingskans leidt er in de natuur toe dat deze dieren vaker nakomelingen krijgen en ook meer nakomelingen krijgen in de volgende generatie. Door dit proces stijgt de frequentie van het allel dat betere overlevingskansen biedt in de populatie. Dit proces heet natuurlijke selectie. Het is ontdekt door Darwin en leidt voortdurend tot een betere aanpassing van de populatie aan de lokale (veranderende) omstandigheden.

Kunstmatige selectie

Fokkerij is erop gericht de frequentie van de gunstige allelen in een populatie te verhogen. Dat kan gerealiseerd worden als de fokkers ook kiezen voor de dieren met de gunstige allelen. Dit heet kunstmatige selectie. Ze fokken de juiste kleur door ouders met het voor hen goede kleur allel te selecteren en die meer kansen te geven in de voortplanting. Ze sluiten dieren uit voor de fokkerij die met hun kleur niet voldoen aan hun wensen of aan de rasstandaard. Of ze gebruiken geen dieren voor de fokkerij die drager zijn van een erfelijke aandoening en kunnen zo in de populatie de allelfrequentie van die erfelijke aandoening verlagen. Kunstmatige selectie treedt alleen op in populaties die door de mens beheerd worden en waarbij mensen beslissen welke reuen en teven wel pups mogen voortbrengen en welke uitgesloten worden van de voortplanting.

De ideale populatie

In de ideale populatie van honden die door een rasvereniging wordt beheerd, probeert men inteelt te vermijden, krijgen ongewenste mutaties niet de kans om zich te verspreiden en probeert men random drift, het verlies van allelen, te voorkomen. Inteelt leidt tot een afname van de heterozygotie op alle genen en dit heeft met name een negatief effect op de vruchtbaarheid en de gezondheid van de hond. Inteelt leidt ook tot toename van de homozygotie en dat verhoogt de frequentie in de populatie van lijders aan erfelijke aandoeningen die recessief vererven. Nieuwe (ongunstige) mutaties krijgen minder kans in een populatie wanneer er voldoende andere fokdieren aanwezig zijn die deze mutatie niet hebben. Dat maakt dat het ongunstige allel niet doorgegeven wordt aan de volgende generaties. De inteelt en de random drift is kleiner wanneer er veel reuen en teven pups leveren in de volgende generatie honden.

De ideale populatie is dus groot. De wetenschappelijke literatuur pleit voor meer dan 1000 fokreuen en teven die in de fokkerij ingezet worden. Dat biedt de kans om ongunstige mutaties snel uit te selecteren en toch een brede genetische variatie in de populatie te bewaren, het biedt de mogelijkheden aan een ras om zich te blijven aanpassen door natuurlijke selectie en de kans dat er door toeval zeldzame allelen verloren gaan is erg klein. Helaas zijn er maar weinig populaties die door de mens beheerd worden die groter zijn dan 1000 fokdieren. Daarom wordt meestal gewerkt met de minimumeisen aan een populatiegrootte.

Populatiestructuur

Niet alleen het aantal fokdieren bepaalt de mate van inteelt maar ook de structuur van de populatie. Hoe ongelijkmatiger de bijdrage van individuele fokdieren aan de volgende generatie hoe meer inteelt er gaat ontstaan. Als er bijvoorbeeld maar een paar populaire fokreuen een groot aantal fokteven dekken, is de bijdrage per reu aan de volgende generatie veel groter dan per teef. Hierdoor zullen er meer dieren in de volgende generatie een zelfde vader hebben en meer aan elkaar verwant zijn dan in een situatie waarin veel meer reuen waren gebruikt. Het gevolg van het ongelijke gebruik is dat de inteelt veel sneller oploopt en wanneer een populaire reu drager is van een erfelijke aandoening wordt deze snel verspreid in het ras.

Effectieve populatiegrootte

Omdat deze situaties zich vaak voordoen, wordt de term effectieve populatiegrootte gebruikt. Die moet minimaal uit 100 dieren bestaan. Als in een populatie van 100 dieren elk dier een even grote kans op nakomelingen heeft dan is de effectieve populatiegrootte ook 100. In werkelijkheid verschilt de kans op nakomelingen echter tussen dieren. Daarom spreken we van een effectieve populatiegrootte van 100 als de inteelttoename in een populatie gelijk is aan een populatie van 100 dieren waarin elk dier een even grote kans heeft op nakomelingen. De toename van de inteelt per generatie bij een

effectieve populatiegrootte van 100 is 0,5%. Op basis van breed wetenschappelijk onderzoek wordt een dergelijke inteelttoename nog toelaatbaar geacht. Bij een klein aantal fokreuen ten opzichte van fokteven is de kans dat een reu nakomelingen krijgt veel groter dan van een fokteef, en dus is de effectieve populatiegrootte kleiner dan het aantal dieren (de som van het aantal fokreuen en fokteven). In theorie, onder voorwaarden waaraan in de praktijk van de fokkerij zelden wordt voldaan, is de effectieve populatiegrootte (N_e) bij een verschillend aantal fokreuen en fokteven gelijk aan:

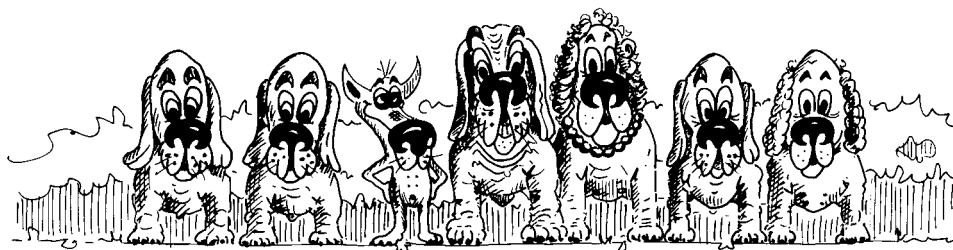
$$N_e = (4 * M * F) / (M + F),$$

waarbij N_e de effectieve populatiegrootte is en M en F respectievelijk het aantal fokreuen en het aantal fokteven per generatie.

De ondergrens voor de effectieve populatie grootte is 100 gevormd door bijvoorbeeld 50 reuen en 50 teven. Aan deze verhouding reu: teef wordt zelden voldaan en dat betekent dat het getal van 100 dieren echt de ondergrens is. Worden er bijvoorbeeld per generatie 40 reuen ingezet in plaats van 50 dan moet het aantal fokteven minimaal 68 zijn en bij 28 reuen al minimaal 232 om aan een effectieve populatie van 100 te komen. Wanneer er ook nog kunstmatig geselecteerd wordt in de populatie van rashonden, bijvoorbeeld op de rasstandaard, dan liggen de aantallen reuen en teven die samen een effectieve populatie van 100 dieren vormen direct al veel hoger: dan zijn combinaties van 70 reuen en 70 teven of 40 reuen en meer dan 600 teven nodig. Dit komt omdat de geselecteerde fokreuen en fokteven, omdat ze geselecteerd zijn op één of meerdere erfelijke kenmerken, samen niet meer de volledige genetische variatie omvatten die in de populatie aanwezig is. Populaties van rashonden die niet aan deze minimumeis van effectieve populatiegrootte voldoen, lopen een reële kans dat ze bedreigd worden met uitsterven door inteeltdegeneratie, erfelijke aandoeningen en verlies van waardevolle allelen.

Verwantschap: binnen een ras zijn honden familie van elkaar

In de stamboom van een hond kun je zien wie de vader en wie de moeder is. Dat zijn de ouders in de eerste generatie. In de tweede generatie zijn er vier (groot)ouders: twee grootvaders (de vader van de vader en de vader van de moeder) en twee grootmoeders



(de moeder van de vader en de moeder van de moeder). In de derde generatie tel je al 8 voorouders, in de vierde 16, in de vijfde 32, in de zesde 64, in de zevende 128, in de achtste 256, in de negende 512 en in de tiende 1024. Wanneer je zo in een stamboom verder teruggaat in de tijd in de zevende of achtste generatie tel je vaak al meer voorouders in de stamboom dan dat er op dat moment als fokdieren aanwezig waren in het ras. Wanneer je diep in de stamboom duikt, zie je dus dat de vader en de moeder van een hond wel familie van elkaar moeten zijn: ze zijn aan elkaar verwant en ze hebben daardoor een deel van hun erfelijke aanleg gemeenschappelijk. Bij honden zie je net als bij andere diersoorten dat fokkers sterk selecteren in de vaderdieren die de volgende generatie mogen voortbrengen. Daarom kom je in veel hondenstambomen al in de derde en vierde generatie dezelfde reuen tegen bij de vader en de moeder van een hond. Die vader en moeder zijn dan sterk verwant aan elkaar. Verwantschap tussen twee ouders leidt tot inteelt van de nakomelingen.

In de fokkerij wordt volop gebruik gemaakt van verwantschap. Van een volle broer van een heel goed fokkende reu, die mooie en gezonde pups fokt, mag je gemiddeld verwachten dat de volle broer ook goed gaat fokken. Dat komt omdat ze aan elkaar verwant zijn en voor 50 procent de erfelijke aanleg van dezelfde reu en van dezelfde teef hebben gekregen. Verwantschap wordt in de fokkerij volop gebruikt om de erfelijke aanleg van een dier in te schatten op basis van de prestaties van verwante dieren: ouders, broers en zussen of wanneer ze zelf al pups hebben voortgebracht hun nakomelingen.

De verwantschaps- en inteeltcoëfficiënt

De verwantschapscoëfficiënt tussen twee honden wordt bepaald door het aandeel van de allelen dat de honden gemeenschappelijk hebben omdat ze van dezelfde voorouders afstammen. De verwantschapscoëfficiënt tussen een reu en zijn dochter is 0,5, omdat de dochter de helft van de allelen van de reu heeft (en de andere helft van de moeder). De verwantschapscoëfficiënt tussen een grootmoeder en kleindochter is 0,25. De verwantschapscoëfficiënt tussen volle broers en volle zussen is gelijk aan 0,5. Volle broers en zussen krijgen van elke ouder 50% van de allelen (maar niet precies dezelfde helft!) en gemiddeld hebben ze dus voor 50% dezelfde allelen. De verwantschapscoëfficiënt is te berekenen tussen twee honden, maar ook bijvoorbeeld tussen een reu en het gemiddelde van de populatie.

De inteeltcoëfficiënt kun je alleen berekenen voor een individuele hond. Het is de kans dat beide allelen van een genotype aan elkaar gelijk zijn (homozygoot) omdat ze van eenzelfde voorouder afstammen die zowel bij de vader als de moeder in de stamboom voorkomt. Een volledig ingeteeld dier heeft een inteeltcoëfficiënt van 1 en van een dier dat helemaal niet ingeteeld is, is de inteeltcoëfficiënt 0. Inteelt ontstaat dus wanneer er een reu gepaard wordt met een teef die aan elkaar verwant zijn. De inteeltcoëfficiënt is per definitie gelijk aan de helft van de verwantschapscoëfficiënt van de ouders.

Een paring van een reu met zijn volle zus geeft een pup met een inteeltcoëfficiënt van 0,25, omdat de verwantschapscoëfficiënt tussen een volle broer en een volle zus 0,5 is.

De inteeltcoëfficiënt is niet erfelijk! Wanneer een teef met een hoge inteeltcoëfficiënt gedekt wordt door een reu die geen enkele voorouder gemeenschappelijk heeft met de teef (hun verwantschapscoëfficiënt is gelijk aan nul) dan is de inteeltcoëfficiënt van hun nakomelingen ook gelijk aan 0! Het gebruik van een reu van een ander ras kan zo de gemiddelde inteeltcoëfficiënt van een ras sterk verlagen.

Om de inteeltcoëfficiënt te kunnen berekenen in een stamboom van een hond waarin de vader en de moeder meerdere voorouders gemeenschappelijk hebben, geldt de volgende formule:

$$F_x = \sum (0,5)^n (1 + F_a)$$

F_x = De inteeltcoëfficiënt van de hond.

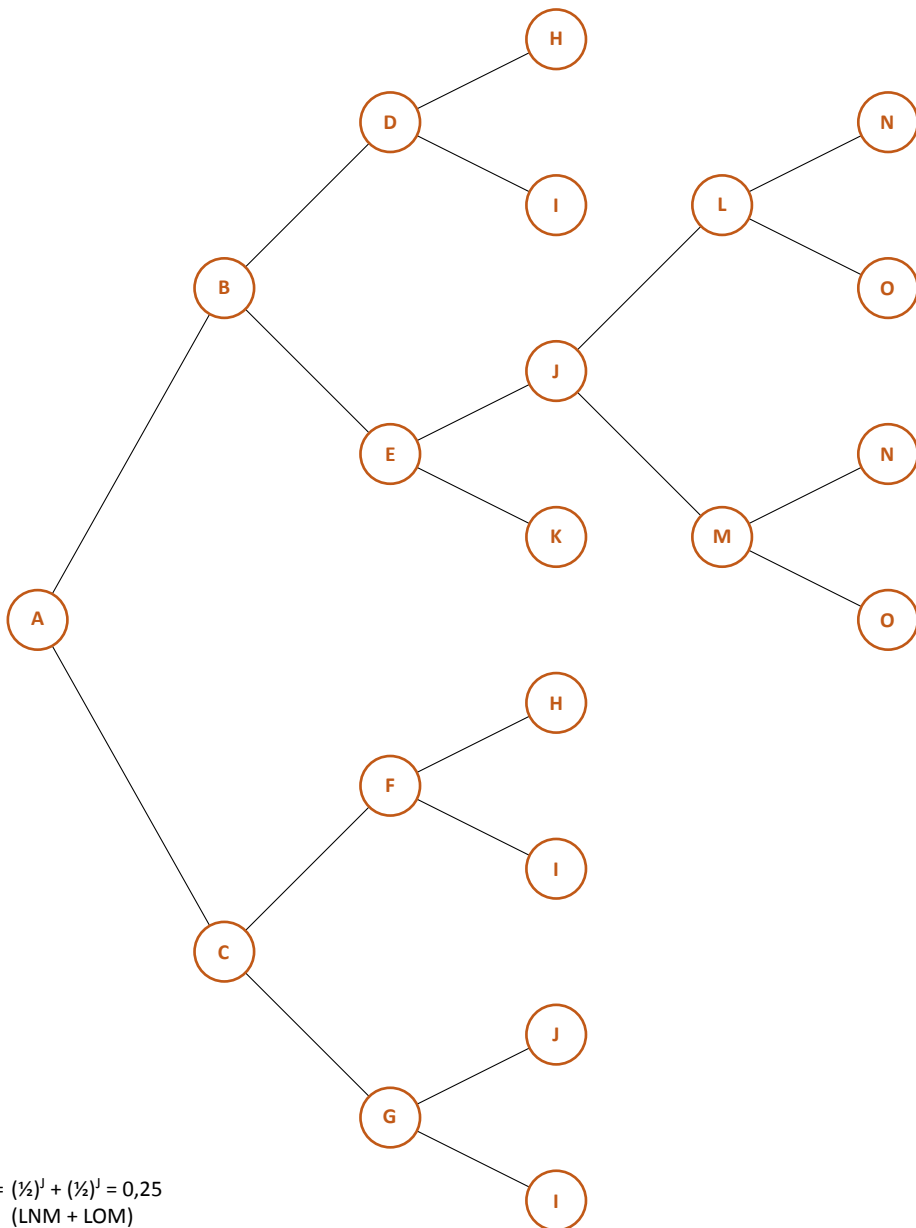
\sum = Som voor alle verwantschapspaden met een gemeenschappelijke voorouder voor vader en moeder.

F_a = De inteeltcoëfficiënt van een gemeenschappelijk voorouder

n = Het aantal individuen in elk verwantschapspad in een stamboom die geteld worden vanaf de vader en vanaf de moeder tussen een gemeenschappelijk voorouder bij de vader en dezelfde gemeenschappelijke voorouder bij de moeder.

Dit is in figuur 2.2 uitgewerkt.

Eenvoudiger voorbeelden: bij de paring van een zus met een broer (niet toegestaan bij rashonden in Nederland sinds 1 juli 2010) die dezelfde vader en dezelfde moeder hebben (L en M in figuur 2.2) is n gelijk aan 2 en de inteeltcoëfficiënt F gelijk aan 0,25. Bij de paring van een kleindochter en een grootvader (niet toegestaan bij rashonden in Nederland sinds 1 juli 2010) is n gelijk aan 3 en de inteeltcoëfficiënt gelijk aan 0,125.



$$F_J = \left(\frac{1}{2}\right)^1 + \left(\frac{1}{2}\right)^1 = 0,25$$

(LNM + LOM)

$$F_A = \left(\frac{1}{2}\right)^5 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 * (1 + 0,25) = 0,1328125$$

(BDHFC + BDIFC + BDIGC + BEJGC * F_J)

Figuur 2.2: Berekening van de inteeltcoëfficiënt van een hond via de verschillende verwantschapspaden in de stamboom.

Inteeltlijnen

Fokkers die een ideale hond voor ogen hebben, maken soms gebruik van inteelt om hun ideaal te realiseren. Ze zorgen ervoor dat in de stamboom van toekomstige generaties hun ideale fokreu of fokteef vaak voorkomt: ze maken inteeltlijnen door familie teelt toe te passen (ze paren bewust familieleden met elkaar). Het doel is om de eigenschappen van hun ideale hond te verankeren in hun nakomelingen. Inteeltlijnen komen tot stand door het voortdurend paren van dieren die aan elkaar verwant zijn: vader x dochter, zoon x moeder of volle broer x volle zus.

In Nederland is dit in de fokkerij van rashonden sinds 1 juli 2010 niet toegestaan. Maar ook verderop in een stamboom kunnen dezelfde honden (reuen en teven) aan vaders en aan moederskant voorkomen en dan is er eveneens sprake van inteelt, al is het in mindere mate. Op deze wijze kan er een inteeltlijn gemaakt worden waarin de inteelt geleidelijk toeneemt.

Inteelt leidt ertoe dat op veel plaatsen op de chromosomen de genen homozygoot worden. Ze hebben een allelenpaar, waarbij het allel afkomstig van de vader gelijk is aan dat van de moeder, omdat het allel van dezelfde voorouder afkomstig is. Wanneer dat een allel is met een gunstig effect op één of meerdere kenmerken uit het fokdoel, is dat prima. Dan is inteelt een kans om vooruit te komen en een dier te fokken dat fokzuiver is, waarvan je zeker weet dat het een goed allel door zal geven aan zijn of haar nakomelingen. Maar een ingeteelde hond zal ook homozygoot zijn voor allelen die ongunstige effecten hebben en dit kunnen recessieve allelen zijn met ongunstige eigenschappen. Dat kan dus leiden tot inteeltdepressie: bij inteelt zien we nogal eens een afname van gezondheid en vruchtbaarheid. Ingeteelde honden lopen het risico vaker ziek te zijn en kunnen zich moeilijker voortplanten. Wanneer nakomelingen homozygoot worden voor allelen die een erfelijke aandoening veroorzaken, is inteelt een doodlopende weg.

Bij de vorming van inteeltlijnen is voortdurend selectie nodig. Dat geldt ook voor populaties van honden (rassen) waarin altijd wel sprake is van enige inteelt. Met die selectie wordt getracht de negatieve effecten van inteelt uit te selecteren.

Maar wanneer in een inteeltlijn of een ras sterk ingeteeld wordt en de inteelt van generatie op generatie snel toeneemt, is de mogelijkheid voor selectie op de ongewenste erfelijke aandoeningen vrijwel afwezig. Een sterke toename van de inteelt leidt ertoe dat het ras veel last krijgt van erfelijke aandoeningen. De basis voor een ras met weinig problemen wordt gelegd wanneer er bij de vorming van rassen en lijnen gebruik gemaakt wordt van een brede basis aan fokdieren. Ook het aantal fokdieren per generatie, de effectieve populatiegrootte, moet zo groot mogelijk worden gehouden. Een stamboom die zo ver mogelijk teruggaat, is daarbij onontbeerlijk. Hiermee kan het inteeltpercentage van een hond goed worden vastgesteld.

Invloed van het paringssysteem op de frequentie van erfelijke aandoeningen in Franse hondenpopulaties en aanbevelingen voor de fokkerij

In Frankrijk heeft men in tien hondenrassen gekeken naar de paringssystemen die toegepast werden en naar het effect daarvan op de frequentie van allelen van erfelijke aandoeningen. Wanneer allelen van erfelijke aandoeningen een hoge frequentie in de populatie krijgen, brengt dat hoge kosten met zich mee (verlies van pups en kosten van het testen op dragerschap). In de praktijk worden in de Franse rassen drie belangrijke verschillen in gehanteerde paringssystemen gezien. In sommige rassen is het de gewoonte om populaire reuen veel kansen te geven. Ook zijn er verschillen in lijnenfokkerij en in het paren van sterk verwante honden. Het spreiden van het gebruik van reuen door veel reuen fokreu te maken en elke fokreu een beperkt aantal nesten te laten voortbrengen, heeft een gunstig effect op het laag houden van de frequentie van allelen van erfelijke aandoeningen. Lijnteelt en sterke inteelt hebben eerst een negatief effect (en roepen ethische vragen op) omdat er veel pups met een erfelijke aandoening geboren worden. Maar het wordt wel snel duidelijk welke fokdieren drager zijn en voortaan uitgesloten kunnen worden van de fokkerij. Dat leidt tot het verlagen van de frequentie van allelen van erfelijke aandoeningen.

Dit onderzoek heeft geleid tot een aantal belangrijke aanbevelingen voor de hondenfokkerij: 1) Binnen een ras mag geen enkel dier (fokreu of fokteef) meer dan 5 procent van de puppies leveren in een periode van vijf jaar (één generatie). 2) Rasverenigingen worden gestimuleerd om na te gaan welke lijnen te weinig aan bod komen in de fokkerij en om honden uit deze lijnen meer in te gaan zetten als fokdier. 3) Bewust intelen kan alleen wanneer de populatie erg groot is en het uitvallen van een lijn of fokdieren door het optreden van erfelijke aandoeningen (de kans dat die optreden bij inteelt is groot) niet leidt tot een verlies van genetische diversiteit in het ras. 4) Kruisen met fokdieren van een ander ras kan de effectieve populatiegrootte doen toenemen, mits ervoor gewaakt wordt dat er geen nieuwe erfelijke aandoeningen in het ras worden geïntroduceerd.

Bron: Leroy, G. (2011), Genetic diversity, inbreeding and breeding practices in dogs: results from pedigree analyses. The Veterinary Journal 189: 177–182

Het gebruik van genetische merkers in het fokkerijonderzoek

In het fokkerijonderzoek spelen genetische merkers tegenwoordig een belangrijke rol en worden voor verschillende doeleinden gebruikt.

Genetische merkers zijn heel bruikbaar voor afstammingsonderzoek. Met 10–20 merkers die elk een aantal verschillende allelen kennen, kan in het laboratorium met grote zekerheid bepaald worden of een pup echt de nakomeling is van de vader en de moeder die op de stamboom staan. In het verleden gebeurde dit met bloedgroepenonderzoek, maar tegenwoordig worden hiervoor genetische merkers gebruikt. Ze zijn eenvoudiger te bepalen, er zijn veel meer merkers dan bloedgroepen en de variatie aan allelen is groter.

Genetische merkers zijn ook heel geschikt voor de analyse van populaties. Wanneer de genotypenfrequenties voor veel merkers niet in “Hardy en Weinberg”-evenwicht zijn, kun je daar het nodige uit afleiden. Zijn er teveel homozygoten dan wijst dit op (opzettelijke) inteelt en zijn er teveel heterozygoten dan wijst dit op kruising met een ander ras of kruising van verschillende lijnen.

Genetische merkers kunnen ook gebruikt worden om de verwantschap tussen honden vast te stellen. Wanneer twee honden samen meer allelen gemeenschappelijk hebben dan met een “gemiddelde” hond in de populatie, zullen ze meer aan elkaar verwant zijn. Met genetische merkers kunnen ook twee rassen met elkaar worden vergeleken en vastgesteld worden in hoeverre ze verwant zijn. Uit die verwantschap kan afgeleid worden wanneer een ras uit één of meerdere rassen is ontstaan. Wanneer dat kortgeleden gebeurd is, zullen ze nog veel allelen gemeenschappelijk hebben. Wanneer dat kort na de domesticatie heeft plaatsgevonden, zullen ze veel van elkaar verschillen in allelfrequenties.

De kernpunten uit hoofdstuk 2

- Inteelt kan op twee manieren ontstaan: opzettelijk of gedwongen. Opzettelijke inteelt is het bewust paren van verwante dieren door de fokkers: het maken van inteeltlijnen. Gedwongen inteelt treedt op in kleine populaties omdat daar de dieren al snel aan elkaar verwant raken. Beide vormen van inteelt leiden tot een overschot aan homozygoten in de populatie. Opzettelijke inteelt leidt niet tot het verlies van allelen, gedwongen inteelt wel.
- In een stabiele en grote populatie van een ras waarin de dieren volgens toeval met elkaar paren zijn de genotypenfrequenties uit de allelfrequenties te berekenen: dit noemen we de wet van Hardy en Weinberg. Meestal is in de praktijk de populatie niet in Hardy en Weinberg-evenwicht want: er treedt selectie op in de populatie, er vindt emigratie of immigratie plaats, allelen vormen mutanten of de populatie van actieve fokdieren is zo klein dat er in hoge mate inteelt optreedt en door toeval allelen verdwijnen.
- Voor het behoud van de genetische variatie in het ras is het van groot belang dat de dieren in een populatie niet te sterk aan elkaar verwant raken. Een te sterke verwantschap kan voorkomen worden door per generatie minimaal 50 reuen en 50 teven in te zetten en ervoor zorg te dragen dat ze elk een evenredige bijdrage leveren aan het aantal pups in de volgende generatie.
- Binnen een ras is altijd wel sprake van enige inteelt. Daarom is er altijd selectie nodig om de negatieve gevolgen van inteelt weg te werken. Wanneer in een ras sterk ingeteeld wordt en de inteelt van generatie op generatie snel toeneemt, is ook de mogelijkheid voor selectie op de ongewenste erfelijke aandoeningen vrijwel afwezig. Een sterke toename van de inteelt leidt ertoe dat het ras veel last krijgt van erfelijke aandoeningen. De basis voor een ras met weinig problemen wordt gelegd wanneer er bij de vorming van rassen en lijnen gebruik gemaakt wordt van een brede basis aan fokdieren. Ook het aantal fokdieren per generatie, de effectieve populatiegrootte, moet zo groot mogelijk worden gehouden.
- In het fokkerijonderzoek spelen genetische merkers tegenwoordig een belangrijke rol en worden voor verschillende doeleinden gebruikt: voor afstammingsonderzoek, voor de analyse van populaties en voor het vaststellen van de verwantschap tussen honden.



3

Kwantitatieve genetica

Wat is kwantitatieve genetica?

Veel kwalitatieve kenmerken, zoals de haarkleur of een erfelijke aandoening, berusten op één gen waarbij het genotype (de combinatie van de twee allelen) bijvoorbeeld bepaalt welke haarkleur een hond heeft: dit noemen we monogene kenmerken. Het genotype bepaalt ook of het dier wel of niet een lijder is aan een erfelijke aandoening. Daarnaast kennen we kwantitatieve kenmerken die meestal berusten op het samenspel van een groot aantal genen. Dit noemen we polygene kenmerken. De lichaamsbouw (bijvoorbeeld de schofthoogte) is daar een voorbeeld van en ook de mate van heupdysplasie. Een dergelijk kenmerk meet je en je ziet een grote variatie in waarnemingen tussen honden, maar het effect van afzonderlijke genen is niet zichtbaar. Dit komt omdat er veel genen bij betrokken zijn. In een populatie van dieren kun je een gemiddelde waarde voor een polygeen kenmerk uitrekenen en een variatie rond dit gemiddelde. De kwantitatieve genetica beschrijft hoe de gemiddelde waarde en de variatie van een polygeen kenmerk verandert onder invloed van selectie. In de fokkerij van honden probeer je het gemiddelde van de populatie in de gewenste richting te sturen. Wil je grotere honden fokken, dan selecteer je systematisch fokreuen en fokteven die de hoogste schofthoogte hebben. De honden met de laagste schofthoogte selecteer je uit; zij worden geen ouders van de volgende generatie pups. Op deze manier ontstaat er een volgende generatie honden die meer gunstige allelen voor schofthoogte heeft dan de vorige generatie en zo worden de honden blijvend groter. Op dezelfde wijze kun je een generatie fokken die minder problemen heeft met heupdysplasie dan de vorige en kan dat probleem geleidelijk aan uit een hondenras verdwijnen.

Erfelijkheidsgraad: hoe effectief kun je selecteren?

De erfelijke aanleg voor polygene kenmerken wordt gevormd door de som van de effecten van de allelen op de betrokken genen. Veel kenmerken van een hond zijn polygene kenmerken. Wat je kunt vaststellen is het fenotype, het resultaat van een samenspel tussen de erfelijke aanleg en de omstandigheden waarin de hond is opgegroeid en nu in leeft. De grootte van een hond wordt bijvoorbeeld niet alleen bepaald door de grootte van zijn ouders, maar ook door de voeding en het feit of de hond als pup veel ziek geweest is of juist niet. De fenotypische waarde P (hoe ziet de hond eruit?) is de som van de genetische waarde G (wat heeft de hond geërfd van zijn ouders?) en het milieu E (hoe is de hond verzorgd?). Dit laatste wordt in het Engels aangeduid als environment en daarom meestal afgekort met E . In een formule wordt dit weergegeven als $P = G + E$. De invloed van het milieu op de fenotypische waarde hangt sterk van het kenmerk af. Bij kenmerken voor vruchtbaarheid en ziekteverstand is de invloed van het milieu heel groot. Een kenmerk als kleur van de huid en het haar van een hond wordt vrijwel volledig door het genotype bepaald. De erfelijkheidsgraad is een maat voor de mate van erfelijkheid van een kenmerk dat door het samenspel van meerdere genen en het milieu wordt bepaald. De erfelijkheidsgraad is dat deel van de gemeten fenotypische verschillen tussen honden dat overgedragen wordt van ouders op de pups. Wordt het kenmerk volledig bepaald door de erfelijke aanleg, door de genetische waarde van een dier, dan is de erfelijkheidsgraad gelijk aan 100%. Wordt de variatie in het kenmerk volledig bepaald door het milieu dan is de erfelijkheidsgraad gelijk aan 0%. De grootte van de erfelijkheidsgraad geeft dus aan in hoeverre de variatie in een kenmerk erfelijk is. Hoe hoger de erfelijkheidsgraad des te beter is het kenmerk met fokkerij, door de selectie van fokreuen en fokteven, te verbeteren.

