

Avel i små populationer

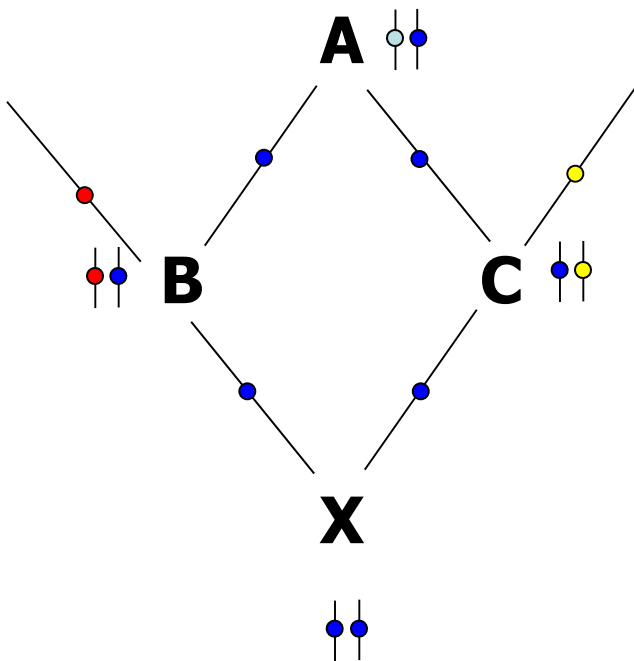


Erling Strandberg
Institutionen för husdjursgenetik, SLU

Inavel och släktskap

Inavel är parning mellan besläktade individer

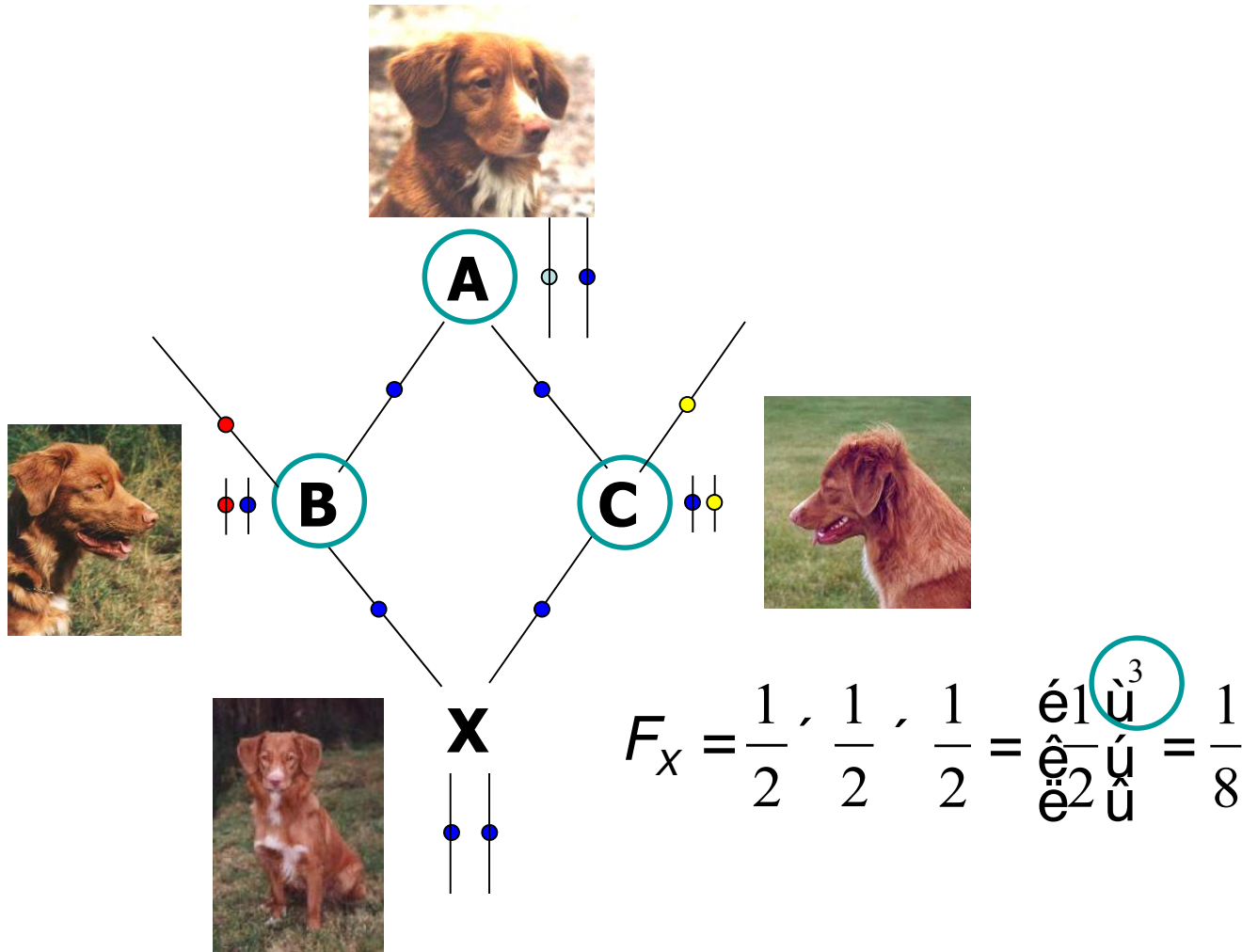
- Innebär att avkomman kan få två alleler i ett locus som är **identiska genom arv**



Inavel är parning mellan besläktade individer

- Inavelskoefficient, **F**: sannolikheten att två alleler i ett genpar hos en individ är identiska genom arv
- F kan beräknas för
 - enskilda individer
 - populationer

Inavel (F) för en individ



Beräkning av F för ind. X

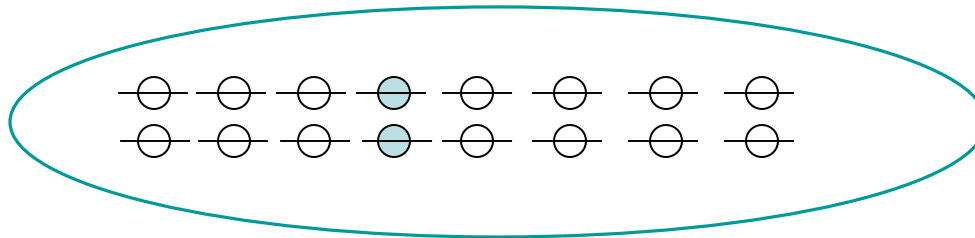
- Regel: gå från ena föräldern till den andra (via gemensam ana) och räkna alla individer (inklusive föräldrarna): n

$$F_X = \frac{1}{2^n} + F_A$$

Vad betyder $F=1/8$?

- Om vi tittar på många genpar (loci) i en individ:
 - Andelen genpar hos denna individ som är identiska genom arv, alltså pga att föräldrarna är släkt med varandra

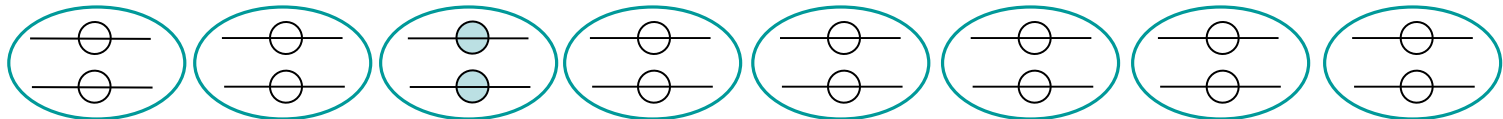
En individ – många genpar



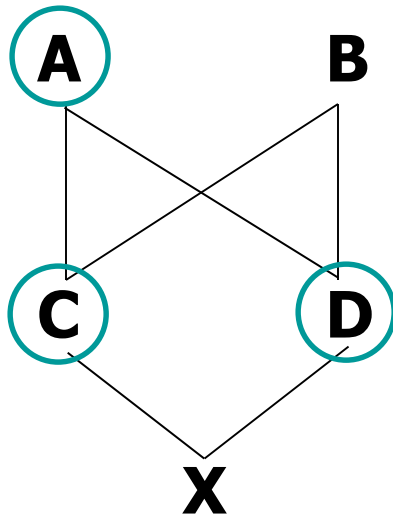
Vad betyder $F=1/8$?

- Om vi tittar på ett genpar (locus) i många individer:
 - Andelen individer som är identiska genom arv i detta locus

Ett genpar – många individer

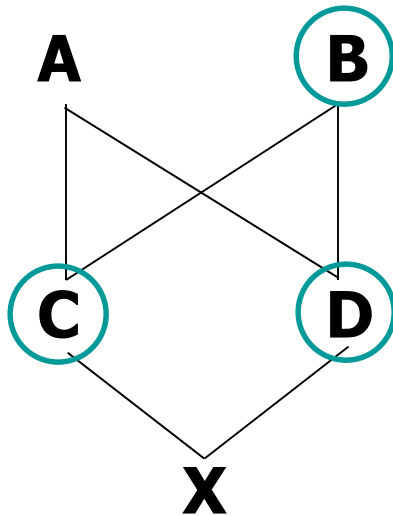


Beräkna F för individ X



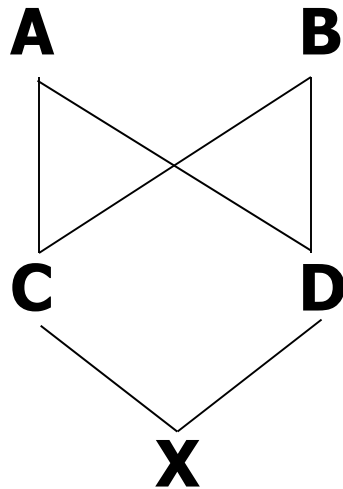
$$F_x = \frac{a^1 \ddot{o}^3}{c^2 \ddot{o}}$$

Beräkna F för individ X



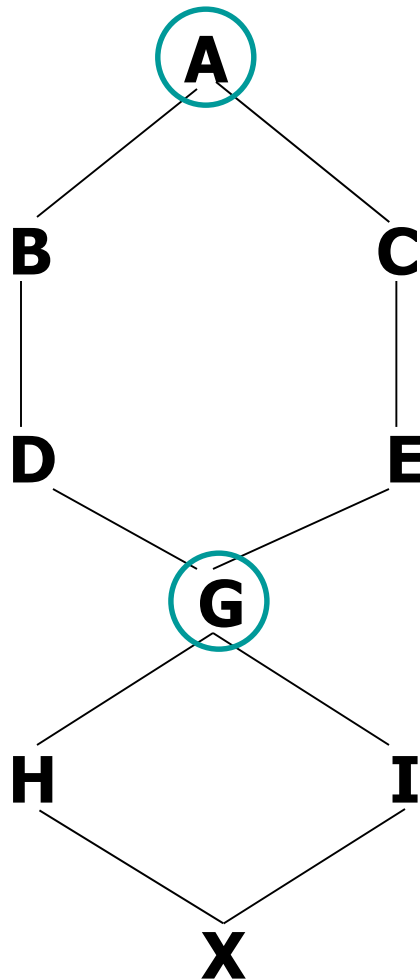
$$F_x = \frac{a^1 \ddot{o}^3}{c^2 \ddot{o}} + \frac{a^1 \ddot{o}^3}{c^2 \ddot{o}}$$

Beräkna F för individ X

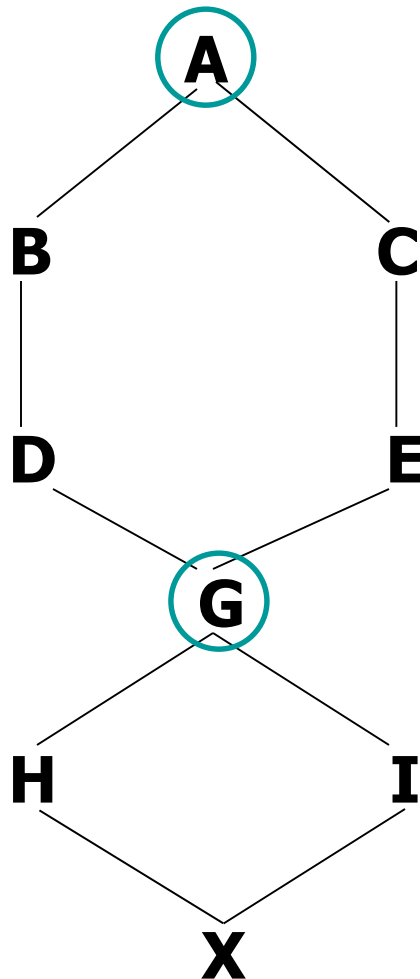


$$F_x = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4} + \frac{1}{4} = \frac{1}{2}$$

Inavlad ana?



