

# Populations genetik lektioner af [Knud Christensen](#)

## Indholdsfortegnelse

Populations genetik lektioner af Knud Christensen .....	1
Indholdsfortegnelse .....	1
Introduktion .....	3
Referencer .....	3
1. lektion. Introduktion, kvantitativ kontra kvalitativ genetik .....	4
1.1 Husdyrhold i Danmark, kvantitative egenskaber .....	4
1.2 Begreberne phenotype og genotype samt arvelighedsgrad .....	4
1.3 Effekt af avlsarbejde (evolution) .....	5
1.4 Overgang mellem kvantitativ og kvalitativ nedarvning .....	6
1.5 Kvalitative egenskaber, Mendelsk genetik .....	7
1.6 Eksempler på Mendelsk nedarvning .....	8
2. lektion. Hardy-Weinberg loven for genfrekvens stabilitet i stor population .....	9
2.1 Gentællemetoden til beregning af genfrekvenser .....	9
2.2 Hardy-Weinberg ligevægt og statistisk test .....	11
2.3 Kønsbunden nedarvning .....	12
2.4 Eksempler på anvendelse af genfrekvenser .....	13
2.5 Gametfrekvenser og koblingsuligevægt .....	16
3. lektion. Afvigelser fra Hardy-Weinberg ligevægt .....	19
3.1 Systematiske afvigelser fra H-W ligevægt .....	19
3.2 Selektion mod den recessive .....	20
3.3 Selektion for heterozygote .....	22
3.4 Selektion mod heterozygote .....	23
3.5 Tilfældige afvigelser fra Hardy-Weinberg ligevægt .....	24
3.6 Effektiv populationsstørrelse .....	25
4. lektion. Indavl og Slægtskab .....	26
4.1 Indavl og slægtskab, definition .....	26
4.2 Slægtskab og indavl, beregningseksempel og formler .....	26
4.3 Simple former for tæt indavl .....	27
4.4 Udspaltning af recessive ved indavl .....	28
4.5 Tabularmetoden til beregning af slægtskab og indavl .....	29
5. lektion. Test af simple genetiske hypotese, eksperimentel eller felt data .....	32
5.1 Formulering af genetiske hypoteser og genealogiske symboler .....	32
5.2 Autosomal recessiv arvegang .....	33
5.3 Autosomal dominant arvegang .....	33
5.4 Kønsbunden recessiv arvegang .....	34
5.5 Kønsbunden dominant arvegang .....	34
5.6 Testparringer, statistisk test .....	35
5.7 Felt data, statistisk test, (Singles metode) .....	37
6. lektion. Definition af kvantitativ egenskab, avlsværdi og heritabilitet .....	39
6.1 Definition af kvantitativ egenskab samt fænotype og genotype .....	39
6.2 Begreberne genotypeværdi, avlsværdi og dominansafvigelse .....	39
6.3 Begreberne additiv varians og heritabilitet .....	42
6.4 Estimering af heritabilitet og fælles milieu faktor .....	43
7. lektion. Beregning af avlsværdiskøn .....	45
7.1 Beregning af avlsværdiskøn .....	45
7.2 Formler for beregning af avlsværdiskøn under ensartede slægtskab .....	46
7.3 Direct updating of breeding values .....	48
7.4 Avlsværdiskøn generel, herunder brug af genmarkører .....	49

8. lektion. Genetisk ændring ved selektion .....	52
8.1 Selektions differens og -intensitet .....	52
8.2 Selektions respons .....	53
8.3 Selektion på tærskelgenskaber .....	53
8.4 Genetisk korrelation, ændring i sekundære egenskaber .....	56
9. lektion. Indavl og krydsning .....	60
9.1 Effekt af indavl på individuelt og populationsniveau .....	60
9.2 Effekt af krydsning .....	61
9.3 Minimum indavl systemer .....	63
9.4 Indavls linier .....	64
9.5 Populations struktur, avlspyramide .....	64
10. lektion. Kromosomer og kromosomfejl .....	66
10.1 Fremstilling af kromosom præparater .....	66
10.2 Normale karyotyper hos husdyr .....	67
10.3 Kromosomfejl hos husdyr .....	69
10.4 Identifikation af kromosomer med kromosom paint etc .....	72
10.5 Kromosomfejl påvist ved DNA-indhold i sædceller .....	73
11. lektion. Farvegenetik .....	75
11.1 Alment om hårtyper hos pattedyr .....	75
11.2 Alment om farvetyper hos pattedyr, farvegener .....	76
11.3 Farvegenernes biokemiske funktion .....	78
11.4 Farvegener i de forskellige husdyrarter .....	79
12. lektion. Beregnings- og bioteknologi herunder genmarkører og sygdomsresistens .....	86
12.1 Beregningsteknologi for avlsværdi skøn .....	86
12.2 Betydning af kunstig sædovertføring for beregning af avlsværdi skøn, og sexing af sæd .....	87
12.3 Transgenese og transgene dyr .....	88
12.4 Anvendelse af DNA-markører for sygdomsgener .....	89
12.5 Påvisning af DNA-markør koblet til sygdomsgener eller QTL'er .....	90
12.6 Resultater af selektionsforsøg for forbedret sygdomsresistens .....	93
13 Opgave samling .....	97
Løsningsforslag .....	110
Standpunktstest .....	125
14. Genetic calculation applets and other programs .....	128
Critical Values of the Chi-Square Distribution .....	128
2.2 Calculation of Chi-square test for deviation from Hardy-Weinberg equilibrium .....	128
2.51 Calculation of Chi-square test for a 2 by 2, 3 by 3 or 2 by 3 table .....	129
2.4 Calculation of mating type frequencies in H-W population .....	130
2.5 Linkage, Calculation of gamete and genotype frequencies generation after generation .....	130
3.4 Selection: Change in gene- and genotype frequencies by selection .....	131
3.5 Selection: Change in gene- and genotype frequencies, and effect of population size .....	132
4.4 An Applet for general matrix handling and calculating relationship and inbreeding .....	133
5.6 Calculation of Chi-square test for deviation from Mendelian ratios .....	135
5.7 Calculation of corrected segregation ratio according to Singles method .....	135
6.2 Applet for calculation of mean, Genotypic and Breeding values and Dominance deviations....	136
7.2 Estimating simple forms of breeding values .....	137
8.2 Estimating breeding values and selection response .....	138
8.3 Applet for calculating heritability for threshold traits (diseases) .....	139
Stikordsregister .....	140
Oversigt over symboler - deres betydning i Genetik og Husdyravl .....	142

## Introduktion.

Nærværende genetiknoter er fremstillet som afløsere for 'Veterinary Genetics' af F.W. Nicolas, Oxford University Press, 1989. Denne bog udgik af trykken i 1995.