Schattingen van de erfelijkheidsgraden voor de lichaamskenmerken van de Duitse Herdershond in Zuid-Afrika

Onderzoekers in Pretoria hebben de erfelijkheidsgraden berekend van een groot aantal gemeten kenmerken van de lichaamsbouw van de Duitse Herdershond. Gemiddeld liggen deze schattingen voor gemeten kenmerken veel hoger dan voor geschatte kenmerken, zoals de gedragskenmerken. De erfelijkheidsgraad voor gewicht was 0,41, voor schofthoogte 0,65, voor borstbreedte 0,81, voor lichaamslengte 0,44 en voor de lengte van het scheenbeen 0,67. Dit betekent dat dit kenmerken zijn die snel door selectie veranderd kunnen worden. Dit zijn ook kenmerken die zowel bij reuen als bij teven gemeten kunnen worden en de erfelijkheidsgraden zijn zo hoog dat massaselectie, selectie op basis van de waarneming aan het dier zelf, mogelijk is.

Bron: Verryn, S.D. and J.M.P. Geerthsen (1987). Heritabilities of a population of German Sheperd Dogs with a complex interrelationship structure. Theor. Appl. Genet. 75: 144–146.

Vooruitgang door selectie

Wanneer we selecteren op één kenmerk, bijvoorbeeld de schofthoogte van de hond, dan wordt de vooruitgang in schofthoogte door selectie bepaald door 1) de erfelijkheidsgraad, 2) de selectie-intensiteit: het aandeel van de dieren in de populatie dat geselecteerd wordt om een bijdrage te leveren aan de volgende generatie ten opzichte van het totale aantal dieren dat beschikbaar is, 3) de fenotypische spreiding: de verschillen die tussen dieren gemeten worden en 4) het generatie-interval.

De erfelijkheidsgraad is dat deel van de fenotypische verschillen tussen honden dat overgedragen wordt op de pups. Wanneer voor schofthoogte de erfelijkheidsgraad bijvoorbeeld 40% is en de reuen en teven die de volgende generatie fokken 0,5 cm groter zijn dan de populatie waar ze uit geselecteerd zijn, dan mag verwacht worden dat hun pups $0,4 * 0,5 \text{ cm} = 0,2 \text{ cm}$ groter worden. Hoe hoger de erfelijkheidsgraad des te sneller kan het fokdoel bereikt worden.

De selectie-intensiteit is afhankelijk van het voortplantingsvermogen van de hond. Als dieren veel nakomelingen krijgen zijn er minder ouders nodig om de volgende generatie te fokken. Als minder dieren als ouder worden gebruikt voor de volgende generatie kan er scherper geselecteerd worden. Reuen kunnen veel meer pups voortbrengen dan teven, zeker wanneer ook nog eens kunstmatige inseminatie toegepast wordt. Bij de teef is de nestgrootte belangrijk en het aantal keren dat ze een nest kan of mag voortbrengen. In het algemeen kunnen de reuen dus met een hogere intensiteit (scherper) worden geselecteerd dan de teven. De selectie-intensiteit in een fokprogramma wordt vooral bepaald door de verhouding tussen het aantal reuen dat je zou kunnen gebruiken voor de aanfok van de volgende generatie en het aantal reuen dat je daarvoor uiteindelijk selecteert. Een hogere selectie-intensiteit leidt sneller naar het fokdoel.

De fenotypische spreiding geeft de gemeten verschillen tussen honden weer. Kunnen er slechts kleine verschillen tussen honden gemeten worden dan wordt het moeilijk om de beste reuen en teven aan te wijzen. Daardoor wordt het moeilijk om een groot selectieverschil aan te leggen tussen de groep van ouderdieren die de volgende generatie mag leveren en het populatiegemiddelde. Een hogere fenotypische spreiding is gunstiger voor de snelheid waarmee selectie resultaat heeft.

De definitie van het generatie-interval luidt: de gemiddelde leeftijd van de ouders op het moment dat de jonge honden geboren worden die de volgende generatie fokdieren gaan vormen. Het generatie-interval wordt onder andere bepaald door de leeftijd waarop een hond geslachtsrijp is. Het is ook belangrijk op welke leeftijd je de belangrijke selectie kenmerken kunt meten. Hoe hoger het generatie-interval des te meer tijd het kost voor selectie resultaat oplevert. Een kort generatie-interval kan interessant zijn wanneer je

snel het fokdoel wilt bereiken, maar meestal gaat dit ten koste van de nauwkeurigheid waarmee je de selectiecriteria kunt meten. Bij de hond ligt het generatie-interval voor de meeste rassen tussen de 4 en 5 jaar.

De Duitse Herdershond en de Labrador Retriever: erfelijkheidsgraden voor gedragskenmerken



In Zweden heeft men gedragstesten ontwikkeld op het Zweedse Hondentraining Centrum om honden te kunnen testen voor verschillende taken en te kunnen selecteren voor de fokkerij. De testgegevens van 1310 Duitse Herdershonden en van 797 Labrador Retrievers zijn geanalyseerd en daaruit zijn de erfelijkheidsgraden voor de verschillende gedragskenmerken berekend. Het gaat dan om de volgende kenmerken uit de test:

- Moed: het vermogen om angst te overwinnen
- Scherpste: de neiging om met agressie te reageren op onraad
- Verdedigende houding: de neiging om zichzelf of de begeleider te verdedigen
- Prooi bemachtigen: de wil om in competitie de prooi te bemachtigen
- Stabiliteit: de gepastheid van de reactie in uiteenlopende situaties
- Reactie op geweervuur: reactie op een schot gelost op korte afstand
- Temperament: de mate van levendigheid
- Hanteerbaarheid: de reactie op corrigerende ingrepen
- Bereidwilligheid: de wil om de begeleider (zonder commando) van dienst te zijn
- Affiniteit: de wil om met mensen contact te maken

De schattingen voor de erfelijkheidsgraad voor deze kenmerken lopen uiteen van 0,15 tot 0,37. De scores van een aantal kenmerken zijn samen te voegen tot vier nieuwe kenmerken die aangeduid kunnen worden met: 1) geestelijke stabiliteit, 2) dienstbaarheid, 3) affiniteit en 4) vurigheid. De erfelijkheidsgraden voor deze vier kenmerken lopen

uiteen van 0,15 tot 0,32. De Duitse Herdershonden zijn voor een deel aangekocht van particulieren of zijn gefokt door het testcentrum na selectie op de testresultaten. Voor de selectie heeft men de score van alle gedragskenmerken samengenomen in een totaal-score. Voor alle aangekochte honden was de gemiddelde totaalscore 7,4. Voor de honden uit het eigen selectieprogramma was de totaalscore 9,5. Dit is een duidelijk bewijs dat het systematisch vastleggen van gedragskenmerken selectie op gedrag mogelijk maakt. De honden die uiteindelijk politiehonden werden, hadden een gemiddelde totaalscore van 13,4.

Bron: E. Wilson and P.E. Sundgren (1997). The use of a behaviour test for the selection of dogs for service and breeding 1 and 2. Applied Animal Behaviour Science 53: 270–295 and 54: 235–241.

Selectie leidt tot inteelt

Een hogere selectie-intensiteit leidt sneller tot het bereiken van het fokdoel. Maar hier ligt ook een groot gevaar. De intensiteit kan zo hoog worden dat er per generatie minder dan 50 reuen worden geselecteerd en de effectieve populatiegrootte kleiner wordt dan 100. De inteelt wordt dan te hoog en het verlies van gunstige allelen door random drift wordt reëel. Wanneer je terugkijkt in het verleden van een populatie zie je nogal eens dat een kampioensreu zo populair geweest is dat hij massaal gebruikt is als fokreu. Andere fokreuen hebben toen geen of weinig kans gekregen bij de fokkers. Het gevolg is dat de pups in de volgende generatie hoofdzakelijk nakomelingen zijn van de populaire kampioensreu en de pups in deze generatie zijn dus sterk verwant aan elkaar. De daaropvolgende generatie is vervolgens sterk ingeteeld. Intensief selecteren kan alleen in grote populaties met een gespreid gebruik van de fokreuen (en dus een beperkt gebruik van kampioensreuen).



De kernpunten uit hoofdstuk 3

- De meeste kenmerken van een hond berusten niet op de werking van één gen, maar op het samenspel van een groot aantal verschillende genen. De hoogte van de erfelijkheidsgraad voor een dergelijk kwantitatief kenmerk geeft aan in hoeverre effectieve selectie mogelijk is.
- De erfelijkheidsgraad varieert in waarde van nul (verschillen in het kenmerk berusten niet op erfelijke verschillen) tot 1 (kenmerk is volledig erfelijke bepaald).
- Wanneer we selecteren op één kenmerk, bijvoorbeeld de schofthoogte van de hond, dan wordt de vooruitgang in schofthoogte door selectie bepaald door 1) de erfelijkheidsgraad, 2) de selectie-intensiteit: het deel van de populatie dat een bijdrage levert aan de volgende generatie, 3) de fenotypische spreiding: de verschillen die tussen dieren gemeten worden en 4) het generatie-interval.
- Intensief selecteren kan alleen in grote populaties met een gespreid gebruik van de fokreuen en dus een beperkt gebruik van kampioensreuen.



4

Domesticatie van de hond en het ontstaan van rassen

Wat is domesticatie?

Domesticatie is het proces waarin populaties van in het wild levende dieren zich aangepast hebben aan het management door de mens en aan de omgeving die de mensen hen boden. In het wild levende dieren bepalen voor een groot deel zelf waar ze leven, wat ze eten en met wie ze paren. Bij de gedomesticeerde dieren bepaalt de eigenaar van het dier hoe het gehouden wordt, wat het te eten krijgt en met wie het gepaard wordt. De hond is een bijzondere diersoort want de hond is de diersoort die het langst een relatie heeft met de mens. Er zijn vage aanwijzingen dat de domesticatie (het tot huisdier worden) van de grijze wolf al meer dan honderd-duizend jaar geleden is begonnen. De domesticatie is zichtbaar geworden uit opgravingen bij de oudste menselijke nederzettingen. Die nederzettingen stammen uit de tijd toen de mens van een zwerende jager en verzamelaar veranderde in een boer die zich ergens blijvend vestigde. Vervolgens ging hij zijn tam geworden honden gericht fokken op eigenschappen waar hij wat aan had, bijvoorbeeld: als hoeder en beschermer van het vee of als trekhond. Door die selectie veranderde ook het uiterlijk van de hond en gingen de honden in uiterlijk, in fenotype, ook steeds meer verschillen van de wolf.

Ontstaan door domesticatie van de grijze wolf

In dit hoofdstuk wordt uitvoerig op de domesticatie van de hond ingegaan en op het feit dat de hond afstamt van de grijze wolf. De wolf heeft de basis gelegd voor de genetische variatie die in de diersoort hond aanwezig is. Omdat de wolven op verschillende plaatsen gedomesticeerd zijn, is er nu een heel brede genetische variatie aan hondenrassen. Het natuurlijke gedrag van de wolf kan veel van het gedrag van de gedomesticeerde hond verklaren en kan aanwijzingen geven waar de honden zoal voor gebruikt kunnen



worden. De ontwikkeling van een wolf van embryo tot volwassenheid blijkt een bron van kennis te zijn voor onderzoekers die de lichaamsbouw en de afwijkingen in lichaamsbouw bij honden bestuderen. De hond en de grijze wolf kunnen met elkaar paren en dat levert levensvatbare pups op. Dit is in het verleden regelmatig gebeurd. Dit blijkt bijvoorbeeld uit genetisch onderzoek in Kroatië waarin aanwijzingen worden gevonden dat reuen van de grijze wolf in het de afgelopen eeuwen teven van een Kroatisch ras hebben gedekt. Ook in Scandinavië zijn bij verschillende rassen sporen van deze kruisingen in de erfelijke aanleg gevonden. Ook in het wild zullen kruisingen tussen de wolf en (verwilderde) honden plaatsvinden. Als dit op grote schaal gebeurt, kan het een bedreiging vormen voor het voortbestaan van de wolf, omdat die eigenschappen gaat verliezen die voor het overleven in het wild van groot belang zijn. De gedomesticeerde hond heeft namelijk kenmerken gekregen die het overleven in het wild niet bevorderen.

Domesticatie op verschillende plaatsen

De domesticatie van de hond heeft op verschillende plaatsen, waaronder China, onafhankelijk van elkaar plaatsgevonden. Dat heeft eraan bijgedragen dat de hond als diersoort waarschijnlijk de grootste verscheidenheid heeft in verschijningsvorm (fenotype) en in genetische variatie (genotype). De variatie in het genotype, de erfelijke aanleg, is de basis voor de grote variatie in grootte, in lichaamsbouw en in gedrag. Darwin (1871) vermoedde op basis van deze grote verscheidenheid dat de diersoort hond tijdens de evolutie van de diersoorten uit meer dan één andere soort is ontstaan. Dat vermoeden is nooit bewezen. De grote variatie in rassen en in hun verschijningsvorm wijst er wel op dat deze diersoort uit een heel brede bron van genen afkomstig uit verschillende werelddelen is ontstaan.

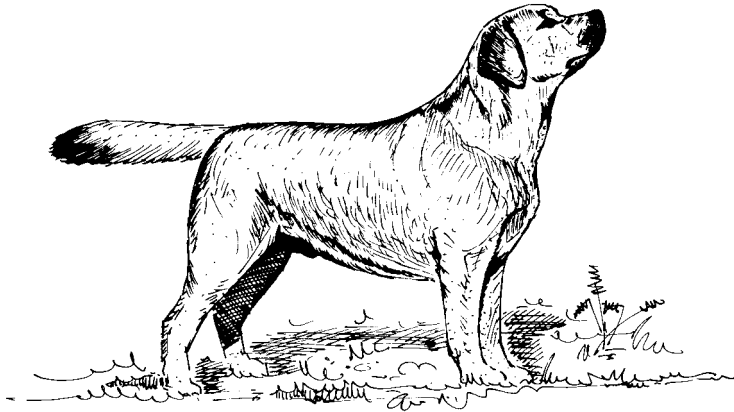
Er is een aantal aanwijzingen dat de hond inderdaad van de grijze wolf afstamt:

- 1) Ze hebben hetzelfde aantal chromosomen (dragere van de erfelijke aanleg) in hun celkernen.
- 2) Ze zijn onderling met elkaar te kruisen en brengen dan pups voort die zelf

ook weer vruchtbaar zijn. Een voorbeeld hiervan is de Saarloos Wolfhond in Nederland.

3) Uit recent genetisch onderzoek blijkt dat het DNA in de mitochondriën van lichaamscellen, DNA dat alleen via eicellen wordt doorgegeven door een teef naar haar pups, meer overeenkomst vertoont met dat van wolven dan van vossen.

Genetische merkers bewijzen de herkomst van hondenrassen



Een groot Amerikaans onderzoek met honden van 85 verschillende rassen waarin de honden getypeerd zijn met 98 genetische merkers liet zien dat de genetische variatie tussen rassen groot is en binnen een ras relatief klein.

Uit de analyse bleek dat er een groep van “oude” rassen was die onderling weinig verwant waren. Het gaat om de Akita en de Chow Chow uit Azië, de Siberische Husky en de Alaskan Malamute uit de Noordelijke gebieden, de Saluki en de Afghaanse honden uit het Midden-Oosten en de Basenji uit Afrika. Alleen deze rassen vertoonden veel overeenkomsten in allelen met de wolf, wat erop wijst dat deze oude rassen de wolf als voorouder hebben. De andere rassen (uit Amerika) laten een Europese herkomst zien en zijn gevormd uit kruisingen van Europese rassen. Naast de groep van de oude rassen zijn er nog vier andere groepen te herkennen in de Amerikaanse rassen die onderling grote overeenkomsten in allelfrequentie laten zien. Opvallend was dat er duidelijk een verband was met de grootte van de populatie en de heterozygotie van het ras. Het meest omvangrijke ras, de Labrador Retriever vertoonde de meeste heterozygotie en het ras met de laagste aantallen, de Schotse Herdershond had de minste heterozygotie. Een vervolgonderzoek met dezelfde honden en dezelfde rassen, maar nu met 48000 genetische merkers maakte het mogelijk om de verwantschap tussen de rassen binnen één van de vijf groepen nog veel beter in beeld te brengen.

Bron: Parker, H.G. (2012). Genomic analyses of modern dog breeds. Mammalian Genome, published online 10 January.

Wat is een ras?

Wanneer we twee willekeurige honden met elkaar vergelijken zien we verschillen. Deze verschillen zijn voor een deel terug te voeren op de verschillen tussen rassen. En als je goed kijkt zie je ook verschillen tussen twee honden van hetzelfde ras. Deze verschillen (tussen en binnen rassen) spelen een belangrijke rol bij de definitie van een ras: een ras is een populatie (een groep van verwante honden) die in uiterlijke kenmerken veel op elkaar lijken en deze uiterlijke kenmerken ook doorgeven aan hun pups. Veelal is een hond een raszuivere hond, wanneer de ouders, grootouders en overgrootouders allen tot dit zelfde ras behoren.

Gevolgen van de domesticatie

Natuurlijke en kunstmatige selectie in de lange periode van domesticatie zijn de oorzaak van de grote variatie in kenmerken die de diersoort hond nu laat zien: in lichaamsbouw, in grootte, in kleur en in vacht en in gedrag. Zo is vanuit de uniforme grijze wolf de diersoort hond ontstaan met heel verschillende verschijningsvormen en een heel verschillend gedrag. Opvallend is verder dat de wolf maar één keer per jaar in een vast seizoen in bronst komt en gedekt kan worden, zodat de pups in een gunstig seizoen geboren worden. Bij een aantal van de huidige hondenrassen worden tevens wel meerdere keren per jaar loops en zouden wel twee keer per jaar gedekt kunnen worden en een nestje voortbrengen. In Nederland is dit voor rashonden niet toegestaan door de Raad van Beheer en voor bedrijfsmatige hondenfokkers is dit verbod vastgelegd in het “Honden en Kattenbesluit” uit 1999. Ook in de fysiologie van de voortplanting is tijdens de domesticatie veel veranderd. Uit onderzoek naar de ontwikkeling van embryo's en pups van de wolf en van de hond blijkt dat bij veel hondenrassen de volwassen honden in lichaamsbouw en in gedrag heel sterk lijken op verschillende ontwikkelingsstadia van de wolf. Rassen zijn dus blijkbaar ook gevormd door te selecteren op verschillende ontwikkelingsstadia van de grijze wolf. Dat is bijvoorbeeld te zien aan de relatief brede kop van de honden van de kleine rassen. Waarschijnlijk heeft deze vorm van selectie op embryonale ontwikkelingsvormen er ook toe geleid dat de draagtijd bij de kleine rassen kleiner is dan bij de grote rassen (60 versus 62 dagen).

Een domesticatie-experiment met de zilvervos

In Siberië heeft de Russische Academie van Wetenschappen gedurende meer dan 40 jaar de zilvervos gedomesticeerd en de veranderingen in uiterlijk en in gedrag vastgelegd. De zilvervos was afkomstig van boerderijen waar deze dieren al meer dan 50 jaar werden gefokt voor het bont. Maar in die 50 jaar was de zilvervos niet veranderd, niet in uiterlijk, de voortplanting was nog strikt seizoensgebonden en het (agressieve) gedrag verschilde niet van de wilde soortgenoten.



Eerst met een stok en later door een hand in het hok te steken, werden de vossen getest op agressiviteit. Meer dan 40 generaties lang werden de zilvervossen geselecteerd tegen agressiviteit tegenover de mens. In elke generatie werd van een groep van 20 mannetjes en van 10 vrouwtjes de minst agressieve geselecteerd als ouderdier voor de volgende generatie. Uiteindelijk vluchtten de geselecteerde dieren niet meer voor de mens, maar probeerden aandacht te trekken door te janken, te kwispelen met hun staart en te likken zoals honden doen. Door heel consequent jarenlang te fokken op tamheid werden deze zilvervossen huisdier. De selectie op tamheid had ook als effect dat bij de jongen de ogen eerder open gingen, ze eerder op geluiden reageerden en ze eerder hun omgeving gingen verkennen. Ook vertoonden ze pas veel later angstreacties die normaal bij de zilvervos vanaf dag 45 te zien zijn en was de periode waarin ze sociaal gedrag konden ontwikkelen veel langer. Dit Russische experiment is in drie opzichten een heel goed voorbeeld wat met consequente kunstmatige selectie bereikt kan worden: 1) Selectie op gedrag is heel goed mogelijk en heeft grote effecten, 2) Wanneer fokkerij consequent bedreven wordt, is het een heel effectief middel om dieren in een gewenste richting te veranderen en 3) Selectie op één kenmerk (bijvoorbeeld gedrag) kan ook gewenste en ongewenste effecten op andere kenmerken hebben en dat bleek uit het volgende:

Met het veranderde gedrag veranderde soms ook het uiterlijk van de vossen. De oorspronkelijke zilvervos was zwart aan de oren, poten en staart. Een deel van de tamme vossen had echter vlekken gekregen. En waar de zilvervos staande oren en een rechte staart had, had een deel van de vossen hangende oren en een krul in de staart. Daarnaast gingen sommige vossen blaffen (dat doen normaal alleen jonge vossen), kregen sommige vossen meer dan één reproductiecyclus per jaar, en werden de vossen lichter gebouwd. Allemaal als gevolg van selectie op gedrag!

Bron: Trut, L.N.(2001). Experimental studies on early canid domestication. In Genetics of the Dog Edts: Ruvinski, A. and J. Simpson. CAB, International, Wallingford (UK) and New York (USA).

Het ontstaan van rassen

Recent moleculair genetisch onderzoek, waarbij 48000 stukjes (SNP's; Single Nucleotide Polymorphisms) van het hele genoom van de hond zijn getypeerd, geeft aan dat de grijze wolf uit het Midden-Oosten de gezamenlijke stamouder is van alle honden rassen. Dit onderzoek bevestigt ook dat de domesticatie van de wolf onafhankelijk van elkaar op verschillende plaatsen heeft plaatsgevonden.

Uit dit moleculair genetisch onderzoek blijkt ook dat de rassen zijn ontstaan uit een klein aantal streng geselecteerde reuen en teven met de gewenste kenmerken. Hierdoor bevat elk ras slechts een deel van de totale genetische variatie die in de diersoort hond aanwezig is. Die totale variatie in de diersoort wordt gevormd door de variatie van alle rassen gezamenlijk. Dit recente genetische onderzoek geeft ook aan dat de variatie in lichaamsgewicht, in lichaamsvorm (bijvoorbeeld hangende of staande oren) en in de structuur en kleur van de vacht op een beperkt aantal genen berust waarop streng geselecteerd is bij de vorming van de rassen.

Rashonden zijn door mensen gemaakt; in Afrika maakte de dorpshond zichzelf

Amerikaanse onderzoekers hebben in Egypte, Oeganda en Namibië van meer dan driehonderd dorpshonden DNA verzameld. Dit zijn halfwilde honden die tot geen enkel ras behoren en in en rond de dorpen hun eten zoeken. Ze zijn niet door mensen gefokt en maar half gedomesticeerd. Het DNA-onderzoek van deze honden liet zien dat ze net zo divers waren in erfelijke aanleg dan de Oost-Aziatische honden en dat hun genetisch patroon wees op een relatie met de wolf uit het Midden-Oosten. Dit onderzoek van de dorpshonden bevestigt eerder onderzoek dat aangaf de wolf in het Midden-Oosten voor het eerst is gedomesticeerd.

Bron: Boyko, A.R. et al. (2009). Complex population structure in African village dogs and its implications for inferring dog domestication history. PNAS, vol. 106, no. 33, 13903–13908.

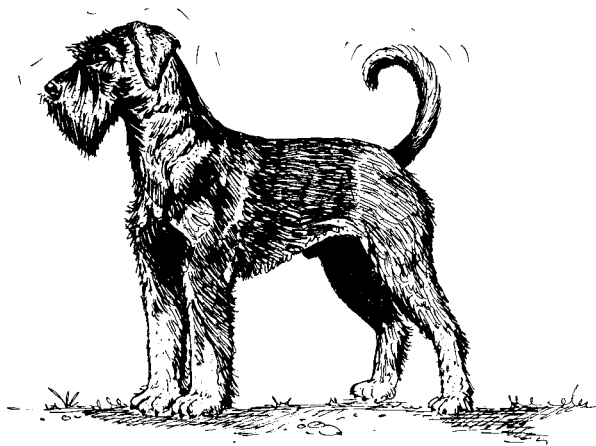
De verschillen tussen de rassen zijn ook ontstaan door isolatie van een groep honden die zich aangepast hebben aan de lokale omstandigheden (adaptatie) en door selectie van de fokkers in deze groep. De effecten van isolatie zijn terug te voeren op het feit dat de afstand tussen de honden of hun eigenaren bepaalt of reuen en teven met elkaar paren. Dit blijft veelal beperkt tot een regio of een land en beperkt de omvang van de fokpopulatie, van de groep honden die inderdaad samen de volgende generatie voortbrengen. Bij een kleinere omvang neemt de rol van het toeval toe: de honden die de fokpopulatie vormen, wijken af van het gemiddelde van de populatie waar ze uit voortkomen en daarbij kunnen ook nog eens individuele honden, met name reuen, gemakkelijk hun stempel zetten in een kleine populatie als ze veel ingezet worden. In een kleine populatie kunnen

door toeval bij de voortplanting ook gemakkelijk eigenschappen verloren gaan die maar bij een paar dieren voorkomen.

De aanpassing aan lokale omstandigheden (adaptatie) is als volgt te illustreren: wanneer een geïsoleerde populatie honden in een uitzonderlijk koud klimaat wordt gehouden, zullen de honden met een dikke vacht langer leven en meer pups krijgen dan honden met een dunne vacht. Zo ontstaat er door deze natuurlijke selectie een ras met een opvallende dikke vacht. Ook verschillen in ziekte weerstand tussen rassen zijn op deze manier ontstaan.

Selectie door fokkers heeft ertoe geleid dat er bijvoorbeeld rassen zijn ontstaan die uitstekend te gebruiken zijn om schapen te hoeden en te beschermen. Wanneer een teef dit werk goed deed, zocht de herder een reu die deze taak ook goed uitvoerde en zo werd deze eigenschap op de pups overgedragen en bij consequent beleid verankerd in een ras. Maar het duidelijkst zijn de gevolgen van kunstmatige selectie door de mens te zien in het uiterlijk van de hond: vorm en grootte en in de kleur en de kwaliteit van de vacht.

De Schnauzers: voorbeeld van het ontwikkelen van rassen uit een bestaand ras



De drie Schnauzerrassen vinden hun oorsprong in Duitsland: de Dwerg Schnauzer, de Middenslag Schnauzer en de Riesen Schnauzer. Moleculair genetisch onderzoek bevestigt dat deze drie rassen uit één ras zijn ontstaan. De drie rassen zijn uit verschillende lijnen binnen het oorspronkelijke ras gevormd door steeds dieren met elkaar te paren die op elkaar leken. Grote Schnauzerreuen werden consequent met grote Schnauzerteven gepaard en zo ontstond de Riesen Schnauzer (Riesen betekent reuze).

Kleine Schnauzers werden consequent met kleine Schnauzers gepaard en zo ontstond de Dwerg Schnauzer. Met deze paringsmethoden zijn drie verschillende rassen ontstaan die verschillen in lichaamsgrootte en in gedrag. Uit het onderzoek blijkt dat binnen de drie rassen tegenwoordig consequent honden met een verschillende vachtkleur met elkaar gepaard worden, zodat er binnen het ras uiteindelijk “kleurvaste” lijnen zullen ontstaan.

Bron: Streiberger, K. et al. (2011). Rapid genetic diversification within dog breeds as evidenced by a case study on Schnauzers. Animal Genetics: doi:10.1111/j.1365-2052.2011.02300.x.

Indeling in rassen

Wat is een hondenras? Over die definitie is veel gediscussieerd en geschreven. Desmond Morris heeft meer dan 1000 hondenrassen beschreven. Hij geeft de volgende algemeen geaccepteerde definitie: een ras is een bepaald type hond dat op één of meerdere kenmerken verschilt van alle andere typen, een eigen geschiedenis en eigen naam heeft en al over een aantal generaties gefokt is zonder inbreng van buiten af. Hij onderscheidt ook verschillende rasgroepen:

- **Verwilderde honden.** Ze worden op verschillende plaatsen op de wereld aangetroffen. Het zijn veelal door de eigenaren verlaten honden, die onderling paren en zo een nieuw ras vormen.
- **Geïsoleerde rassen in geïsoleerde gemeenschappen van mensen.** Het is een lokaal type van een raszuiver gefokte hond die niet vermengd is met andere rassen.
- **Beschermde rassen:** een inheems ras dat niet gekruist is met andere rassen.
- **Gespecialiseerde rassen:** dit zijn honden die gefokt zijn voor een speciale functie en die zich goed aangepast hebben aan de omstandigheden. Ze zijn het product van natuurlijke of kunstmatige selectie.
- **Verfijnde rassen:** dit zijn gespecialiseerde rassen die nu gehouden worden als gezelschapsdier. Ze zijn in de afgelopen 100 jaar gefokt op een rustig gedrag, op een uniform uiterlijk en zijn vaak extreem geselecteerd op een kenmerk.
- **Nieuw gevormde rassen** die het resultaat zijn van al of niet geplande kruisingsexperimenten die gevolgd werden door selectie en inteelt. Heel veel rassen zijn op deze manier ontstaan.

Indeling van rassen volgens de FCI

De ruim 330 internationaal erkende hondenrassen zijn ingedeeld in tien rasgroepen. De hondenrassen in deze rasgroepen hebben vaak een gezamenlijk kenmerk in uiterlijk, in karakter of in het werk of gebruik dat de rassen vroeger en soms ook nu nog uitvoeren.

De hondenrassen zijn in de volgende groepen verdeeld

FCI Groep 1		FCI Groep 2		FCI Groep 3	
	Herdershonden en Veedrijvers behalve Zwitserse Sennenhonden		Pinschers, Schnauzers, Molossers en Zwitserse Sennenhonden		Terriërs
FCI Groep 4		FCI Groep 5		FCI Groep 6	
	Dashonden		Spitsen en oertypes		Lopende honden – zweethonden en verwante rassen
FCI Groep 7		FCI Groep 8		FCI Groep 9	
	Staande honden		Retrievers, Spaniels en Waterhonden		Gezelschapshonden
FCI Groep 10					
	Windhonden				

Bron: Website Raad van Beheer.