Inavlad ana?



$$F_x = \frac{\text{æ} \ddot{\text{o}}^3}{\text{è}2 \ddot{\text{o}}} [1 + F_G] = \frac{\text{æ} \ddot{\text{o}}^3 \hat{\text{é}}}{\text{è}2 \ddot{\text{o}} \hat{\text{ê}}} + \frac{\text{æ} \ddot{\text{o}}^5 \hat{\text{ú}}}{\text{è}2 \ddot{\text{o}} \hat{\text{ý}}} =$$

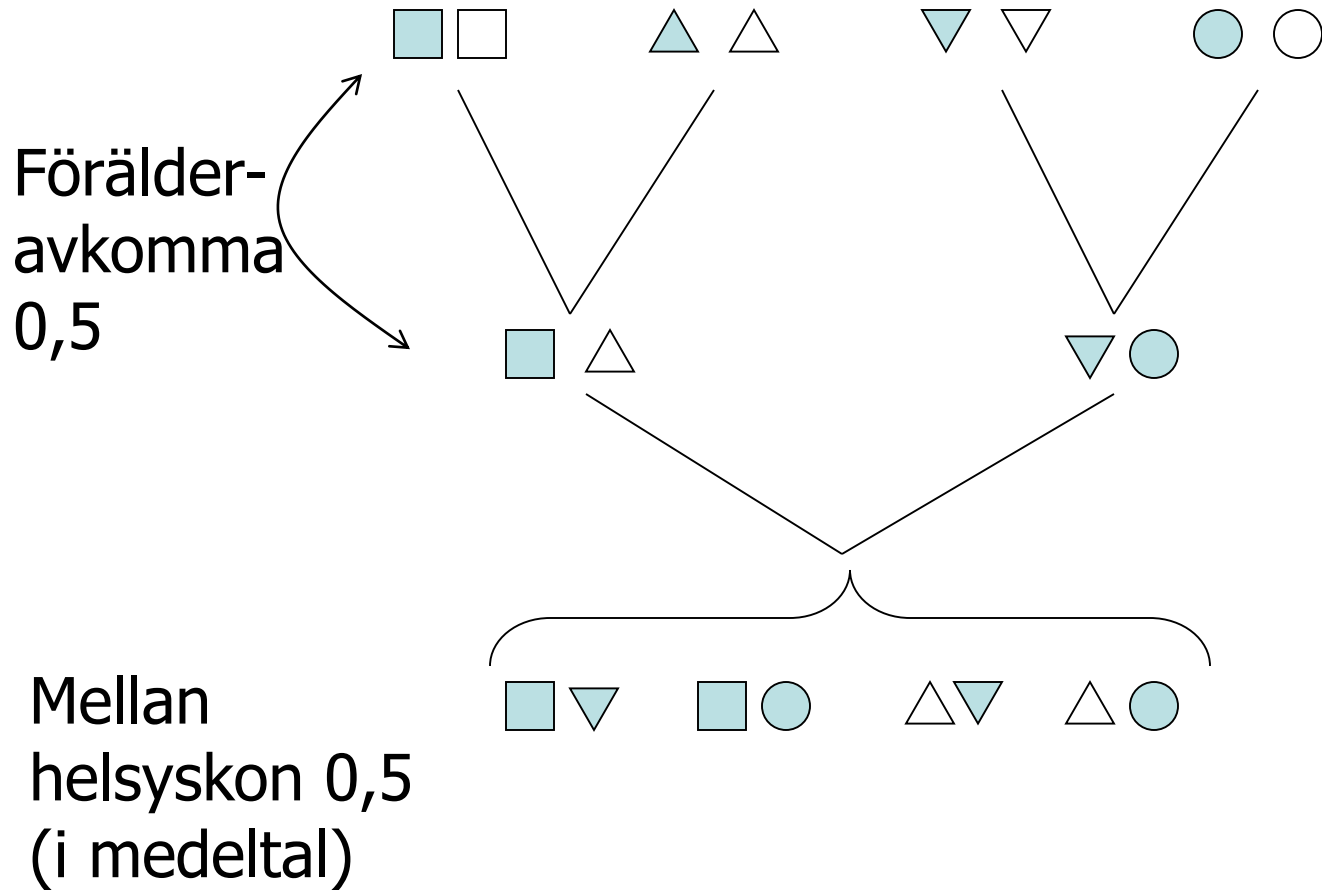
$$\frac{\text{æ} \ddot{\text{o}}^3}{\text{è}2 \ddot{\text{o}}} + \frac{\text{æ} \ddot{\text{o}}^{3+5}}{\text{è}2 \ddot{\text{o}}} = \frac{\text{æ} \ddot{\text{o}}}{\text{è}8 \ddot{\text{o}}} + \frac{\text{æ} 1 \ddot{\text{o}}}{\text{è}256 \ddot{\text{o}}} =$$

$$\frac{\text{æ}33 \ddot{\text{o}}}{\text{è}256 \ddot{\text{o}}} = 12,9\%$$

Inavel är parning mellan besläktade individer

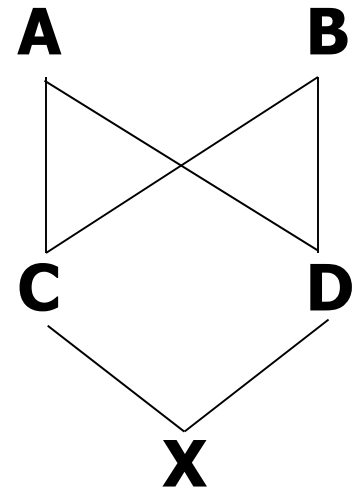
- Inavelskoefficient, F : sannolikheten att två alleler i ett genpar hos en individ är identiska genom arv
- F kan beräknas för
 - enskilda individer
 - populationer

Släktskapsgrad = andel gener som är identiska genom arv hos två individer



Samband inavel och släktskap

- Inavelsgraden F för en individ är lika med halva släktskapsgraden mellan föräldrarna
 - $a_{(\text{helsyskon})} = 0,5$ (C och D)
 - F för avkomman $X = 0,25$

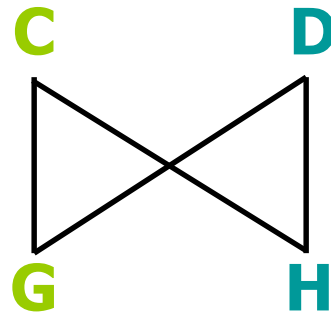
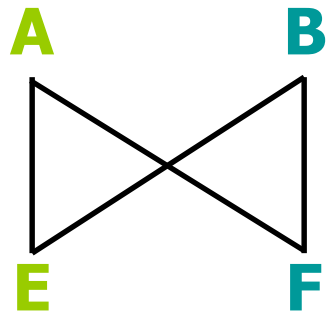


Samband inavel och släktskap

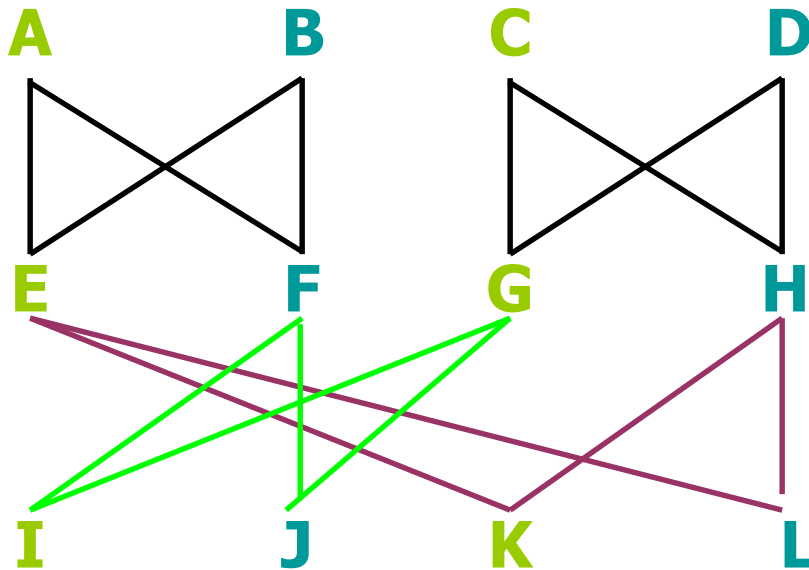
Släktskapstyp	Släktskaps-grad	Inavel vid parning
Förälder-avk	0,5	25%
Helsyskon	0,5	25%
Halvsyskon	0,25	12,5%
Kusiner	0,125	6,25%