Da noterne er skrevet til et kursus for veterinærstuderende sættes der dels på at bibringe læseren forståelse af den biologiske baggrund for genetikken og dels på at tilvejebringe et minimum sæt af formler, der beskriver sammenhæng mellem praktiske observationer og genetisk teori. Udover egenskaber med simpel Mendelsk arvegang er der lagt vægt på den genetiske baggrund for egenskaber (sygdomme) med multifaktoriel ætiologi, hvor det ved anvendelse af korrekte avlsplaner er muligt, at nedsætte sygdomsforekomsten væsentligt.

Genetiknoterne ligger på instituttets KVL kursus server og kan nås via et link på adressen [kursus.kvl.dk/shares/vetgen/\\_Popgen/genetik/genetik.htm](http://kursus.kvl.dk/shares/vetgen/_Popgen/genetik/genetik.htm). Online ligger tillige en voice version, hvortil der er knyttet overhead serier. Voice versionen er udarbejdet af undertegnede, og de studerende Anders Birk, Charlotte Jespersen, Pil Larsen, Mette Jensen, Troels Lind og Thomas Mark.

Når noterne læses on-line, er der en del links (understregning i teksten) til andre servere og til udvidede beregnings eksempler og edb programmer (appleter).

Opgaver og løsningsforslag er for en dels vedkommende taget fra Opgaver i Husdyrgenetik 1985, hvor lektor Hanne Østergård var medforfatter. Opgaverne er tilpasset nærværende noter såvel som til Veterinary Genetics, der er tillige et eksempel og en eller flere opgaver til løsning med hver af appleterne ('regneark' i online versionen).

Professor [Merete Fredholm](#) og lektor [Uwe Kaufmann](#) takkes for inspiration og mange gode forslag til forbedringer, og Lektor [Peter Sestoft](#) takkes for hjælp i forbindelse med etablering af appleterne.

Fem veterinærstuderende, Tina Pihl, Camilla Gyhrs, Eva Løber, Gunhild R. Pedersen og Gorm K. Carson, takkes for kritisk gennemlæsning og forslag til forbedringer. De har haft en vigtig forudsætning, da de har været i processen med at lære stoffet. Er der andre, der har forslag til rettelser eller forbedring, modtages disse med tak.

6. udgave maj 2003 Knud Christensen

## Referencer.

- Christensen, L.G. 2003. Husdyravl - Teori og Praksis. DSR Forlag  
Falconer, D.S. & Mackay T. 1996. Introduction to Quantitative Genetics. Longman Scientific & Technical  
Nicolas, F.W. 1989. Veterinary Genetics. Oxford University Press  
Nicolas, F.W. 1996. Introduction to Veterinary Genetics. Oxford University Press  
Samuel, M. 1989. Statistics for the Life Science. Prentice-Halls  
Strachan, T. & Read A.P. 1996. Human Molecular Genetics. John Wiley & Sons, pp 597.

# 1. lektion. Introduktion, kvantitativ kontra kvalitativ genetik

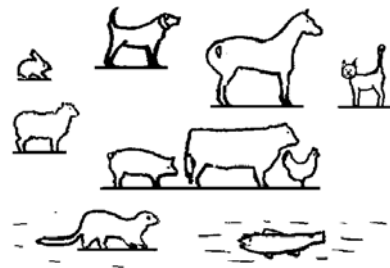
**Principper - resume.** Danmark er et landbrugsland med et intensivt husdyrbrug. Der drives intensiv avl med de fleste husdyrarter. Avlen benytter metoder, der svarer til naturlig selektion med 'survival of the fittest', her er det blot avlsledelsen, der afgør hvilke dyr der er bedst tilpassede. Der gives en introduktion til begreberne genotype, phenotype, korrelation og lineær regression, men sammenspillet mellem dem kan først forstås til fulde, efter at man har studeret lektionerne 2 til 8. Grad af arvelighed bestemmes ved hjælp af måling af lighed (korrelation) mellem beslægtede individer. Enhver egenskab kan klassificeres som enten kvalitative, kvantitative eller tærskel-egenskaber. Forudsigelse af udspaltning af de kvalitative (Mendelske) egenskaber sker oftest ved hjælp af statistiske metoder, der bliver uddybet i lektion 2 og 3.

## 1.1 Husdyrhold i Danmark, kvantitative egenskaber

**Danske Husdyr-Populationer/Produktion per år, stærkt afrundede tal.**

Figur 1.1.

Populationer: Hunde 500, katte 500, Heste 100, Får 100 og produktion per år Kvæg 1000, Fjerkræ 120000, Grise 20000, Mink 10000 (alle i 1000)  
Fisk 40, Smør 100, Ost 300, Oksekød 300 (alle i 1000 tons)



Den summariske liste over danske husdyrproduktioner viser, at de kvantitative egenskaber har væsentlig betydning for produktions størrelse og økonomien i husdyrholdet. Den samlede danske husdyrproduktion beløber sig til ca. 50 milliarder kr. per år, hvoraf størstedelen bliver eksporteret.

For verdens husdyrracer se [Livestock, Oklahoma](#)

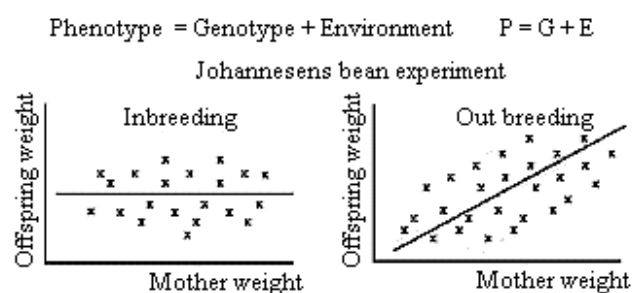
## 1.2 Begreberne phenotype og genotype samt arvelighedsgrad

De fleste kvantitative egenskaber udviser en vis grad af arvelighed. Arvelighed viser sig ved at individer, der afviger positivt fra gennemsnittet, også får afkom der afviger positivt og omvendt. Der er en jævn overgang mellem egenskaber, der nedarves Mendelsk med simpel arvegang, og egenskaber der udviser kvantitativ arvegang uden vel adskilte klasser. Den kvantitative genetiske arvegang skyldes, at effekten af det enkelte gen er ringe, og at geneffekten også er under indflydelse af miljøpåvirkninger.

Arvelighedsgraden afgør ligheden mellem beslægtede individer. Arvelighedsgraden kan bestemmes statistisk som regression af afkom på forældrenes gennemsnit. Arvelighedsgraden har værdier der ligger mellem 0 og 1, hvor arvelighedsgraden 0 svarer til ingen sammenhæng og 1 svarer til fuldstændig sammenhæng mellem forældre og afkom. Se højre side af figur 1.2.