De kernpunten uit hoofdstuk 4

- De hond is op verschillende plaatsen in de wereld gedomesticeerd vanuit de grijze wolf. Vervolgens heeft de mens de honden geselecteerd op uiterlijk en op prestaties. Er is zo een brede variatie aan hondenrassen ontstaan.
- Een ras is een populatie, een groep van verwante honden, die in uiterlijke kenmerken veel op elkaar lijken en deze kenmerken ook doorgeven aan hun nakomelingen.
- In het domesticatieproces is het gedrag van de hond sterk veranderd en dit heeft ertoe geleid dat er een huisdier geselecteerd is dat gemiddeld weinig agressie vertoont en weinig angst kent voor de mens. De selectie op gedragskenmerken heeft ook tot veranderingen in het uiterlijk geleid.
- De verschillende rassen zijn ontstaan door natuurlijke selectie en door kunstmatige selectie. De natuurlijke selectie wordt bewerkstelligd door adaptatie aan de lokale omstandigheden. Honden die goed passen bij de lokale omstandigheden, leven langer en krijgen meer nakomelingen dan de honden die niet goed passen in de lokale omstandigheden. De kunstmatige selectie door de fokkers leidde ertoe dat het ras beter ging voldoen aan de eisen voor het gebruik en beter aan de uiterlijke kenmerken van de rasstandaard.



5

Het opzetten van een fokprogramma

Wat is een fokprogramma?

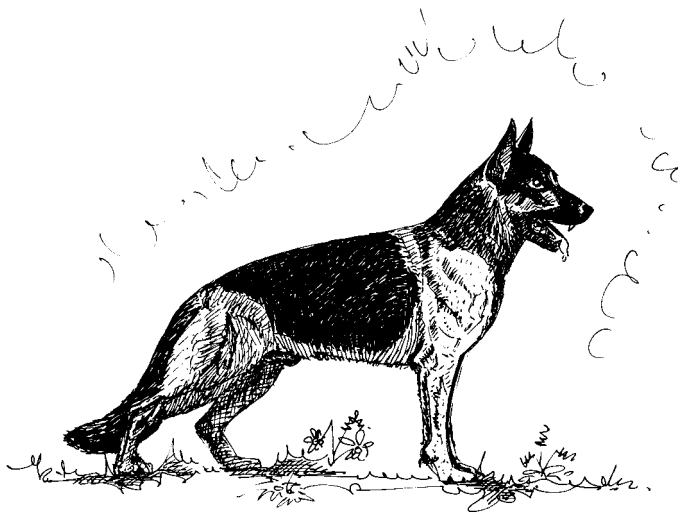
Naast het fokdoel bestaat een fokprogramma uit een identificatie- en registratiesysteem voor de dieren, een testprogramma waarin de eigenschappen van de dieren worden gemeten en vastgelegd in een database en uit een paringsschema waarin de ouderdieren worden gecombineerd. In een fokprogramma is het nauwkeurig vastleggen van de afstamming van groot belang. Verder moeten gegevens van dieren worden bijgehouden om te kunnen beslissen welke dieren als ouder ingezet zullen worden: de zogenaamde selectiecriteria. Als het fokdoel grotere (of juist kleinere) honden is, wordt bijvoorbeeld het gewicht of de schofthoogte gemeten. Het nauwkeurig meten van de eigenschappen van de dieren is nodig om de gemeten eigenschappen ook goed te kunnen gebruiken als selectiecriteria gericht op het fokdoel. Het is ook van groot belang om als rasvereniging aan te geven hoeveel reuen en teven er geselecteerd worden voor de fokkerij en evenredige inzet van reuen te bevorderen om te voorkomen dat de verwantschap in het ras te sterk gaat toenemen en inteeltproblemen gaat opleveren. Een rasvereniging kan ook overwegen paringsadviezen voor teven te geven om sterke inteelt te voorkomen.

Aandachtspunten fokdoel

Een fokprogramma is gericht op een fokdoel. Het fokdoel beschrijft hoe de ideale hond er voor de fokker(s) uitziet, en waaraan deze moet voldoen. Dit zal niet alleen over het uiterlijk gaan, maar ook over zaken als gedrag en gezondheid (= gehele fenotype). Met het fokdoel staat of valt het fokprogramma. Een te nauw fokdoel kan voor veel problemen zorgen. Als in het fokdoel bijvoorbeeld alleen is opgenomen dat honden groot en zwaar moeten zijn, zonder aandacht voor gewrichten en beenwerk die het gewicht ook

kunnen dragen, zullen aandoeningen aan het skelet het gevolg kunnen zijn. Door een te nauw fokdoel zijn in verschillende rassen welzijnsproblemen ontstaan. Fokkerij werkt, indien gericht op een verantwoord fokdoel, gezondheid- en welzijnsbevorderend.

Selectie op schofthoogte en lichaamsgewicht in de Duitse Herdershond



In Duitsland wordt routinematig de schofthoogte en het lichaamsgewicht vastgelegd bij de keuring van reuen en teven voor de fokkerij. Het selecteren op deze kenmerken heeft ertoe geleid dat de schofthoogte en het lichaamsgewicht de bovengrens van de rasstandaard hebben bereikt en de gevoeligheid voor heupdysplasie hebben vergroot. Uit een analyse van 14416 reuen en 21612 teven uit 26155 verschillende nesten bleek de erfelijkheidsgraad voor deze kenmerken tussen de 0,19 en 0,34 te liggen. De honden met een fokwaarde groter dan 120 (20% hogere schofthoogte dan gemiddeld) werden voor de fokkerij uitgesloten. Alle honden met een fokwaarde kleiner dan 120 mochten wel meedoen in de fokkerij. Het resultaat was een kleine afname in schofthoogte bij een gelijkblijvend lichaamsgewicht. Er was helaas weinig effect op het voorkomen van heupdysplasie.

Bron: Stock, K.F., M. Dammann and O. Distl. (2012) Selection for conformation and conformational homogeneity of litters in the German shepherd dog. J. ANIM. Sci. 90: 1088–1096.

Uitvoering fokprogramma

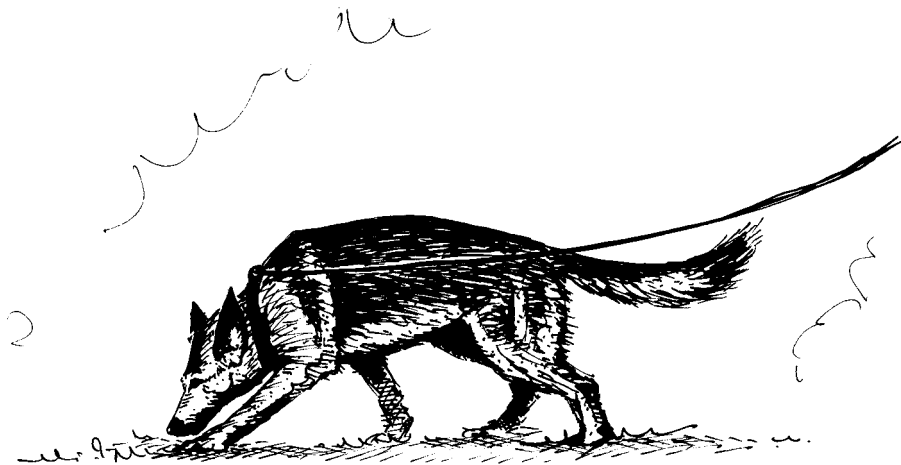
Om een fokprogramma te kunnen uitvoeren is de nodige kennis vereist over hoeveel van de variatie in de selectiecriteria en fokdoelkenmerken erfelijk is. Anders gezegd, welk deel van de totale variatie wordt bepaald door de erfelijke variatie waarop je kunt selecteren: hoe hoog is de erfelijkheidsgraad? Dit bepaalt bijvoorbeeld of grotere ouders ook daadwerkelijk grotere pups krijgen. Ook is het goed om te weten wat er met andere kenmerken gebeurt wanneer je selecteert op één kenmerk. Bijvoorbeeld: wat gebeurt er met het geboortegewicht van de pups wanneer je gaat selecteren op schofthoogte bij de ouderdieren en wat met het voorkomen van heupdysplasie? Met deze kennis kun je vooraf bepalen of het gebruik van een selectie criterium inderdaad zal leiden tot het bereiken van het fokdoel en of er geen ongewenste neveneffecten optreden. Soms is een fokdoelkenmerk zelf niet te meten, maar een kenmerk dat daar mee te maken heeft wel. Stel je wilt de melkproductie van de teven verhogen, om de pups sneller te laten groeien in de eerste levensweken. Dan zou je kunnen selecteren op de gewichtstoename van het nest in de eerste levensweken, omdat dat een goede indicatie geeft van de melkproductie van de teef.

Tenslotte is het in een fokprogramma van groot belang om genoeg reuen en teven (bijvoorbeeld minimaal 50 reuen en 50 teven) in te zetten per generatie en het paren van ouderdieren die sterk verwant zijn te voorkomen. Zo wordt de genetische variatie in het ras behouden en wordt een te hoge inteelt voorkomen.

Verschillende fokdoelen

Honden worden om verschillende redenen gehouden: als gezelschap, voor de show en de competitie, voor bewakingsdoeleinden, als speurhond, als hulp voor gehandicapte mensen, etc. Dat betekent ook dat ze voor deze verschillende doeleinden in fokprogramma's met een verschillend fokdoel worden gefokt. Veel kenmerken van het dier bepalen uiteindelijk of de eigenaar van de hond tevreden is met het dier. In het ideale geval hebben fokkers en rasverenigingen hun inspanningen gericht op het doel waar de nieuwe generatie honden voor gebruikt gaat worden en op de wensen van de toekomstige eigenaren. Ze selecteren op een aantal criteria die samen het fokdoel vormen. Een fokdoel kan alleen maar gerealiseerd worden als het consequent gedurende een aantal generaties gevolgd wordt. Wisselende fokdoelen zullen een fokker geen succes bezorgen en ook het ras zal zich niet in de gewenste richting ontwikkelen.

De Duitse Herdershond en de Labrador Retriever: kunstmatige selectie leidde tot verschillen in gedrag en in verschillen in geschiktheid als werkhond



In Zweden heeft men gedragstesten ontwikkeld op het Zweedse Hondentraining Centrum om honden te kunnen testen voor verschillende taken en te kunnen selecteren voor de fokkerij. De honden worden getraind en bij geschiktheid later gebruikt als politiehond, blindengeleidehond, waakhond of als speurhond (voor narcotica). De testuitslagen worden gebruikt om de honden te selecteren voor de fokkerij. De testgegevens van 1310 Duitse Herdershonden en van 797 Labrador Retrievers zijn samen geanalyseerd. Labrador Retrievers zijn in het verleden gebruikt als jachthond en geselecteerd om nauw te kunnen samenwerken met een jager o.a. door goed tegen het afvuren van een geweer te kunnen. De Duitse Herdershond is in het verleden gebruikt en geselecteerd voor het hoeden van vee en om huizen en boerderijen te bewaken. Het oorspronkelijke gebruik van het ras wordt nu teruggevonden in de resultaten van de gedragstest: de Duitse herder reageert agressiever en verdedigt beter dan de Labrador Retriever die op zijn beurt minder nerveus is, minder op gewerschoten reageert en beter samenwerkt met de begeleider dan de Duitse Herder. De Labrador Retriever is door dit gedrag beter geschikt als geleidehond en de Duitse Herder is beter geschikt als politiehond en waakhond. De effecten van kunstmatige selectie in het verleden zijn nu dus duidelijk meetbaar in goed omschreven gedragstesten. Deze testen vormen een goede basis voor verdere selectie.

Bron: Helmink, S.K., R.D. Shanks and E.A. Leighton (2003). Investigation of breeding strategies to increase the probability that German Shepherd dog and Labrador retriever dog guides would attain optimum size. J. ANIM. SCI. 81:2950–2958.

Selectiecriteria

In het fokdoel worden kenmerken als selectiecriteria in opgenomen die: 1) een wezenlijke bijdrage leveren aan het gedrag en aan de gezondheid en levensduur van het dier, 2) verband houden met het gebruiksdoel en het fokdoel van de hond/ het ras, 3) betrouwbaar gemeten of beoordeeld (geclassificeerd) kunnen worden en 4) in voldoende mate erfelijke verschillen vertonen.

Selectie van potentiële fokdieren kan via verschillende methoden plaatsvinden: op basis van prestaties van de hond zelf, de ouders van de hond, de broers en zussen van het dier, de nakomelingen van de hond of op combinaties van deze familie-informatie. De keuze van de selectiemethode wordt mede bepaald door de aard van het selectiekenmerk. Veel selectiecriteria kun je aan het dier zelf meten. Door een dier herhaaldelijk op vaste momenten te wegen, kun je de groei per dag vaststellen en daar ook op selecteren. Maar wanneer je wilt selecteren op de moedereigenschappen van een teef of op de nestgrootte, wordt het lastig om de reuen hier op te selecteren. Hun geschiktheid voor dit type geslachtsgebonden kenmerken kun je pas meten wanneer ze dochters gekregen hebben die zelf al weer nesten hebben gekregen of je selecteert ze op basis van de prestatie van hun moeder (en grootmoeders). Het verdient aanbeveling het aantal selectiecriteria niet te groot te maken en in een fokprogramma alleen die criteria op te nemen die er echt toe doen. Anders is de erfelijke vooruitgang per kenmerk gering.

Veel van wat hierboven beschreven is, gebeurt in de praktijk op gevoel, zonder zaken precies te omschrijven, te meten en vast te leggen. De fokker heeft in zijn hoofd een idee van wat hij als de ideale hond ziet (fokdoel) en zoekt hierbij ouderdieren die volgens hem of haar daarbij passen, vaak kijkend naar het totale plaatje zonder afzonderlijke kenmerken te meten. Ook met deze minder systematische aanpak zijn, zeker door ervaren fokkers, resultaten te behalen. Voor wat ingewikkeldere kenmerken zoals gevoeligheid voor heupdysplasie volstaat deze aanpak echter niet. Bovendien leert ervaring bij andere diersoorten dat zodra de fokkerij op een systematische manier wordt aangepakt, de selectiekenmerken met sprongen vooruit gaan en veel meer dan tot dan toe voor mogelijk was gehouden.

Centrale registratie en publicatie van heupdysplasiescores bruikbaar in fokkerij

In het Verenigd Koninkrijk heeft de Kennel Club (KC) een jarenlange samenwerking opgebouwd met de British Veterinary Association (BVA) in het screeningsprogramma voor heupdysplasie. Onderdeel van het screeningsprogramma is dat de BVA ervoor zorgt dat de testuitslag van een hond voor de mate van heupdysplasie (gemeten op een schaal van 1–53) direct doorgegeven wordt aan de KC. Deze publiceert de nieuwe testuitslagen éénmaal per drie maanden in hun nieuwsblad en direct op de website. Bij elke nieuwe registratieaanvraag van een hond of van zijn of haar afstammelingen wordt de testuitslag afgedrukt. De fokkers kunnen zo over up-to-date informatie beschikken en de rasvereniging kan nagaan of in het ras de frequentie van heupdysplasie afneemt. Er zijn vanaf 1960 meer dan 60.000 Labrador Retrievers onderzocht op heupdysplasie. Fokkers krijgen het advies te fokken met honden die een lagere score dan gemiddeld hebben. In de periode 2000–2006 was meer dan 50% van het aantal nesten afkomstig van een reu en een teef die beide getest waren en daarvan had 90% een lagere score dan gemiddeld voor heupdysplasie. Het vijfjarig gemiddelde voor de score bedroeg in 1996 16,5 en in 2009 12,2. Een uniforme en volledige registratie, een snelle publicatie en een daadwerkelijke selectie op de scores van individuele honden zijn effectief om deze afwijking te bestrijden.

Bron: Sampson, J. (2011). How the Kennel Club is tackling inherited disorders in the United Kingdom. The Veterinary Journal 189: 136–140.

Selectie beïnvloedt de genetische variatie in een ras

Het is belangrijk dat een fokdoel niet inhoudt dat elke hond er precies hetzelfde uitziet en er geen (genetische) variatie meer is. Als dat het streven zou zijn, dan is er op een gegeven moment geen verbetering meer mogelijk omdat alle variatie verdwenen is. In dat geval kunnen er ook geen kampioenschappen meer worden gehouden omdat alle honden er hetzelfde uitzien. Bovendien kan, als de mode verandert, het ras dan niet meer mee veranderen. Een te strenge selectie is sterk af te raden. Een strenge selectie op één enkel exterieur kenmerk kan ertoe leiden dat de hond een sterk afwijkende lichaamsbouw krijgt of dat een lichaamsfunctie niet meer op de natuurlijke manier uitgevoerd kan worden. Het kan er ook toe leiden dat er teveel ouderdieren afgekeurd worden voor de fokkerij en er een klein aantal overblijft waardoor de verwantschap in het ras sterk gaat toenemen. Een fokdoel moet dus niet te nauw worden omschreven, en er zal altijd ruimte moeten blijven voor variatie. Zonder variatie zit een ras op een doodlopende weg.

Identificatie

In de fokkerij is het van groot belang dat de identiteit van de hond te allen tijde goed vaststaat. Een goede chip is daarbij onmisbaar. Bij het chippen moet nauwkeurig gewerkt en geregistreerd worden. Bij de aankoop is identificatie belangrijk omdat de nieuwe eigenaar van een pup aan de hand van het unieke registratienummer van de pup en de stamboom heel veel kan afleiden over de waarde van de hond. Voorwaarde is wel dat er in het verleden geen fouten met de identificatie en de registratie van de afstamming zijn gemaakt. Uit de stamboom kan de waarde van de hond afgeleid worden. Wanneer de kenmerken en de prestaties van de voorouders bekend zijn, kan de waarde van de hond geschat worden omdat de kenmerken en prestaties van de voorouders voor een deel erfelijk zijn. Ook is vast te stellen in hoeverre de hond is ingeteeld. Bij twijfel aan de juiste afstamming van een pup kan DNA-onderzoek van de pup, de vader en de moeder uitsluitsel geven. De identificatie is ook van groot belang wanneer de prestaties van de hond worden vastgelegd en gebruikt gaan worden als selectiecriteria. Uiteraard dient de identiteit van de reu en de teef bij een dekking gecontroleerd te worden en hun registratienummers vastgelegd te worden op het dekformulier.

De rasstandaard en het fokdoel

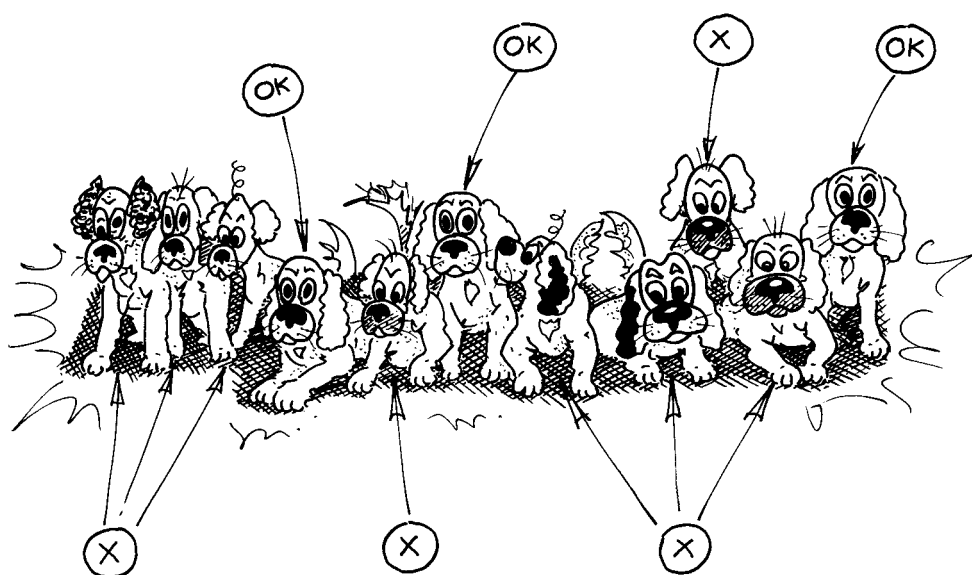
Voor alle hondenrassen is omschreven hoe een hond van dat ras eruit moet zien: de rasstandaard. Het gaat dan om de vorm en de grootte van de hond, de kleur en de samenstelling van de vacht, het gedrag en het karakter. Op shows, in keuringen en met gedragstesten en andere proeven wordt elk dier vergeleken met deze rasstandaard en de hond met de meeste overeenkomst wint de show of krijgt de meeste punten. De criteria in de rasstandaard worden gebruikt als selectiecriteria door individuele



fokkers en door de foktechnische adviescommissies. Het hanteren van deze selectiecriteria dient weloverwogen te gebeuren, want er moet bedacht worden dat ook veel uiterlijke kenmerken een functie hebben en veranderingen in uiterlijke kenmerken het functioneren van het dier kunnen veranderen. Selecteren op de vorm van de kaak kan het eetgedrag van de hond positief of negatief beïnvloeden. Het fokken op lichaamsgewicht heeft gevolgen voor de belasting van het beenwerk van een hond. Het fokken op kenmerken van huid en haar kan de warmtehuishouding van een hond beïnvloeden. Ervaring bij andere diersoorten waar geselecteerd wordt, maar ook bij sommige honderrassen, leert dat een sterke eenzijdige selectie op één kenmerk vaak gepaard gaat met negatieve gevolgen voor kenmerken die het welzijn en de gezondheid van het dier bepalen. Het opstellen van een rasstandaard en het werken daarmee vraagt inzicht in het functioneren van honden: wat bepaalt hun functioneren, hun welzijn en hun gezondheid?

De structuur van de populatie

In een honderras vervullen individuele honden een verschillende rol in de fokkerij. Verreweg de meeste reuen en teven in een groot ras zullen, al of niet gecastreerd, niet aan de fokkerij deelnemen. De eigenaar van de hond wil er niet mee fokken of de foktechnische commissies vinden de hond niet goed genoeg om ouder van pups te worden. Een reu kan in zijn leven een groot aantal teven dekken, vooropgesteld dat dat toegestaan is in het ras. Een teef werpt maar een beperkt aantal nesten in haar leven. Een reu kan dus veel meer pups op de wereld zetten dan een teef. De doelstelling om per generatie minimaal 50 reuen in te zetten wordt niet altijd breed ondersteund door de fokkers. Dit bemoeilijkt het realiseren van deze doelstelling door foktechnische



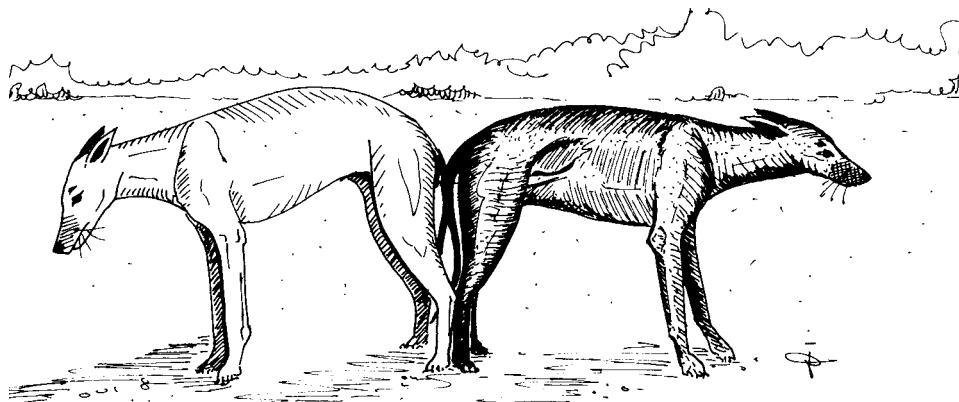
commissies en het leidt ertoe dat de reuen veel sterker geselecteerd worden dan de teven. Dan ontstaat het risico dat in de volgende generatie de pups maar van een beperkt aantal reuen afstammen en dat de verwantschap snel gaat toenemen in de populatie. Een vuistregel is om minimaal 50 reuen per generatie in te zetten en het gebruik van de reuen evenredig te spreiden over zoveel mogelijk teven. Bij de keuze van de reuen en de teven probeer je zoveel als mogelijk is, in de goedgekeurde reuen en teven elke vader te laten vertegenwoordigen door één zoon en een beperkt aantal dochters. De selectie van de reuen wordt dus binnen families (binnen de groep zonen van een reu) uitgevoerd. De moederdieren worden bij herhaaldelijk inzetten in de fokkerij steeds met verschillende reuen gepaard. Zo blijft er een brede genetische variatie in de populatie.

Fokrichtingen en foklijnen

Binnen een ras kunnen verschillende varianten voorkomen. De varianten bestaan meestal uit varianten in kleur en aftekening of in de structuur en lengte van de vacht. Ze worden ook wel rastypes, fokrichtingen of foklijnen genoemd. De verschillende varianten worden meestal al over een lange reeks van generaties min of meer gescheiden gehouden en vormen zo een (sub)populatie binnen het ras. Dat betekent dat ze ook door selectie, drift en inteelt in allel- en genotypenfrequenties van elkaar zijn gaan verschillen. Wanneer deze varianten geen problemen kennen met erfelijke aandoeningen en inteeltdepressie kunnen ze naast elkaar blijven bestaan. Wanneer dergelijke problemen er wel zijn, kan het nuttig zijn de varianten weer met elkaar te kruisen of in beperkte mate fokdieren tussen de subpopulaties uit te wisselen.

Bij lijnenteelt worden bewust aparte inteeltlijnen opgezet om bepaalde eigenschappen vast te leggen. Dit is echter een riskante strategie. Veel lijnen gaan ten onder aan inteelt door de erfelijke aandoeningen die (meestal onverwacht) de kop opsteken. Bij fruitvliegjes, waarbij met gemak duizenden inteeltlijnen naast elkaar kunnen worden opgezet, laat onderzoek zien dat slechts een klein percentage lijnen overblijft, en dat de dieren in die lijnen niet erg gezond zijn. Pas bij kruisen verdwijnen deze inteeltproblemen. In de kippen- en varkensfokkerij wordt ook met lijnen gewerkt. Hier bestaan deze lijnen echter uit grote aantallen fokdieren (vaak veel meer fokdieren dan in een heel hondenras) en wordt getracht de inteelt binnen de lijnen te beperken. Voor kleine populaties van bedreigde dieren in dierentuinen is onderzocht of het een verstandige strategie is om door inteeltlijnen alle erfelijke aandoeningen zichtbaar te maken en vervolgens weg te fokken. De conclusie is echter dat het risico te groot is dat alle inteeltlijnen verdwijnen en de soort in de dierentuinen uitsterft.

De kernpunten uit hoofdstuk 5



- Een fokprogramma bestaat uit een goed omschreven fokdoel dat consequent gevolgd wordt, uit een identificatie- en registratiesysteem voor de honden, een testprogramma waarin de eigenschappen van de honden worden vastgelegd en een paringschema waarin de ouderdieren worden gecombineerd. In een fokprogramma is het nauwkeurig vastleggen van de afstamming van de individuele honden van groot belang.
- Om een fokprogramma te kunnen uitvoeren is het nodig te weten hoeveel van de variatie in de selectiecriteria en fokdoelkenmerken erfelijk is. En het is belangrijk om te weten wat er met andere kenmerken gebeurt wanneer je selecteert op één kenmerk. Veranderen de andere kenmerken ook? Dit is nodig om vooraf te kunnen bepalen of het gebruik van een selectie criterium inderdaad zal leiden tot het bereiken van het fokdoel en of er geen ongewenste neveneffecten optreden. In een fokprogramma is het van groot belang genoeg reuen en teven in te zetten per generatie en het paren van ouderdieren die sterk verwant zijn te voorkomen.
- Om een realistisch fokdoel te formuleren worden daar kenmerken als selectiecriteria in opgenomen die: 1) een wezenlijke bijdrage leveren aan het gedrag en aan de gezondheid en levensduur van het dier, 2) verband houden met het gebruiksdoel en het fokdoel van de hond/het ras, 3) betrouwbaar gemeten of beoordeeld (geclassificeerd) kunnen worden en 4) in voldoende mate erfelijke verschillen vertonen.
- Selectie van potentiële fokdieren kan via verschillende methoden plaatsvinden: op basis van prestaties van de hond zelf, de ouders van de hond, de broers en zussen van het dier, de nakomelingen van de hond of op combinaties van deze familie-informatie.

- Een strenge selectie op één enkel exterieur kenmerk kan ertoe leiden dat de hond een sterk afwijkende lichaamsbouw krijgt of dat een lichaamsfunctie niet meer op de natuurlijke manier uitgevoerd kan worden. Het kan streng selecteren kan ook tot gevolg hebben dat er te veel ouderdieren afgekeurd worden voor de fokkerij en er een klein aantal overblijft, waardoor de verwantschap in het ras sterk gaat toenemen.
- In de fokkerij is het van groot belang dat de identiteit van de hond te allen tijde goed vaststaat. Een goede chip is daarbij onmisbaar.
- Een sterke eenzijdige selectie op één kenmerk gaat vaak gepaard met negatieve gevolgen voor kenmerken die het welzijn en de gezondheid van de hond bepalen. Het opstellen van een rasstandaard en het werken daarmee vraagt inzicht in het functioneren van honden: wat bepaalt hun functioneren, hun welzijn en hun gezondheid?
- Inteeltlijnen hebben een grote kans dat ze uitsterven door inteeltdepressie en het frequent voorkomen van lijders aan erfelijke aandoeningen.