Inavel omöjligt att undvika i en liten population

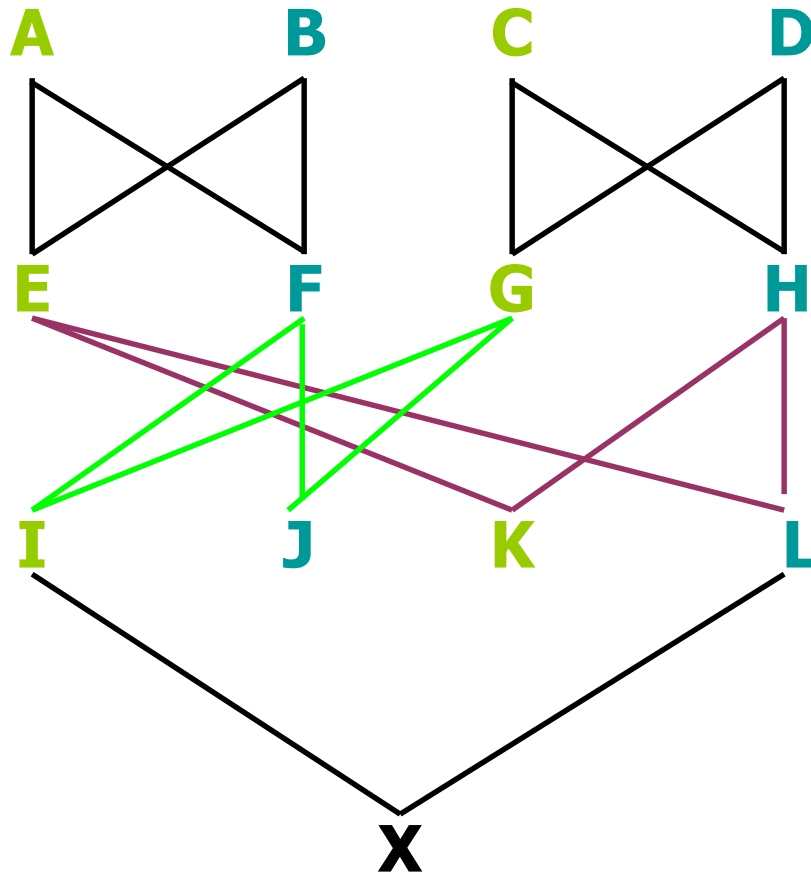
En mycket liten population



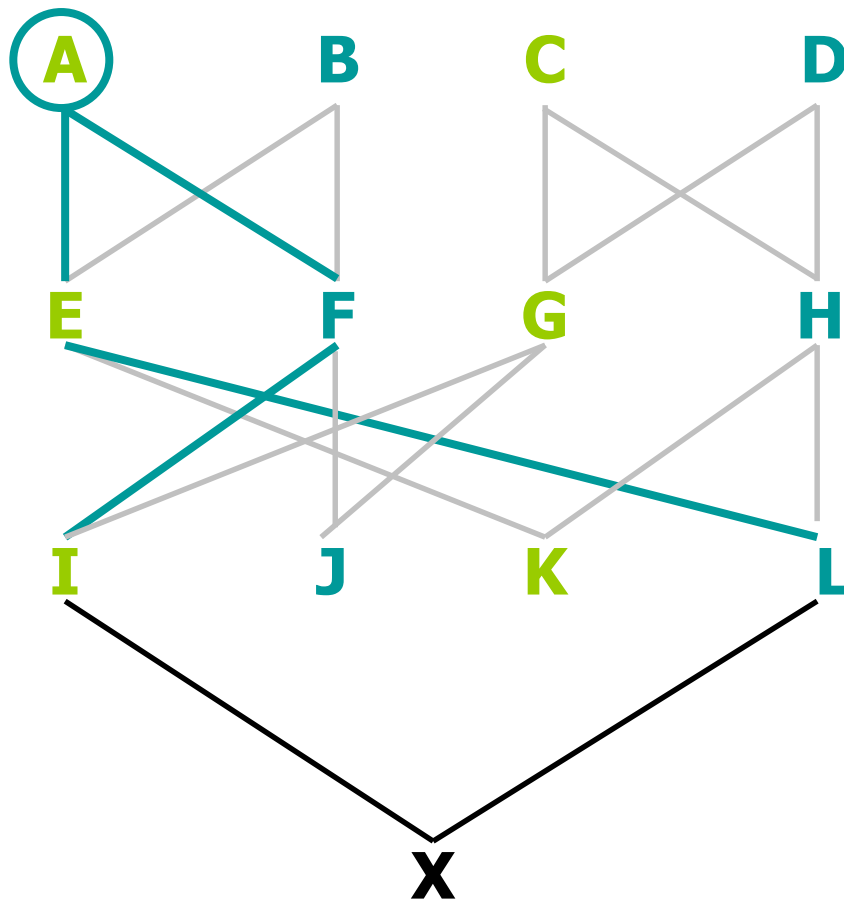
En mycket liten population



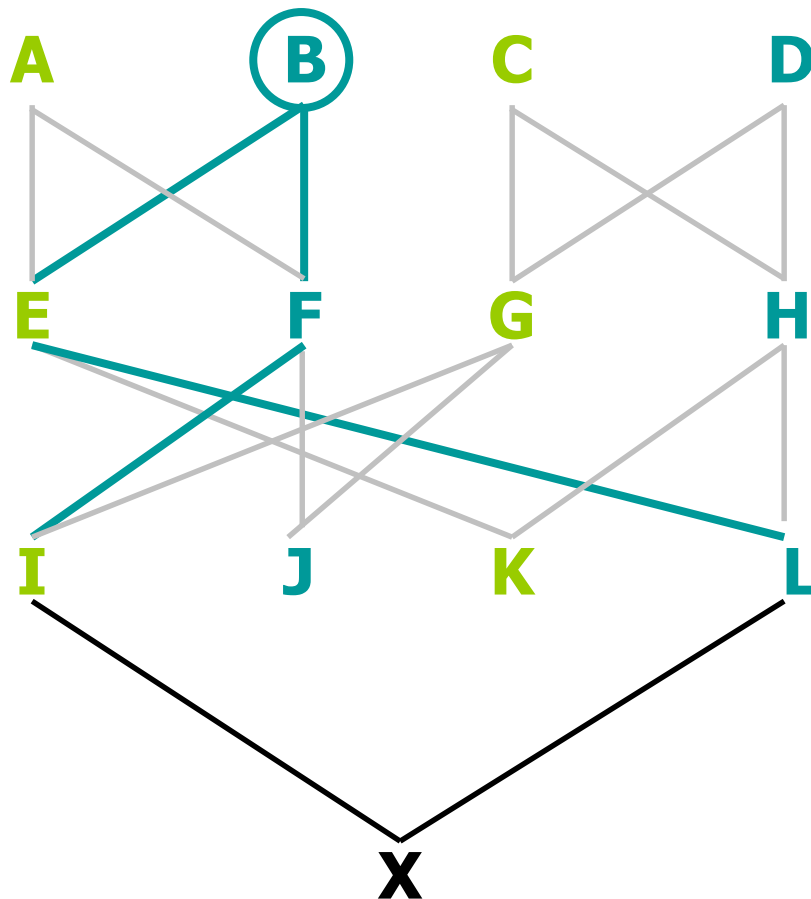
En mycket liten population



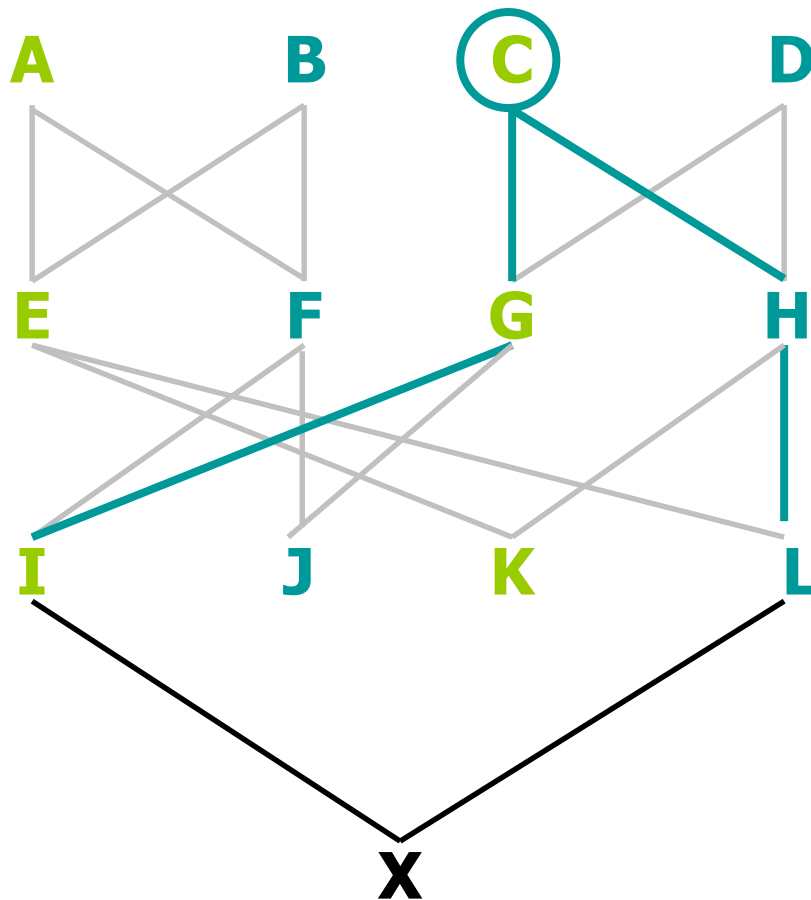
Omöjligt att undvika inavel i en liten population



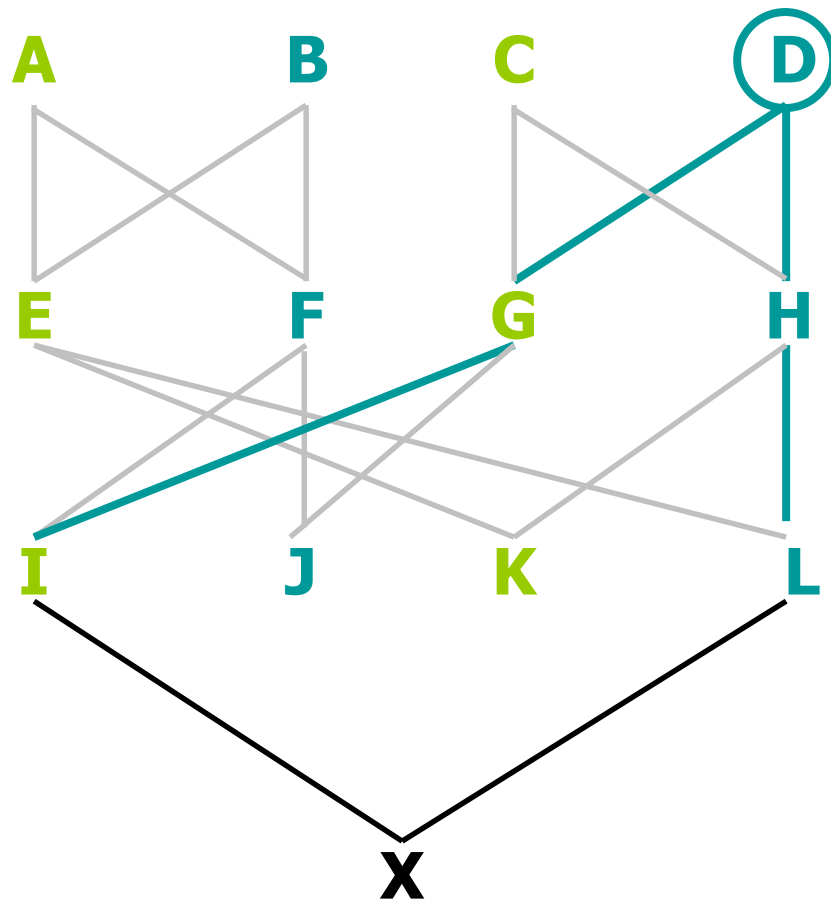
Omöjligt att undvika inavel i en liten population



Omöjligt att undvika inavel i en liten population



Omöjligt att undvika inavel i en liten population

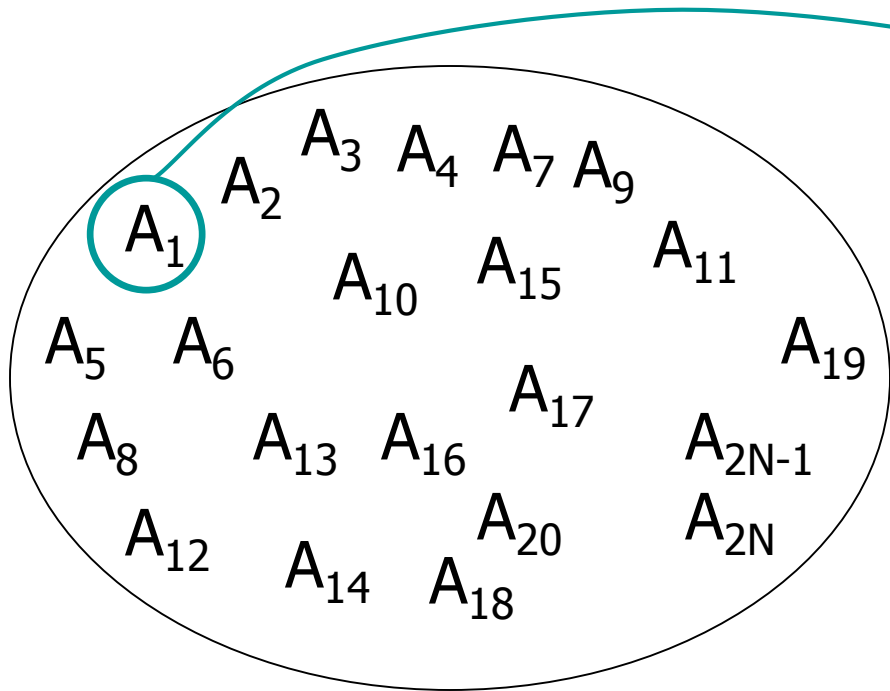


**Hur kan man en förutsäga en
populations inavelsutveckling?**

Inavelskoefficient, F

- sannolikheten att två alleler i ett genpar hos en individ är identiska genom arv

Inavel i första generationen, F_1



Genpool i generation 0
N individer
2N olika alleler

$$\frac{A_1}{A_1}$$

Vad är sannolikheten att vi drar A_1 som allel nr 2?

$$\frac{1}{2N}$$

Gen 0

Ind		
1	A1	A2
2	A3	A4
3	A5	A6
4	A7	A8
5	A9	A10
6	A11	A12
7	A13	A14
8	A15	A16
9	A17	A18
10	A19	A20

Gen 0			Gen 1	
Ind				
1	A1	A2	A8	A5
2	A3	A4	A2	A1
3	A5	A6	A12	A1
4	A7	A8	A18	A4
5	A9	A10	A1	A1
6	A11	A12	A19	A6
7	A13	A14	A8	A7
8	A15	A16	A1	A6
9	A17	A18	A17	A11
10	A19	A20	A3	A7