Figur 1.2.

Relation mellem phenotype, genotype og miljø formuleret af W.Johannesen på grundlag af viste bønneforsøg.



Øverste del af figur 1.2 giver den formelmæssige sammenhæng mellem **Genotype** (alle de arveanlæg et individ har fået fra dets forældre) og dets **Phenotype** (fremtoningspræg, eller det man ser eller kan måle). Afvigelserne af phenotypen fra genotypen skyldes tilfældige miljø påvirkninger (engelsk environment). Formuleringen skyldes den danske arvelighedsforsker Wilhelm Johannesen, der var ansat ved KVL omkring år 1900. Formuleringen blev til på grundlag af forsøg med bønner med forskellig indavlsgrad.

I ovenstående tegning er vist, hvad Johannesen fandt: Når bønnerne var 100 procent indavlede, hvilket svarer til at alle bønner genetisk set var ens, så var der ingen sammenhæng mellem bønnens egen vægt og vægt af dens afkom, regressionskoefficienten ( $b$ ) af afkom på forældre var lig 0. For udavlede bønner, der genetisk set alle er forskellige, var der en lineær sammenhæng  $b = 0,27$ . Dvs., var forældrebønnen 10 mg større end gennemsnittet, var afkommet 2,7 mg større end gennemsnittet.

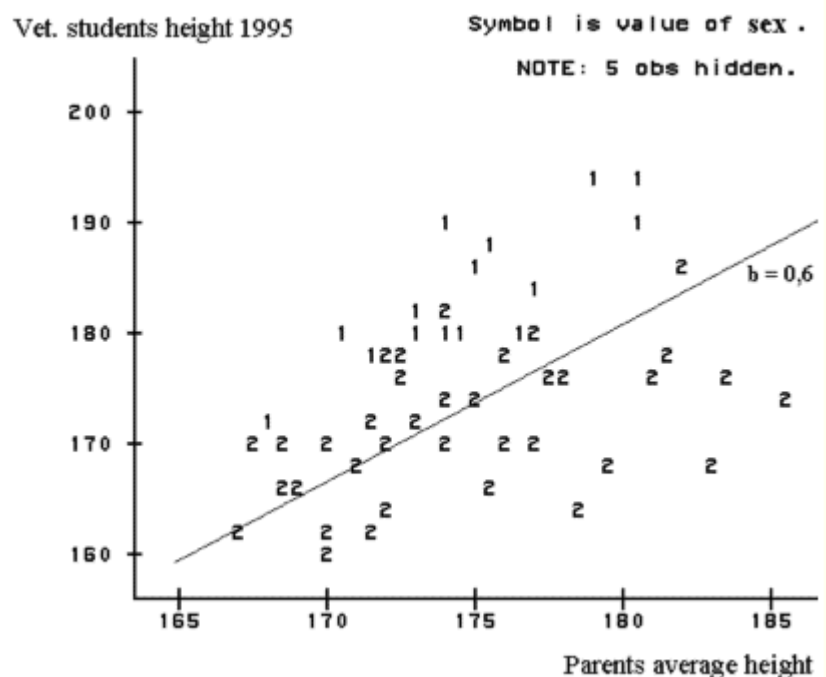
For stort set alle egenskaber vil der i udavlede populationer være en vis lighed mellem beslægtede individer. I figur 1.3 er vist den todimensionale sammenhængen mellem højde blandt veterinærstuderende og gennemsnitshøjden af deres forældre. Grafen er en udskrift fra SAS med proceduren proc plot.

Drenge har symbol 1 og piger 2. Som det kan ses er der en overordentlig stærk sammenhæng mellem forældre og afkom. Sammenhængen svarer til en arvelighedsgrad på 60 procent for egenskaben højde hos mennesker, jævnfør hældningen på regressionslinien på  $b = 0,6$ .

**Genotypen** kan altså kun observeres, når der er genetisk variation, og den er lig med den del af phenotypen (den phenotypiske variation) der kan genfindes hos afkom. Fra de to eksempler den udavlede bønnepopulation og den humane population kan man på grundlag af den lineære sammenhæng mellem forældre og afkom, hvor hældningen er henholdsvis 0,27 og 0,6, konkludere at genotypen (genotypisk variation) udgør henholdsvis 27 og 60 procent af den phenotypiske variation. Milieu påvirkningerne må således forårsage den resterende del af variationen.

Figur 1.3

Relation for højde mellem afkom og gns. forældre. Er gns. forældre højden 1 cm over gennemsnittet er deres afkom 0,6 cm over gennemsnittet. Sammenhængen skyldes at egenskaben er arvelig med en arvelighedsgrad på 60 procent.

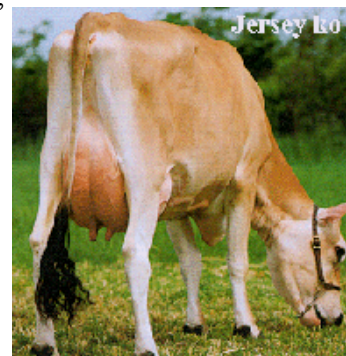
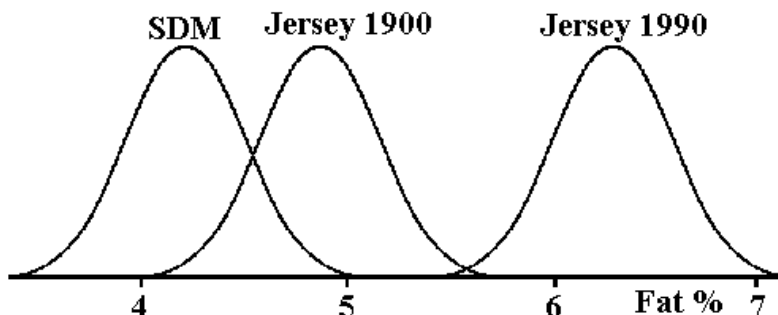


### 1.3 Effekt af avlsarbejde (evolution)

For at få en forståelse for avlsarbejdets idé er vist i figur 1.4, hvorledes man gennem en lang årrække har arbejdet med Dansk Jersey malkekvæg. Der er gennem ca. 20 generationer hele tiden udvalgt de dyr, der havde den højeste fedtprocent. Effekten er ca. 0,1 procent enheders ændring per generation i fedtprocenten. Der er ikke noget der tyder på, at man ikke kan fortsætte endnu 20 generationer med

samme selektionseffekt for en højere fedtprocent. Eller man ved selektion vil kunne nå tilbage til udgangspunktet. SDM racen har ikke været selekteret for fedt % og har derfor været forholdsvis stabil i samme periode med hensyn til fedt procent.