6

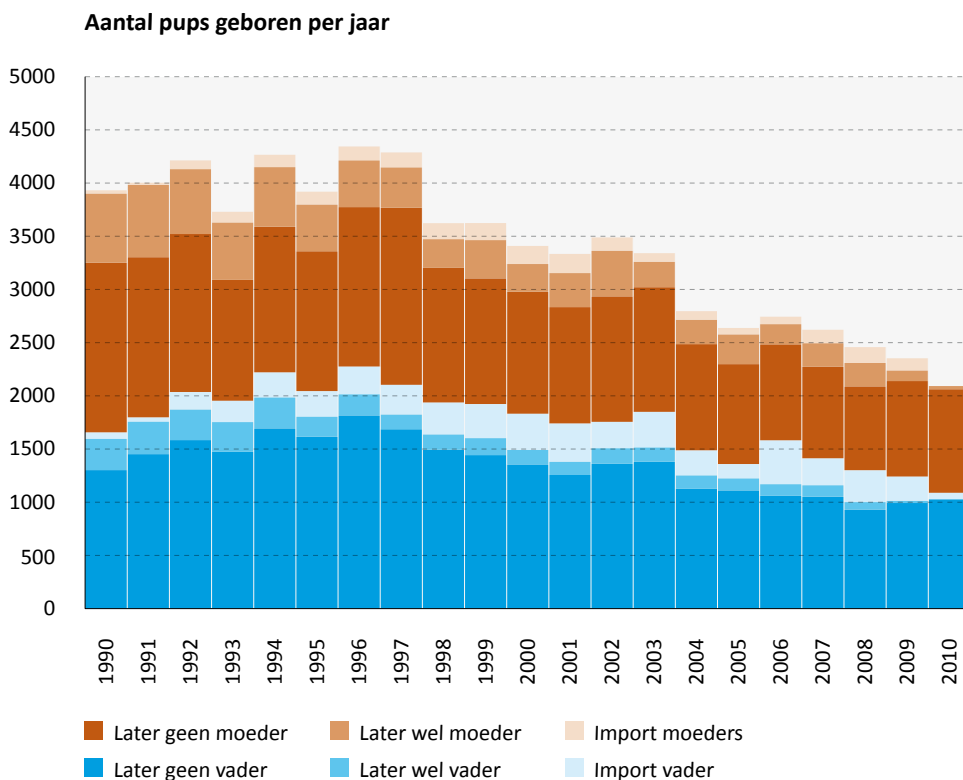
Het monitoren van populaties

Kenmerken voor beheer

In dit hoofdstuk worden de verschillende kenmerken besproken die gebruikt kunnen worden bij het beheer van een ras. Onder beheer valt het regelmatig vaststellen hoe het in het ras gesteld is met de verwantschap en de inteelt en welke beslissingen fokkers hebben genomen en waar dit toe heeft geleid (het monitoren). Het gaat hierbij om kenmerken als de populatiegrootte, de populatie van fokdieren (de effectieve populatiegrootte), de risico's van inteelt, de verhouding tussen het aantal fokreuen en teven, het generatie-interval, de mate van verwantschap en inteelt.

Populatiegrootte

Een populatie is een groep dieren die alleen onderling paren en dat niet doen met dieren van andere populaties. De dieren van een populatie lijken gemiddeld gesproken meer op elkaar dan op de dieren van andere populaties. Een ras voldoet aan deze definitie en ook een fokrichting of een foklijn als subras voldoet vaak ook aan deze definitie. Het aantal dieren in een populatie kan sterk verschillen. Het ene hondenras is op dit moment veel populairder dan het andere. Wanneer je terugkijkt in de geschiedenis van een ras zie je vaak grote fluctuaties in het aantal dieren per jaar. Een grote populatie is meer levensvatbaar dan een kleine, omdat het toeval een minder grote rol speelt en random drift en inteelt minder kans krijgen. Wordt alleen gekeken naar het totale aantal pups dat elk jaar geboren wordt, dan is dat vooral van belang om de variatie in het aantal gedekte teven en het aantal geboren pups (dat van jaar tot jaar soms sterk kan verschillen) goed op te vangen. Dit bevordert de stabiliteit in de fokkerij van het ras. Als bijvoorbeeld een aantal belangrijke fokkers er tegelijkertijd mee ophoudt, dan is dit voor een klein ras een groter risico dan voor een groot ras. Voor de genetische risico's is echter alleen het aantal fokdieren van belang. Bij het monitoren van een populatie is het dus ook van belang om bij te houden hoeveel pups er elk jaar geboren zijn, die later vader of moeder zijn geworden. In figuur 6.1 is een voorbeeld van het verloop van de populatiegrootte van een ras in de tijd weergegeven.



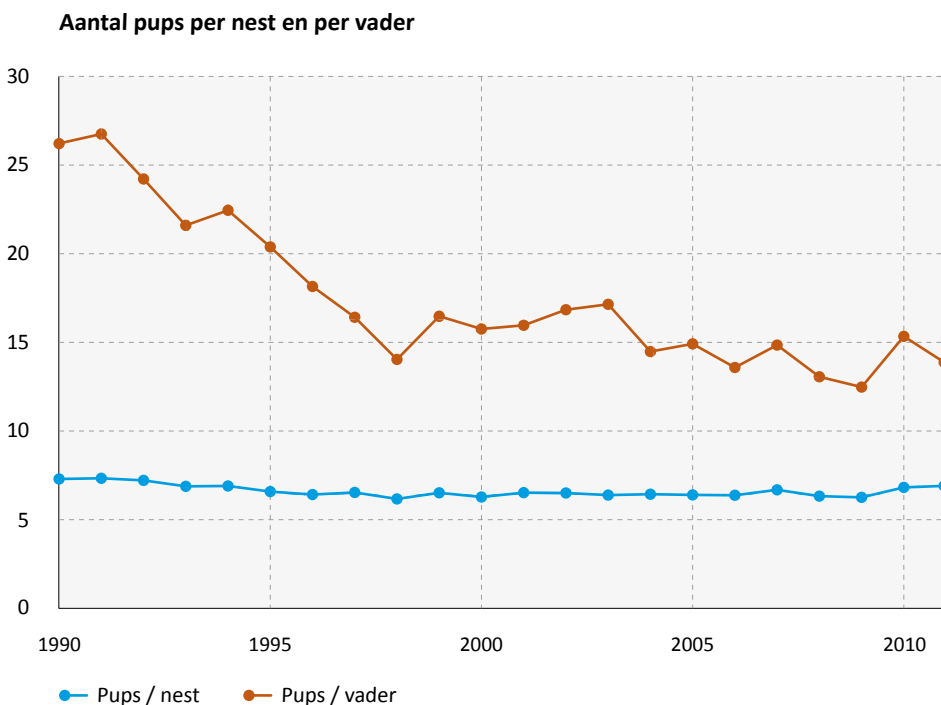
Figuur 6.1: Voorbeeld van verloop van populatiegrootte van een ras over 20 jaar. Dit ras is in de loop van jaren minder populair geworden. Hoewel er nog steeds veel pups per jaar worden geboren, wordt maar een klein gedeelte later vader of moeder waardoor de inteelt toch snel kan oplopen. Er worden echter ook vrij veel dieren geïmporteerd, wat de inteelt zou kunnen verminderen wanneer de importdieren een lagere verwantschap hebben met de populatie.

Effecten van populatiegrootte

Analyses van grote en kleine populaties laten zien dat door toeval en door selectie niet alle fokreuen en fokteven dezelfde kans gehad hebben om hun erfelijke aanleg aan de volgende generatie door te geven. De populatie van reuen en van teven die hun allelen effectief doorgeven aan de volgende generatie is vaak veel kleiner dan het absolute aantal reuen en teven dat aanwezig is in de populatie. Daarom is de term effectieve populatiegrootte geïntroduceerd. Die wordt bepaald door het aantal reuen en het aantal teven dat daadwerkelijk pups voortbrengt en de variatie in het aantal pups per reu en per teef. De minimale effectieve populatiegrootte, waarbij de inteelttoename lager is dan 0,5% per generatie is 100. Bij dit minimale aantal van 100 is het wel van belang dat elke reu en elke teef een even grote kans heeft op pups in de volgende generatie. Het is daarom ook van belang om bij te houden hoeveel pups er per fokdier per jaar gemiddeld wordt gebo-

ren en de variatie daarin. De effectieve populatiegrootte neemt sterk af als er één vader is die veel meer pups verwekt dan alle andere vaders. Het is dus ook van belang om bij te houden wat het maximum aantal pups is in een jaar met dezelfde vader. Er is nog een reden om bij te houden wat de gemiddelde nestgrootte (= pups per moeder) en gemiddelde aantal pups per vader is. Bij overmatige inteelt kunnen er namelijk problemen met de vruchtbaarheid ontstaan. Een teruglopend aantal pups per nest of per vader kan hiervoor een aanwijzing zijn.


In figuur 6.2 is het verloop in het gemiddelde aantal pups per nest en per vader weergegeven voor een ras.



Figuur 6.2: Verloop van nestgrootte en pups per vader in een ras over 20 jaar. De nestgrootte is vrijwel constant gebleven, maar het aantal pups per vader is afgenomen. Dat kan de toename in verwantschap afremmen en dat is gunstig. Het ras is in de loop van de tijd wat minder populair geworden.

Risico's van inteelt

Onderzoek wijst uit dat boven de 0,5% inteelttoename per generatie er teveel risico's van inteelt zijn: erfelijke aandoeningen manifesteren zich en er is een opeenstapeling van nadelige effecten te verwachten op vruchtbaarheid, gezondheid en levensduur. De Internationale Unie voor Natuurbescherming (IUCN) voor wilde dieren en de Voedsel en Landbouw Organisatie (FAO) van de Verenigde Naties voor gehouden dieren, beschouwen populaties als met uitsterven bedreigd als de inteelttoename per generatie boven de 1% uitkomt. Om een ras gezond te houden is het verstandig om ver uit de buurt van die 1% te blijven en de inteelttoename te beperken tot 0,5% of lager en liever beneden de 0,25% te blijven (zie tabel 6.1).

Inteelttoename per generatie	Risico op problemen	Minimum aantal fokreuen*	Langetermijnverwachting
> 1%	 Onaanvaardbaar hoog	< 25	Uitsterven ras door opeenstapeling van erfelijke aandoeningen
0,5–1%	 Hoog	25–50	Erfelijke aandoeningen komen frequent voor
0,25–0,5%	 Vrij hoog	50–100	Erfelijke aandoeningen komen voor
< 0,25%	 Gering	> 100	Slechts af en toe een erfelijke aandoening

* Bij het aantal fokreuen wordt ervan uitgegaan dat het aantal fokteven minstens evenveel is en dat alle fokreuen ongeveer evenveel fokdieren voortbrengen.

Tabel 6.1: Risico's bij verschillende inteelttoename in een ras.

Tenslotte is er naast het totale aantal pups, en het aantal pups dat later ouder wordt, nog een derde categorie die van belang is voor de inteelttoename. Dat is het aantal dieren dat vanuit het buitenland de populatie binnenkomt. De relatie tussen populatiegrootte en inteelt geldt alleen voor een gesloten stamboek. Als onverwante dieren van buiten de populatie ingekruist worden, daalt echter de inteelt. Bij de meeste hondenrassen worden geen dieren van buiten het ras toegelaten, maar import van dieren uit het buitenland gebeurt wel veel. Deze dieren kunnen minder verwant zijn dan de fokdieren binnen Nederland en daarmee de inteelt doen dalen. Het kan echter ook zijn dat deze dieren juist afstammen van al veel gebruikte kampioensdieren en juist meer verwant zijn aan de fokdieren. Dan werkt import van fokdieren niet verlagend op de inteelt.

Inteeltdepressie beïnvloedt het voortbestaan van rassen

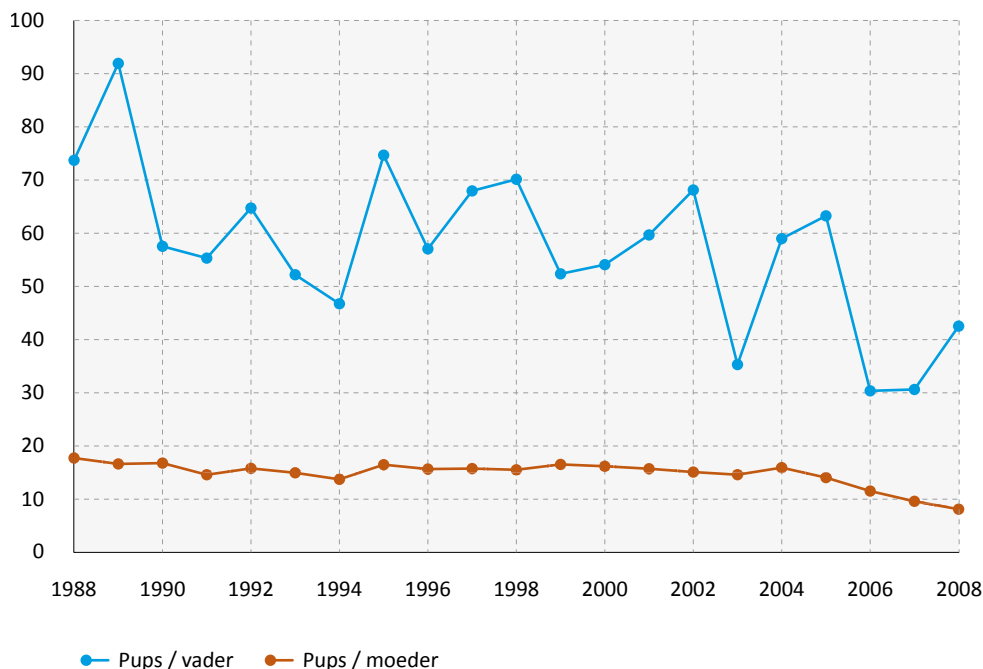
Inteeltdepressie is te meten door de eigenschappen van ingeteelde dieren te vergelijken met die van niet- of minder-ingeteelde dieren. Hoewel er niet veel wetenschappelijke publicaties bij de hond over inteeltdepressie zijn, blijkt toch dat ook bij honden de fitnesskenmerken (vruchtbaarheid, gezondheid) het meest gevoelig zijn voor inteeltdepressie. Door inteelt kunnen reuen en teven minder vruchtbaar worden en kunnen pups gevoeliger worden voor ziekte en sterfte. Uit onderzoek blijkt dat inteeltdepressie vaak langzaam opbouwt. Ingeteelde Bouviers hadden bijvoorbeeld vaker last van osteochondrose (kraakbeenproblemen), voedselallergie en auto-immuunziekten. Ingeteelde foxhonden hadden kleinere nesten, een geringere overlevingskans van de pups en de reuen hadden een lagere spermakwaliteit. Bij Dashonden bleek dat ingeteelde pups meer kans hadden om dood geboren te worden. Bij de Weimariaanse staande hond bleek de fokbeperking bij reuen (niet meer dan vier nesten) de inteeltdepressie te verminderen: het aantal pups per nest steeg weer. Inteelt leidt ertoe dat een fokker minder gezonde pups kan verkopen en dat het voortbestaan van een ras op de lange termijn bedreigd wordt door inteeltdepressie.

Bron: Westerhof, M.D.D. (2007). Duurzaam populatiebeheer in de kynologie. Afstudeeropdracht Bedrijf en Beleid, RUG.

Overlappende generaties

Tot nu toe is ervan uitgegaan dat elke generatie apart kan worden bekeken. In werkelijkheid overlappen de generaties echter. Op een willekeurig tijdstip komen binnen een ras honden voor van verschillende leeftijden. Dit maakt het bijhouden van de belangrijke kenmerken van een ras ingewikkelder. Voor de effectieve populatiegrootte is het bijvoorbeeld niet zo zeer van belang hoeveel reuen en teven er per jaar worden geboren, maar meer hoeveel fokreuen en -teven er per generatie worden ingezet. Echter, omdat sommige dieren veel ouder worden dan andere zullen deze veel meer nakomelingen krijgen dan anderen. Dit heeft weer als gevolg dat de effectieve populatiegrootte kleiner is. Daarom is het van belang om bij te houden wat het totaal aantal pups is dat een hond in zijn of haar leven voortbrengt. Uiteraard kan dit alleen achteraf worden bepaald. In figuur 6.3 is dit kengetal voor een ras weergegeven.

Aantal pups per moeder en per vader over het hele leven



Figuur 6.3: Het gemiddelde totaal aantal nakomelingen per vader en moeder naar geboortjaar.

Te zien is dat vaders zeer veel nakomelingen kunnen krijgen. Het aantal per vader verloopt grillig, omdat in sommige jaren vaders geboren zijn die later zeer veel nakomelingen hebben gekregen (gewilde kampioenen bijvoorbeeld) en in andere jaren niet. Dit is een aanwijzing dat een dekbeperking effectief kan zijn om de inteelttoename te doen verminderen.

Generatie-interval

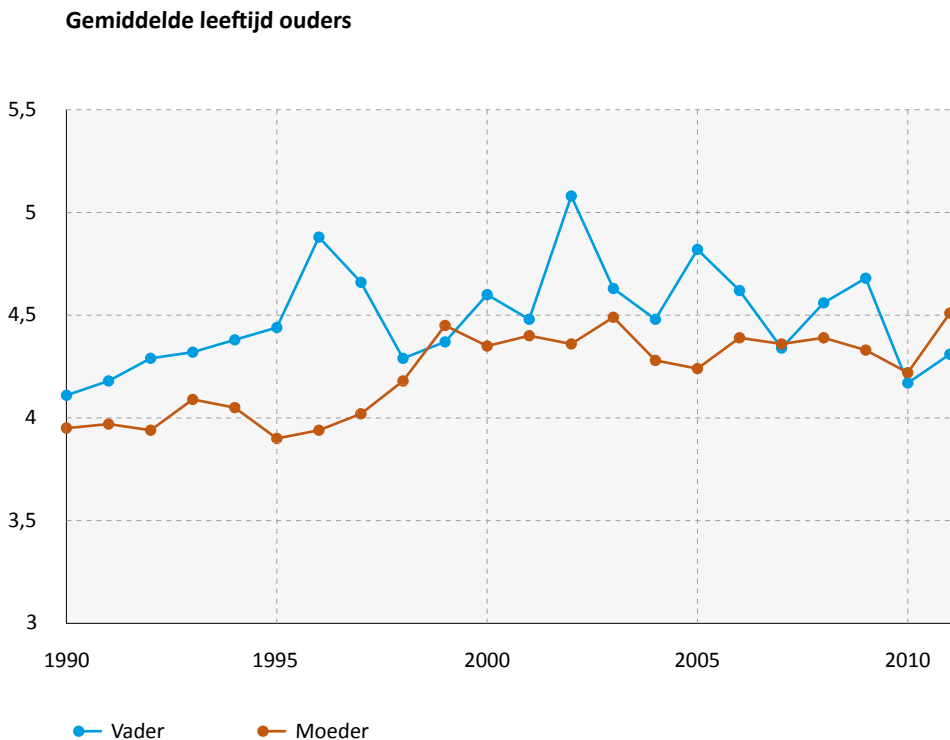
Het generatie-interval is de tijd die nodig is om de populatie van ouderdieren, van de fokreuen en de fokteven, te vernieuwen. De fokreuen en de fokteven geven elk de helft van hun erfelijke aanleg door aan de volgende generatie. Daarom is het generatie-interval gelijk aan de gemiddelde leeftijd van de fokreuen en van de fokteven op het moment dat hun pups geboren worden die later hun rol in de fokkerij gaan overnemen.

(Het is dus niet de gemiddelde leeftijd van de ouders wanneer de eerste pup geboren wordt.) In de hondenfokkerij ligt het generatie-interval meestal rond de 4 en 5 jaar en verschilt niet veel tussen de fokreuen en de fokteven. Een kort generatie-interval maakt een snelle erfelijke vooruitgang door selectie mogelijk, maar zal ook de inteelt sneller doen stijgen. Een lang generatie-interval biedt de mogelijkheid om fouten in de selectie te herstellen door alsnog andere fokreuen en fokteven aan te wijzen. Ook wanneer door toeval gewenste reuen en teven (unieke afstamming) geen pups krijgen, biedt een lang

generatie-interval (en dus het gebruiken van fokreuen en fokteven op oudere leeftijd) de kans om dit te herstellen. In figuur 6.4 wordt het verloop in het generatie-interval voor een ras aangegeven.

Verwantschap

Tot nu toe hebben we gekeken naar een aantal kengetallen dat gemonitord moet worden om een indruk te krijgen van de mogelijke inteelttoename. De werkelijke inteelttoename kan echter altijd afwijken van de verwachte. Daarom is het van belang om de inteelt- en verwantschapscoëfficiënten precies te berekenen. Dit kan met behulp van de stamboom. Voorwaarde voor een betrouwbare berekening is dat de stamboom goed is bijgehouden en er voldoende generaties voorouders bekend zijn (minimaal in vijf generaties). Bij de berekeningen wordt ervan uitgegaan dat dieren waar de voorouders niet van bekend zijn, onverwant zijn aan alle andere dieren op het moment van geboorte. Dit houdt in dat alle stamvaders en stammoeders aan het begin van de stamboom als onverwant en niet ingeteeld worden gezien. In werkelijkheid zal dit vaak niet het geval zijn, maar zolang de stamouders ver genoeg in het verleden liggen is dit geen probleem. Om de



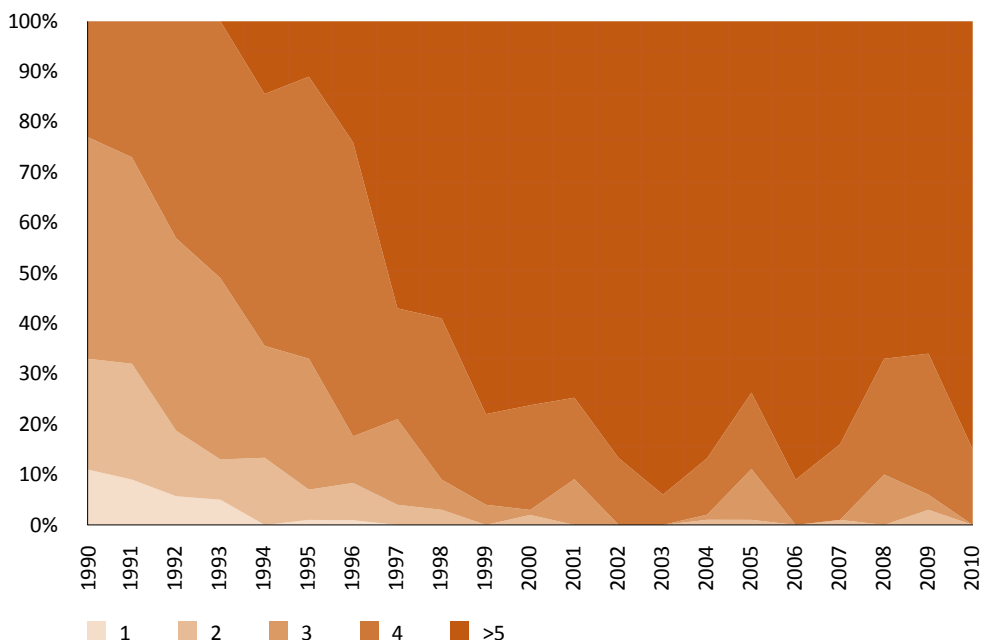
Figuur 6.4: Verloop van de gemiddelde leeftijd van ouders van pups per geboortjaar. Te zien is dat het generatie-interval is toegenomen, wat de inteelttoename kan hebben afgeremd.

risico's te beoordelen is immers niet het gemiddelde niveau van de inteelt van belang, maar alleen de inteelttoename per generatie. Er treedt echter wel een probleem op als er recent ouders zijn met een onbekende afstamming. Deze worden als onverwant gezien, en daarmee zal de inteelt dalen. Als de ouders echter wel verwant zijn, zal er in werkelijkheid sprake zijn van een inteelttoename. Daarom is van belang om bij te houden hoeveel generaties voorouders er bekend zijn. In figuur 6.5 is te zien dat na verloop van tijd de compleetheit van de stambomen toeneemt.

Inteelt

Voor elk dier kan de inteeltcoëfficiënt uit de stamboom worden berekend. Om de inteelttoename bij te houden, kan de gemiddelde inteeltcoëfficiënt worden berekend van alle pups geboren in hetzelfde jaar. Op die manier kan van jaar op jaar worden gezien hoeveel de inteelt fluctueert en toe- of afneemt. Meestal varieert de inteelt vrij sterk van jaar op jaar, zeker in kleine populaties. Voor een deel komt dit door toeval. Als in een jaar toevallig wat meer verwante dieren met elkaar gepaard zijn dan kan de gemiddelde inteelt in een jaar sterk toenemen en het volgende jaar weer afnemen. Daarom moet de

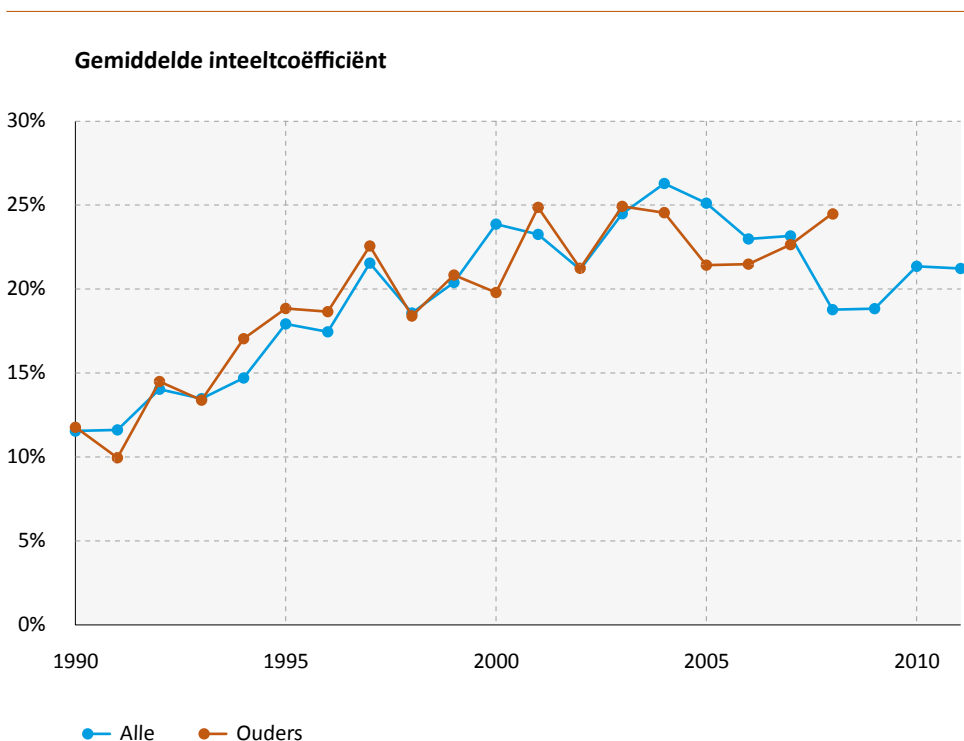
Aantal generaties voorouders volledig bekend



Figuur 6.5: Verloop in het aantal generaties dat bekend is in de stamboom van pups per geboortjaar. Te zien is dat naar verloop van tijd van de meeste pups vijf of meer generaties voorouders bekend zijn, zodat inteelt- en verwantschapscoëfficiënten betrouwbaar berekend kunnen worden.

gemiddelde inteelt over een langere tijd worden bijgehouden om een trend te kunnen waarnemen. Inteelt is niet erfelijk: wanneer een ingeteelde reu gepaard wordt met een onverwante teef zijn hun pups niet ingeteeld.

Als er een sterke selectie onder de pups plaatsvindt die later fokdier worden, kan de gemiddelde inteelt van de latere ouders sterk toenemen, omdat door de scherpe selectie de verwantschap in het ras toeneemt. Dit gebeurt als de pups geselecteerd worden uit een beperkt aantal verwante families, bijvoorbeeld van één fokker afkomstig zijn of overwegend afstammen van één ouder (populaire reu). Aan de andere kant is het mogelijk dat, bijvoorbeeld wanneer bewust de minst verwante dieren met elkaar gepaard worden, de gemiddelde inteelt van de latere ouders juist geringer is dan van de andere pups. Tenslotte kan het ook zo zijn dat juist veel ouders importdieren zijn, waarvan de stamboom niet goed bij is gehouden. Ook in dat geval zal de gemiddelde inteelt van de latere ouders lager zijn dan van de andere pups, hoewel misschien onterecht. In figuur 6.6 is het verloop van de inteeltpercentages in een ras aangegeven.



Figuur 6.6: Verloop van de gemiddelde inteeltcoëfficiënt per geboortjaar van alle pups in een ras met weinig dieren en van de pups die later in de fokkerij gebruikt zijn. De inteelt is duidelijk toegenomen. Na 2000 vlakt de inteelttoename af.

Inteelttoename

De inteelttoename op jaarbasis kan berekend worden uit het verschil tussen de gemiddelde inteeltcoëfficiënt van dieren geboren in twee verschillende jaren. Het is echter niet zo dat de inteelttoename simpel het verschil is tussen de gemiddelde inteeltcoëfficiënt van twee jaren. De inteelttoename weergegeven met het symbool ΔF wordt met de volgende formule berekend:

$$\Delta F = (F_t - F_{t-1}) / (1 - F_{t-1})$$

waarbij F_t de gemiddelde inteelt in het ene jaar is en F_{t-1} de gemiddelde inteelt van pups geboren in het voorgaande jaar. Met andere woorden de inteelttoename wordt alleen berekend over het gedeelte van de gemiddelde inteelt dat nog niet is ingeteeld ($1 - F_{t-1}$). De reden is dat op deze manier de inteelt bij dezelfde effectieve populatiegrootte in de tijd constant blijft. Als niet door $1 - F_{t-1}$ gedeeld wordt, zou dat betekenen dat bij een lang bekende stamboom de inteelttoename lager zou zijn dan bij een korte. Stel dat de gemiddelde inteelt bijvoorbeeld 0,80 zou zijn, dan kan de inteelt niet meer met 0,30 toenemen tot 1,10 want inteeltcoëfficiënten kunnen per definitie niet boven de 1,0 uitkomen. Een inteelttoename van 30% is echter wel mogelijk bij een gemiddelde inteelt van 0,80. Als in dat geval de gemiddelde inteelt namelijk stijgt tot 0,86, is $F_t - F_{t-1} = 0,06$ en $1 - F_{t-1} = 0,20$, zodat ΔF uitkomt op $0,06 / 0,20 = 0,30$. Als de inteelttoename berekend moet worden over verder uit elkaar liggende jaren dan is de formule:

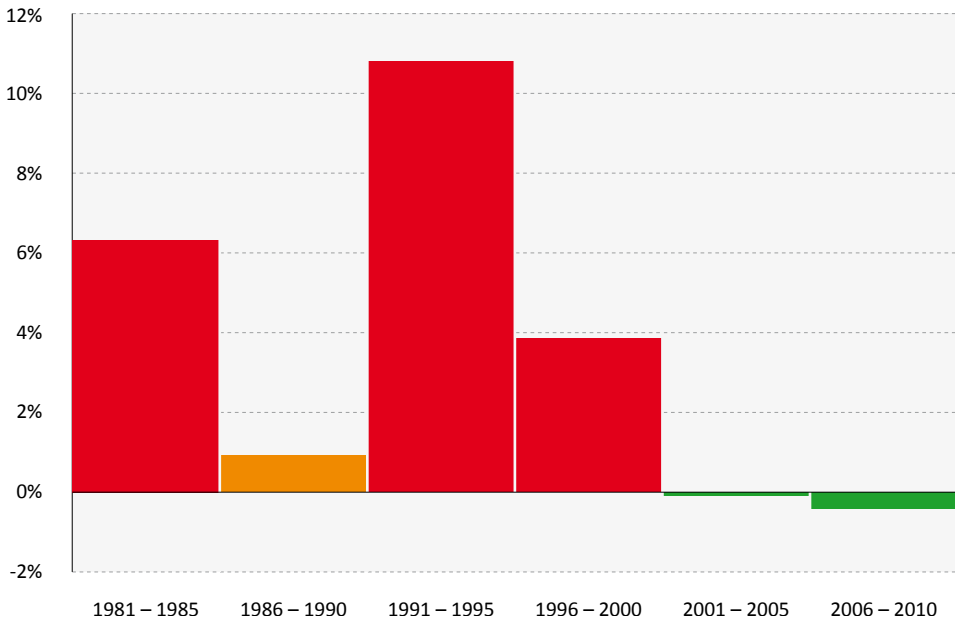
$$\Delta F = 1 - [(1 - F_t) / (1 - F_{t-x})]^{1/x}, \text{ waarbij } F_{t-x} \text{ de gemiddelde inteelt is } x \text{ jaar geleden.}$$

Tot nu toe hebben we alleen gekeken naar inteelttoename op basis van jaren. De normen zijn echter opgesteld voor de inteelttoename over generaties. Die kan eenvoudig worden berekend door de inteelttoename te vermenigvuldigen met het generatie-interval. In figuur 6.7 is de inteelttoename in een ras in vijf vorige generaties weergegeven.