Gen 0			Gen 1		Gen 2		
Ind					idöpta		
1	A1	A2	A8	A5	B1	B2	$1/(2N)$
2	A3	A4	A2	A1	B3	B4	
3	A5	A6	A12	A1	B5	B6	Resterande sannolikhet:
4	A7	A8	A18	A4	B7	B8	
5	A9	A10	A1	A1	B9	B10	$1-1/(2N)$
6	A11	A12	A19	A6	B11	B12	X
7	A13	A14	A8	A7	B13	B14	
8	A15	A16	A1	A6	B15	B16	F_1
9	A17	A18	A17	A11	B17	B18	
10	A19	A20	A3	A7	B19	B20	

Inavel i nästa generation

- Sannolikheten att man drar B_1 som allel nr 2 när man redan dragit B_1 är fortfarande $1/(2N)$ = ny inavel
- Resterande sannolikhet är $(1-1/(2N))$ men denna allel kan vara identisk genom arv med B_1 genom tidigare inavel med en sannolikhet = F_1

Inavel i nästa generation

$$F_2 = \frac{1}{2N} + \frac{\text{æ}}{\text{e}} \text{cl} - \frac{1}{2N} \frac{\text{ö}}{\text{ø}} \dot{\text{F}}_1$$

- eller mer generellt:

$$F_t = \frac{1}{2N} + \frac{\text{æ}}{\text{e}} \text{cl} - \frac{1}{2N} \frac{\text{ö}}{\text{ø}} \dot{\text{F}}_{t-1}$$

”Gammal inavel”

Ny inavel, ΔF

Inavelsökning, $\Delta F = 1/(2N)$

$$F_t = \frac{1}{2N} + \frac{c}{e} - \frac{1}{2N} \frac{\ddot{o}}{\ddot{o}} F_{t-1}$$

- kan skrivas om som:

$$F_t = DF + (1 - DF) F_{t-1}$$

$$\text{där } DF = \frac{1}{2N}$$

Slutsats

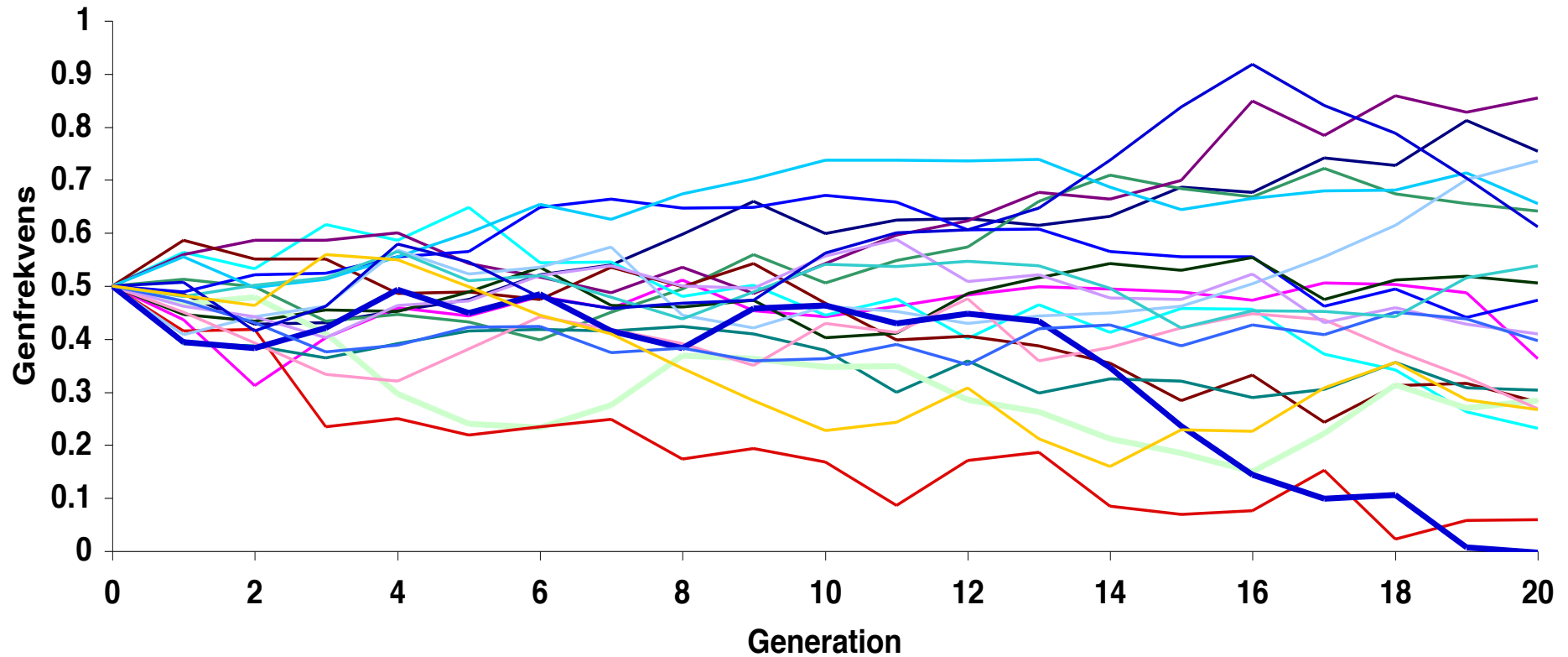
- En del alleler försvinner
 - Minskad genetisk variation
- Ökad sannolikhet för dubblerade alleler
 - homozygoti ökar, heterozygoti minskar
- Hur mycket beror på populationsstorleken

Effekter av och aspekter på inavel

Små populationer påverkas av slumpen

- Genetisk drift, slumpmässig ändring av genfrekvenser från generation till generation
- Större skillnad mellan linjer/populationer
- Större likhet inom linje, mindre genetisk variation

Exempel på drift, 20 pop., N=50



Effekter av inavel

Inavel ger omfördelad varians inom och mellan linjer:

- Större skillnad mellan linjer/populationer
- Större likhet inom linje, mindre genetisk variation

⇒ Ökad homozygoti, minskad heterozygoti

Notera: inavel är också ett sätt att **öka** den genetiska variationen

Minskad heterozygoti

- Recessiva defekter kommer till uttryck

Enkel recessiv defekt

Avelsrekommendationer?

- Om man ej har DNA-test
- Avla ej på
 - Individen själv (som är sjuk)
 - Föräldrar (som är bärare)
 - Avkommor (säkert bärare)
 - Syskon (hög sannolikhet bärare)

Enkel recessiv arvsgång

Fri (AA) parad med fri (AA)

	A	A
A	AA	AA
A	AA	AA

100 % fria

Fri (AA) parad med anlagsbärare (Aa)

	A	a
A	AA	Aa
A	AA	Aa

50 % fria, 50 %
anlagsbärare

Fri (AA) parad med affekterad

(aa)	a	a
A	Aa	Aa
A	Aa	Aa

100 % anlagsbärare

Räknat över många kullar blir
procentsatsen enligt exemplen.
Om endast en kull studeras kan
antalet fria/drabbade djur variera
från 0-100%

Enkel recessiv arvsgång

Anlagsbärare (Aa) parad med anlagsbärare (Aa)

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

25 % fria,
50 % anlagsbärare,
25 % affekterade

Anlagsbärare (Aa) parad med affekterad (aa)

	a	a
A	Aa	Aa
a	aa	aa

Två affekterade (aa) parade med varandra

	a	a
a	aa	aa
a	aa	aa

100 % affekterade

Enkel recessiv arvsgång

- Enkel recessiv sjukdom utan DNA-test
- Utesluta (potentiella) anlagsbärare för sjukdomar och defekter
 - Det blir för få djur kvar och utfallet är osäkert

Enkel recessiv arvsgång

- Egenskapen framträder endast om genen finns i dubbel uppsättning (homozygot form)
- Relativt vanlig för defekter och sjukdomar
t ex PRA, linsluxation
- Kan hålla sig dold i flera generationer → Största andelen recessiva gener döljer sig hos friska anlagsbärare
- Finns den hos 20 % (20/100) av en population är sannolikheten att genen dubbleras $0.2 \times 0.2 = 0.04 = 4\%$



Från förälder till avkomma

I populationen är frekvensen av $A=0,8$, $a=0,2$

Könsceller

A	80%
a	20%

Avkomma efter slumpvis

parade föräldrar

	A 0,8	a 0,2
A 0,8	0,64	0,16
a 0,2	0,16	0,04

Bara 4% är aa !!

Sannolikheten att finna djur som ej är bärare av önskad(e) allel(er)

Antal loci

Frekvens av ogynnsam allel

	0.01	0.05	0.10	0.50
1	0.98	0.90	0.81	0.25
2	0.96	0.81	0.66	0.06
3	0.94	0.74	0.53	0.02
4	0.92	0.66	0.43	0.00
5	0.90	0.60	0.35	0.00
10	0.82	0.36	0.12	0.00
20	0.67	0.13	0.01	0.00

Sannolikheten att finna djur som ej är bärare av oönskad(e) allel(er)

- Recessiv defekt, allelfrekvensen 0,10
- Andel drabbade hundar
 - 1% vid slumpmässig parning
 - 25% om bärare av allelen paras
- Vid nära släktskapsparningar ökar risken att bärare paras med bärare
- Med ökad inavelsgrad ökar risken att drabbas av defekten

DNA-test t.ex. PRA

- AA är helt friska
- aa är löper stor risk att bli sjuka
- Hur hanterar man bärarna Aa?
 - OK att para med fria AA?
 - "...genetisk belastning som innebär en ökad risk för att avkomman ska drabbas av allvarlig sjukdom eller funktionshinder" (SKK)

Djur får inte användas i avel om

1. de har sjukdomar eller funktionshinder som kan nedärvas
2. de är eller med stor sannolikhet är bärare av recessivt anlag i dubbel uppsättning för sjukdom,
3. de är eller med stor sannolikhet är bärare av enkelt recessivt anlag för sjukdom såvida inte parning sker med individ som är konstaterat fri från motsvarande anlag,
4. parningskombinationen utifrån tillgänglig information ökar risken för sjukdom eller funktionshinder hos avkomman,
5. de uppvisar beteendestörningar i form av överdriven rädsloreaktion eller aggressivt beteende i oprovocerade eller för djuret vardagliga situationer, eller
6. de saknar förmåga att föröka sig på ett naturligt sätt.