Figur 1.4. Fordelingskurver over fedt procent i mælken hos SDM og Jersey, Jersey både år 1900 og 1990. En Jersey ko er vist på billedet.

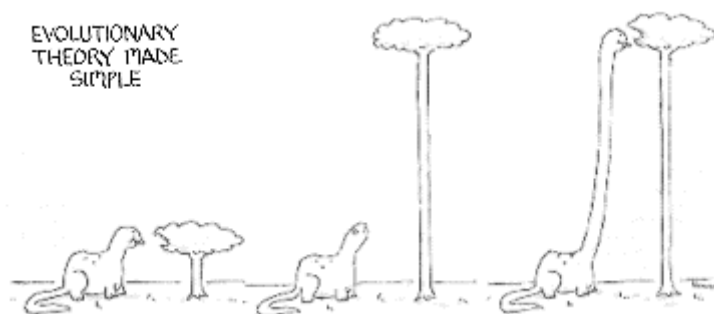


I figur 5.1 er vist en tegning fra Science nov. 1990. Tegningen antyder at evolution er et simpelt princip, hvor det enkelte dyr tilpasser sig omgivelsernes udfordringer. - Evolution er ikke det enkelte dyrs evne til at tilpasse sig, men betyder at de individer, der er bedst tilpassede får mest veltilpasset afkom. Der vil i hver ny generation opstå nye individer, som er endnu bedre tilpassede.

Avlsarbejde såvel som naturlig selektion er tidsmæssige langsomme processer. Under stærk selektion kan en populations middelværdi dog ændre sig med op til 10 procent pr generation, såfremt den givne egenskab udviser en høj arvelighedsgrad.

Resultatet af 30 generationers fortsat selektion for kuldstørrelse hos mus kan ses [her](#). Kuldstørrelsen er ved selektion i denne periode forøget med 5 unger fra 9 til 14 pr kuld, hvilket svarer til en stigning i kuldstørrelse på 0,16 unge pr generation.

Figur 1.5

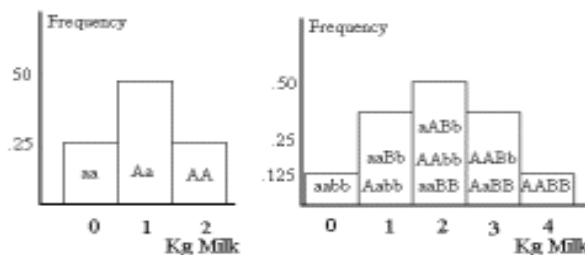


## 1.4 Overgang mellem kvantitativ og kvalitativ nedarvning

Der er en jævn overgang mellem egenskaber, der nedarves Mendelsk med simpel arvegang og egenskaber, der udviser kvantitativ arvegang uden veladskilte klasser.

Figur 1.6

Forestilling om hvorledes 1 og 2 genpar kan påvirke mælkeydelse, der må dog være mange flere genpar, da man kan fortsætte med selektion generation efter generation uden at den genetiske variation forsvinder.



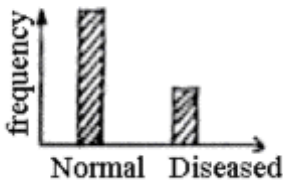
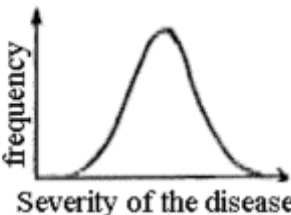
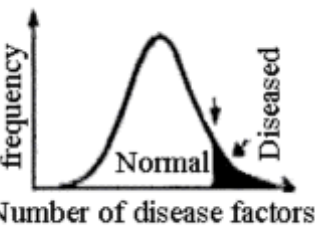


I figur 1.6 er vist et par tænkte eksempler hvor et eller to Mendelsk udspaltende genpar styrer mælkeydelsen, for hvert A eller B allel et individ har stiger ydelsen med et kilogram. Fordelingerne svarer til at begge alleler A og a har samme hyppighed. For at få et realistisk billede af den genetiske baggrund for mælkeydelse, må man dog regne med at den består af effekt fra flere hundrede genpar. Mælkeydelsen har ved selektion ændret sig lige så dramatisk som fedt procenten, der blev vist i foregående afsnit. For at dette har kunnet ske må der nødvendigvis være mange underliggende gener. I nærværende eksempel med kun to genpar, vil disse kunne fikseres efter en generation selektion.

Den kvantitative genetiske arvegang skyldes, at effekten af det enkelte gen er ringe, og at de også er under indflydelse af miljøpåvirkninger.

Sygdommene vil ofte være 'enten/eller egenskaber'. Der kan dog også være tilfælde hvor en sygdoms sværhedsgrad har en normal fordeling. For mange produktionssygdomme opstår der først sygdom, når disponerede dyr udsættes for uheldige miljøpåvirkninger. Se Figur 1.7, der er udarbejdet af prof.emer. Erik Andresen.

Figur 1.7. Klassificering af egenskaber i relation til arvegang og miljø følsomhed

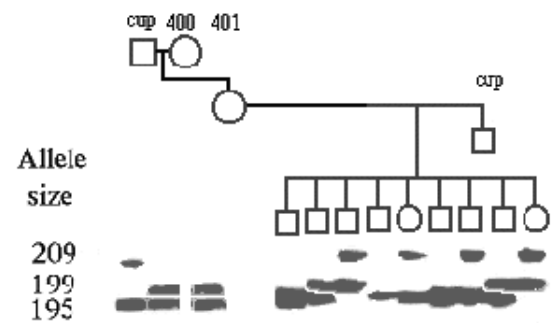
Trait	Mode of inheritance	Environmental effects	Diseases
<b>Qualitative,</b> Blood and serum types Enzyme defects	Simple Mendelian (monogene)	Little	
<b>Quantitative,</b> Stature height Intelligence Milk yield	Complex (polygene)	Moderate to great	
<b>Threshold,</b> Hare lip Pyloro stenosis Many diseases	Complex (polygene)	Moderate to great	

## 1.5 Kvalitative egenskaber, Mendelsk genetik

For at man for en kvalitativ egenskab kan tale om et gen, må der normalt være udspaltning, som der f.eks. er i pelsfarve hos Labrador Retrieveren, hvor man har farvetyperne gul og sort. Så når man taler om et gen for gul farve hentyder dette til både et locus og en allel. Man kan også tale om et Albumin-gen selv om man ikke kan se phenotyperne direkte, men som vist i næste lektion, kan der påvises polymorfi med udspaltning af to albumin alleler ved hjælp af elektroforese på serumprøver. Er der tale om DNA polymorfi med flere alleler i ikke kodende sekvenser, bør man ikke anvende ordet gen. Man kan i såfald tale om et locus med flere alleler. I praksis er der dog ikke altid en skarp skelnen mellem gen og locus eller mellem gen og allel, så når der i næste lektion tales om genfrekvenser, vil de omfatte både egentlige gener og alleler i ikke kodende DNA sekvenser (loci).