Verband tussen verwantschap en inteelt

Inteelt van een dier wordt bepaald door de verwantschap tussen zijn of haar ouders. Wanneer reuen en teven volgens toeval met elkaar gepaard worden, is de gemiddelde inteelt in een generatie gelijk aan de gemiddelde verwantschap één generatie eerder. Uitgezet over jaren zullen verwantschap en inteelt dan ook min of meer hetzelfde verloop hebben. Er kunnen echter afwijkingen optreden van deze regel. De belangrijkste afwijking is als de populatie is opgesplitst in verschillende groepen (subpopulaties, met als meest extreme vorm opsplitsing in inteeltlijnen). In dat geval zal binnen elke groep apart zowel de verwantschap als de inteelt toenemen. Voor de hele populatie neemt de gemiddelde inteelt wel toe maar de verwantschap niet, omdat de verwantschap tussen de groepen gelijk blijft. Andersom is echter ook mogelijk: de verwantschap kan meer toenemen dan de inteelt. Als bijvoorbeeld één onverwante reu wordt gebruikt om alle fokteven te bevruchten dan zal de gemiddelde inteelt van de pups 0 zijn. Omdat deze

Inteelttoename op generatiebasis



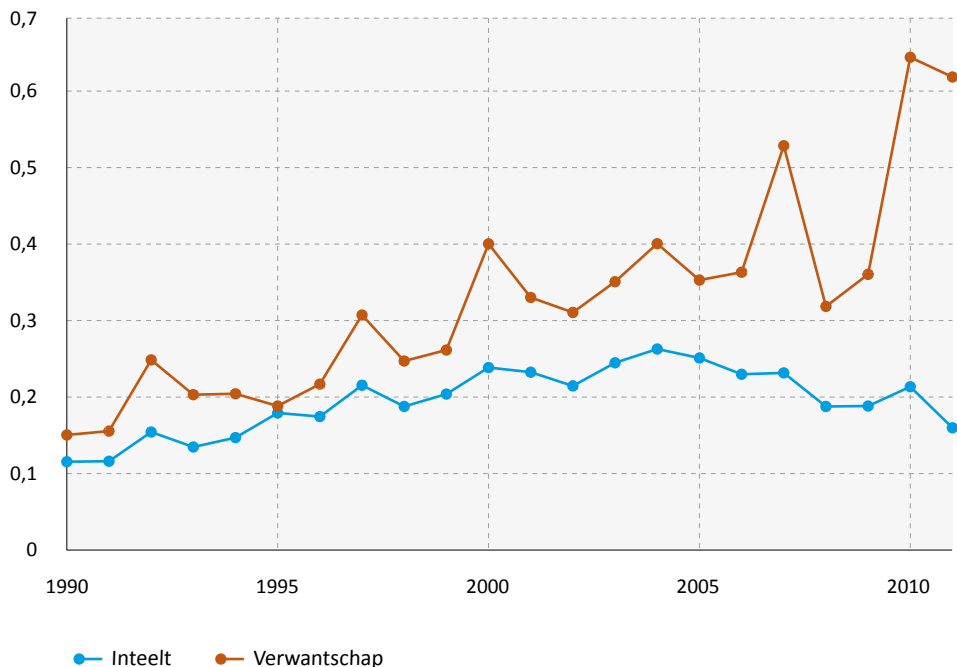
Figuur 6.7: Inteelttoename op generatiebasis in een ras met weinig dieren per periode van vijf jaar (ongeveer één generatie) gebaseerd op figuur 6.6. De balken zijn gekleurd volgens het schema van tabel 6.1. In de tweede periode is de inteelttoename bijna 1% en de kans op erfelijke aandoeningen zeer groot. In de eerste, derde en vierde periode is de inteelttoename ver boven de 1%, waardoor er een reële kans is op verdwijnen van het ras door erfelijke aandoeningen. Na 2001 is de inteelttoename afgenomen.

pups echter allemaal dezelfde vader hebben zijn ze wel erg aan elkaar verwant. Iets soortgelijks kan optreden als steeds de minst verwante ouders met elkaar gepaard worden. Hierdoor zal de inteeltcoëfficiënt van de pups lager zijn dan verwacht, maar als maar een beperkt aantal ouders gebruikt wordt, zal de verwantschap wel flink kunnen toenemen.

Op de langere termijn bepaalt de verwantschap wat de gemiddelde inteelt kan zijn. De inteelttoename kan worden uitgesteld door steeds de minst verwante ouders te kruisen, maar als de ouders steeds gemiddeld genomen sterk verwant zijn, dan kunnen op een gegeven moment geen minder verwante dieren worden gevonden en zal ook de inteelt sterk toenemen. Omgekeerd kan de inteelt zeer sterk toenemen door het gebruik van inteeltlijnen. Maar als later de minder verwante dieren uit verschillende lijnen gekruist worden, neemt de gemiddelde inteelt weer sterk af. Daarom is het van belang

om zowel de gemiddelde inteelt als de gemiddelde verwantschap in een populatie bij te houden en bij het beheer als rasvereniging te streven naar selectie van ouders die gemiddeld genomen een lage verwantschap hebben. In figuur 6.8 is het verloop van verwantschap en inteelt weergegeven.

Gemiddelde inteelt- en verwantschapscoëfficiënt



Figuur 6.8: Verloop van gemiddelde inteelt en verwantschap per jaar in hetzelfde ras (met weinig dieren) als de twee voorgaande figuren. Te zien is dat na 2000 de gemiddelde inteelt niet toeneemt, maar de gemiddelde verwantschap wel. Dit geeft aan dat in de toekomst de inteelt weer sterk zal toenemen door een gebrek aan niet verwante dieren in de populatie. Het voortbestaan van het ras wordt sterk bedreigd.

De kernpunten uit hoofdstuk 6

- De volgende kenmerken zijn belangrijk om te beoordelen hoe een ras ervoor staat: de populatiegrootte, de populatie van fokdieren (de effectieve populatiegrootte), de risico's van inteelt, de verhouding tussen het aantal fokreuen en teven, het generatie-interval, de mate van verwantschap en van inteelt.
- De populatiegrootte en de variatie in het aantal gedekte teven en het aantal geboren pups per jaar bepalen de stabiliteit van een ras.
- Het aantal reuen en teven dat hun allelen (effectief) doorgeeft aan de volgende generatie geeft een indicatie voor de effectieve populatiegrootte. De effectieve populatiegrootte wordt berekend uit de inteelttoename. Het minimum voor een effectieve populatiegrootte is 100 en dat gaat gepaard met een inteelttoename van 0,5% per generatie. De effectieve populatiegrootte neemt sterk af als er één vader is die veel meer pups verwekt dan alle andere vaders.
- Onderzoek wijst uit dat boven de 0,5% inteelttoename per generatie er te veel risico's door inteelt zijn: veel erfelijke aandoeningen manifesteren zich en er is een opeenstapeling van nadelige effecten te verwachten op vruchtbaarheid, gezondheid en levensduur.
- Een sterke toename van de verwantschap in het ras kan voorkomen worden door minimaal 50 reuen per generatie in te zetten en het gebruik van de reuen evenredig te spreiden over zoveel mogelijk teven. Bij de keuze van de reuen en de teven wordt elke vader vertegenwoordigd door één zoon en een beperkt aantal dochters. De selectie van de reuen wordt dus binnen families (binnen de groep zonen van een reu) uitgevoerd. De teven worden bij herhaaldelijk inzetten in de fokkerij steeds met verschillende reuen gepaard.
- Een kort generatie-interval maakt een snelle erfelijke vooruitgang door selectie mogelijk, maar zal ook de inteelt sneller doen stijgen. Een lang generatie-interval biedt de mogelijkheid om fouten in de selectie te herstellen door alsnog andere fokreuen en fokteven aan te wijzen.
- De inteelt- en verwantschapscoëfficiënten moeten precies berekend worden. Dit kan met behulp van de stamboom. Voorwaarde voor een betrouwbare berekening is dat de stamboom goed is bijgehouden en er voldoende generaties voorouders bekend zijn (minimaal vijf generaties).

- **Inteelt van een dier wordt bepaald door de verwantschap tussen zijn of haar ouders. Voor elk dier kan de inteeltcoëfficiënt uit de stamboom worden berekend. Om de inteelttoename te kunnen bijhouden wordt de gemiddelde inteeltcoëfficiënt berekend van alle pups geboren in hetzelfde jaar. Op die manier kan van jaar op jaar worden gezien hoeveel de inteelt fluctueert en toe- of afneemt.**
- **Op de langere termijn bepaalt de verwantschap wat de gemiddelde inteelt kan zijn. Daarom is het van belang om zowel de gemiddelde inteelt als de gemiddelde verwantschap in een populatie bij te houden en bij het beheer als rasvereniging te streven naar selectie van ouders die gemiddeld genomen een lage verwantschap hebben.**



7

Het beheren van populaties

Verantwoord fokbeleid

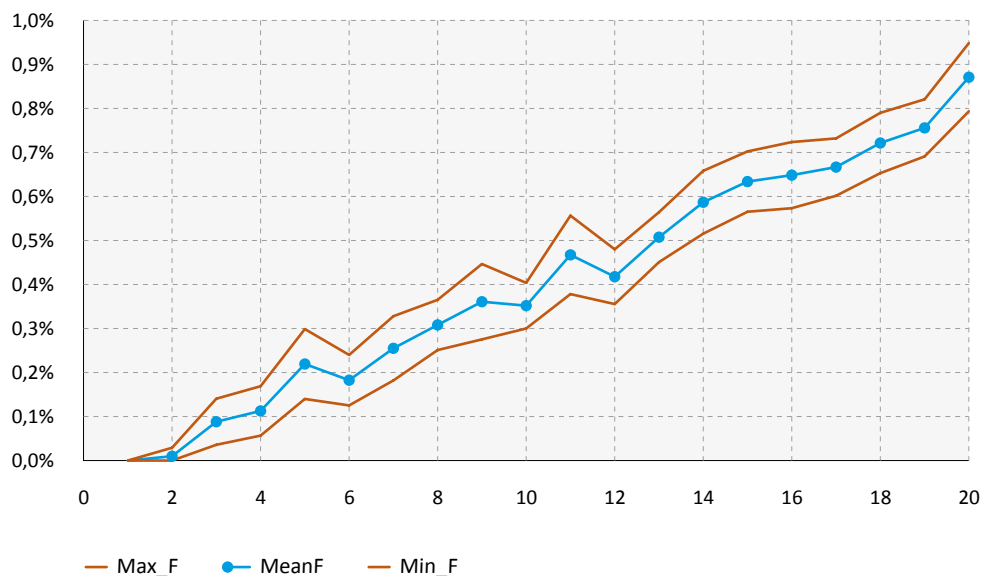
Bij een verantwoord fokbeleid wordt niet alleen gekeken naar de dieren die het beste aan het fokdoel beantwoorden, maar wordt ook rekening gehouden met de verwantschaps- en inteelttoename. Ook bij een verantwoord fokdoel dat niet alleen gericht is op het uiterlijk van het dier, maar ook gedrag, gezondheid en welzijn omvat, kan bij een te sterke selectie de inteelt te hoog oplopen en problemen veroorzaken. Het advies is om te streven naar een inteelttoename beneden de 0,5% per generatie. Binnen een ras kunnen verschillende maatregelen worden genomen om de inteelttoename in de hand te houden. Inteelt komt door het gebruik van fokdieren met een gemeenschappelijke voorouder in hun stambomen. Daarom zijn maatregelen om inteelt terug te dringen gericht op het voorkomen dat een dier zo veel nakomelingen in het ras gaat krijgen dat uiteindelijk sterk verwante dieren wel met elkaar gepaard moeten worden: gedwongen inteelt. Dit kan voorkomen worden door meer fokdieren te gebruiken, het aantal nakomelingen gelijkmatig over alle fokdieren te verdelen of door, als een voorouder al veel nakomelingen in het ras heeft, deze nakomelingen minder te gebruiken.

Voorspellen van inteelt

Het effect van maatregelen om inteelttoename te beperken is te voorspellen, maar is afhankelijk van veel factoren. Variatie in nestgrootte, levensduur, populatiestructuur en populatiegrootte beïnvloeden de inteelttoename en daarmee ook het effect van inteeltbeperkende maatregelen. Daarbij komt ook nog dat inteelttoename deels bepaald wordt door toeval. Als bijvoorbeeld door toeval bepaalde meer (of minder) verwante dieren grotere (of kleinere) nesten krijgen, kan de inteelt meer (of minder) toenemen.

Eén manier om voorspellingen te kunnen doen zijn computersimulaties. Hierbij wordt een ras in de computer nagebootst met bijvoorbeeld het werkelijke aantal fokteven en fokreuen. Door paringen en nakomelingen over meerdere generaties te simuleren, kan dan inzicht worden verkregen in het effect van inteeltbeperkende maatregelen op het verloop van de inteelt. In dit hoofdstuk zal gebruik worden gemaakt van resultaten van een simulatieprogramma ontwikkeld door de auteurs voor de Raad van Beheer en het ministerie van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie. Hiervoor is een denkbeeldig ras gesimuleerd met 150 fokreuen en 600 fokteven dat elk jaar 300 nesten produceert met gemiddeld 5 pups. In figuur 7.1 is de gemiddelde inteeltcoëfficiënt per generatie met de variatie weergegeven.

Inteeltcoëfficiënt voorspeld door simulatie



Figuur 7.1: Voorspelde waarde van de gemiddelde inteeltcoëfficiënt per generatie met behulp van computersimulatie voor een (groot) ras met 300 nesten per jaar, 150 fokreuen en 600 fokteven, zonder restricties of voorkeuren voor bepaalde paringen. De middelste blauwe lijn geeft het gemiddelde van 25 simulaties, de bruine lijnen geven de mogelijke variatie in uitkomst aan. De voorspelde inteelttoename op generatiebasis voor dit ras ligt tussen de 0,14% en 0,17%.

Het terugdringen van inteelttoename

In vrijwel iedere hondenpopulatie is er sprake van inteelt. Veel rassen zijn indertijd gefokt vanuit een beperkt aantal reuen en teven en dat leidt ertoe dat bij de huidige dieren de vader en de moeder altijd verwant zijn aan die verre voorouders en dus aan elkaar. Ook na het ontstaan van het ras kunnen er zogenaamde flessenhalzen (bottle-necks) optreden. Door toeval of door een te scherpe selectie zijn er in één of enkele generaties een beperkt aantal fokreuen (en soms ook fokteven) actief geweest. Hierdoor zitten er ook minder ver in de stamboom van twee honden dezelfde voorouders en dat kan tot een hoog gemiddeld inteeltpercentage leiden. Ongeacht wat de situatie op dit moment met betrekking tot de verwantschap is, in alle rassen is het van groot belang de toename van de verwantschap zo laag mogelijk te houden. Ruwweg zijn daar drie maatregelen effectief: het vergroten van de populatie van fokdieren, beperkingen op het gebruik van fokreuen en fokteven en het hanteren van paringsprogramma's.

Selectie van het aantal reuen en het aantal teven bepaalt verlies allelen

Populatiegenetische berekeningen (simulaties) met de gegevens van 10 verschillende Engelse rassen geven aan dat bij 7 van de 10 rassen na 6 generaties meer dan 90% van de zeldzame allelen verdween uit het ras. De rassen verschilden sterk in 1) het aantal honden per generatie, 2) de groei van het aantal dieren, 3) het gemiddelde inteeltpercentage, 4) de selectie van het aantal fokreuen en van het aantal fokteven uit het aantal dat voor de fokkerij beschikbaar is en 5) het aantal fokteven per fokreu. De kans op verlies van allelen was het grootst wanneer er veel fokteven door één fokreu werden gedekt, wanneer het ras in aantal kleiner werd en wanneer er door een hoge frequentie van erfelijke aandoeningen inteeltlijnen verloren gingen.

Bron: James, J.W. (2011). Is gene loss in pedigree dogs surprisingly rapid? The Veterinary Journal 189: 211–213.

Het vergroten van de populatie

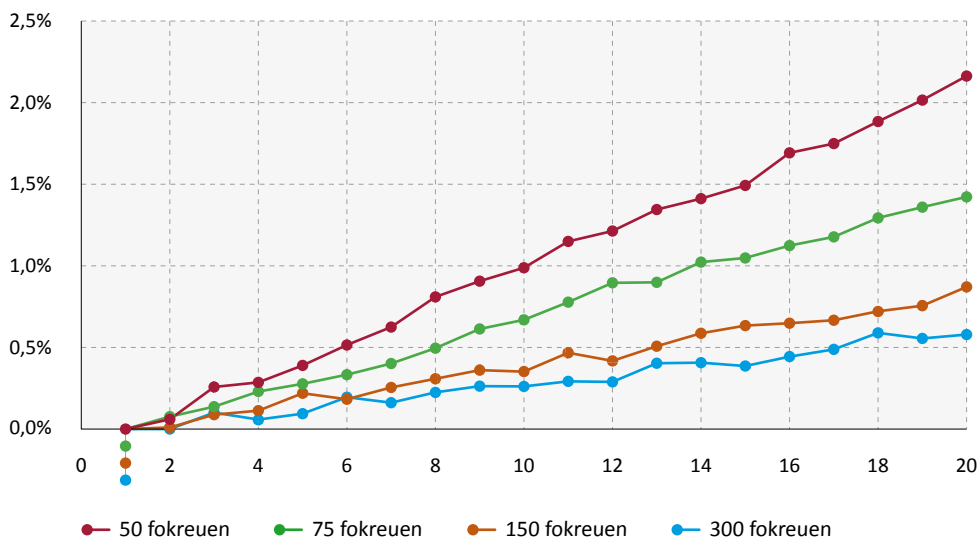
Het vergroten van het aantal fokdieren kan op drie verschillende manieren plaatsvinden:

1. Door het vergroten van het absolute aantal reuen en teven waaruit geselecteerd kan worden. Dit kan onder andere gerealiseerd worden wanneer meer houders van reuen hun hond niet op jonge leeftijd laten castreren en wanneer ze bereid zijn om aan de eisen van de vereniging voor fokdieren te voldoen. Op jonge leeftijd castreren leidt ertoe dat waardevolle honden voor de fokkerij verloren gaan. Wanneer meer houders van teven bereid zijn om een nestje of meerdere nesten te fokken, wordt ook het aantal selectiekandidaten aan de vrouwelijke kant groter. Beide maatregelen verhogen de kans dat er een fokreu of fokteef gevonden wordt met een lage verwantschap

vergeleken met het gemiddelde van de populatie. In dit verband is het van groot belang dat de rasvereniging niet te hoge eisen stelt aan dieren om deze goed te keuren voor de fokkerij. Bij te hoge eisen blijft maar een beperkt aantal dieren over waarmee gefokt gaat worden. Wanneer deze ook nog sterk verwant zijn, kan de inteelt dus erg hard oplopen. Bij het opstellen van keuringseisen dient men uit te gaan van de minimeisen waaraan de hond dient te voldoen om bij het ras te kunnen horen. Dit is dus wat anders dan de ideale hond die men voor ogen heeft. Daarvoor dienen maximale eisen, die bijvoorbeeld gebruikt worden om de kampioenshond uit te kiezen.

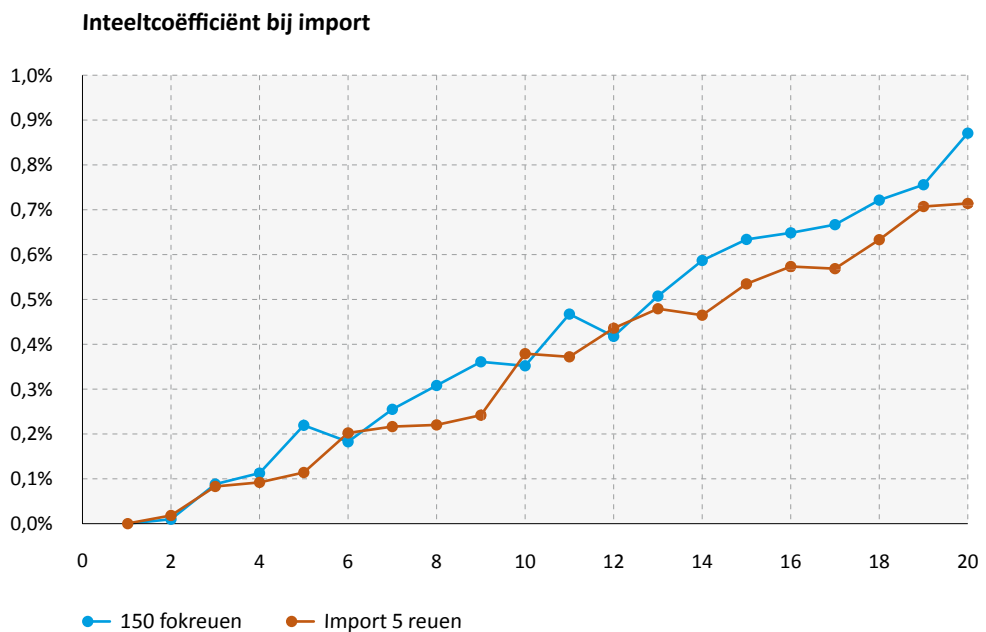
In het beleid kan een rasvereniging van tevoren opnemen hoeveel honden men per jaar minimaal wil goedkeuren, zodat het verbeteren van de kwaliteit gerealiseerd dient te worden door het fokken van meer goede honden en niet door het goedkeuren van minder honden. Dit wordt geïllustreerd in figuur 7.2.

Inteeltcoëfficiënt bij verschillend aantal fokkeuren



Figuur 7.2: Vergelijking door computersimulatie van de inteeltcoëfficiënt per jaar in een ras met 600 fokkeuren voor verschillende aantallen fokkeuren. De hieruit berekende inteelttoename per generatie is hoger bij minder fokkeuren: 0,10 voor 300 fokkeuren, 0,16 voor 150 fokkeuren, 0,26 voor 75 fokkeuren en 0,39 voor 50 fokkeuren.

2. Het vergroten van de populatie fokdieren kan ook door het importeren van fokdieren van hetzelfde ras vanuit het buitenland. Rassen komen soms in verschillende landen voor en zijn lange tijd gescheiden van elkaar gefokt, zodat de individuele fokdieren in het buitenland weinig verwant zijn aan de Nederlandse fokdieren. Ook zijn in het verleden fokdieren geëxporteerd of meegenomen door emigranten. Als dat vele generaties geleden gebeurd is, kan de verwantschap met de Nederlandse fokdieren laag zijn. In deze situaties heeft het dus zin om fokdieren van hetzelfde ras te importeren en in te zetten voor de fokkerij. Er kleeft echter ook een risico aan het importeren van honden. Als steeds honden worden geïmporteerd die afstammen van dezelfde voorouder (bijvoorbeeld een kampioen) kan juist de verwantschap en inteelt toeneemen. Daarnaast moet voorkomen worden dat bij het importeren van een reu deze een te groot aantal teven dekt, waardoor zijn nakomelingen een groot gedeelte van het ras gaan vormen en in latere generaties de verwantschap en daarmee de inteelt juist is toegenomen. Figuur 7.3 geeft het effect van import op de inteeltcoëfficiënt weer.

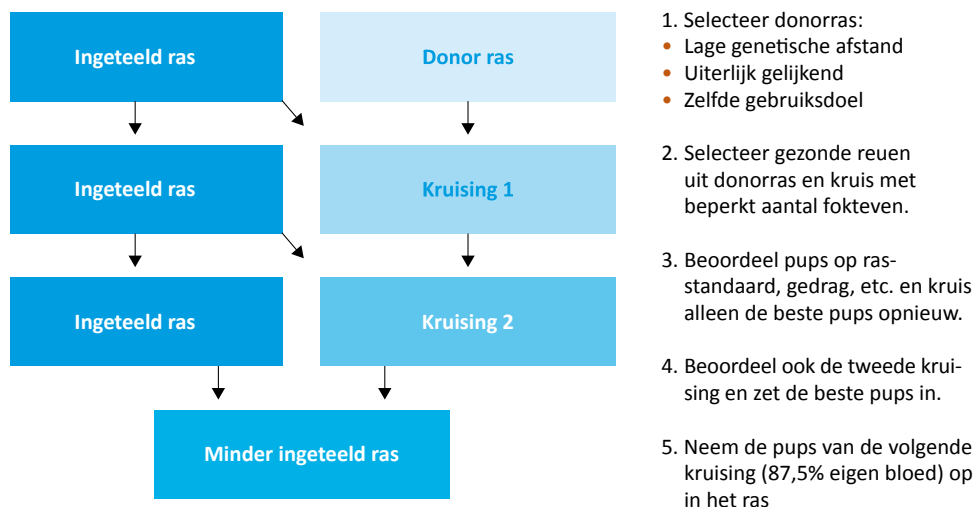


Figuur 7.3: Vergelijking door computersimulatie van inteeltcoëfficiënt per jaar in een ras met 600 fokteven en 150 fokreuen zonder import, met inteelt in een ras waar jaarlijks 5 fokreuen worden geïmporteerd uit een even grote buitenlandse populatie.

3. Het vergroten van het aantal fokdieren kan ook plaatsvinden door het gericht inkruisen van een ander ras. Dit is nodig wanneer een ras dreigt uit te sterven door een sterke inteelttoename en erfelijke gebreken frequent voorkomen. In een dergelijke situatie is het alleen nog mogelijk om combinaties tussen reuen en teven te maken waarbij het risico heel groot is dat er lijders geboren worden.

Het inkruisen dient in een beperkt deel van het ras planmatig opgezet worden. Het heeft tot doel de verwantschap in het ras te laten afnemen door het inzetten van niet-verwante dieren van een ander ras. Maar tegelijkertijd wil je de eigenschappen van het eigen ras vast te houden.

Gecontroleerd planmatig inkruisen vindt plaats in het volgende schema: allereerst wordt er een selectie gemaakt van een ras dat voor inkruisen in aanmerking komt aan de hand van drie vragen: wat is de genetische afstand tot het ras, hoe groot zijn de fenotypische verschillen en is er overeenkomst in het gebruiksdoel? Binnen dit in te kruisen ras wordt een beperkt aantal reuen geselecteerd waarvan veel bekend is (o.a. over erfelijke aandoeningen). Deze reuen worden toegewezen aan een beperkt deel van de fokteven van het te verbeteren ras (maximaal 20%). Het gekruiste nest wordt vervolgens streng beoordeeld naar gedrag, gezondheid, uiterlijk en gebruiksdoel (de rasstandaard). Alleen de reuen en de teven die op deze onderdelen overeenkomsten hebben met het eigen ras mogen ingezet worden in een terugkruising met het eigen ras. Dieren die te weinig overeenkomst vertonen om mee verder te



Figuur 7.4: Systematische inkruising van een donoras en selectie van nakomelingen gericht op het verlagen van de inteelt in een ras.

fokken, worden op jonge leeftijd gecastreerd. Ook de nestjes uit de tweede (terug) kruising worden streng beoordeeld en, als ze niet gebruikt mogen worden voor de fokkerij, gecastreerd. De overgebleven reuen en teven met 25% vreemd bloed leveren een aanzienlijke bijdrage aan het vergroten van de populatie van fokreuen en fokteven en verlagen de gemiddelde inteelt. In figuur 7.4 is het inkruisingsprogramma uitgebeeld.

Genetic rescue doet kleine populaties van wolven opleven

In Noord-Amerika en Europa zijn aan het eind van de negentiende eeuw de wolven verjaagd met een gericht afschotbeleid. Op het platteland richtten ze veel schade aan onder het vee. In het noorden van Amerika en Europa komen nog verspreid heel kleine populaties van wolven voor die in geïsoleerde gebieden leven. In beide werelddelen is een voorbeeld van “genetic rescue” van een kleine wolvenpopulatie beschreven. In Noord-Amerika leefde een kleine populatie wolven op een eiland in het oosten op de grens van de VS en Canada. De populatie stond op punt van uitsterven door een sterke afname van de vruchtbaarheid. In een winter met heel strenge vorst heeft een mannelijke wolf over het ijs het eiland weten te bereiken en heeft met groot succes de overgebleven vrouwelijke wolven gedekt. In Scandinavië bleek in het zuiden van Noorwegen een kleine populatie van wolven voor te komen die afstamde van een drachtig vrouwtje dat daar op een zwerftocht terecht gekomen was. Haar jongen paarden onderling en dat vormde de kleine populatie die zich niet leek te kunnen handhaven door een afname van de vruchtbaarheid. De populatie leefde opnieuw op toen een zwervende mannelijke wolf de populatie wist te vinden en hij met succes alle vrouwelijke wolven bevruchtte. In beide studies is met DNA-onderzoek aangetoond dat de kleine populaties sterk ingeteeld waren en dat de heterozygotie erg groot was in de nakomelingen van de mannelijke wolf die de populaties gered heeft. In beide gevallen leidde de “Genetic rescue” tot een snelle verspreiding van nieuwe allelen en daarmee tot een toegenomen heterozygotie en een sterke groei van de populatie door een uitstekende vruchtbaarheid van de nakomelingen. Vervolgens waren nieuwe introducties nodig om te voorkomen dat er opnieuw sterke inteelt op zou treden omdat alle nakomelingen van de zwervende reuen afstamden.

Bronnen: Adams, J.R. et al. (2011). Genomic sweep and potential genetic rescue during limiting environmental conditions in an isolated wolf population. Proc. R. Soc. B 22 November 2011 vol. 278 no. 1723 3336–3344.