Enkel dominant defekt

Enkel dominant arvsgång

- Dominant gen – ger upphov till en egenskap i såväl enkel som dubbel uppsättning
- En sjuk individ har **minst** en sjuk förälder
- Gott om exempel inom färggenetiken
- Sällsynt med enkelt dominant nedärvda defekter/sjukdomar hos hundar eftersom parningar mellan friska hundar inte fortplantar denna typ av defektgen
- Problem med sent debuterande sjukdomar

Enkel dominant arvsgång

Sjuk (A+) parad med annan sjuk

	A	A
A	AA	AA
A	AA	AA

	A	a
A	AA	Aa
A	AA	Aa

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

Sjuk (A+) parad med frisk (aa)

	a	a
A	Aa	Aa
A	Aa	Aa

	a	a
A	Aa	Aa
a	aa	aa

Enkel dominant arvsgång

Två friska (aa) parade med varandra

	a	a
a	aa	aa
a	aa	aa

100 % friska

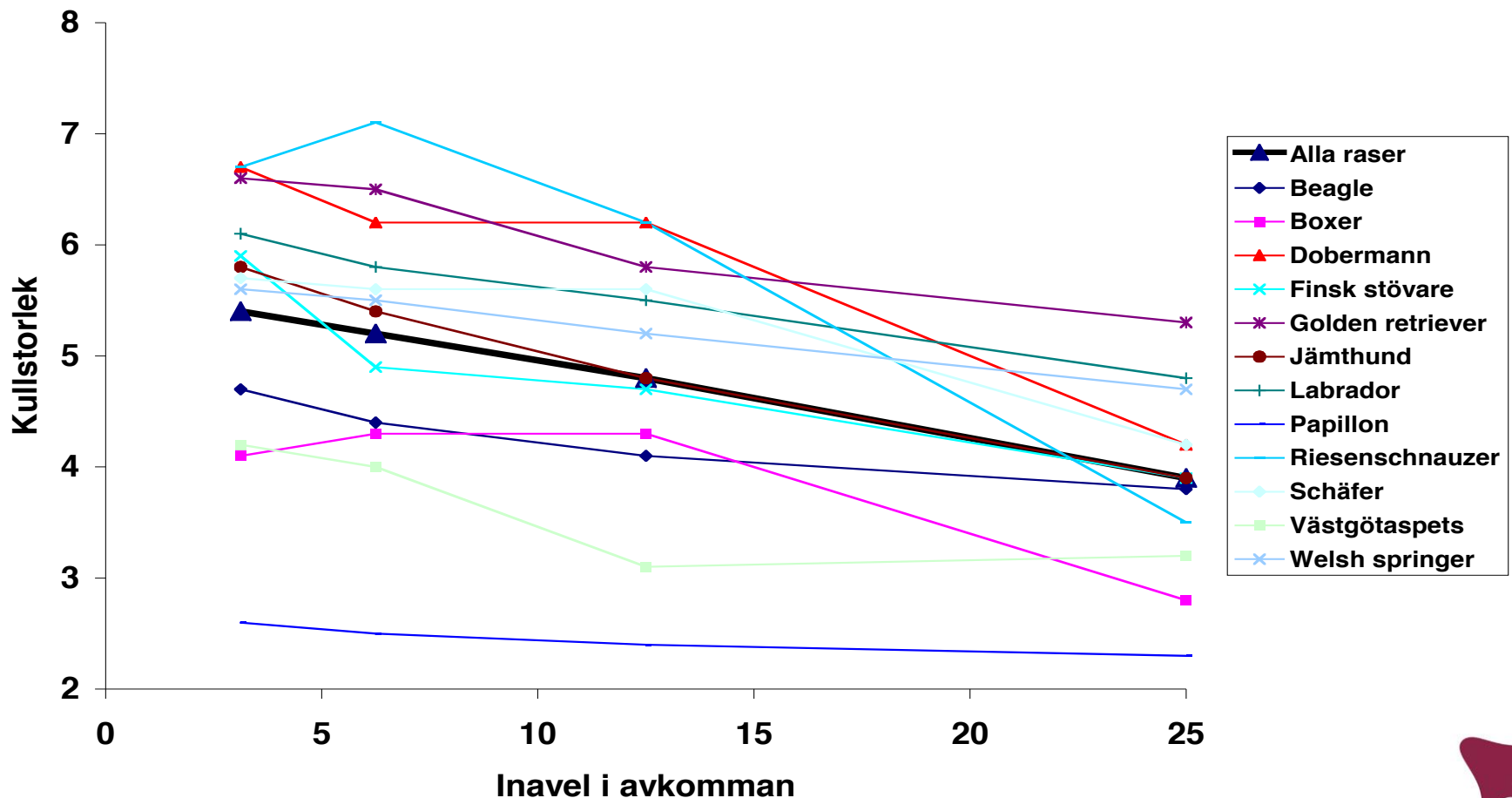
Ofullständig penetrans

- Alla med en viss genotyp uppvisar inte den förväntade fenotypen
 - T ex inte alla AA eller Aa är sjuka
- Kan bero på kodominans, andra gener och/eller miljöfaktorer

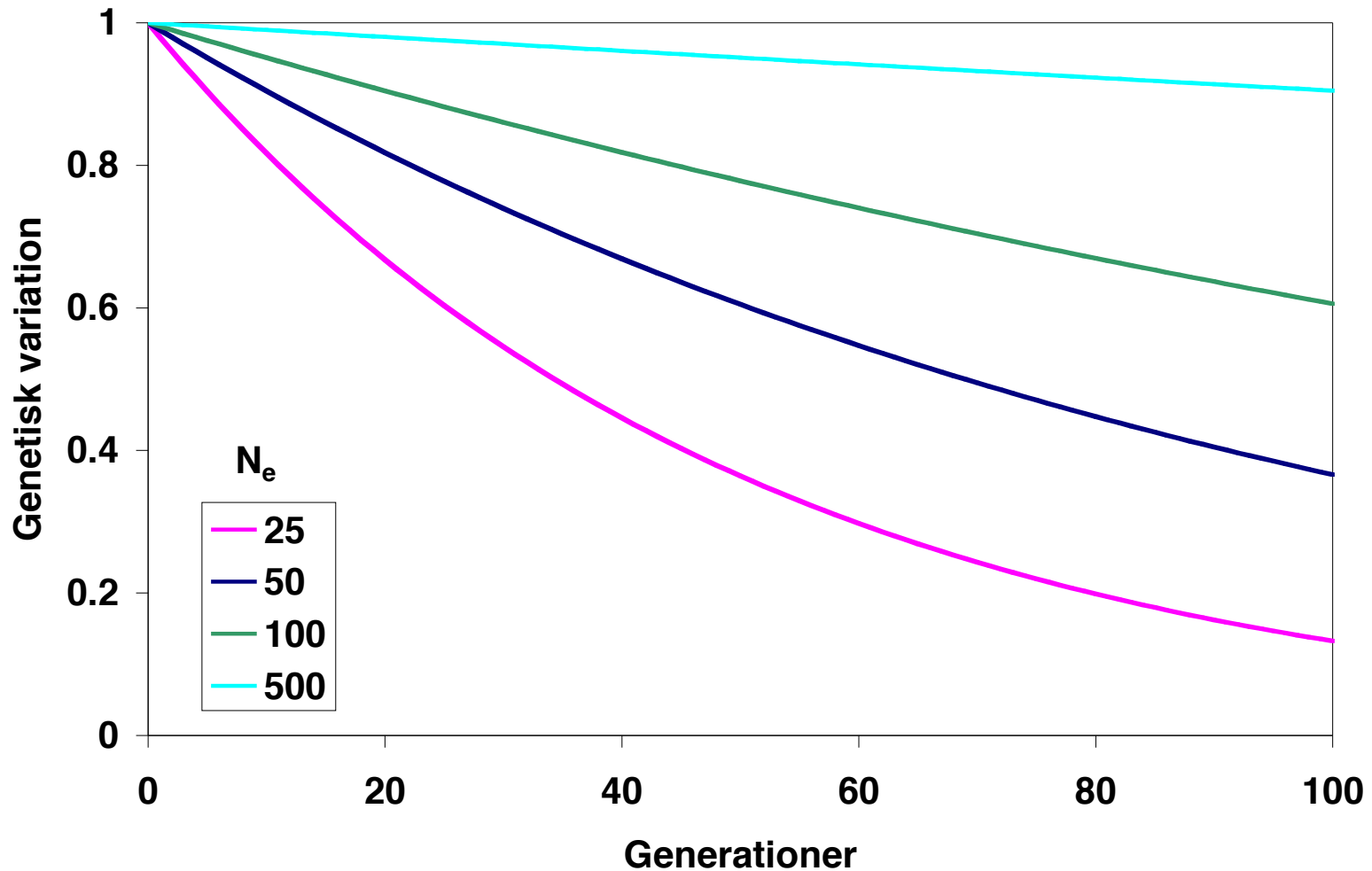
Minskad heterozygoti

- Recessiva defekter kommer till uttryck
- Sämre anpassningsförmåga till miljöförändringar
- Inavelsdepression (samlad negativ inverkan på fruktsamhet, livskraft, tillväxt och immunförsvar)