Figur 1.8

Udspaltning af genetisk variation (mikrosatellit) i et lokus hos en grise familie påvist ved gelelektroforese. Ornen Cup bærer allelerne 209 og 195 og dyr 400 bærer allelerne 199 og 195.



I figur 1.8 er vist udspaltning af genetisk polymorfi i en grisefamilie. Polymorfien stammer fra en mikrosatellit 'S0002' baseret på et (GT) repeat, den er påvist ved hjælp af PCR med efterfølgende elektroforese, der adskiller allelerne. De fleste individer har to bånd, de er heterozygote, men nogle individer har kun et bånd, de er homozygote. Analyse er gennemført af Merete Fredholm.

Ornen Cup bærer allelerne 209 og 195 og dyr 400 bærer allelerne 199 og 195. Cup er både far og morfar til et kuld. Moderen til kullet 401 har fået '195' allelen fra Cup og '199' allelen fra so 400. Det viste kuld er en del af en større familie, der indgår i et regneeksempel i næste lektion.

## 1.6 Eksempler på Mendelsk nedarvning

For at få et indtryk af Mendelsk arvegang inden for husdyr, kan den australske database ANGIS anvendes, for at se den, [klik her](#). Den er hovedsageligt baseret på udspaltning af sygdomsgener i husdyrbestande. Databasen er samlet af Nicolas, der er forfatter til Introduction to Veterinary Genetics. Nedenstående se udskrift af litteratur fra databasen om albino genet hos kvæg, se i øvrigt billede af en albino SDM kalv; udlånt af Lars Gjør Christensen.



### COAT COLOUR, ALBINISM in CATTLE

MIA Number : 000202 Possible human homologue (MIM number) : [ 203100 ]

Across-Species Summary : Congenital lack of pigment in all parts of the body. Due to a non-functional form of the enzyme tyrosinase.

References after 1970

- Greene, H.J., Leipold, H.W., Gelatt, K.M., Huston, K. (1973). Complete albinism in beef Shorthorn calves. *Journal of Heredity* 64: 189-192.
- Weber, W., Lauvergne, J.J., Winzenried, H.U. (1973). Hereditary albinism in Swiss Simmental cattle [French]. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde* 115: 142-144.
- Manunta, G., Lai, P., Cancedda, M. (1975). A contribution to the study of albinism in the Brown Mountain breed. *Zootechnica e Veterinaria. Fecondazione Artificiale* 30: 129-135.
- Ojo, S.A., Leipold, H.W. (1976). Ocular albinism in a herd of Nigerian Holstein Friesian cattle. *Zeitschrift fur Tierzucht und Zuchtungsbiologie* 93: 252-254.
- Jayasekera, U., Leipold, H.W. (1981). Albinism in United States Charolais cattle. *Annales de Genetique et de Selection Animale* 13: 213-218.
- Foreman, M.E., Lamoreux, M.L., Kwon, B., Womack, J.E. (1994). Mapping the bovine albino locus. *Journal of Heredity* 85: 318-320.



## 2. lektion. Hardy-Weinberg loven for genfrekvens stabilitet i stor population

**Principper - resume.** Mange gener i naturlige populationer er polymorfe. Det betyder, at de har to eller flere alleler. Hardy Weinberg loven siger, at når der er tilfældig parring i en population, er genotypefrekvenserne for AA, Aa og aa henholdsvis  $p^2$ ,  $2pq$  og  $q^2$ , hvor  $f(A)=p$ ,  $f(a)=q$ . En af effekterne af dette princip er for sjældne sygdoms alleler, at de er skjult tilstede i stort tal hos heterozygote bærere. Kobling kan medføre at visse alleler i to loci optræder i sammen gamet med større hyppighed end forventet ved tilfældigheder, dette giver basis for anvendelse af DNA markører for recessive sygdoms alleler i en population.

### 2.1 Gentællemetoden til beregning af genfrekvenser

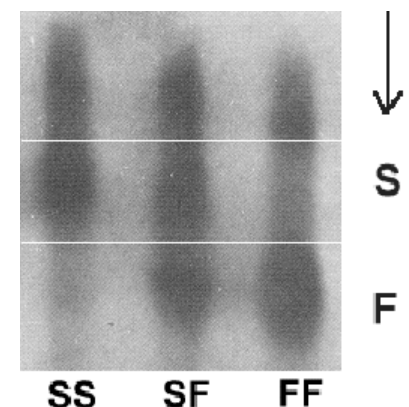
#### Genetiske termer vedrørende gen og allel.

Hos Labrador Retrieveren har man farvetyperne gul og sort. Så når man taler om et gen for gul farve hentyder dette til både et locus og en allel. Dette svarer til den oprindelige opfattelse af gener, man har en variant (gul) i forhold til vildtypen (sort).

Er der tale om en DNA polymorfi med flere alleler i ikke kodende sekvenser, bør man ikke anvende ordet gen. Man bør i såfald tale om et lokus med flere alleler. Denne sprogbrug bør også tilstræbes anvendt i forbindelse med genetiske varianter. I praksis er der dog ikke altid en skarp skelnen mellem gen og locus eller mellem gen og allel, så når der i denne lektion tales om genfrekvenser, vil de omfatte både egentlige gener i traditionel forstand og alleler i ikke kodende DNA sekvenser (loci).

#### Gentællemetoden, Co-dominant nedarvning, Phenotype = Genotype

Der anvendes data fra studium over albumintyper hos danske Schæferhunde, se Tabel 1 afsnit 2.4. Der er en 'fast' og en 'slow' albuminallel når serum testes på en elektroforesegel, de har allel betegnelsen henholdsvis F og S. Undersøgelsen er gennemført af K. Christensen et al. 1985, Hereditas, 102:219-223.



Figur 2.1. Albumintype nedarves co-dominat, dvs. begge alleler kan konstateres direkte på "phenotypen", se nærværende gel, der viser en SS en SF og en FF albumin phenotype. Gelen er efter elektroforesen af serumprøverne farvet med amidosort

I populationen blev fundet følgende antal af de tre albumin genotyper.