Hagenblad, J., Olsson, M., Parker, H. G., Ostrander, E. A. & Ellegren, H. 2009 Population genomics of the inbred Scandinavian wolf. Mol. Ecol. 18, 1341–1351. (doi:10.1111/j.1365-294X.2009.04120.x).

Sex ratio: inzet van een minimaal aantal reuen per generatie

Er zijn duidelijke richtlijnen ontwikkeld voor het minimale aantal reuen dat er per generatie in een populatie (ras) ingezet moet worden om een effectieve populatiegrootte van 100 te handhaven wanneer er geselecteerd wordt in de populatie. En er is uitgerekend hoeveel teven daar bij horen. In de volgende tabel (7.1) is het aantal in te zetten reuen per generatie verder verfijnd. Het aantal is berekend bij een verschillend aantal teven dat een reu mag dekken (sex ratio) en bij een verschillend aantal pups dat een teef in haar leven voortbrengt. Wanneer een reu met een klein aantal teven gepaard wordt, zijn er naar verhouding veel reuen nodig om alle erfelijke variatie in de huidige generatie door te geven aan de volgende generatie. Wanneer er meer teven gepaard worden door dezelfde reu, mag het aantal reuen iets lager zijn, maar dient dan minimaal 21 te zijn. Wanneer er veel pups per teef geboren worden (en er dus weinig teven moederdier worden) in de volgende generatie zien we hetzelfde effect. Er moeten meer reuen ingezet worden om de erfelijke variatie in de huidige generatie volledig door te geven naar de volgende.

Sex ratio	4 pups/teef			8 pups/teef			12 pups/teef			16 pups/teef			20 pups/teef		
	mn	vr	pup	mn	vr	pup	mn	vr	pup	mn	vr	pup	mn	vr	pup
> 5	21	105	420	23	115	920	25	125	1500	27	135	2160	28	140	2800
4-5	21	84	336	25	100	800	27	108	1296	28	112	1792	29	116	2320
3-4	23	69	276	26	78	624	28	84	1008	30	90	1440	31	93	1860
2-3	25	50	200	29	58	464	32	64	768	34	68	1088	36	72	1440
1-2	31	31	124	38	38	304	43	43	516	46	46	736	48	48	960

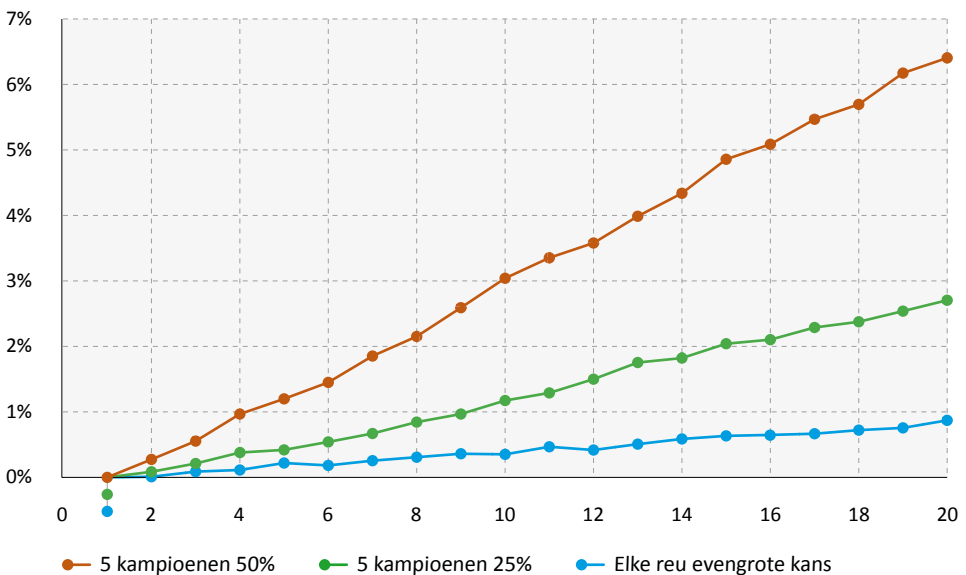
Tabel 7.1: Het minimale aantal reuen (vetgedrukt) dat bij verschillende aantallen teven en pups per generatie ingezet moet worden om een effectieve populatiegrootte van 100 te behalen (en de inteelttoename onder de 0,5% te houden) in een populatie als er ook individuele selectie van reuen en teven plaatsvindt.

Bij een gegeven aantal fokdieren wordt de laagste inteelttoename bereikt als elke fokreu vervangen wordt door één zoon en elke fokteef door één dochter. Dit houdt wel in dat er bijna geen selectie meer mogelijk is. De enige selectie die kan gebeuren is door te kiezen tussen de pups binnen een nest. Dit kan bijvoorbeeld problemen opleveren als er nesten zijn waarbij alle pups drager of lijder zijn aan een erfelijk gebrek. Een wat minder strenge methode is om het aantal fokdieren dat afstamt van dezelfde ouder te beperken.

In Nederland is het gebruik van teven bij de stamboekrassen als fokteef duidelijk omschreven en het aantal nesten dat een teef mag voortbrengen is maximaal 5. Voor de reuen geldt geen beperking. Een beperking van het gebruik voorkomt dat één reu een onevenredig groot aandeel kan krijgen in de volgende generatie. Dat is in het verleden helaas in verschillende populaties wel gebeurd en is ook nu nog heel goed denkbaar.

Elke fokker wil wel een nest van een kampioensreu. Maar de onevenredige inzet van fokreuen leidt al snel tot nieuwe bottle-necks in de populatie, tot een toename in de verwantschap en de inteelt. Een beperking op het gebruik van reuen is een heel effectief middel om de inteelt in een ras in de hand te houden. Elke hond, elke reu draagt een aantal erfelijke aandoeningen in het allelenpakket. Wanneer een reu een grote invloed krijgt in het ras, wordt deze erfelijke aandoening sterk verspreid. In latere generaties wordt het effect hiervan pas zichtbaar, wanneer een hond ingeteeld raakt door een te hoge verwantschap van zijn ouders met de populaire reu die drager was van de erfelijke aandoening. De dekbeperking moet betrekking hebben op het aantal pups dat later in de fokkerij wordt ingezet. Pups die geen bijdrage aan het ras leveren (die zelf later geen nakomelingen voortbrengen) dragen ook niet bij aan de verwantschap en inteelt. Figuur 7.5 laat het effect van het gebruik van kampioensreuen op de inteeltcoëfficiënt zien.

Inteeltcoëfficiënt bij gebruik kampioenen



Figuur 7.5: Vergelijking door computersimulatie van de inteeltcoëfficiënt per jaar in een ras met 600 fokteven en verschillende gebruik van fokreuen. Vergeleken is gelijkmatig gebruik, met gebruik van 5 “kampioensreuen” waarbij de 5 reuen 50% of 25% van de teven in een jaar dekken en hun nakomelingen ook weer als fokreuen worden ingezet.

Men kan er ook voor kiezen om geen dekbeperking in te stellen, maar direct het aantal zonen (en eventueel dochters) dat van één reu in het stamboek ingeschreven mag worden te beperken. De vuistregel dat één fokdier niet meer dan 5% van de pups in de volgende generatie mag leveren is een goede maatregel om de toename in verwantschap in het ras te beperken.

Selectie van ouders op grond van verwantschap en inteelt

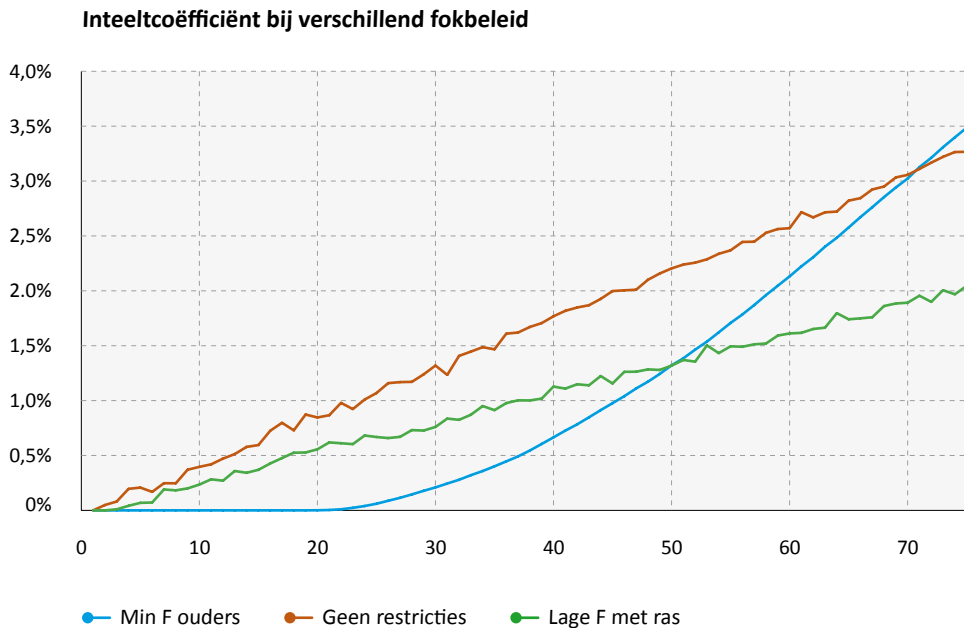
Om de inteelt in toekomstige generaties te verminderen kan ook gekeken worden naar de inteelt en verwantschap van de mogelijke ouders. Eén van de gebruikte methodes is om dieren met een hoge inteeltgraad uit te sluiten van de fokkerij. Hierbij zijn echter twee kanttekeningen te maken. Ten eerste is inteelt niet erfelijk, maar wordt bepaald door de verwantschap van de ouders. Als twee dieren met een hoge inteeltgraad die onverwant zijn met elkaar gepaard worden, dan zijn de nakomelingen niet ingeteeld. Uitsluiten van dieren met een hoge inteeltgraad kan er in theorie dus toe leiden dat juist dieren die zouden kunnen zorgen voor een lagere gemiddelde inteelt in toekomstige generaties worden uitgesloten. In de praktijk hoeft dit echter niet altijd zo te zijn. Het tweede punt is dat bij het uitsluiten van dieren met een hoge inteeltgraad het aantal fokdieren afneemt. Als te veel dieren uitgesloten worden, kan het gevolg zijn dat de inteelt juist toeneemt. In een gesloten populatie neemt de inteeltgraad altijd toe. In dat geval worden steeds meer en meer dieren uitgesloten, tenzij de inteeltgraad waarboven dieren worden uitgesloten voortdurend wordt bijgesteld. Het is dus niet zinvol om dieren met een hoge inteeltgraad uit te sluiten van de fokkerij.

Een betere methode is om niet de dieren met een hoge inteeltgraad uit te sluiten, maar om het aantal paringen van dieren met een gemiddeld hoge verwantschapsgraad met alle andere dieren in het ras te beperken. Dit werkt als volgt. Voor elk dier wordt uitgerekend wat de gemiddelde verwantschap is met alle andere fokdieren in het ras. Vervolgens wordt het gemiddelde hiervan uitgerekend voor de fokreuen en fokteven en daarna worden fokdieren die boven een bepaalde waarde uitkomen uitgesloten van de fokkerij of beperkt gebruikt. Ook hier geldt dat bij een te streng beleid er te weinig fokdieren overblijven, waardoor op de lange termijn de inteelt weer kan toenemen. Een goede regel kan zijn om, mits er voldoende fokdieren zijn, pups met een hogere verwantschap dan het gemiddelde van de fokkerij uit te sluiten, zodat ouderdieren uit ruwweg de helft van alle pups uitgekozen kunnen worden.

Gerichte paring van geselecteerde dieren door de fokker

Wanneer de dieren als fokdier zijn geselecteerd, is het de vraag welke teven het beste met welke reu gedekt kunnen worden. Vanuit het perspectief van de individuele fokker kun je twee strategieën volgen: 1) je zoekt een reu die de zwakke punten van de teef kan verbeteren of 2) je streeft ernaar om dat kenmerk waar de teef al goed in is nog verder te verbeteren door ook een reu te kiezen die op dat kenmerk ook beter is.

Regelmatig wordt de methode gebruikt waarbij voor iedere teef die geselecteerd is voor de fokkerij de reu in het ras wordt gezocht die het minst verwant is. Als dit leidt tot het gebruik van een klein aantal fokreuen heeft het op de lange termijn echter eerder een negatieve invloed op de inteelt en verwantschap. De gemiddelde inteelt wordt immers bepaald door de gemiddelde verwantschap van alle ouders die ingezet worden. Als voor elke teef steeds de minst verwante reu wordt gebruikt en er een reu is die tot dan toe weinig gebruikt is in het ras, dus weinig verwantschap met alle teven heeft, dan wordt die reu zeer veel gebruikt. Het gevolg is dat in de volgende generatie de nakomelingen weliswaar weinig ingeteeld zijn, maar wel sterk aan elkaar verwant, waardoor de inteelt later sterk kan oplopen. Het blijft dus altijd belangrijk om voldoende fokreuen te gebruiken, en deze ongeveer evenredig over de teven te verdelen. In figuur 7.6 wordt het effect van een verschillend fokbeleid op de inteeltcoëfficiënt weergegeven.



Figuur 7.6: Vergelijking van de inteeltcoëfficiënt per jaar voor een ras met 600 fokteven en 150 fokreuen met verschillend inteeltbeleid. De bruine lijn geeft de gemiddelde inteelt als er geen restricties zijn op paringen. De blauwe lijn geeft het resultaat van inteeltminimalisatie per paring aan: voor elke teef waarmee gefokt wordt, wordt de minst verwante reu gebruikt. De donkergroene lijn geeft het resultaat aan als dieren die een hoger dan gemiddelde verwantschap hebben met alle andere dieren in het ras uitgesloten worden van fokkerij. Aanvankelijk levert inteeltminimalisatie per paring de laagste inteelttoename op totdat na ongeveer 30 jaar geen minder verwante dieren te vinden zijn.

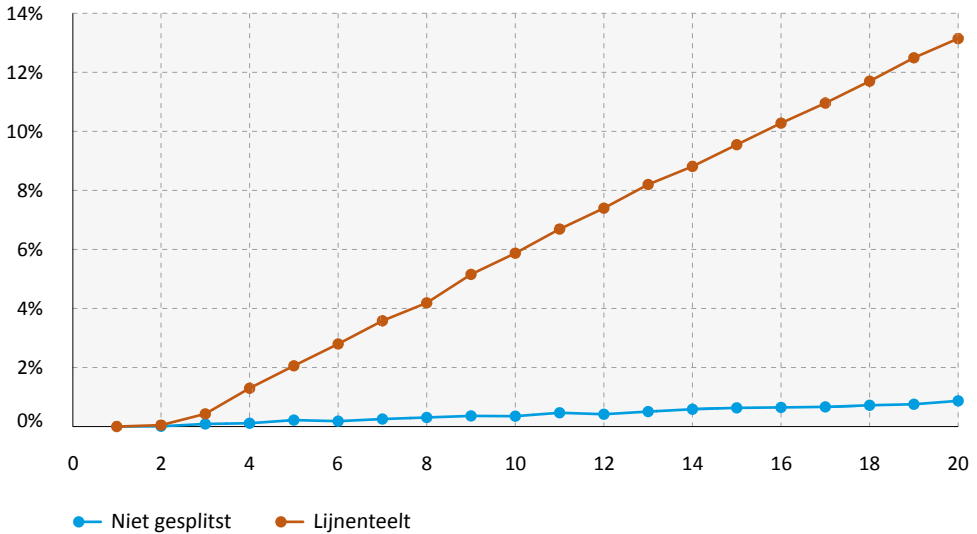
Gerichte adviezen voor paring van geselecteerde dieren

Ook binnen een ras kan het bestuur of de foktechnische commissie een plan opstellen voor gerichte paringen met als belangrijkste doel om te voorkomen dat er sterk ingeteelde pups geboren worden.

Een eerste mogelijkheid is het onderscheiden van verschillende lijnen in het ras. Elk van deze lijnen is terug te voeren op een belangrijk fokdier dat aan de basis van het ras stond of een fokdier dat later veel invloed heeft gehad. Voor het gemak onderscheiden we hier drie lijnen A, B en C, maar het kunnen er veel meer zijn (maar dat maakt het plan wel complexer). Lijn A dieren hebben het hoogst aandeel allelen van voorouder A, lijn B dieren van voorouder B en lijn C dieren van voorouder C. Elk beschikbaar fokdier wordt bij de aanvang van het plan toegewezen aan één van de lijnen. De lijnenteelt houdt in dit voorbeeld in dat gedurende meerdere generaties er binnen de drie lijnen gefokt wordt: reu A * teef A, reu B * teef B en reu C * teef C. In deze lijnen neemt de verwantschap toe en tussen de lijnen neemt de verwantschap af. Wanneer erfelijke aandoeningen in de lijnen problemen gaan geven of wanneer er inteeltdepressie optreedt, wordt er overgegaan tot kruising van de lijnen en neemt de heterozygotie in de populatie weer toe. Dit schema heeft als nadeel dat inteelt al in een vroeg stadium één van de lijnen kan laten uitsterven, waardoor er een wezenlijk deel van de variatie in het ras verloren gaat.

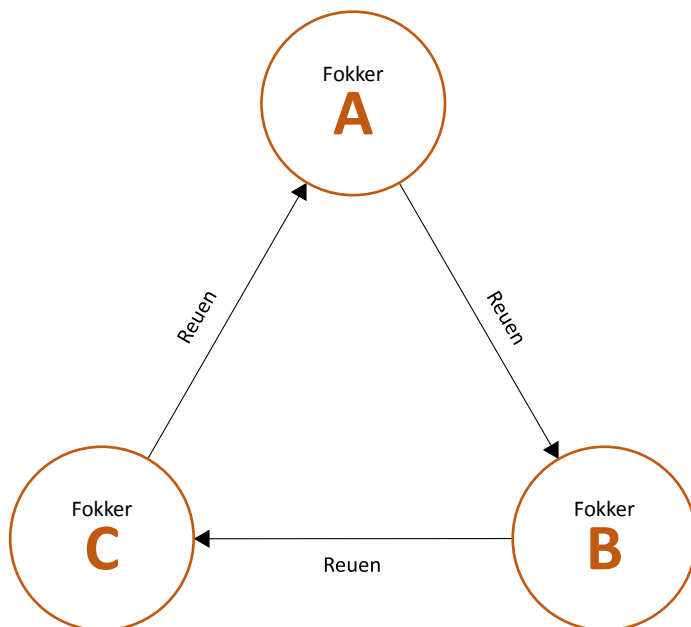
In dit plan worden op een zeker moment in de lijnen gekruist, neemt in de eerste generatie de heterozygotie in de totale populatie toe en zal inteelt minder problemen geven dan bij de lijnenteelt of in een situatie zonder gericht plan. Bij de vorming van de eerste generatie krijgt lijn A alleen allelen van lijn C en wordt een mix van allelen AC, B alleen van A en wordt een mix AB en C alleen van B en wordt een mix BC. In de tweede generatie krijgt lijn A die dan bestaat uit AC-allelen ook BC-allelen binnen vanuit lijn C etc. In de tweede generatie ontstaat er een mix van allelen van 2 delen C en één deel A en één deel B. De inteelt komt in die generatie alleen tot stand door de twee delen C. Dit biedt een goede uitgangspositie voor een fokplan waar alle reuen en teven die voor de fokkerij geselecteerd worden dezelfde kansen krijgen. Naarmate er meer lijnen te onderscheiden zijn, kan het fokprogramma ook meerdere generaties gebruikt worden voordat de volledige mix van allelen ontstaat. Lijnenteelt kan alleen wanneer je een ras hebt met grote aantallen dieren en een goede organisatiestructuur die gedisciplineerd gerealiseerd wordt. Dit is in de fokkerij van rashonden zelden het geval en daarom is de introductie van deze methode meestal af te raden. In figuur 7.7 is het effect van lijnenteelt op de inteeltcoëfficiënt aangegeven.

Inteeltcoëfficiënt bij lijnenteelt



Figuur 7.7: Vergelijking van de inteeltcoëfficiënt per jaar in een ras met 600 fokteven en 150 fokreuen met en zonder lijnenteelt. Met lijnenteelt is het ras verdeeld over 20 lijnen met elk 30 fokteven en 7 of 8 reuen, zonder lijnenteelt kunnen alle reuen en teven met elkaar paren. Zonder lijnenteelt is de berekende inteelttoename per generatie 0,16% met lijnenteelt 2,53% ver boven de norm van 0,5%.

Een tweede, meer reële mogelijkheid die het overwegen waard is, is het vormen van reuencirkels. De reuencirkel houdt in dat een teef van fokker B steeds gepaard wordt met een reu van fokker A, een teef van fokker C steeds met een reu van fokker B en een teef van fokker A steeds met een reu van fokker C. De dieren van een fokker worden in dit plan als een lijn beschouwd en de effecten van het toepassen van reuencirkels zijn dan gelijk aan de effecten van het kruisen van lijnen. In figuur 7.8 is de reuencirkel uitgewerkt voor drie fokkers, maar het spreekt voor zich dat dit ook een veel groter aantal kan zijn.



Figuur 7.8: Voorbeeld van een reuencirkel met drie fokkers.

Optimale selectie van (minder verwante) ouders

In een ras zijn er honden die heel sterk aan elkaar verwant zijn, omdat ze dezelfde vader en of moeder hebben en dieren met een lage verwantschap, omdat ze alleen één of meerdere verre voorouders gemeenschappelijk hebben. Bij de selectie van fokdieren streef je ernaar om de dieren met de beste erfelijke aanleg, met het beste allelenpakket, in te zetten als fokreu of fokteef. Maar bij een scherpe selectie kan het gemakkelijk voorkomen dat de geselecteerde dieren sterk aan elkaar verwant zijn.

Tot nu toe hebben we gekeken naar maatregelen die de inteelttoename kunnen beperken. Er bestaat echter altijd een combinatie van ouders met de laagst mogelijke verwantschap. Als de verwantschappen in een ras bekend zijn kan precies berekend worden hoeveel pups elk fokdier aan de volgende generatie zou moeten leveren om de laagst mogelijke inteelt in het ras te bereiken. Het is zelfs mogelijk om als de erfelijke aanleg voor een kenmerk (de fokwaarde) bekend is precies te berekenen welke ouders hoeveel gebruikt moeten worden om de fokwaarde zoveel mogelijk te verhogen terwijl de inteelt beperkt blijft. De wiskunde hierachter is ingewikkeld. Er bestaat echter een computerprogramma dat de berekeningen kan uitvoeren.

Dit computerprogramma geeft aan welke reuen en welke teven ouderdier kunnen worden en in welke mate. Het is een programma waarin de erfelijke vooruitgang afgewogen wordt tegen de verandering in verwantschap en inteelt die door deze selectie van ouderdieren ontstaat. Van tevoren geef je op dat je bijvoorbeeld een maximale inteelttoename van 0,5 procent toestaat. Het programma selecteert dan de reuen en de teven met de hoogste erfelijke aanleg, die als ze vervolgens met elkaar gepaard worden, een maximale inteelttoename van 0,5 procent geven en ook een erfelijke vooruitgang laten zien. Wanneer je een hoge inteelttoename toestaat worden er gemiddeld jonge dieren met een hoge erfelijke aanleg geselecteerd. Wanneer je een heel beperkte inteelttoename toestaat selecteert het programma gemiddeld dieren met een lagere fokwaarde die vaak ook ouder zijn. Voorwaarde voor het gebruik van het programma is wel dat er volledige controle is over welke dieren in het ras ouder mogen worden en hoeveel teven elke reu mag dekken.

Wanneer deskundigen die met dergelijke optimalisatieprogramma's kunnen werken niet voor handen zijn, of in het ras de controle over dekkingen niet te sturen is, moet er voor één van de eenvoudigere methoden worden gekozen.

Opzetten van een genenbank

Kunstmatige inseminatie is ook bij honden mogelijk evenals het invriezen en ontdooien van sperma voor inseminatie van de teef. Met deze methoden van spermawinning bij een reu, het invriezen van het sperma en het bewaren in vloeibare stikstof kan een



genenbank gevormd worden. Genenbanken worden ingericht om de erfelijke variatie in een ras of in de gehele diersoort veilig en langdurig te bewaren. Het biedt de mogelijkheid om een ras te ondersteunen als het dreigt uit te sterven bijvoorbeeld door een belangrijke voorouder terug te halen wanneer door toeval zijn invloed in het ras verdwenen is. Dat laatste kan voorkomen in populaties met een kleine effectieve populatiegrootte en is een effectief middel om de verwantschap in het ras te verlagen en de inteelt te laten afnemen. Het inrichten van een genenbank vraagt om een systematische aanpak, zodat de genetische variatie in de genenbank maximaal wordt. Een systematische aanpak (die bij andere diersoorten al wordt toegepast) kan zijn om van alle goedgekeurde reuen 25 doses sperma van een reu in te vriezen en te bewaren. In Nederland is een genenbank voor dieren ondergebracht bij het Centrum voor Genetische Bronnen Nederland met vestigingen in Wageningen en Lelystad. Van een aantal Nederlandse hondenrassen is al sperma opgeslagen in de genenbank.

De kernpunten uit hoofdstuk 7

- Om de verwantschap in een ras en daarmee de inteelt laag te houden, zijn drie maatregelen effectief: het vergroten van de populatie van fokdieren, restricties op het gebruik van fokreuen en fokteven en het hanteren van paringsprogramma's.
- Het vergroten van de effectieve populatie kan door het aanwijzen van meer fokreuen en fokteven in het ras, het importeren van honden van hetzelfde ras uit het buitenland die minder verwant zijn en door het (in beperkte mate) inkruisen van dieren van een ander ras. Dit laatste is alleen succesvol als het inkruisingsprogramma goed uitgedacht is en strikt uitgevoerd wordt.
- Beperkingen op het gebruik van fokreuen zijn heel effectief omdat ze voorkomen dat in volgende generaties veel honden dezelfde reu in hun stamboom hebben en daardoor sterk aan elkaar verwant zijn.
- Paringsschema's kunnen voorkomen dat er sterk ingeteelde pups geboren worden. Ze zijn gebaseerd op het vormen van lijnen in een (groot) ras op basis van verwantschap en die lijnen na verloop van tijd planmatig te kruisen. Paringsschema's kunnen ook gebaseerd zijn op reuencirkels. In dit systeem maakt een groep fokkers afspraken over wie steeds de reuen van een andere vaste fokker in het schema gebruikt.
- Het bestaan van een genenbank met bijvoorbeeld sperma van reuen uit vorige generaties biedt de mogelijkheid om een ras terug te ondersteunen als het dreigt uit te sterven en het biedt de mogelijkheid om in een ras een belangrijke voorouder terug te halen wanneer door toeval zijn invloed in het ras verdwenen is. Dat laatste kan voorkomen in populaties met een kleine effectieve populatiegrootte. Dit is een effectief middel om de verwantschap in het ras te verlagen en de inteelt te laten afnemen.



8

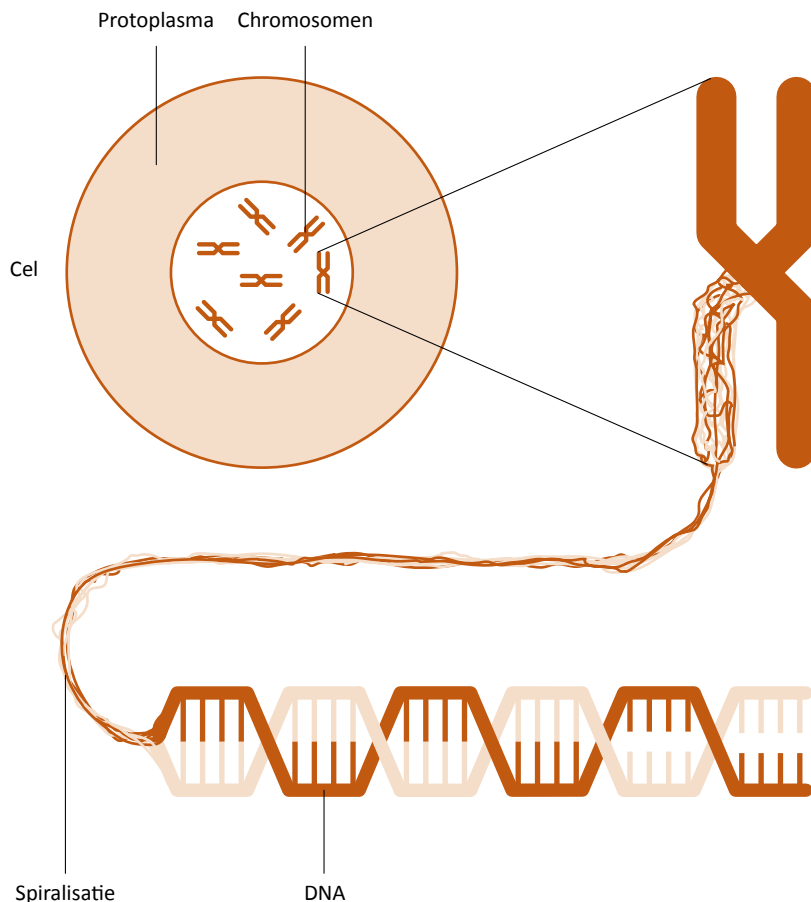
Mogelijkheden van de moleculaire genetica

DNA-analyse vormt de basis voor de moleculaire genetica

Het onderzoek in de moleculaire genetica en de toepassing ervan heeft ook bij de hond in de afgelopen twintig jaar een grote ontwikkeling doorgemaakt. Het is mogelijk om de samenstelling van de chromosomen in detail te onderzoeken nu de DNA-analyses steeds nauwkeuriger worden.

Chromosomen

De 39 chromosoomparen van de hond bestaan uit DNA en de kleinste eenheid daarvan is een nucleïnezuur dat in vier varianten voorkomt die afgekort worden met de letters A, T, G en C. Een chromosoom bestaat dus uit aaneengeschaalde A's, T's, G's en C's die in verschillende volgorde voorkomen in de vorm van een dubbele spiraal (zie figuur 8.1). Bepaalde ketens van deze nucleïnezuren vormen met elkaar een gen met een functie en zijn uiteindelijk verantwoordelijk voor de productie van een specifiek eiwit in de cel. Een groot deel van de chromosomen codeert niet voor een eiwit en daar kennen we vaak de functie nog niet van. Meestal is het DNA op dezelfde plek hetzelfde in beide exemplaren van een chromosomenpaar van één dier: het dier is homozygoot op die plek. Ook bestaat er een grote overeenkomst tussen chromosomen van verschillende dieren van dezelfde soort. Hier en daar is echter een nucleïnezuur vervangen door een ander. Dat komt door mutaties die in het verleden hebben plaatsgevonden. Een dergelijke mutatie in een functioneel gen leidt tot een ander, een gemuteerd, allel. Wanneer dat ook leidt tot de productie van een ander eiwit kan een dergelijke mutant ook zichtbaar of meetbaar worden aan het uiterlijk of bijvoorbeeld gedrag van het dier. Mutaties die in het verleden hebben plaatsgevonden zijn de bron van de genetische variatie die we nu kennen in een ras of diersoort. Mutaties worden ook volop gevonden in de grote stukken DNA waarvan we de functie nog niet kennen. Er zijn verschillende methoden beschikbaar om de variatie in DNA te kunnen meten waardoor er verschillende typen genetische merkers beschikbaar zijn. Een aantal relevante wordt verder toegelicht en er wordt kort iets gezegd over de DNA-analyses van verschillende chromosomen.