Kullstorleken samband med inavelsgraden hos hund



Minskad genetisk variation inom linje/population

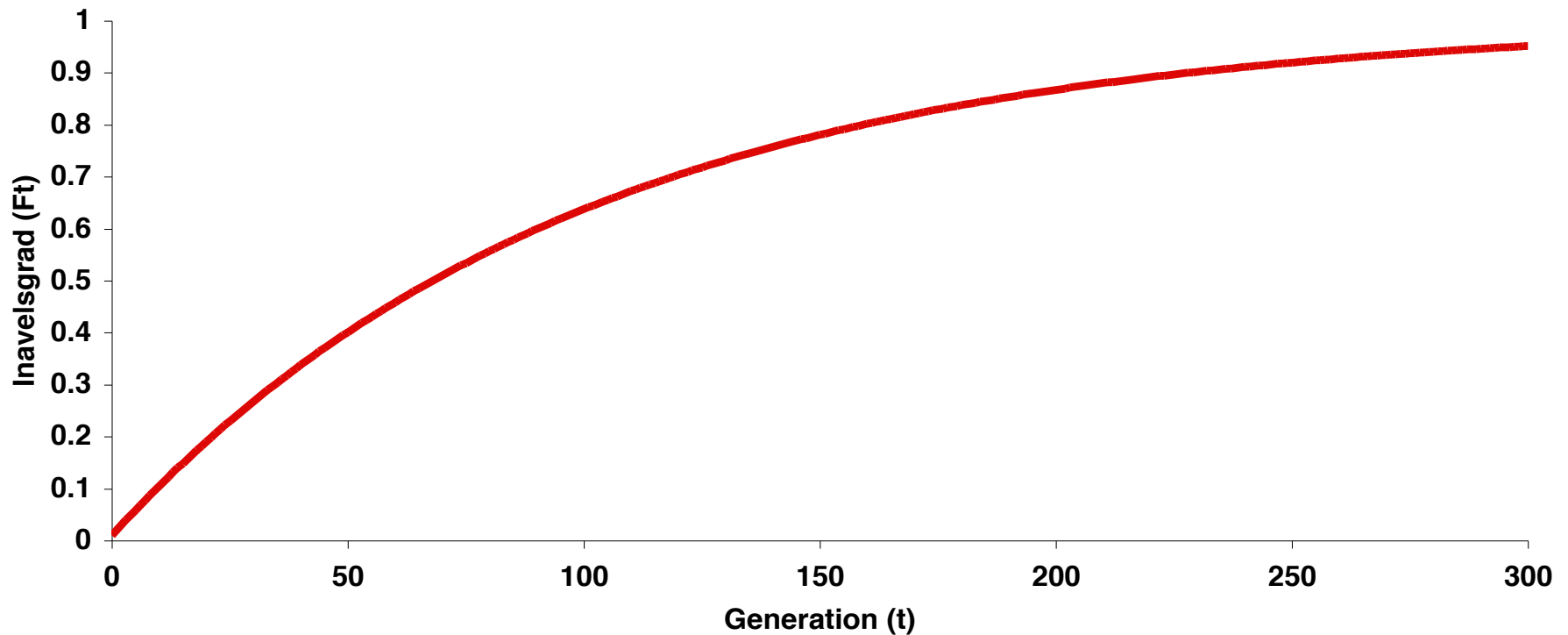


Inavelsgrad är ett relativt mått

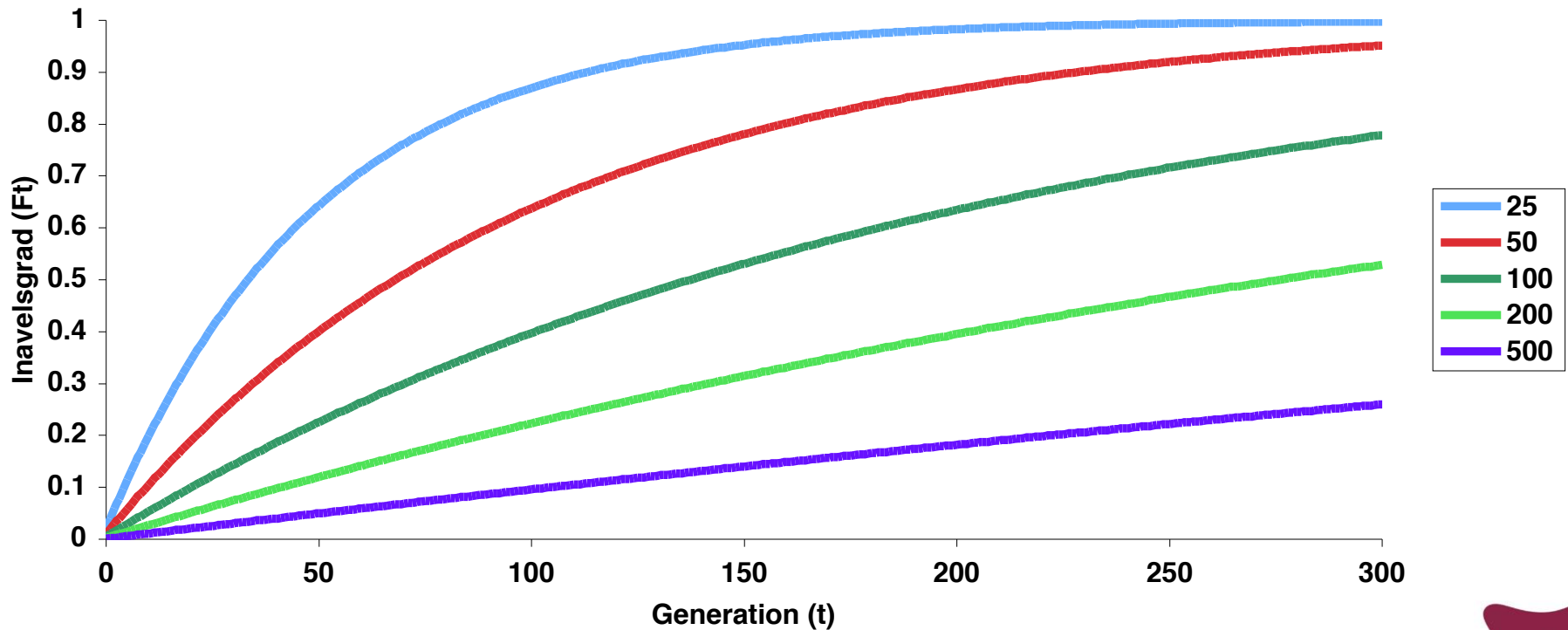
Beräkningen av inavelsgrad utgår från ett 0-läge där alla anor i stamtavlan anses vara obesläktade och inte inavlade.

Den beräknade inavelsgraden mäter *ökningen* i inavelsgrad under en given tidsperiod.

Inavelsgraden ökar kontinuerligt



Inavelsgrad och effektiv populationsstorlek



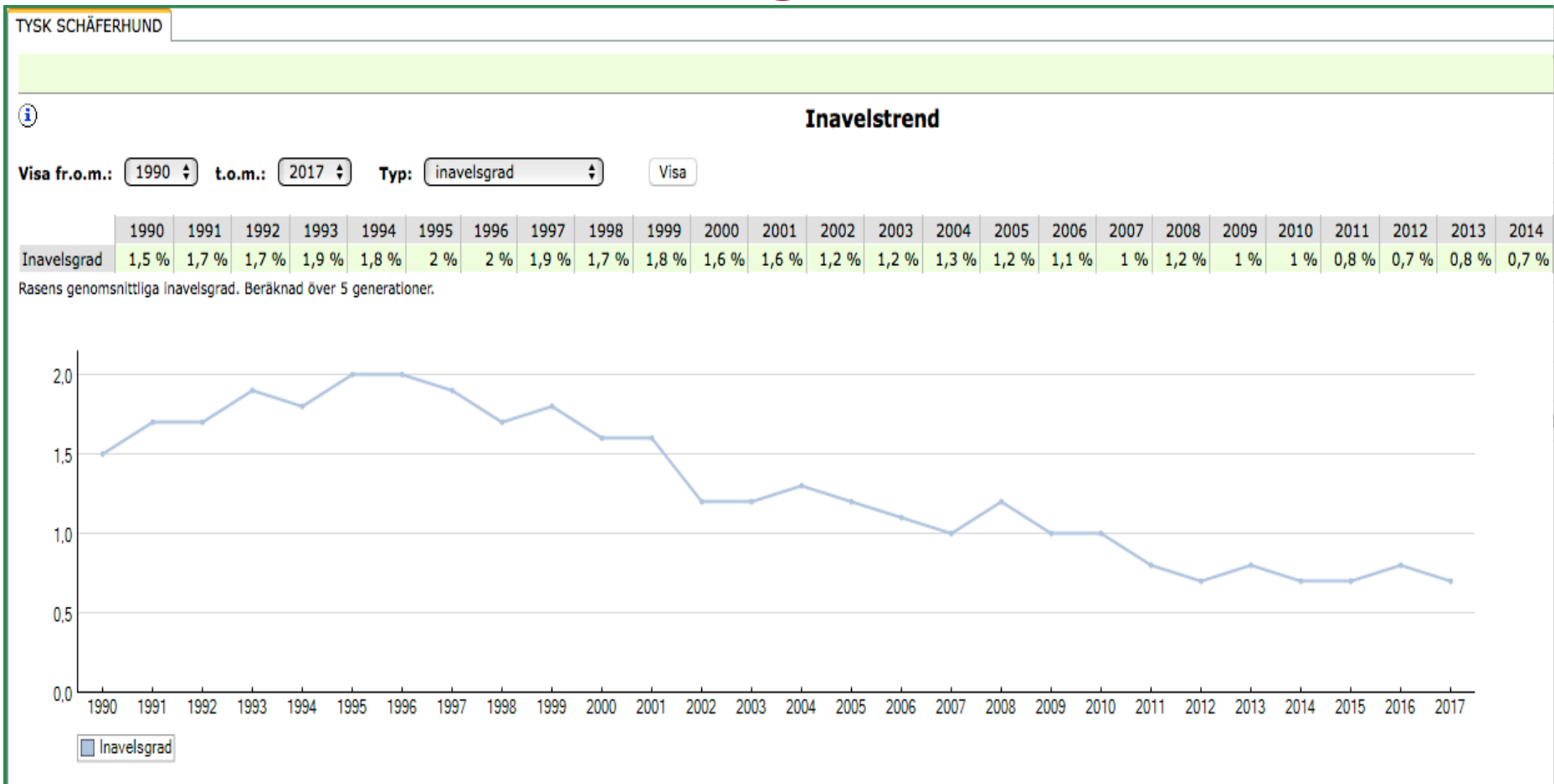
Effekter och aspekter av inavel

- Genetisk drift, slumpmässig ändring av genfrekvenser från generation till generation
- Större skillnad mellan linjer/populationer
- Större likhet inom linje, mindre genetisk variation
- Ökad homozygoti (bär identiska alleler i ett visst locus)
- Minskad heterozygoti (bär olika alleler i ett visst locus)

Två sätt att använda $\Delta F=1/(2N_e)$

- Räkna ut ΔF från faktisk släkttavla och beräkna N_e
- Räkna ut N_e från kunskap om:
 - Antal han- och hondjur
 - Antal djur i olika generationer
 - Variation i familjestorlek

”Inavelsgraden” i Avelsdata är beräknad över 5 generationer



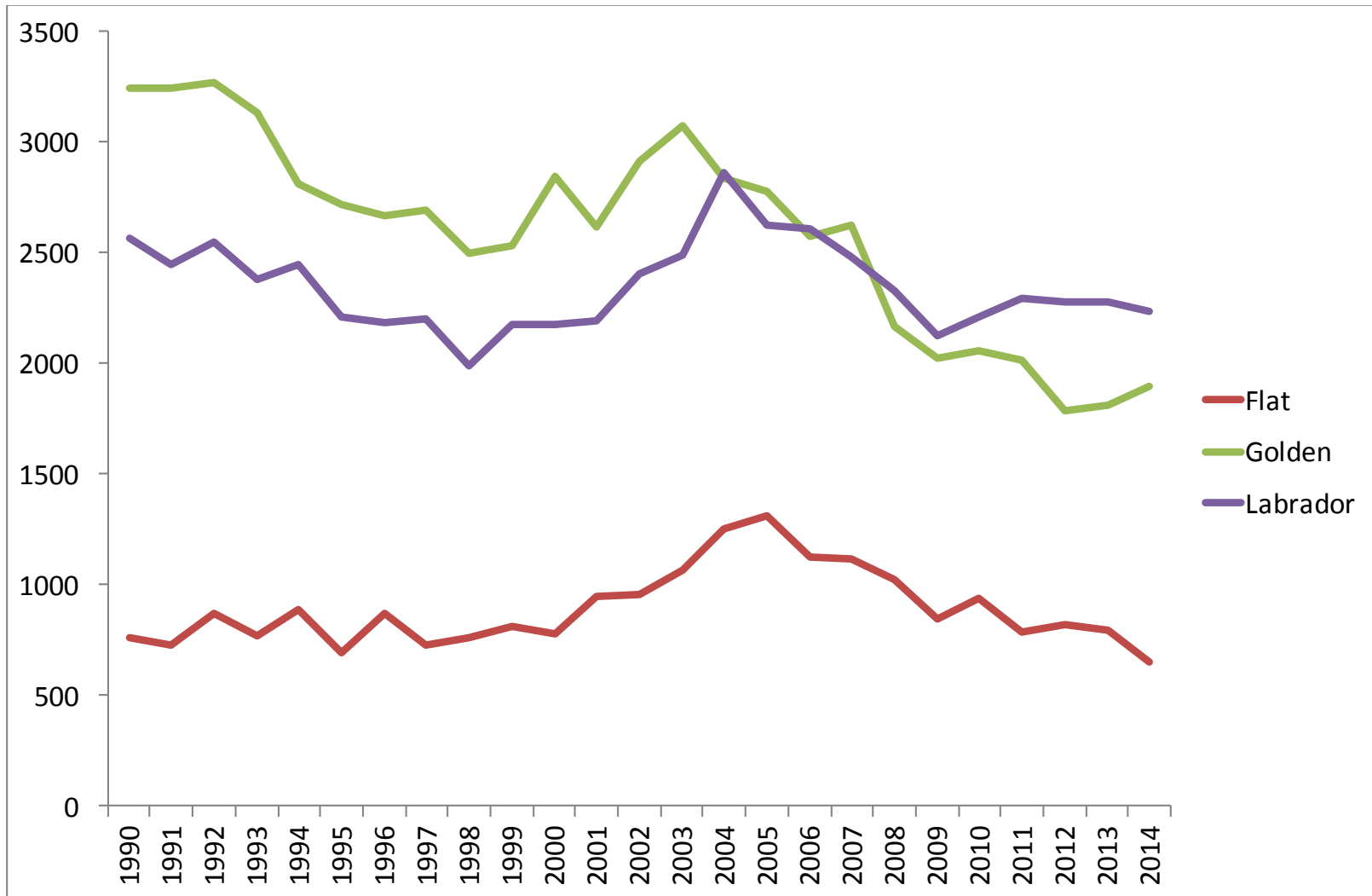
ca $2\%/4 \rightarrow \Delta F = 0,5\%$ per generation $\rightarrow N_e = 100$