-----				
Genotype	SS	SF	FF	Total
Antal	36	47	23	106
Frekvens	0,34	0,44	0,22	= 1,00
-----				

Frekvensen af SS typen beregnes som  $36/106 = 0.34$

Beregning af **genfrekvensen** for S er baseret på gentællemetoden, hvert SS individ har 2 S gener og et SF individ har 1, dette sættes i forhold til det samlede antal gener i populationen, som er  $2 \cdot 106$ .

$$\begin{array}{lcl} \text{Frekvensen af S} & \text{beregnes som} & p = (2 \cdot 36 + 47) / (2 \cdot 106) = 0,56 \\ \text{do} & \text{F} & \text{do} & q = (2 \cdot 23 + 47) / (2 \cdot 106) = 0,44 \\ & & & \text{-----} \\ & & & 1.00 \end{array}$$

Frekvensen af den første allel betegnes normalt med symbolet p og den anden med symbolet q. Er der flere alleler fortsættes bogstavrækken.

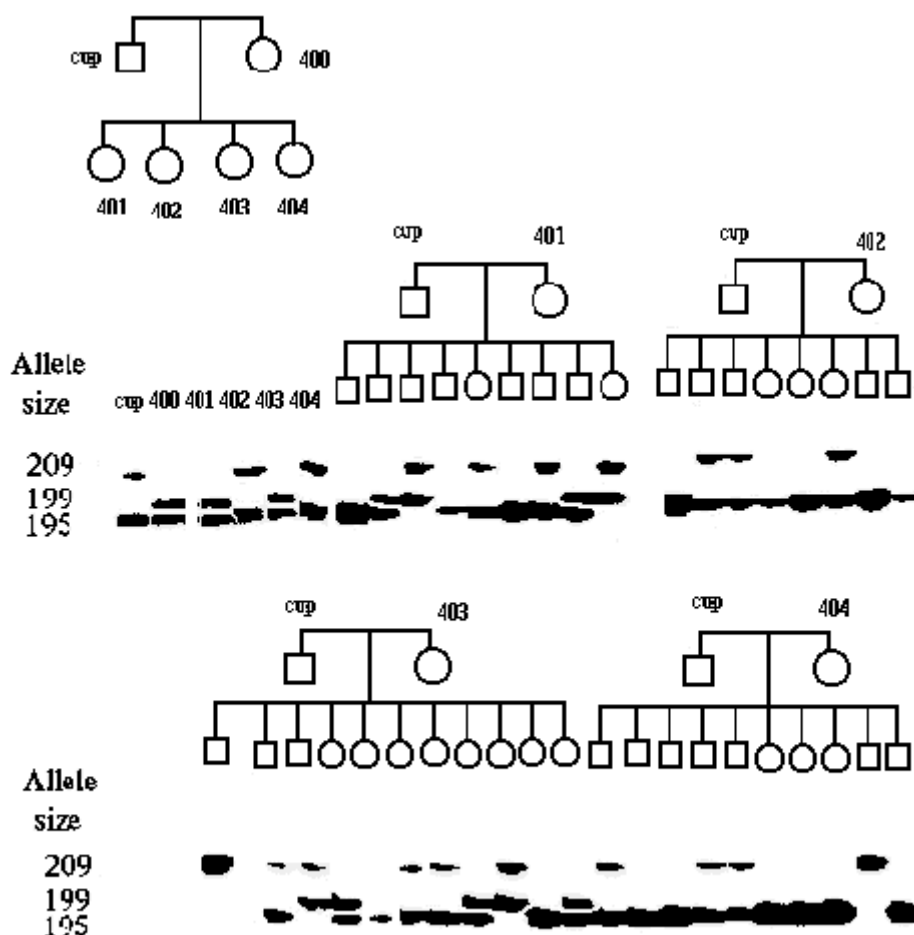
En allelfrekvens svarer til en sandsynlighed og summen af allel (gen) frekvenserne bliver derfor lig 1. Se i øvrigt [basic statistical formulations](#), eller Samuels, Statistics for life science

### Eksempel på multiple alleler (flere end to alleler)

I foregående lektion 1.5 blev omtalt udspaltning af en mikrosatellit i en svinefamilie, som det igen ses af nedenstående gel vist i figur 2.2, er der 3 alleler. (Udlånt af Merete Fredholm)

Figur 2.2

Udspaltning af genetisk variation (mikrosatellit) i et lokus hos en grise familie påvist ved gelelektroforese. Ornen Cup bærer allelerne 209 og 195 og dyr 400 bærer allelerne 199 og 195. De fleste dyr er heterozygote med hver to bånd. Homozygoter har kun et bånd.



Beregning af genfrekvenserne ved gentællemetoden er vist nedenstående. For allelen '209' er der 18 heterozygote og 2 homozygote (ingen bånd i nederste linie). "tæl efter". For allelen '199' er der 12 heterozygote og 0 homozygote (alle 12 har bånd i '199' linien + et andet bånd enten '195' eller '209'). "tæl efter".

$$\begin{array}{lcl} \text{Frekvensen af '209'} & \text{beregnes som} & p = (2 \cdot 2 + 18) / (2 \cdot 44) = 0,250 \\ \text{do} & \text{'199'} & \text{do} & q = (2 \cdot 0 + 12) / (2 \cdot 44) = 0,134 \\ \text{do} & \text{'195'} & \text{do} & r = 1 - p - q = 0,616 \end{array}$$

Den sidste allel beregnes nemmest som en differens, da summen af allelfrekvenserne er 1.

### Kvadratrodsmetoden, Dominant nedarvning

Figur 2.3.

Labrador Retriever med normalfarvetypen sort og med udspaltning af den recessive gule farvetype.



I en population blev fundet følgende antal af de to genotyper:

-----			
Phenotype	Sort	Gul	Total
Genotype	EE+Ee	ee	
Antal	182	18	200
Frekvens	0,91	0,09	= 1,00
-----			

Den sorte farvetype repræsenterer både homozygote og heterozygote. Parres to tilfældige sorte hunde, vil de engang imellem få gult afkom, hvilket skyldes en recessiv allel i ekstension locus. Dette sker når begge forældre tilfældigvis er af genotypen Ee.

Gentællemetoden kræver at phenotypen er lig med genotypen, hvad der kun er tilfældet for gul. For at et afkom bliver gult, skal den have et e gen fra både sin far og sin mor. Derfor kan sandsynlighedsregningens multiplikationsregel anvendes til beregning af q.

Frekvensen af ss individer svarer derfor til  $q^2$  og beregnes som  $18/200 = 0,09$

Tages kvadratroden af 0,09 svarer dette til  $q = 0,30$ . Frekvensen af sort genet bliver  $p = 1 - q = 0,7$ .