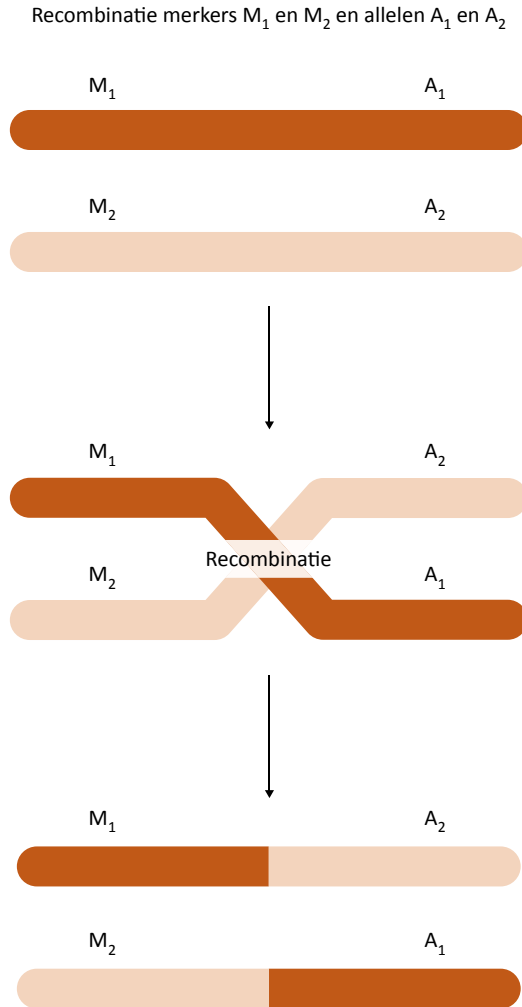


Figuur 8.1: DNA-structuur en chromosomen in de celkern.

Genetische markers

Een genetische marker is een uniek stukje DNA dat zichtbaar te maken is. Voor het bepalen van de genetische aanleg van een hond is het belangrijk dat de marker op het chromosoom dichtbij een gen ligt dat twee of meer allelen kent. De meest ideale marker ligt in een gen en leidt tot een ander allel dat te onderscheiden is van het “normale” allel. Een marker in een stuk DNA waarvan we de functie nog niet kennen, kan door de nauwe koppeling met een allel van een functioneel stuk DNA (een gen) toch zichtbaar maken wat het genotype van het dier voor dat gen is. Wanneer de marker gekoppeld is aan een gen met een allel dat een erfelijke aandoening veroorzaakt dan kunnen met de genetische marker dragers van het “foute” allel zichtbaar gemaakt worden.

Een merker die op het chromosoom ver van het gen dat de genetische aanleg bepaalt, is minder goed bruikbaar. Dan kan door recombinatie de koppeling tussen de merker en het gen gemakkelijk doorbroken worden en geeft de merker in de volgende generatie foute informatie over de erfelijke aanleg. Figuur 8.2 geeft een dergelijke recombinatie weer.



Figuur 8.2: Een recombinatie binnen een chromosomenpaar waardoor de koppeling tussen de merker M_1 en het allel A_1 verbroken wordt.

Er zijn verschillende typen genetische markers die elk met hun eigen analyse methode zichtbaar gemaakt kunnen worden. Twee hebben of krijgen vooral toepassingen bij honden: de microsatellieten en de SNP's.

Microsatellieten zijn kleine stukjes DNA waarop dezelfde volgorde van nucleïezuren verschillende keren achter elkaar voorkomt. Het aantal malen dat die volgorde herhaald wordt kan sterk variëren tussen chromosomen en is zichtbaar te maken met laboratoriummethoden. Daarvoor wordt het aantal nucleïezuren bepaald dat in dat stukje voorkomt, en een dier krijgt dan twee getallen mee; één voor de lengte op elk chromosoom (bijv. 168/172 dit betekent dat op het ene chromosoom van een paar de lengte van het allel 168 en op het andere chromosoom 172 nucleïezuren is). Die lengtes werken als allelen en een dier erft dus altijd één lengte/allel van de moeder en één lengte/allel van de vader, en kan homozygoot of heterozygoot zijn. Het aantal verschillende allelen voor één microsatelliet dat binnen een soort voorkomt, kan enige tientallen bedragen. Er bestaan meer dan 3000 microsatellieten voor de hond. Dit maakt dat microsatellieten zeer geschikt zijn voor ouderschapsbepalingen. Ook zijn veel van de genetische merkers die nu beschikbaar zijn voor erfelijke aandoeningen microsatellieten. Met die microsatellieten zijn dragers van deze erfelijke aandoening aan te tonen.

Microsatellieten zijn goed bruikbaar om verwantschap tussen rassen vast te stellen en om de genetische variatie in een ras vast te stellen



DNA-onderzoek in Duitsland met 9 hondenrassen en een vrij levende populatie van wolven heeft uitgewezen dat de wolven een veel grotere variatie in allelen van 23 microsatellieten hadden dan de gefokte hondenrassen. De Saarloos Wolfhond vertoonde de minste variatie in allelen. Er bestaan grote verschillen tussen de rassen in de frequenties van de verschillende allelen, omdat de rassen slechts uit een klein aantal ouderdieren zijn ontstaan en de rassen fors ingeteeld zijn. Dit maakt het moeilijk om vast te stellen welk (nieuw) ras uit een ander ras of uit andere rassen is ontstaan. De basisdieren kunnen met hun genetische merkers niet representatief geweest zijn voor het uitgangsras of door toeval zijn de allelfrequenties van de micro-satellieten sterk veran-

derd in de loop van de tijd in het nieuwe ras. Maar door deze grote rasverschillen in allelfrequenties van de microsatellieten zijn individuele honden op basis van hun allelen met grote zekerheid toe te wijzen aan één enkel ras.

Bron: Veith-Kensch, C.E., I. Medugorac, W. Jedrzejewski, A.N. Bunevich and M. Foerster (2007). A heuristic two-dimensional presentation of microsatellite-based data applied to dogs and wolves. Genet.Sel.Evol. 39 447–463.

Bij SNP's (afkorting van Single Nucleotide Polymorphisms) is op dezelfde plaats op het chromosoom door mutatie één enkel nucleïnezuur vervangen door een ander. Doordat voor de hond van het hele genoom (= alle chromosomen) van een aantal dieren alle nucleïnezuren zijn bepaald (gesequenced wordt dat genoemd), zijn heel veel van deze SNP's ontdekt. Met behulp van een zogenaamde DNA-chip kunnen deze SNP's zichtbaar gemaakt worden. Bij de hond is er op dit moment een DNA-chip waarop op 170.000 plaatsen op de chromosomen dergelijke mutaties zichtbaar gemaakt kunnen worden, maar in de toekomst zal dit nog veel meer worden. Er zijn dus veel meer SNP's beschikbaar dan microsatellieten, maar voor elke SNP zijn maar twee allelen beschikbaar, meestal weergegeven als 1 en 2.

DNA-onderzoek met 170.000 SNP's geeft inzicht in effecten van selectie

Een grote groep onderzoekers uit Amerika en Europa heeft van 509 honden van 46 verschillende rassen de SNP-allelen op 170.000 plaatsen in het DNA bepaald. Met deze technieken komen ze stukken van chromosomen op het spoor die sterk verschillen in SNP-allelen in het desbetreffende stuk of die grote overeenkomsten laten zien tussen de rassen (haplotypen). Die sterke verschillen corresponderen met de grote verschillen in uiterlijke kenmerken van de rassen. De grote overeenkomsten in stukken van een chromosoom corresponderen met overeenkomsten tussen rassen. De onderzoekers vonden 44 stukken chromosoom die heel sterk verschilden tussen rassen en die corresponderen bijvoorbeeld met de vorm van de staart of het sociale gedrag van het ras. Andere stukken vertoonden grote overeenkomsten hetgeen wijst op een sterke selectie op een kenmerk, bijvoorbeeld lichaamsgrootte. Ze vonden aanwijzingen in de samenstelling van deze stukken chromosoom dat een dergelijke selectie de ontwikkeling en de stofwisseling van de hond zo kan beïnvloeden dat er erfelijke aandoeningen zichtbaar worden. Het onderzoek naar deze stukken van chromosomen die sporen van sterke selectie laten zien, wordt voortgezet met een nog verder verfijnde analyse van het DNA.

Bron: Vaysse, A. et al. (2011). Identification of genomic regions associated with phenotypic variation between dog breeds using selective mapping. PLoS Genetics, Volume 7, Issue 10, e1002316.

Genetische merkers voor verwantschap en inteelt

Sinds de komst van de microsatellieten zijn deze gebruikt om de erfelijke variatie voor de allelen van deze microsatellieten in een ras vast te stellen en te vergelijken met de erfelijke variatie in andere rassen. Op basis van verschillen en overeenkomsten tussen rassen kan er vastgesteld worden in hoeverre rassen aan elkaar verwant zijn. Vergeleken met de andere diersoorten, is bij veel hondenrassen de erfelijke variatie in de allelen van de microsatellieten gering. Dat betekent dat de verwantschap tussen de dieren binnen een ras hoog is en dat de inteelt hoog is. Met een groot aantal genetische merkers (SNP's) kan de variatie in een ras nog veel nauwkeuriger in beeld worden gebracht dan met (een meestal beperkt aantal) microsatellieten en is de verwantschap en de inteelt in een ras heel nauwkeurig te schatten met SNP's. Zeker in situaties waarin de betrouwbaarheid van de afstamming te wensen overlaat, is het berekenen van de verwantschap en de inteelt met genetische merkers de aanbevolen methode.

DNA-onderzoek laat herkomst zien

Het DNA van de hond is opgeslagen op 39 chromosoomparen, waarvan één paar het geslachtschromosoom bevat: het paar XY bij de reu (de teef heeft het paar XX), waarbij het Y-chromosoom kleiner is dan het X-chromosoom.

Het Y-chromosoom is altijd afkomstig van de vader van de hond. Rassen verschillen ook in de DNA-samenstelling van het Y-chromosoom. Het Y-chromosoom in een hedendaags ras is afkomstig van het vadersras dat bij de vorming van een ras is gebruikt (van de stamvaders afkomstig uit dat ras). Onderzoek aan het Y-chromosoom van verschillende rassen kan de herkomst van rassen van vaderskant duidelijk maken.

In de kern van elke cel van ieder dier bevinden zich mitochondriën die ook DNA bevatten: het mitochondriële DNA. Een celkern wordt alleen door de eicel doorgegeven aan het embryo. De mitochondriën en het mitochondrieel DNA zijn dus altijd van de moeder van een dier afkomstig. Analyse van het mitochondrieel DNA met verschillende rassen kan uitwijzen welke rassen er bij de vorming van een ras als moederdier gebruikt zijn: de mitochondriën zijn afkomstig van de stammoeders van dat ras.

DNA-analyse geeft inzicht in genetische variatie in hondenrassen

Australisch onderzoek met moderne DNA-technieken (SNP-analyse) geeft aan dat een gemiddeld hondenras nu 87 procent van de oorspronkelijke genetische variatie bezit. Op zich is dit geen bedreiging voor het voortbestaan van het ras, mits de effectieve populatiegrootte groter dan 100 blijft. Het Y-chromosoom heeft bij de hond relatief veel genetische variatie verloren, blijkbaar omdat er relatief veel meer teven dan reuen betrokken waren bij de vorming van een ras. Elk hondenras kent een aantal erfelijke aandoeningen. Naar schatting draagt elke hond net als ieder mens gemiddeld 50 allelen voor verschillende erfelijke aandoeningen. De frequentie in een ras loopt fors op en wordt een bedreiging wanneer een klein aantal reuen relatief veel teven dekt. Dit is de belangrijkste oorzaak van het verlies van genetische variatie in een ras en van het frequent voorkomen van honden met erfelijke aandoeningen. De variatie in DNA is soms groter in een ras dan op grond van de analyse van stambomen verwacht mag worden. Dit kan veroorzaakt zijn doordat de natuur of de fokkers voorkeur hebben voor dieren die meer heterozygoot zijn dan gemiddeld en dus ook minder last hebben van inteeltdepressie op eigenschappen die bepalend zijn voor vruchtbaarheid en gezondheid.

Bron: Wade, C.M. (2011). Inbreeding and genetic diversity in dogs: results from DNA analysis. The Veterinary Journal 189: 183–188.

Genetische merkers voor identiteit en afstammingscontrole

Microsatellieten en SNP's zijn heel geschikt om met een hoge nauwkeurigheid vast te stellen of de identiteit van een hond klopt. Ook kunnen ze gebruikt worden om te controleren of de hond echt van de reu en de teef afstammen die op de stamboom staan. Voorwaarde bij dat laatste is wel dat er ook DNA-monsters van de reu en de teef beschikbaar zijn. De ervaring leert dat er bewust en onbewust fouten gemaakt worden, waardoor er honden met een verkeerde afstamming in de boeken staan. Bij de afstammingscontrole wordt van het feit uitgegaan dat elke hond op een gen één allel van de vader en één allel van de moeder heeft gekregen. Wanneer een hond op een gen een allel heeft dat niet bij de vader en niet bij de moeder voorkomt, klopt er iets niet. Bij de afstammingscontrole worden meestal 10–15 microsatellieten gebruikt van de 21 die internationaal geadviseerd worden. Er is informatie van meer genen nodig wanneer de verwantschap in de populatie hoog is. Wanneer blijkt dat een hond niet van de opgegeven reu afstamt, kun je het DNA van de hond vergelijken met het DNA van de andere reuen die op het moment van dekking beschikbaar waren. Meestal is dan met grote waarschijnlijkheid de juiste vader vast te stellen.

Voorbeeld van een afstammingscontrole met microsatiellieten van 18 genen

Op een show worden Marjolein en Martha gekeurd die bij dezelfde fokker kort na elkaar geboren zijn. Marjolein stamt op papier, volgens de stamboom, af van de teef Lianne en de reu Borus en Martha van de teef Lieneke en de reu Bart. Borus fokt fors en Bart fokt klein. Bart en Borus zijn even oude reuen die eigendom zijn van een fokker in de buurt. Lianne is veel groter dan Lieneke. Dus er wordt verwacht dat Marjolein veel groter is dan Martha, maar dat is helemaal niet zo. DNA-onderzoek van alle 6 honden levert het volgende beeld op.

Gen	Marjolein	Lianne	Borus	Martha	Lieneke	Bart
1. AHT 121	102/102	102/102	97/102	97/102	97/102	102/102
2. AHT 137	149/151	147/151	128/147	147/149	149/151	149/151
3. AHTH 171	219/225	219/225	212/233	227/233	227/229	219/219
4. AHTH 260	254/252	254/246	252/250	252/244	244/244	252/244
5. AHTK 211	93/93	93/95	91/95	91/93	93/93	93/97
6. AHTK 253	284/288	288/290	288/288	288/288	286/288	284/288
7. CXX 279	126/126	126/128	124/128	124/128	126/128	124/126
8. FH 2054	152/152	152/164	152/156	156/160	152/160	152/156
9. FH 2848	230/234	234/234	230/230	230/230	230/230	230/234
10. INRA 21	97/101	97/101	95/101	95/101	95/97	95/101
11. INU 005	126/126	126/126	126/128	132/128	132/126	130/126
12. INU 030	144/144	144/150	144/144	144/144	144/150	144/144
13. INU 055	210/214	210/218	210/212	210/216	212/216	214/216
14. REN162C04	202/204	200/202	200/204	202/204	200/202	200/204
15. REN169D01	212/218	212/212	218/218	214/218	214/218	216/218
16. REN169O18	162/164	162/162	164/170	164/170	164/168	164/168
17. 247M23	268/268	268/270	268/272	268/268	268/274	268/274
18. 54P11	226/226	226/236	226/232	226/226	226/232	226/234

Marjolein heeft op gen 1 (AHT 121) tweemaal allel 102 (is homozygoot) en dat allel is bij Lianne en bij Borus ook aanwezig. Op gen 2 (AHT 137) heeft Marjolein de allelen 149 en 151. Allel 151 heeft ze van moeder Lianne, maar Borus (en Lianne!) heeft allel 149 niet! Op gen 3 (AHTH 171) heeft Marjolein de allelen 219 en 225, net als Lianne, maar Borus heeft daar de allelen 212 en 233. Wanneer je alle 18 genen zo langs loopt zie je dat Borus niet de vader van Lianne kan zijn op grond van de genotypen van Marjolein voor de genen 2, 3, 5, 6, 7, 13 en Bart wel. Lianne kan zeer wel de moeder zijn van Marjolein. Bekijk je ook de allelenparen van Martha op deze manier dan kun je concluderen dat Lieneke zeer wel de moeder kan zijn van Martha, maar Bart niet de vader op grond van de genotypen van Martha voor de genen 2, 3, 5, 11, 13 en 16. Een vergelijking van de allelen van Marjolein met die van Lianne en Bart geven aan dat Marjolein geboren kan zijn uit de paring van Lianne en Bart en dat Martha geboren kan zijn na de paring van Lieneke met Boris. Rond de dekking van deze twee teven is er dus iets fout gegaan.

Genetische merkers voor kenmerken uit het fokdoel

Kan met genetische merkers de genetische aanleg voor een dier vastgesteld worden? In principe zou dit kunnen maar in de praktijk is dit erg ingewikkeld. Genetische merkers kunnen hiervoor pas gebruikt worden wanneer het duidelijk is voor welke kenmerken van een hond deze merkers een voorspellende waarde hebben. Die waarde kan vastgesteld worden in een onderzoek waarin niet alleen de genetische merkers voor een groot aantal honden bepaald worden, maar waarin ook de eigenschappen van de honden die je wilt voorspellen met merkers goed worden vastgelegd. Wanneer je op zoek bent naar merkers voor heupdysplasie, kun je die alleen vinden wanneer je over meerdere generaties de heupdysplasie in het ras goed vastgelegd hebt. Tevens is het nodig dat er van de dieren die je op heupdysplasie hebt onderzocht ook DNA beschikbaar is dat je op de merkers kunt onderzoeken. Kenmerken als nestgrootte, gewicht, gedrag en gevoeligheid voor ziektes worden echter bepaald door heel veel genen, vermoedelijk wel meer dan duizend. Elk gen heeft maar een heel klein effect en om die verschillen te ontdekken zijn dus heel veel merkers en heel veel dieren nodig waaraan de kenmerken gemeten zijn.

Voor erfelijke gebreken die maar door één gen bepaald worden, is het veel eenvoudiger om een merker te vinden. Meestal worden daarvoor in verschillende families, waarvan sommige dieren het erfelijke gebrek wel en andere dieren het erfelijke gebrek niet hebben, merkers bepaald. Als een merker altijd wel bij dieren met het erfelijke gebrek voorkomt maar nooit bij dieren zonder het erfelijke gebrek dan is dit waarschijnlijk gekoppeld aan het gen dat het erfelijke gebrek veroorzaakt. Je kunt echter alleen een goede genetische merker voor een erfelijke aandoening vinden wanneer je de erfelijke aandoening in het ras nauwkeurig geregistreerd hebt. Het registreren van deze eigenschappen is niet alleen nodig voor een eenmalig onderzoek om de merkers te vinden, maar blijft nodig om bij het gebruik in de toekomst voortdurend te controleren of de merker nog steeds de goede voorspeller is van de eigenschap. Een merker ligt meestal niet in het allel dat de eigenschap bepaald, maar ligt op het chromosoom naast het allel. Tijdens de meiose kan door recombinatie de koppeling tussen merker en het allel voor de eigenschap verbroken worden, met als gevolg dat je op het verkeerde allel gaat selecteren.

Genomic selection

Om de genetische aanleg voor kenmerken waarbij heel veel genen zijn betrokken (polygene kenmerken zoals het gedrag) te bepalen is een methode ontworpen die genomic selection heet. Bij deze methode wordt eerst het verband bepaald tussen merkers en het kenmerk in een grote groep dieren (de referentiegroep). In een eenvoudige voorstelling komt het erop neer dat voor elke merker uitgerekend wordt hoeveel het kenmerk boven of onder het populatiegemiddelde ligt voor allel 1 en voor allel 2. Alleen als de groep groot is (meer dan 1000 dieren), het DNA betrouwbaar getypeerd is en de genetische aanleg van ieder dier (fokwaarde) voor het kenmerk goed bepaald is, kan het ver-

band tussen de allelen en het kenmerk betrouwbaar bepaald worden. Bovendien is een zeer groot aantal merkers nodig, omdat de methode alleen werkt als bij alle genen die zorgen voor variatie in het kenmerk ook één of meer merkers op het chromosoom in de buurt liggen. Daarom wordt voor deze methode een SNP-chip gebruikt. Als het statistisch verband tussen SNP-allelen en het kenmerk éénmaal bekend is, kan voor ieder dier dat getypeerd wordt met een SNP-chip een voorspelling worden gedaan wat de fokwaarde van het dier is. Het grote voordeel van deze methode is dat dat voor ieder dier gedaan kan worden, met of zonder stamboom, voordat de waarde van het kenmerk in het dier zelf bepaald is. Voor een kenmerk als gevoeligheid voor heupdysplasie, dat moeilijk op jonge leeftijd te bepalen is, biedt genomische selectie duidelijke voordelen. Genomische selectie werkt echter alleen als het verband tussen de SNP-allelen en de fokwaarde in de referentiegroep hetzelfde is als bij de dieren waarvoor de fokwaarde bepaald moet worden. Als de referentiegroep een niet-verwant ras is, is dit vaak niet het geval. Ook als er veel generaties zijn verstreken sinds het verband in de referentiegroep bepaald is, kan door recombinatie het verband veranderd zijn. Ook bij genomische selectie moet dus voortdurend een registratie van de eigenschappen van de dieren plaatsvinden. Je voorspelt de fokwaarde van jonge dieren op basis van de relaties tussen SNP's en eigenschappen in de vorige generatie. Achteraf check je of ook in de huidige generaties die relaties nog bestaan.

Voorlopig lijkt genomische selectie bij honden niet haalbaar omdat niet voldaan kan worden aan de voorwaarde dat er van een groot aantal dieren (duizenden) de SNP-informatie beschikbaar moet zijn en dat er een betrouwbare registratie van de fokdoelkenmerken van deze dieren is.

De kernpunten uit hoofdstuk 8

- Het is mogelijk om de samenstelling van de 39 chromosoomparen van de hond in detail te onderzoeken nu de DNA-analyses ook voor de hond steeds nauwkeuriger worden. Zo zijn duizenden unieke stukjes DNA zichtbaar te maken (analyses gebaseerd op microsatellieten of SNP's) en deze kunnen dienen als genetische merkers waarmee de genetische aanleg van een dier te voorspellen is. Het is daarvoor van belang dat de merker op het chromosoom dichtbij een gen ligt dat twee of meer allelen kent. Wel moet bedacht worden dat door recombinatie de relatie tussen een merker en een eigenschap in volgende generaties verbroken kan worden.
- Met een groot aantal genetische merkers (SNP's) kan de variatie in een ras nauwkeurig in beeld worden gebracht en is de verwantschap en de inteelt in een ras heel nauwkeurig te schatten. In situaties waarin de betrouwbaarheid van de afstamming te wensen overlaat, is het berekenen van de verwantschap en de inteelt met genetische merkers in onderzoekscentra de aanbevolen methode.
- DNA-onderzoek kan de herkomst van een ras inzichtelijk maken. Analyse van het Y-chromosoom van verschillende rassen kan de herkomst van rassen van vaderskant duidelijk maken. Analyse van het mitochondrieel DNA van verschillende rassen kan uitwijzen welke rassen er bij de vorming van een ras als moederdier gebruikt zijn: de mitochondriën zijn afkomstig van de stammoeders van dat ras.
- Microsatellieten en SNP's zijn heel geschikt om met een hoge nauwkeurigheid vast te stellen of de identiteit van een hond klopt. Ze kunnen gebruikt worden om te controleren of de hond echt van de reu en de teef afstamt die op de stamboom staan. Voorwaarde bij dat laatste is wel dat er ook DNA-monsters van de reu en de teef beschikbaar zijn.
- Met genetische merkers kan in principe de genetische aanleg van een dier vastgesteld worden. Genetische merkers kunnen hiervoor gebruikt worden wanneer het duidelijk is voor welke kenmerken van een hond deze merkers een voorspellende waarde hebben. Die waarde kan vastgesteld worden in een onderzoek waarin niet alleen de genetische merkers voor een groot aantal honden bepaald worden, maar waarin ook de eigenschappen van de honden, die je wilt voorspellen met merkers, goed worden vastgelegd. Zo kan er pas een goede genetische merker voor een erfelijke aandoening gevonden worden wanneer de erfelijke aandoening in het ras nauwkeurig geregistreerd wordt.
- Genomic selection (selectie op polygene kenmerken op basis van SNP-analyse) is bij honden nu niet haalbaar omdat niet voldaan kan worden aan de voorwaarde dat er van een groot aantal dieren (duizenden) de SNP-informatie beschikbaar moet zijn naast een betrouwbare registratie van de (fokdoel)kenmerken van deze dieren.



9

Het selecteren in een ras

Selectie op fokwaarde

In de praktijk van het fokken van honden richt de selectie zich op de honden die op kunnen treden als ouderdier voor de volgende generatie. Voor iedere hond die kandidaat is voor ouderschap probeer je in te schatten hoe goed zijn of haar jongen zullen zijn. Ligt de genetische aanleg van de kandidaat boven het rasgemiddelde en zullen zijn of haar jongen ook boven het rasgemiddelde liggen? De genetische aanleg, de genetische waarde, van een hond als ouderdier voor de volgende generatie wordt de fokwaarde genoemd. In dit hoofdstuk wordt aangegeven hoe de fokwaarde geschat en gebruikt kan worden om het ras blijvend te verbeteren.

Registratie van kenmerken

Om effectief te kunnen selecteren in een ras is een betrouwbare en uniforme registratie nodig van de kenmerken van de honden waarop je wilt selecteren. Daarbij geldt een aantal basisprincipes:

- Wanneer je een eigenschap van een hond vastlegt, identificeer je als eerste de hond en noteer je vervolgens op het registratieformulier het registratienummer van de hond. Vermeld ook de datum van de registratie en geef aan wie de beoordeling/meting/registratie heeft gedaan.
- Meet het kenmerk zo zorgvuldig mogelijk en geef op het formulier duidelijk vooraf aan of de beoordeling in klassen is (en welke klassen dan gebruikt mogen worden) of dat er echt gemeten wordt. Geef ook aan wat de nauwkeurigheid van meten is.
- Voer de gegevens zo snel mogelijk in een centrale database in. In deze database wordt bij de invoer gecheckt of de registratie correct is. De registratie is alleen mogelijk als de hond op het moment van registratie in leven was en de beoordelaar bekend is in de database. De beoordeling moet binnen de redelijke grenzen van waarschijnlijkheid liggen (een echte foute meting wordt direct gesignaleerd).
- De afstamming van de hond moet nauwkeurig zijn bijgehouden. Op zijn minst moeten beide ouders bekend zijn, maar hoe meer generaties voorouders er bekend zijn hoe beter er vervolgens geselecteerd kan worden.

De werkwijze van topfokkers

Twee schrijvers uit Scandinavië hebben in Europa, Australië en de VS 22 topfokkers geïnterviewd en hen gevraagd hoe ze in staat zijn geweest meerdere tophonden in hun ras te fokken. Er loopt een sterke rode draad door alle 22 interviews: in het fokdoel van de topfokkers staat een goede gezondheid op de eerste plaats, gevolgd door het gewenste gedrag en op de derde plaats staat een goede lichaamsbouw. Veel fokkers zijn indertijd begonnen met de aankoop van een teef die aan deze drie criteria voldeed. Ze hebben daarna ook consequent deze drie selectiecriteria toegepast: ze fokken niet met teven die op deze criteria tekortschieten. Topfokkers zijn heel kritisch op hun eigen fokteven. Bij de keuze van een fokreu streven ze er allereerst naar om de sterke punten van de teef vast te houden. Op de kenmerken die nog verbeterd kunnen worden, moet de reu sterk scoren. Daarna wordt de stamboom van de teef vergeleken met die van de reu. De topfokkers kennen de eigenschappen van een groot deel van de voorouders van de teef en van de reu. Op die manier proberen ze te voorkomen dat er problemen ontstaan met erfelijke aandoeningen. Een aantal topfokkers past in beperkte mate inteelt toe, wanneer ze vrij zeker weten dat er geen erfelijke aandoeningen in de stamboom voorkomen. Ze gaan dan niet verder dan 12,5% inteelt: grootouder * kleinkind of halfbroer * halfzus. Wanneer er problemen met erfelijke aandoeningen optreden in een ingeteeld nest (en dat wordt nogal eens gemeld in de interviews), wordt er niet met de nakomelingen in dat nest gefokt en ook de ouders die drager zijn van de erfelijke aandoening(en) worden door de topfokkers rigoureus uitgeschakeld. De topfokkers geven ook aan dat ze na twee of drie generaties lijnenteelt, waarin ze de eigenschappen van een aansprekende voorouder willen verankeren, bewust gebruik maken van een outcross, van een reu die weinig verwant is aan de teef uit hun eigen lijn. (Het spreekt voor zich dat er dan wel onverwante reuen in het ras beschikbaar moeten zijn). Een belangrijke voorwaarde voor het slagen van een outcross vormt de kennis die de fokker krijgt van de eigenaar van de "vreemde" reu. De topfokkers geven in de interviews aan dat een eerlijke en transparante uitwisseling van kennis en ervaringen tussen fokkers cruciaal is voor het verbeteren van de kwaliteit van het ras en het voorkomen van problemen met erfelijke aandoeningen. (Dat laatste kan alleen wanneer de fokkers gezamenlijk ook afspraken maken over het beheersen van de verwantschap in het ras).

Bron: Pekka Hannula and Morjo Nygaard, 2011. Keys to top breeding. ISBN 978-952-67306-5-3.

Uitgeverij Kirjapaino Jaarli Oy, Turenki, Finland.