ca $1\%/4 \rightarrow N_e = 200$

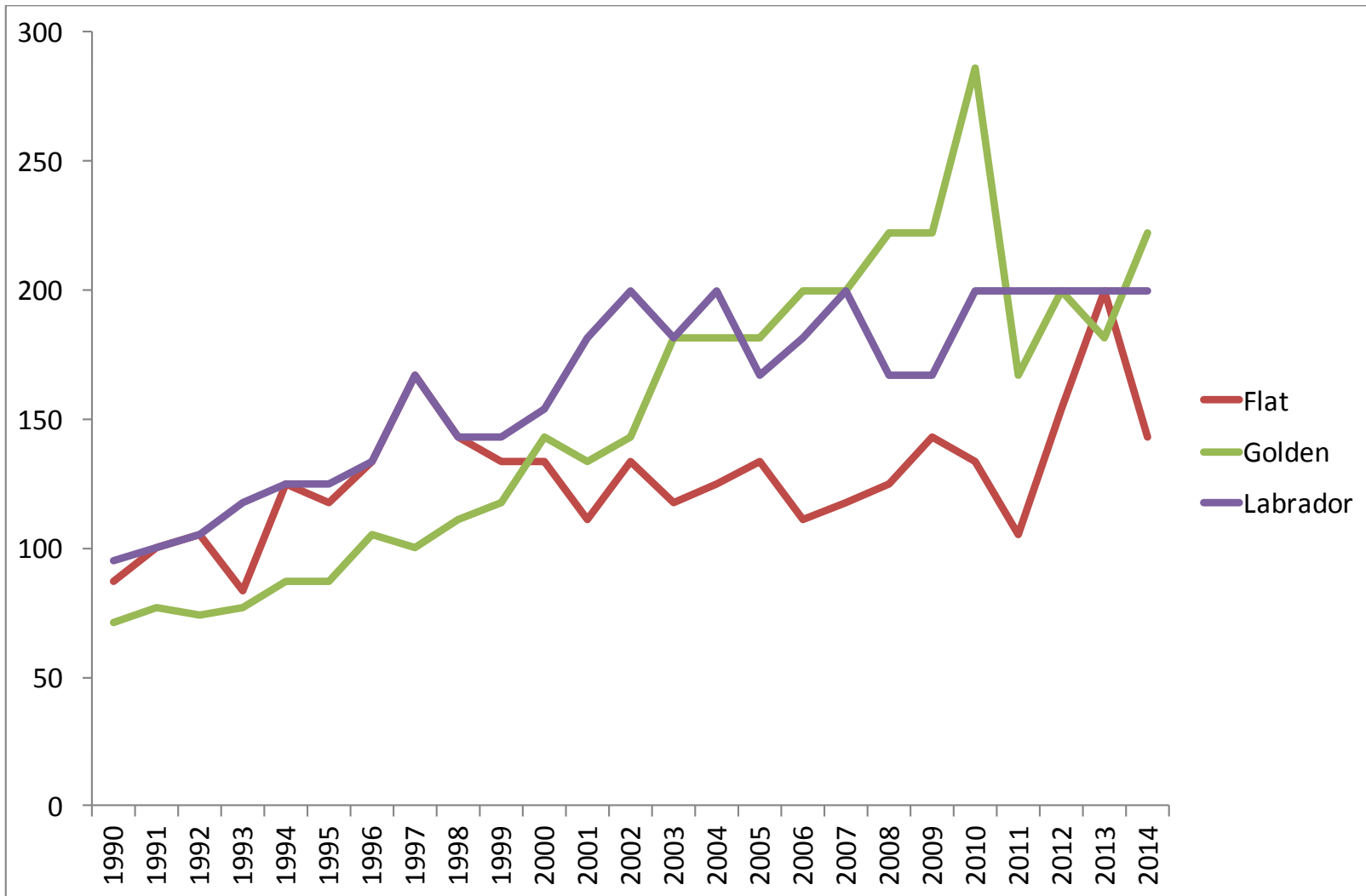
Exempel: Koppling populationsstorlek och inavelsutveckling



Antal registrerade hundar



Effektiv populationsstorlek



Hur undvika alltför kraftig inavel?

- Ökad populationsstorlek (avelsdjur)
- Så jämn könsfördelning som möjligt
 - Betyder oftast att man ökar antal hanar
- Konstant populationsstorlek, ej flaskhalsar
- Undvik matadoravel: Mindre variation i familjestorlek och maxgräns för antal avkommor (avelsdjur)
- Undvik att använda nära släktingar som avelsdjur
- Import av djur obesläktade med den svenska populationen

Inavelsökning eller effektiv populationsstorlek

$$\Delta F = 1/(2N_e)$$

- ΔF eller N_e används ofta för att jämföra olika populationer med avseende på risk för förlorad genetisk variation m.m.
- Effektiv populationsstorlek (N_e) för en population är storleken på en population **med jämn könsfördelning** som ger samma inavelsökning som i den verkliga populationen (med faktisk storlek N).

$$N_e = 1/(2\Delta F)$$

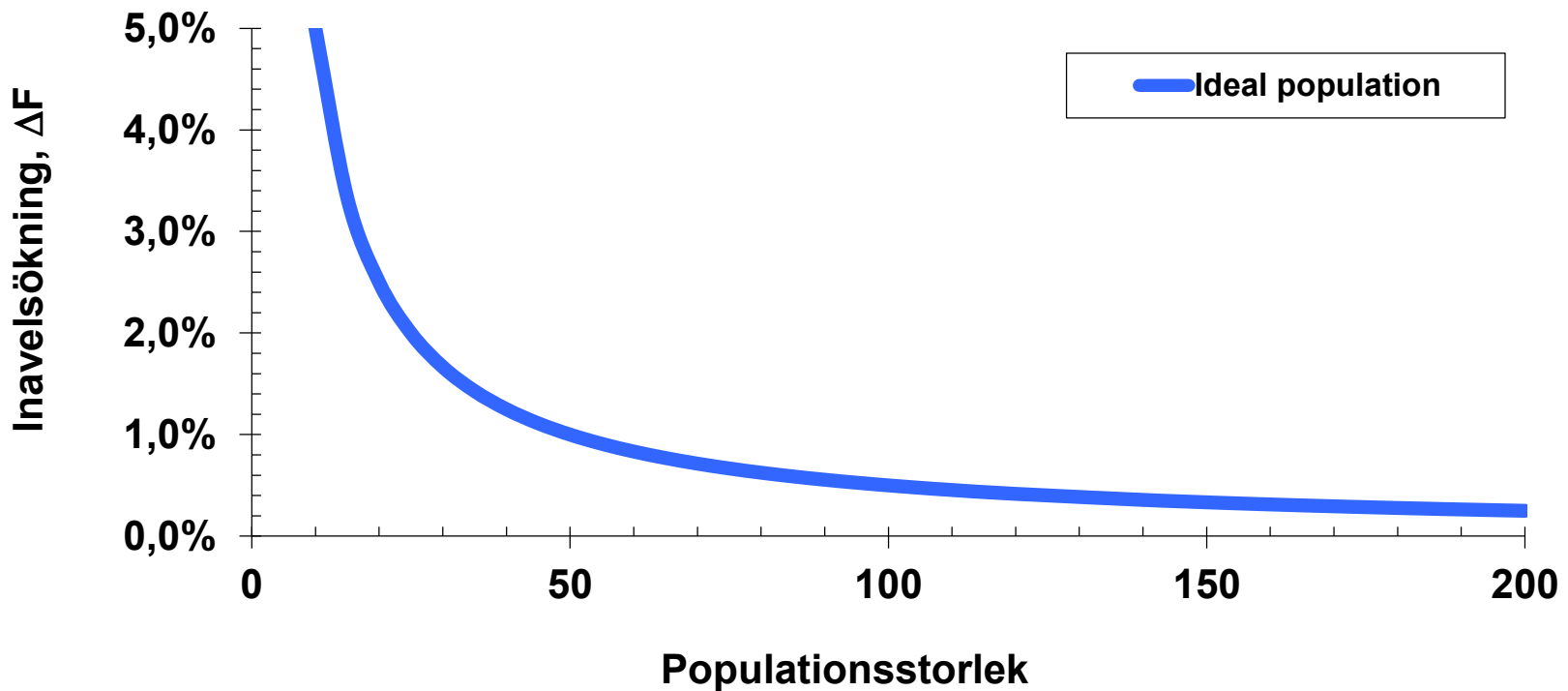
”Den ideala populationen”

- Avel sker bara inom linje, ingen migration
- Ingen selektion eller mutation
- Icke-överlappande generationer
- Samma antal avelsdjur i alla linjer och generationer
- Slumpparning inom linje
- Alla avelsdjur bidrar med lika många (oändligt många) gameter till ”genpoolen”

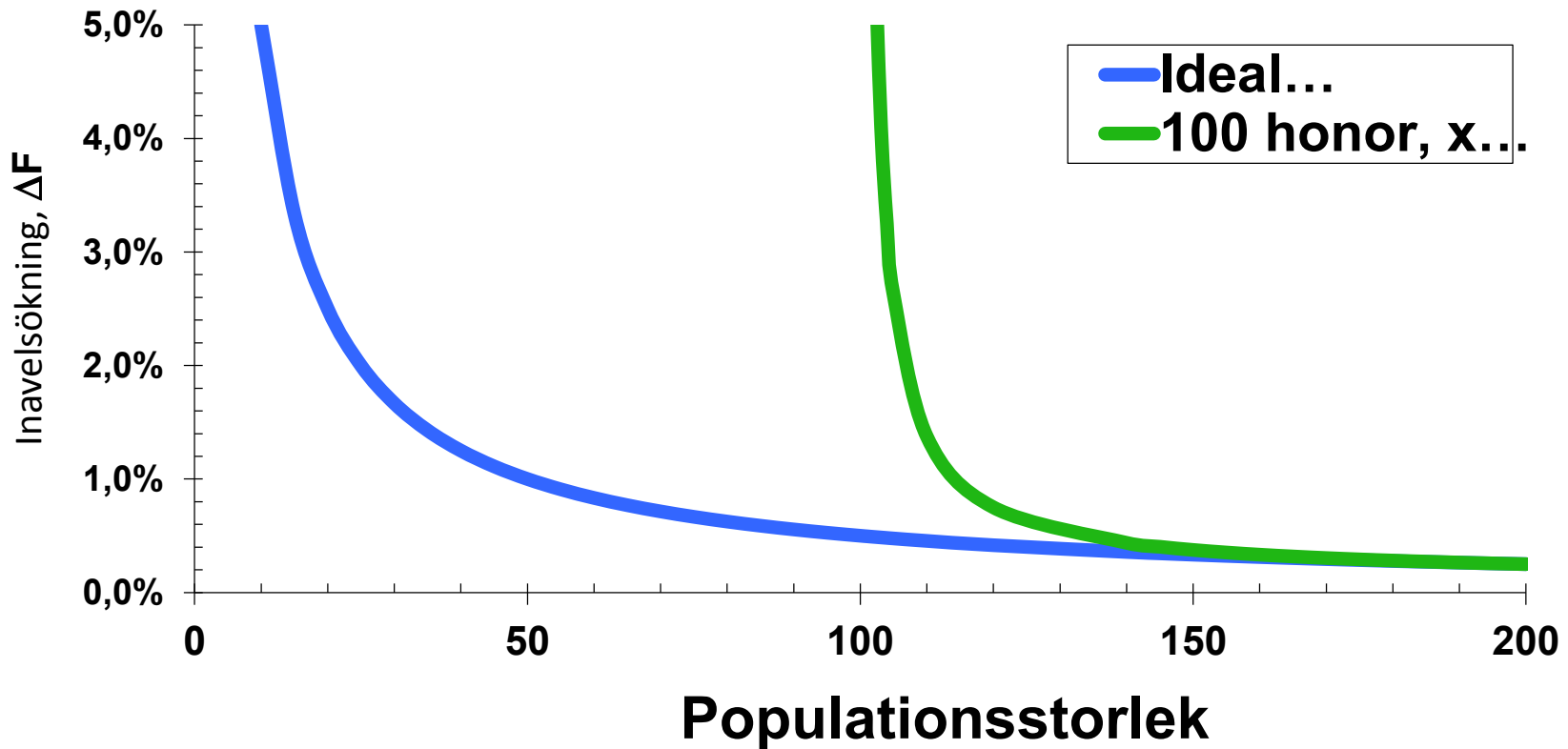
Verklig population \neq ideal population

- Sned könsfördelning (antal handjur färre än antal hondjur)
- Styrdd parning
- Migration förekommer
- Överlappande generationer