## 2.2 Hardy-Weinberg ligevægt og statistisk test

**Definition på H-W ligevægt.** I en stor population med tilfældig sammenparring vil der efter en generations forløb opstå Hardy-Weinberg ligevægt, såfremt der er samme genfrekvens blandt han og hun-køn. Hardy-Weinberg ligevægt indebærer at gen og genotypefrekvenser er konstante fra generation til generation. Opstår der uligevægt genetableres ligevægten efter en generations tilfældig parring med genfrekvenserne p og q og genotypefrekvenserne  $p^2$ ,  $2pq$  og  $q^2$  i et to allelt system, når der er tilfældig parring i en stor population uden systematiske påvirkninger såsom migration, mutation og selektion.

### Statistisk test for H-W ligevægt

Der anvendes data med hensyn til albumin type hos danske Schæferhunde, der blev vist i foregående afsnit.

I populationen blev fundet følgende antal af de tre genotyper (obs.), og der er beregnet det tilsvarende forventede antal under Hardy-Weinberg ligevægt (exp).

Genotype	SS	SF	FF	Total
----------	----	----	----	-------

Antal, obs.	36	47	23	= 106 = N
Frekvens, exp	$p^2$	$2pq$	$q^2$	= 1,00
Antal, exp	$p^2N$	$2pqN$	$q^2N$	= N
Antal, exp	33,2	52,3	20,5	= 106
Afvigelse	2,8	-5,3	2,5	
Chi-i-anden	0,24	0,54	0,31	= 1,09

Frekvensen af S beregnes som	$p = (2 \cdot 36 + 47) / (2 \cdot 106) = 0,56$
do F	do $q = (2 \cdot 23 + 47) / (2 \cdot 106) = 0,44$
	-----
	1.00

Det forventede antal under Hardy-Weinberg ligevægt (exp) beregnes på grundlag af sandsynlighedsregningens multiplikationsregel.

For SS genotypen skal der trækkes et S gen fra en far, og der skal trækkes et S gen fra en mor, det samme gentages 106 gange. Den samlede sandsynlighed for SS genotypen bliver derfor  $p \cdot p \cdot 106$ . Og der gennemføres tilsvarende argumenter for de to andre genotyper. Resultaterne er vist i ovenstående tabel. Chi-i-anden test for H-W-ligevægt kan nu beregnes som summen af afvigelseernes kvadrat hver i forhold til det forventede antal.

Testen har 1 frihedsgrad, da der er tre klasser, og der skal anvendes 2 frie parametre p og N for at beregne det forventede antal. Den sidste parameter (q), der anvendes, er ikke fri, da den kan beregnes som  $(1 - p)$ .

Ved tabelopslag (kapitel 13) med 1 frihedsgrad får man, at 3,84 er 5% grænse for opretholdelse af  $H_0$ , at data har H-W proportioner. Den fundne afvigelse mellem observeret og forventet antal har derfor en sandsynlighed der større end 5 %. Konklusion: Der er ikke nogen statistisk sikker afvigelse fra H-W ligevægten.

## 2.3 Kønsbunden nedarvning

En af forudsætningerne for HW-ligevægten er, at der er tilfældig parring i populationen. Der opstår i sådanne populationer altid genetisk ligevægt efter en generations tilfældig parring. Forudsætningen er, at der er samme frekvens hos hanner og hunner.

Ved kønsbunden nedarvning etableres der ikke nødvendigvis samme frekvens hos hanner og hunner efter en generations tilfældig parring, idet de to køn får deres gener fra to forskellige kilder.

Hos pattedyr får hannerne alle de kønsbundne gener fra deres mødre, hvorimod hunnerne får deres gener med halvdelen fra fædre og halvdelen fra mødre. Hos fugle er det omvendt, idet det er hunnerne, der er det heterogametiske køn.

**Eksempel, orange genet hos katte:** I en population blev fundet følgende antal af de tre genotyper, hvor orange genet (O) giver gul farve. Genotypen Oo giver en blandingsfarve, der er forårsaget af den tilfældige X-kromosominaktivering hos XX individer.

-----	-----	hunner	-----	-----	hanner	-----	
Genotype	OO	Oo	oo	Total	O	o	Total
Antal	3	53	117	173	28	149	177
Frekvens	0,02	0,31	0,67	= 1,00	0,16	0,84	= 1,00

Kønsbundne gener hos pattedyr viser genet direkte hos hanner, dvs. genotypfrekvens er lig genfrekvens. Hos hunnerne derimod er beregning af genfrekvens identisk med beregning som for autosomale gener, som vist.

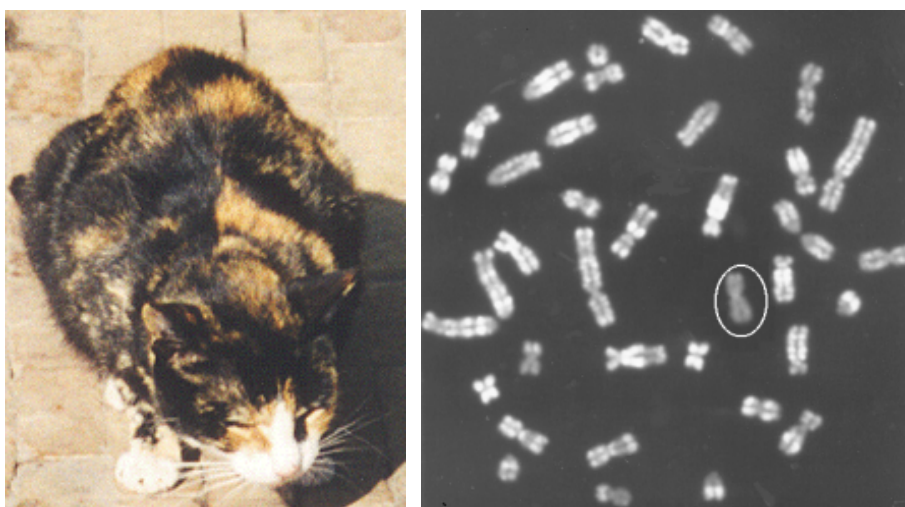
$$\begin{array}{lcl} \text{Frekvensen af } O & \text{beregnes som} & p = (2 \cdot 3 + 53) / (2 \cdot 173) = 0,17 \\ \text{do} & o & q = (2 \cdot 117 + 53) / (2 \cdot 173) = 0,83 \\ & & \text{-----} \\ & & 1.00 \end{array}$$

Som det ses, er der en ringe forskel mellem frekvensen hos han- og hunkøn. Er der en forskel halveres den for hver generation med tilfældig parring, så H-W ligevægt vil derfor i praksis være genetableret efter få generationer, såfremt populationen er kommet ud af ligevægt. Phenotypisk er heterozygoten dog speciel, da kun det ene gen virker i hver enkel celle. Phenotypen opstår som følge af en tilfældig opblanding af celler med alternativt aktive gener.