Terugdringen van monogene erfelijke aandoeningen

De meeste erfelijke aandoeningen berusten op één allel dat recessief vererft. Wanneer een erfelijke aandoening berust op een dominant allel is het snel uit te selecteren, omdat ook de heterozygoten lijders zijn. Bij een recessief verervende erfelijke aandoening ligt dat veel lastiger: alleen de homozygoot recessief is lijder en wordt uitgesloten voor de voortplanting. De heterozygoot is geen lijder maar wel drager en geeft het allel wel door aan de volgende generatie. Zelfs wanneer de frequentie van het recessieve allel laag is, bijvoorbeeld 0,05 (q), dan is de frequentie van de heterozygote dragers bijna 0,10 ($2pq$)! In een populatie van 1000 dieren verwacht je maar 3 lijders te vinden, maar er zijn wel 95 dieren drager van het recessieve allel. Het is van groot belang om goed te registreren welke reuen en welke teven nesten hebben voortgebracht met één of meerdere lijders. Deze ouders zijn zeker drager en kunnen vervolgens uitgesloten worden van verdere fokkerij. De frequentie van het recessieve allel en van lijders loopt hierdoor langzaam terug (zie tabel 9.1) Voor de nakomelingen die de dragers wel hebben voortgebracht, zonder dat de erfelijke aandoening zichtbaar is, is het niet zeker of ze drager zijn. Gemiddeld genomen zullen twee van de drie gezonde nakomelingen drager zijn en één van de drie nakomelingen is vrij.

Generatie	Freq. $Z = p$	Freq. $z = q$	Freq $ZZ = p^2$	Freq. $Zz = 2pq$	Freq. $zz = q^2$
0	0,95	0,05	0,9025	0,0950	0,0025
1	0,9512	0,0488	0,9048	0,0928	0,0024
3	0,9524	0,0476	0,9070	0,0907	0,0023
4	0,9535	0,0465	0,9091	0,0887	0,0022
5	0,9545	0,0455	0,9110	0,0869	0,0021

Tabel 9.1: De frequentie van allelen (Z en z) in verschillende generaties wanneer alleen het homozygoot recessieve genotype (zz) uitgeselecteerd wordt.

Wanneer er een genetische merker voor de erfelijke aandoening is gevonden, kan het uitselecteren van het recessieve allel veel sneller plaatsvinden. Dan zijn alle potentiële fokdieren vooraf te testen op dragerschap en kunnen dragers uitgesloten worden van de fokkerij. De frequentie van het allel voor de erfelijke aandoening is in de volgende generatie gereduceerd tot nul.

Prioritering van erfelijke aandoeningen voor fokkerijdoeleinden

Engelse onderzoekers hebben een rasgebonden “welzijnsimpact scoringssysteem” ontwikkeld dat rasverenigingen kan helpen om fokkerij beslissingen te nemen wanneer er meerdere erfelijke aandoeningen in het ras circuleren. De score wordt gevormd door de combinatie van de frequentie van voorkomen, de ernst van de aandoening en het deel van het leven van de hond waarin zijn welzijn aangetast is door de erfelijke aandoening. De frequentie van voorkomen wordt bepaald door de allelfrequentie en de mate van inteelt in het ras. De ernst van de aandoening is opgebouwd uit scores voor 1) de prognose die kan variëren van éénmalig en kortdurend – meermalig – chronisch – sterfte (al of niet door euthanasie), 2) voor de behandelingsmogelijkheden die kunnen variëren van geen behandeling – medicijnen voor korte tijd – medicijnen voor langere tijd – dierenartsingreep, 3) voor de mogelijke complicaties die kunnen variëren van geen – andere aandoening met weinig tot veel ongemak – of dood door secundair probleem en 4) voor gedrag die kan variëren van geen effect – kleine verstoring – grote verstoring – irritant gedrag. De periode waarin het welzijn van de hond wordt aangetast wordt bepaald door de gemiddelde leeftijd die de honden van het ras bereiken en het moment in het leven waarin de erfelijke aandoening zich doet gelden. Deze methode geeft inzicht welke erfelijke aandoening als eerste aangepakt moet worden met fokkerijmaatregelen en welke erfelijke aandoeningen een lagere prioriteit hebben.

Bron: Collins, L.M. et al. (2011). Getting priorities right: risk assessment and decision-making in the improvement of inherited disorders in pedigree dogs. The Veterinary Journal 189: 147–154.

Erfelijke aandoeningen uitslecteren, maar niet te snel

Het snel uitslecteren van een erfelijke aandoening met een genetische merker is een aantrekkelijk perspectief maar is niet altijd aan te bevelen. Wanneer de frequentie van het allel voor de erfelijke aandoening aan de hoge kant is, bestaat het risico dat er te veel potentiële ouderdieren in één klap uitgesloten worden van de voortplanting en de resterende dieren sterk aan elkaar verwant zijn. Dat kan onaanvaardbare inteeltrisico's opleveren voor het ras. De strategie die dan het beste gevolgd kan worden, is dat dragers wel ingezet worden in de fokkerij, maar dat hun nesten gescreend worden met de genetische merker voor de erfelijke aandoening. Hun nakomelingen die geen drager blijken te zijn, mogen blijven meedoen in de fokkerij, hun nakomelingen die drager blijken te zijn niet. Op deze manier blijft de genetische variatie van het ras die vertegenwoordigd is in de dragers toch behouden en neemt de verwantschap en de inteelt niet toe. Er zijn ook computerprogramma's beschikbaar die precies kunnen uitrekenen welke dieren het best als ouderdieren gebruikt kunnen worden om het erfelijke gebrek zo snel mogelijk weg te selecteren en toch de inteelttoename zo veel mogelijk te beperken.

DNA-testen kunnen rasspecifiek zijn voor een erfelijke aandoening

Begin 2012 waren er al meer dan 80 DNA-testen ontwikkeld en beschikbaar om bij honden van meer dan 120 rassen te kunnen vaststellen of ze drager zijn van een specifieke erfelijke aandoening. Veel van deze erfelijke aandoeningen zijn recessief. Door intensieve selectie, hoge inteeltcoëfficiënten, het uitgebreide gebruik van populaire reuen en het strikt gesloten houden van de populaties komen dragers van een erfelijke aandoening vrij veel voor. Rashonden met een hoge inteeltcoëfficiënt hebben veel meer kans om lijder te worden aan een erfelijke aandoening dan soortgenoten die uit kruisingen van rassen afkomstig zijn. Van een beperkt aantal erfelijke aandoeningen is bekend dat ze bij verschillende rassen voorkomen en op dezelfde mutatie berusten. Dat is gebleken door dragers van deze rassen met elkaar te kruisen en dan werden er ook lijders geboren. In dat geval is een DNA-test voor de erfelijke aandoening ook bij meerdere rassen bruikbaar. Soms wijst kruising van dragers van verschillende rassen er ook op dat de erfelijke aandoening bij de verschillende rassen op verschillende mutaties berust: uit een kruising van dragers ontstaan geen lijders. Dan dient voor elk ras een specifieke DNA-test ontwikkeld te worden. De DNA-testen kunnen benut worden om dragers van erfelijke aandoeningen uit te sluiten van de fokkerij. Bij een aandoening die frequent voorkomt, is wel de aanbeveling om dragers te paren met niet-dragers en hun nakomelingen te screenen en vervolgens de dragers in hun nakomelingen uit te sluiten van de fokkerij. Op deze manier loopt de genetische variatie in het ras door de uitsluitingsstrategie niet nodeloos terug.

Bron: Mellersh, C. (2012). DNA testing and domestic dogs. Mamm. Genome. 23: 109–123.

Er zijn echter ook erfelijke aandoeningen die niet op 1 gen berusten, zoals heupdysplasie en artrose. Voor deze kenmerken moet de fokwaarde worden geschat om selectie op te kunnen zetten.

Verzamelen van kennis over erfelijke aandoeningen

Op internet is een site (<http://omia.angis.org.au/home>) waarop onder andere de erfelijke aandoeningen bij de hond worden geregistreerd. Begin 2012 gaf de site aan dat er 576 erfelijke aandoeningen bij de hond zijn geregistreerd, waarvan men denkt dat ze veroorzaakt worden door één enkel afwijkend allel op een bepaalde locus. Van 217 is dat ook bewezen en voor 151 van deze aandoeningen is een genetische merker gevonden die gebruikt kan worden om een DNA-test te ontwikkelen.

Fokwaardeschatting voor polygene kenmerken

Het fenotype wordt bepaald door de erfelijke aanleg, het genotype en het milieu waarin de hond gehouden wordt. Het fenotype bestaat bijvoorbeeld uit een meting aan het dier (bijvoorbeeld het gewicht of de ernst van een aandoening) of een waardering van het exterieur. Vanuit het fenotype wil je in kunnen schatten hoe goed de hond zal zijn als ouder van de volgende generatie. Je wilt de genetische aanleg van het dier weten, de aanleg die doorgegeven wordt aan de nakomelingen. Wanneer het om enkelvoudige (monogene) kenmerken gaat die dominant of intermediair overerven, is het eenvoudig. Je schat in wat het genotype is en dan weet je welke allelen een hond kan doorgeven aan zijn of haar pups. Maar er zijn veel kenmerken (bijvoorbeeld: afmetingen, gewicht, nestgrootte en heupdysplasie) die op meerdere genen berusten. Hun erfelijke aanleg voor dat kenmerk is samengesteld uit de wisselwerking van een groot aantal genen. Die erfelijke aanleg noemen we de fokwaarde. De fokwaarde van een hond voor polygene kenmerken kan met wiskundige methoden geschat worden. Bij de fokwaardeschatting worden de effecten van een verschillende voeding, huisvesting, opvoeding en training zo goed mogelijk geëlimineerd, zodat het genotype, de fokwaarde overblijft. Bij de fokwaardeschatting wordt niet alleen het fenotype van de hond betrokken, maar ook dat van alle verwanten die bekend zijn: ouders, broers, zussen, kinderen en kleinkinderen. Op deze manier is de fokwaardeschatting een nauwkeurige maat voor de genetische waarde van een dier en is de beste basis voor selectie.

De nauwkeurigheid van de fokwaarde

De nauwkeurigheid van de fokwaarde ligt tussen 0 (geheel onnauwkeurig) en 1 (perfect nauwkeurig) en wordt voor een belangrijk deel bepaald door de hoogte van de erfelijkheidsgraad. De verschillen tussen dieren die je ziet, worden bij een hoge erfelijkheidsgraad grotendeels verklaard door de genetische verschillen tussen de dieren. Verder kan informatie van verwante dieren de nauwkeurigheid van de fokwaarde verhogen. Belangrijk is wel dat het nauw verwante dieren zijn (dus vader, moeder, broers, zussen, kinderen). Hoe minder nauw verwant een dier is, des te minder de prestatie van dat dier wat zegt over de aanleg van het dier waar je de fokwaarde voor wilt schatten. Aantallen verwanten zijn ook belangrijk, zeker bij kenmerken met een lage erfelijkheidsgraad. Bijvoorbeeld hoe meer nakomelingen een dier heeft, des te nauwkeuriger kan de fokwaarde geschat worden op basis van metingen of beoordelingen van die nakomelingen.

Selectie in de praktijk gebracht

Wanneer de fokwaarde voor een kenmerk bepaald is, kan er geselecteerd gaan worden. De eerste vraag die zich dan aandient, is hoe scherp kunnen we selecteren in de reuen en in de teven? Dat wordt enerzijds bepaald door het minimale aantal reuen en teven dat nodig is om de verwantschap en de inteelttoename laag te houden en anderzijds door het aantal pups dat per nest grootgebracht wordt. Wanneer het aantal reuen en teven vastgesteld is dat een bijdrage gaat leveren aan de volgende generatie, selecteren

we de reuen met de hoogste fokwaarde en de teven met de hoogste fokwaarde en deze dieren worden de ouders van de volgende generatie pups. Het resultaat van de selectie wordt in het algemeen langzaam zichtbaar en hangt af van de nauwkeurigheid van de fokwaarde, het aangelegde selectieverschil (de fokwaarde van de gekozen ouderdieren minus de gemiddelde fokwaarde van de populatie; selecteren we binnen nesten of passen we massaselectie toe?) en het generatie-interval. Bij de meeste hondenrassen bedraagt dit generatie-interval ongeveer 4 jaar.

Veel factoren bepalen hoeveel pups er in het nest zijn op 8 weken

In Noorwegen worden de geboortegegevens en de nestgegevens nauwkeurig bijgehouden. De Noorse Kennel Club heeft in 2006 en 2007 de gegevens verzameld van 10.810 nesten van 224 verschillende rassen. Bij de geboorte was gemiddeld 4,3% van de pups dood en de sterfte in de eerste levensdagen bedroeg 3,7%. De gemiddelde nestgrootte op 8 dagen was 4,97 en op 8 weken 4,92. Na de eerste 8 dagen is er dus vrijwel geen sterfte meer onder de pups. Bij een toenemende nestgrootte en een toenemende leeftijd van de teef neemt de sterfte van de pups voor en na de geboorte toe. Hoewel er rasverschillen zijn voor de sterfte voor en na de geboorte wordt de sterfte grotendeels bepaald door de begeleiding bij de geboorte en de verzorging van het nest door de fokker. Ook in het onderzoek bij de Nederlandse Kooikerhond bleek dat hoe ouder de teef des te hoger de kans op sterfte onder de pups was. Maar de nestgrootte vertoonde ook in teeltdepressie: naarmate het nest meer ingeteeld was, des te kleiner was de nestgrootte.

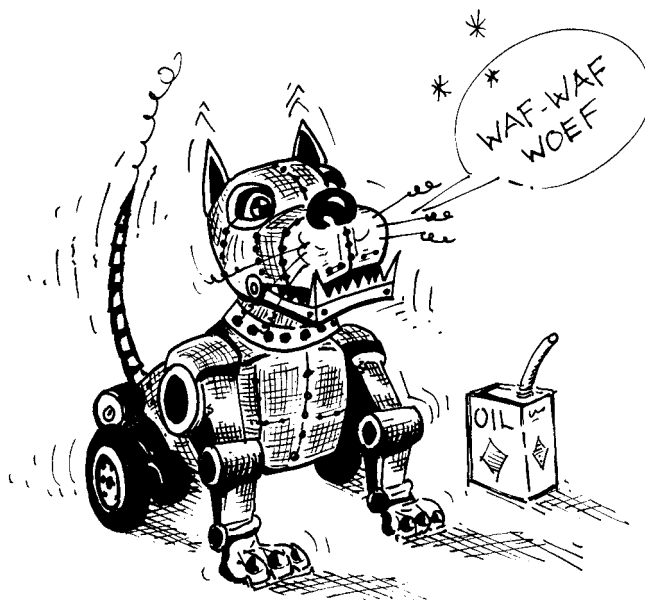
Bron: Tonnesson, R. et al. (2012). Canine perinatal mortality: a cohort study of 224 breeds. Theriogenology. Doi: 10.1016/j.theriogenology.2011.12.023.

Selectie op meerdere kenmerken tegelijk

In de praktijk willen fokkers graag op meerdere kenmerken tegelijk selecteren. Dat vraagt wel om bezinning, want als het heel veel kenmerken zijn, dan voldoet geen hond aan alle eisen tegelijk en houd je geen fokdier over. Dan kun je alleen de eisen verlagen en dat maakt dat je in elk kenmerk maar heel langzaam vooruitgang boekt.

Wanneer er niet al teveel selectiekenmerken (2–4) en de eisen niet al te hoog liggen, zijn er in theorie vier methoden om op meerdere kenmerken tegelijk te selecteren:

1. Fok gespecialiseerde lijnen: de eerste lijn selecteer je op het eerste kenmerk, de tweede op het tweede kenmerk etc. Deze methode wordt in de commerciële fokkerij van varkens en pluimvee algemeen toegepast. Wanneer je in de lijnen het doel bereikt hebt, ga je ze onderling kruisen om de hond te krijgen die voor alle kenmerken aan de eisen voldoet. Dit kan alleen wanneer je een ras hebt met grote aantallen dieren en een



goede organisatiestructuur die gedisciplineerd gerealiseerd wordt. Dit is in de fokkerij van rashonden zelden het geval en daarom is deze methode meestal niet bruikbaar.

2. Pas tandemselectie toe: eerst selecteer je op kenmerk A en wanneer dat het gewenste niveau bereikt heeft, selecteer je op kenmerk B. En zo kun je vervolgens ook het derde kenmerk C gaan verbeteren. Het is een prima methode wanneer de kenmerken waarop geselecteerd wordt, bijvoorbeeld A en B, positief met elkaar gecorreleerd zijn. Selecteer je op A dan gaat ook B al iets vooruit en omgekeerd. Maar vaak wil je op kenmerken selecteren die negatief aan elkaar zijn gecorreleerd en dan wordt het veel lastiger: selecteer je eerst op kenmerk A dan gaat B er op achteruit. Selecteer je op B, wanneer je het gewenste niveau voor A bereikt hebt dan gaat het niveau van A weer iets dalen. Tandemselectie is dus moeilijk toe te passen.
3. Gebruik een selectie-index. Dit is een methode die én veel informatie vraagt over de kenmerken in het ras en hoe ze zich tot elkaar verhouden én het vraagt rekvaardigheid en rekencapaciteit. De methode berekent één totaalwaarde per dier waarop het geselecteerd kan worden. De methode optimaliseert de weging van de verschillende kenmerken waarop je de hond wilt selecteren. Voor die optimalisatie worden de volgende kengetallen van het ras gebruikt:
 - De erfelijkheidsgraad van de kenmerken;
 - De waarde van de kenmerken in het fokdoel;
 - De fenotypische spreiding van de kenmerken;
 - De fenotypische en genetische verbanden tussen de kenmerken.

In een hondenras zijn al deze kengetallen vaak niet bekend en daarom is deze methode (nog) niet toe te passen. Alleen in strak opgezette fokprogramma's, bijvoorbeeld voor werkhonden, heeft deze methode toepassing gevonden en wordt de fokwaarde van individuele honden met een selectie-index geschat.

Een eenvoudige variant hierop, die ook in de fokkerij van honden toepasbaar is, is de fenotypische index. Om zo'n index te berekenen, bepaal je voor elk kenmerk de afwijking van het gemiddelde. Vervolgens deel je deze door de fenotypische standaard afwijking, zodat de verschillende kenmerken op dezelfde schaal gemeten zijn. Sommige kenmerken zijn echter belangrijker dan anderen. Daarom vermenigvuldig je de waarde die je voor elk kenmerk gekregen hebt met de waarde waarmee je het belang van dit kenmerk inweegt. Als je vervolgens de uitkomsten van de verschillende kenmerken optelt, heb je een waarde – de index – waarop je alle honden kunt beoordelen en waarin meerdere kenmerken tegelijkertijd tot hun recht komen.



Bijvoorbeeld: je wilt in een ras een grotere hond gaan fokken die tegelijkertijd beschikt over stevig beenwerk. Daartoe meet je van alle reuen die voor de fokkerij in aanmerking komen op de leeftijd van een half jaar de schofthoogte en de dikte van de rechterachterpoot. De gemiddelde schofthoogte op een half jaar is 50 cm met een (fenotypische) spreiding van 0,5 cm. De gemiddelde dikte van de rechterachterpoot is 4 cm met een (fenotypische) spreiding van 0,1 cm. De rasvereniging vindt echter de toename van de dikte van de rechterachterpoot tweemaal zo belangrijk als de schofthoogte en berekent daarom een index. Reu A heeft een schofthoogte van 52 cm, 2 cm boven het gemiddelde en reu B van 49 cm, 1 cm onder het gemiddelde. Reu A heeft een dikte van de achterpoot van 3,8 cm, 0,2 onder het gemiddelde en reu B van 4,2 cm, 0,2 cm boven het gemiddelde. Reu A doet het dus beter op schofthoogte, maar reu B beter op pootdikte.

De waarde van de fenotypische index voor reu A wordt dan:

$$((52 - 50)/0,5) * 1 + ((3,8 - 4,0)/0,1) * 2 = 4 - 4 = 0$$

De waarde van de fenotypische index voor reu B wordt dan:

$$((49 - 50)/0,5) * 1 + ((4,2 - 4,0)/0,1) * 2 = -2 + 4 = 2$$

Het fenotype van reu B voldoet beter aan de wensen van de rasvereniging dan dat van reu A.

4. Selecteren met drempelwaarden: dit is de methode die hondenfokkers individueel en gezamenlijk meestal toepassen zonder het te beseffen. Voor elk selectiekenmerk wordt een minimumwaarde vastgesteld. Voor de belangrijke kenmerken wordt een hoge minimumwaarde vastgesteld en voor de minder belangrijke kenmerken een lagere waarde. Maar voordat er besloten wordt dat een hond niet mee mag doen in de fokkerij, worden meestal niet alle kenmerken van de hond systematisch op een rij gezet. Vaak worden de selectiekenmerken op verschillende momenten in het leven van de hond ook door verschillende mensen beoordeeld. Het gevaar is dat een hond met een kleine fout (bijvoorbeeld een kleurafwijking) al vroeg uitgeselecteerd wordt, terwijl het voor de belangrijkste kenmerken (die later in het leven bepaald worden) een echte rasverbeteraar zou kunnen zijn. Deze methode werkt wanneer je als rasvereniging jaarlijks alle potentiële ouderdieren eerst volledig in kaart brengt voor de verschillende selectiekenmerken (en de verwantschap met het ras) en dan weloverwogen de selectie met drempelwaarden zo toepast dat het gewenste aantal reuen en teven geselecteerd wordt voor de fokkerij.

Hoe selecteer je (beter) tegen heupdysplasie?

In een aantal hondenrassen is heupdysplasie een probleem dat het welzijn van de honden schaadt. Er is in de literatuur overeenstemming dat het een multifactoriële afwijking is: heupdysplasie wordt veroorzaakt door een groot aantal genen waarvan de meeste een klein effect hebben en door de omstandigheden waarin de honden gehouden zijn of worden. De schattingen van de erfelijkheidsgraden liggen tussen de 0,2 en de 0,3. In een groot aantal van de gevoelige rassen wordt al jarenlang getest en worden de testresultaten in de fokkerij gebruikt. Maar Australisch onderzoek geeft aan dat het gebruik van de resultaten van het testen in de fokkerij bij de verschillende rassen een wisselend succes laat zien, variërend van een kleine vooruitgang tot geen vooruitgang. Dat heeft verschillende oorzaken: 1) In veel rassen blijkt achteraf dat het aangelegde selectieverschil voor heupdysplasie klein of zelfs nul was: de gemiddelde score voor heupdysplasie van de fokreuen en de fokteven was gelijk aan het rasgemiddelde. 2) Bij een erfelijkheidsgraad van 0,3 kan de nauwkeurigheid van de selectie aanmerkelijk verhoogd worden door ook de informatie van familieleden in de selectie mee te nemen. In dit geval selecteer je niet alleen op de testuitslag voor heupdysplasie van een reu of een teef, maar neem je ook de testuitslagen van familieleden mee in een selectie-index: vader, moeder, broers en zussen. Er is ook beter te selecteren tegen heupdysplasie wanneer er echt ruimte wordt gemaakt voor de selectie en wanneer alle beschikbare informatie verzameld en benut wordt bij de selectie.

Bron: Wilson, B., F.W. Nicholas and P.C. Thomson. (2011). Selection against canine hip dysplasia: success or failure. The Veterinary Journal 189 (2011) 160–168.

De kernpunten uit hoofdstuk 9

- Om effectief te kunnen selecteren in een ras is een betrouwbare en uniforme registratie nodig van de kenmerken van de honden waarop je wilt selecteren en is er een betrouwbare identificatie en registratie van de afstamming vereist.
- De meeste erfelijke aandoeningen berusten op één allel dat recessief vererft. Wanneer een erfelijke aandoening berust op een dominant allel is het snel uit te selecteren, omdat ook de heterozygoten lijders zijn. Bij een recessief verervende erfelijke aandoening ligt dat veel lastiger: alleen de homozygoot recessief is lijder en wordt uitgesloten voor de voortplanting, zodra het lijderschap zichtbaar is. De heterozygoot is geen lijder maar wel drager en geeft het allel wel door aan de volgende generatie. Het is van groot belang om goed te registreren welke reuen en welke teven nesten hebben voortgebracht met één of meerdere lijders. Deze ouders zijn zeker drager en kunnen vervolgens uitgesloten worden van verdere fokkerij.
- Het snel uitslecteren van een erfelijke aandoening met een genetische merker is een aantrekkelijk perspectief maar is niet altijd aan te bevelen. Soms moet deze selectie over meerdere generaties gespreid worden. Wanneer de frequentie van het allel voor de erfelijke aandoening aan de hoge kant is, bestaat het risico dat er in één klap te veel potentiële ouderdieren uitgesloten worden van de voortplanting en de resterende dieren sterk aan elkaar verwant zijn. Dat kan onaanvaardbare inbreedsrisico's opleveren voor het ras.
- Veel fokdoelkenmerken bij de hond berusten op meerdere genen. Hun erfelijke aanleg voor dat kenmerk is samengesteld uit de wisselwerking van een groot aantal genen. Die erfelijke aanleg, de fokwaarde van een hond, voor polygene kenmerken kan met wiskundige methoden geschat worden. Bij de fokwaardeschatting worden de effecten van een verschillende voeding, huisvesting, opvoeding en training zo goed mogelijk geëlimineerd, zodat het genotype, de fokwaarde overblijft.
- De nauwkeurigheid van de fokwaarde ligt tussen 0 (zeer onnauwkeurig) en 1 (honderd procent nauwkeurig) en wordt voor een belangrijk deel bepaald door de hoogte van de erfelijkheidsgraad.
- Het aantal reuen en teven dat op fokwaarde geselecteerd kan worden, wordt enerzijds bepaald door het minimale aantal reuen en teven dat nodig is om de verwantschap en de inbreedsgraad laag te houden en anderzijds door het aantal nesten dat daadwerkelijk geboren wordt en het aantal pups dat per nest grootgebracht wordt.

- Het resultaat van de selectie wordt in het algemeen langzaam zichtbaar en hangt af van de nauwkeurigheid van de fokwaarde, het aangelegde selectieverschil (de fokwaarde van de gekozen ouderdieren minus de gemiddelde fokwaarde van de populatie) en het generatie-interval.
- Bij de selectie is het van belang niet teveel fokdoelkenmerken te hanteren want anders voldoet geen hond aan alle eisen tegelijk, blijft er geen fokdier over en gaat elk kenmerk maar heel langzaam vooruit.
- In theorie zijn er vier methoden om op meerdere kenmerken tegelijk te selecteren, waarbij de vierde het beste past in de hondenfokkerij:
 1. Het fokken van gespecialiseerde lijnen die elk op een beperkt aantal kenmerken worden geselecteerd en in een later stadium worden gekruist,
 2. Tandemselectie: eerst selecteer je op kenmerk A en wanneer dat het gewenste niveau bereikt heeft, selecteer je op kenmerk B en vervolgens ook op het derde kenmerk C.
 3. Gebruik van een selectie-index. De methode berekent één totaalwaarde per dier waarop het geselecteerd kan worden. De methode optimaliseert de weging van de verschillende kenmerken waarop je de hond wilt selecteren.
 4. Selecteren met drempelwaarden: Voor elk selectiekenmerk wordt een minimumwaarde vastgesteld. Voor de belangrijke kenmerken wordt een hoge minimumwaarde vastgesteld en voor de minder belangrijke kenmerken een lagere waarde. Het verdient aanbeveling bij deze methode om alle dieren eerst volledig in kaart te brengen voor alle selectiekenmerken en dan weloverwogen de selectie met drempelwaarden zo toe te passen dat het benodigde aantal reuen en teven geselecteerd wordt voor de fokkerij.

De Raad van Beheer

Op kynologisch gebied in Nederland is de Raad van Beheer op Kynologisch Gebied in Nederland (Raad van Beheer) het overkoepelend orgaan.

De Raad van Beheer is gevestigd in Amsterdam en bestond in 2002 honderd jaar.

De Raad van Beheer is een federatie van verenigingen op kynologisch gebied en is zelf ook een vereniging. Lid van de Raad zijn de Nederlandse rasverenigingen, regionale verenigingen en een aantal verenigingen met een gespecialiseerde doelstelling.

De Raad is aangesloten bij de Fédération Cynologique Internationale (FCI), een overkoepelende organisatie op internationaal niveau.

Wat doet de Raad van Beheer?

- Belangenbehartiging van de kynologie in het algemeen.
- Controle op de naleving van de verplichtingen van de leden/verenigingen.
- Voeren van een stamboekhouding voor rashonden.
- Identificeren (chippen) en registreren van rashonden.
- Bevordering van de gezondheid en het welzijn van honden en hondenpopulaties.
- Bevordering van een positieve maatschappelijke inbedding van het hondenbezit en de kynologie in de Nederlandse samenleving.
- Bevordering van de samenwerking met andere dierenorganisaties.
- Uitvoering van de wettelijke regels en uitvoeringsvoorschriften met name op het gebied van gezondheid, gedrag en welzijn van rashonden.
- Bescherming van de rassen.
- Bevorderen van hoogwaardige kwaliteit rassen.
- Uitgifte en administratie van kennelnamen en het houden van kennelcontroles.
- Bevordering van afspraken en traktaten in internationaal verband ten dienste van de kynologie.
- Het stellen van regels voor alle vormen van hondensport in Nederland (tentoonstellingen, kampioenschapsclubmatches, clubmatches).
- Administratie en toekenning van de kampioenschapsprijzen.
- Opleiding van de Nederlandse keurmeesters.
- Het geven van voorlichting en ondersteuning aan bezitters en aspirant-bezitters van rashonden.

De Raad van Beheer informeert alle hondenliefhebbers via de uitgebreide website www.raadvanbeheer.nl.

Informatie Raad van Beheer



Het fokken van rashonden

Omgaan met verwantschap en inteelt

Dit boek beschrijft de genetische kennis die nu beschikbaar is over de fokkerij van dieren en in het bijzonder die over het fokken van rashonden. Het boek gaat vooral in op de effecten van verwantschap en inteelt en het verminderen van de kans op erfelijke aandoeningen. Het is bedoeld voor bestuursleden van rasverenigingen en voor leden van foktechnische commissies. Met de kennis die in dit boek beschreven wordt, kunnen zij de maatregelen treffen die nodig zijn om een ras verantwoord in stand te houden met een fokdoel dat resulteert in gezonde honden die oud kunnen worden.

Raad van Beheer

Postbus 75901

1070 AX Amsterdam

T 020 664 44 71

E info@raadvanbeheer.nl

W www.raadvanbeheer.nl

Versie 29 oktober 2012