N_e med olika antal handjur

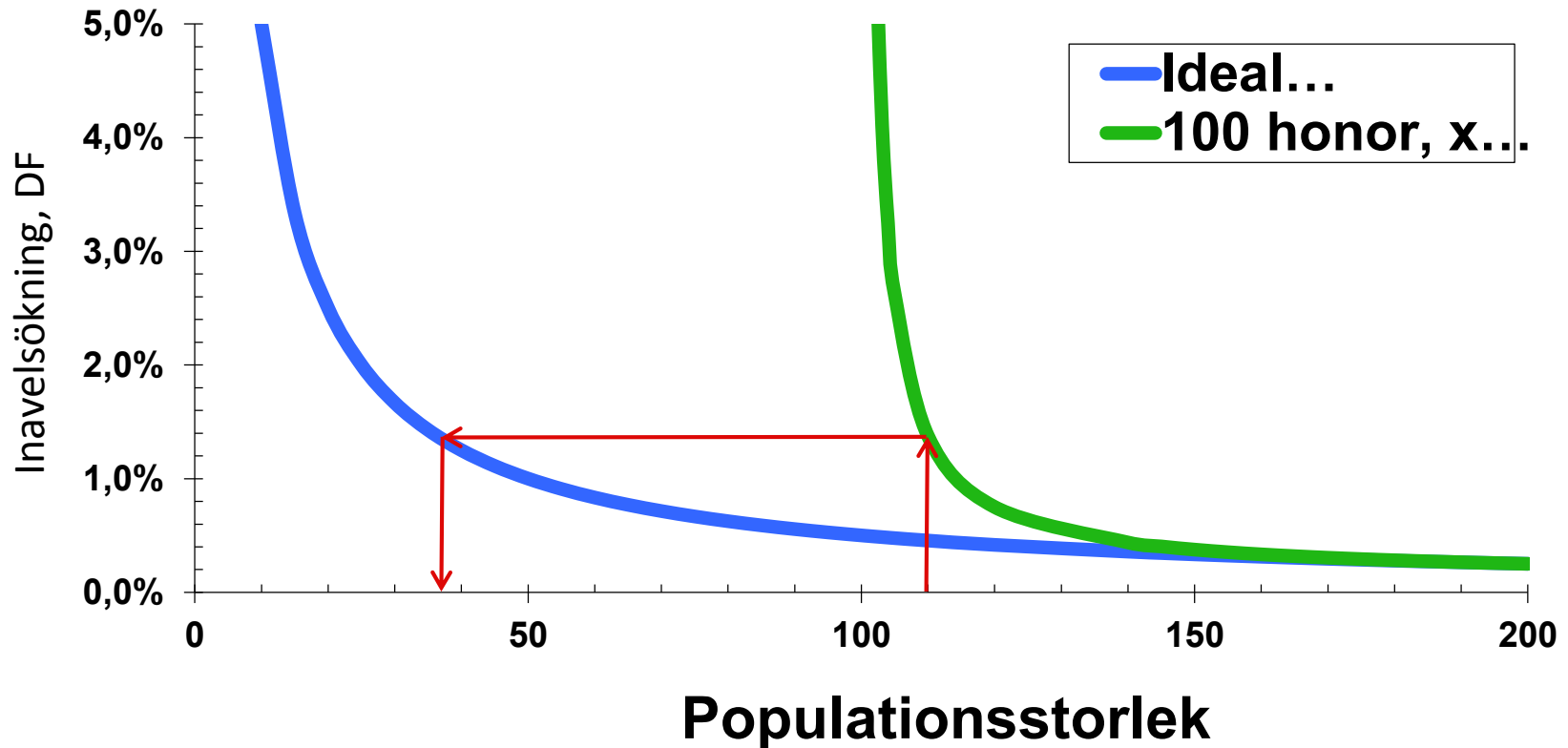


N_e med olika antal handjur



N_e med olika antal handjur

Exempel: 10 hanar $N_e = 36$



N_e med ojämn könsfördelning

$$N_e \gg \frac{4N_m N_f}{N_m + N_f} = 4MFN$$

- N_m och N_f är antal han- resp. hondjur
- M och F är andel han- resp. hondjur och N är totalt antal djur

N_e med ojämn könsfördelning

Hjälper inte hur mycket man ökar antalet hondjur, antalet hanar är begränsande ($N_e = 4N_m$)

Antal handjur	Antal hondjur						
	10	20	50	100	1000	10000	500000
10	20	27	33	36	40	40	40
20		40	57	67	78	80	80
50			100	133	190	199	200
100				200	364	396	400
1000					2000	3636	3992

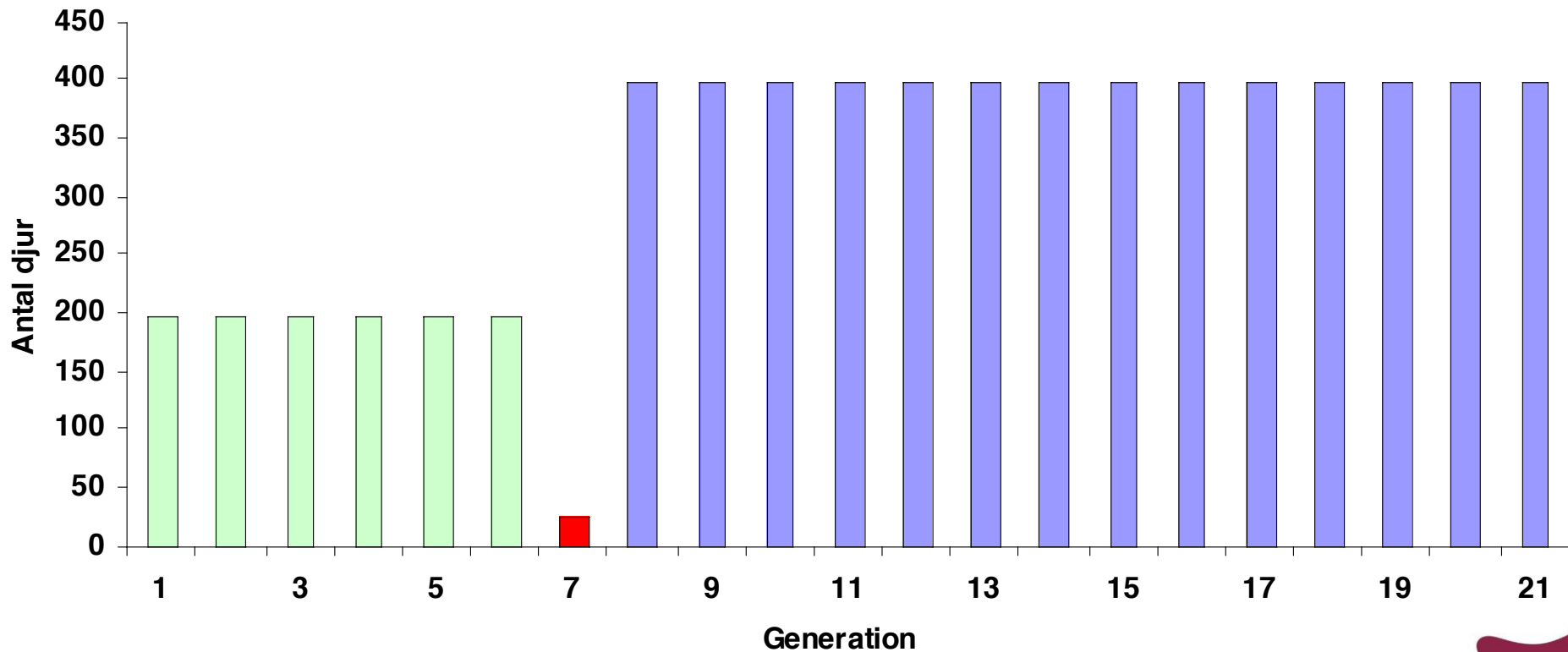


Hanhundsanvändning

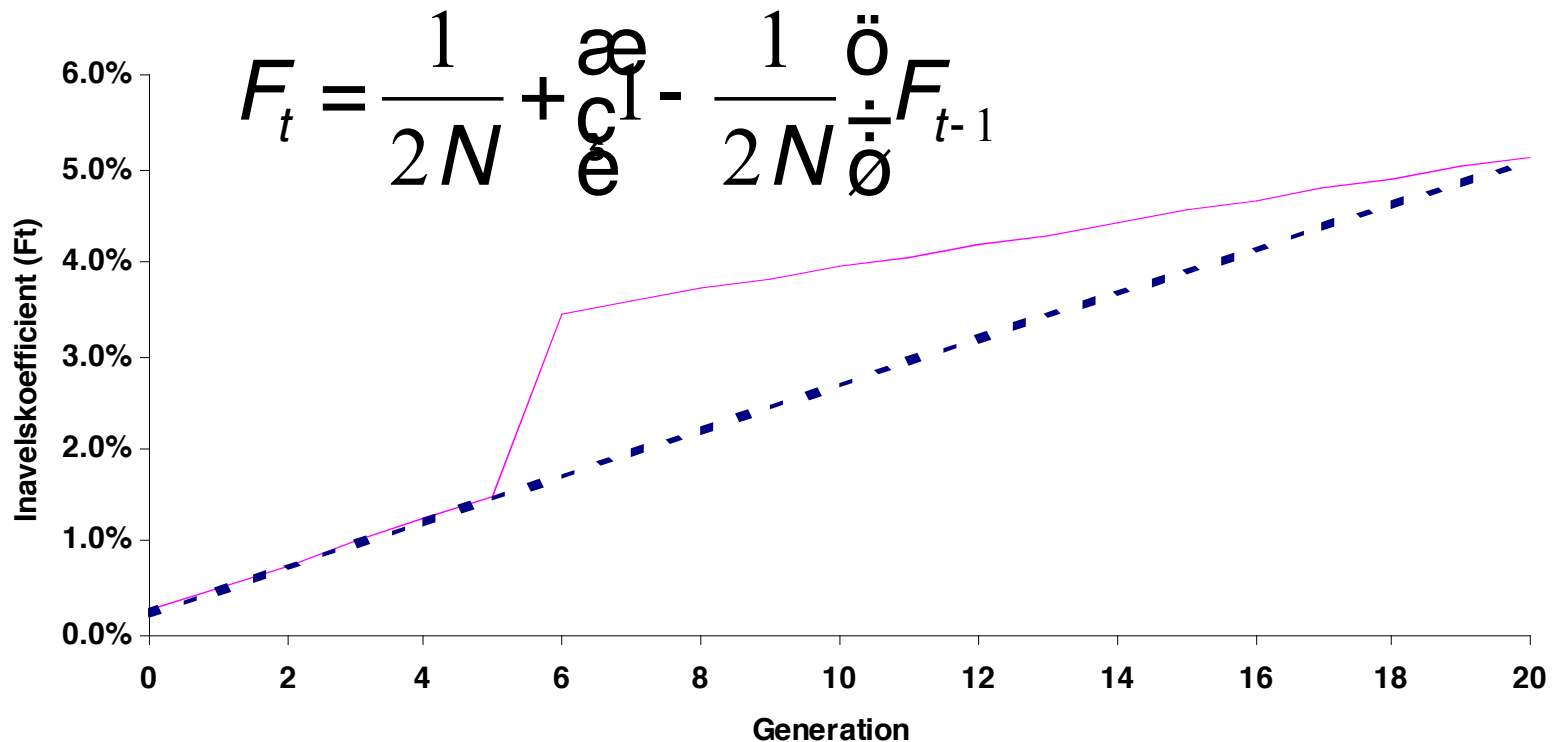
- Grov tumregel: Ingen hund ska under hela sin levnad producera mer än 25 % av det genomsnittliga antal valpar som registreras per år inom rasen de senaste åren
→ För ras med t ex 400 registreringar/år ska en hane maximalt tillåtas ha 100 valpar

OBS! Absolut övre gräns, inte rekommendation på önskvärt antal valpar/hane

Effekt av flaskhals



Effekt av flaskhals



- Man blir inte av med den ”gamla” inaveln så snabbt

N_e med variation i familjestorlek

$$N_e \gg \frac{4N}{V_k + 2} = \frac{8N}{V_{km} + V_{kf} + 4}$$

- där V_k är variation i familjestorlek
- $V_k = 2$ i den ideala populationen: $N_e = N$
- V_k kan göras till 0: $N_e = 2N$

Migration (immigration)

- Import av ett fåtal djur varje generation (som är obesläktade) kan ha stor positiv effekt på inaveln.
- I en ideal population ger en individ var/varannan generation samma inverkan oavsett populationsstorlek!
- I verkligheten är immigranter inte helt obesläktade med populationen de kommer till

Avel i små populationer

- Omöjligt undvika inavel (parning mellan släktingar)
- Genförluster och minskad genetisk variation
- Ökad sannolikhet för dubblerade alleler (homozygoti)
 - Fler recessiva defekter dyker upp
- Använd fler djur i aveln, framför allt fler hanar