Hele det ene X-kromosom er inaktivt, hvilket kan ses i kromosompræparat, figur 2.4, fra grise. Til højre ses et billede af en heterozygot hunkat med genotypen Oo. Den har pletter af gul og pletter af sort som skyldes alleler i det kønsbundne orange locus. Den hvide farve skyldes et autosomt gen for brogethed.

Figur 2.4

Heterozygot hunkat med genotypen Oo i det kønsbundne Orange locus. Foto Bodil Andersen, Bogense. Det giver blandingsfarven gul og sort med varierende pletstørrelse. Dette skyldes tilfældig inaktivering af det ene X-kromosom hos pattedyr hunkøn. Se det inaktive X-kromosom med en cirkel omkring.



Det inaktive X kromosom er påvist ved en Acridin orange farvning på celler, der har været dyrket i 6,5 timer med BrdU (Brom deoxy-Uridine). DNA-syntese, der foregår efter tilsætningen, kan ses som svagt farvede områder på kromosomerne; der er en cirkel om det inaktive X kromosom. Man ved i øvrigt, at de aktive gener replikerer tidligt i cellens cyklus, og de findes derfor i de hvide bånd.

Når der er tale om kønsbundne recessive sygdomme vil langt de fleste tilfælde opstå hos hankøn. Blødersygdom (hæmofili) hos mennesker er et af de mest kendte eksempler på kønsbunden recessiv nedarvning, hvor frekvensen hos drenge er 100 gange større end hos piger. Dette opstår når genfrekvensen er 0,01, hvilket svarer til frekvensen hos drenge. Hos piger derimod skal genet komme fra både far og mor med hver en sandsynlighed på 0,01; dette svarer til en hyppighed hos piger på 1 blandt 10000.

## 2.4 Eksempler på anvendelse af genfrekvenser

Når man kender genfrekvenserne i en population kan man beregne genotypefrekvenserne for de enkelte genotyper under forudsætning af H-W-ligevægt. Der kan tilsvarende beregnes parringstype frekvenser under tilfældig sammenparring ved hjælp af sandsynlighedsregningens multiplikationsregel og man får, idet det skal bemærkes, at når de to genotyper er forskellige ganges der med 2, da de kan kombineres med de to typer i modsat rækkefølge.

Parringstype	Frekvens		Afkomsudspaltning		
			AA	Aa	aa
AA x AA	$p^2 \times p^2$	$= p^4$	1		
AA x Aa	$2 \times p^2 \times 2pq$	$= 4p^3 \times q$	0,5	0,5	
Aa x Aa	$2pq \times 2pq$	$= 4p^2 \times q^2$	0,25	0,5	0,25
AA x aa	$2 \times p^2 \times q^2$	$= 2p^2 \times q^2$		1	
Aa x aa	$2 \times 2pq \times q^2$	$= 4pq^3$		0,5	0,5
aa x aa	$q^2 \times q^2$	$= q^4$			1

Beregning af parringstypefrekvenser er vigtige i forbindelse med kontrol af monogenetiske arvelige sygdomme. Dette emne behandles indgående i lektion 5, hvor de klassiske udspaltningsforhold hos afkom analyseres statistisk. [Applet til beregning af parringstypefrekvenser.](#)

Eksempel på anvendelse af appletten er vist nedenstående med  $q=0.005$ . 99% af de recessive afkom kommer fra normale forældre.

Mating type	Total Freq.	Offspring AA	Offspring Aa	Offspring aa
AAxAA	0.9801495	0.9801495	0	0
AAxAa	0.0197014	0.0098507	0.0098507	0
AaxAa	0.0000990	0.0000247	0.0000495	0.0000247 99.00 %
AAxaa	0.0000495	0	0.0000495	0
Aaxaa	0.0000004	0	0.0000002	0.0000002 0.99 %
aaxaa	0.0000000	0	0	0.0000000 0.00 %
Calculate		sum = 0.9900249	sum = 0.0099500	sum = 0.0000250
Freq. p 0.995				

Genfrekvenser har endvidere et stort anvendelsesområde indenfor racestudier. Der er en tendens til, at genfrekvensen for nærtbeslægtede racer ligger tættere på hinanden end for fjernt beslægtede racer.



**Table 1.** Distribution of albumin types among pure dog breeds and mongrels arranged according to the frequency of the slow allele.

Breed	Genotypes			Frequency	
	SS	SF	FF	Total	of S
Basset Hound	0	2	30	32	0.03
Beagle	3	14	52	69	0.14
Dachshund	2	8	26	36	0.17
Small Münsterländer	2	3	12	17	0.21
Sheepdog, Shetland	0	6	5	11	0.27
Dalmatian	2	3	10	15	0.30
Collie	2	21	18	41	0.33
Cocker Spaniel	7	24	20	51	0.37
Grey Hound	4	6	8	18	0.39
St. Bernhard	3	8	7	18	0.39
Labrador Retriever	8	10	10	28	0.46
German Shepherd	36	47	23	106	0.56
Old Danish Pointer	5	5	2	12	0.63
Terrier, Tibetanian	10	11	3	24	0.64
Terrier, Airedale	5	12	0	17	0.65
Poodle, Miniature	9	8	2	19	0.68
Newfoundland	25	33	3	61	0.68
Poodle	39	36	6	81	0.70
Boxer	54	14	1	69	0.88
Carelian Bear Dog	15	4	0	19	0.89
Golden Retriever	53	3	1	57	0.96
Great Dane	9	0	0	9	1.00
Rottweiler	10	0	0	10	1.00
Basenji	44	0	0	44	1.00
Other pure breeds	94	57	38	189	0.65
Mongrels	22	41	24	87	0.49
Total	463	376	301	1140	
Genotypic frequencies	0.406	0.330	0.264		
Expected genotypic frequencies	0.326	0.490	0.184		

The calculated gene frequencies were  $p(S) = 0.571$

I ovenstående tabel er gengivet resultater fra studie over albumintyper hos nogle danske hunderacer. Der er en fast og en slow albumin allel, når serum testes på en elektroforesegel. De har allel betegnelserne henholdsvis F og S. Frekvensen varierer mellem hunderacerne fra 0 til 1. Undersøgelsen er gennemført af K. Christensen et al. 1985; *Hereditas*, 102:219-223.

I nedenstående tabel er gengivet resultater fra studie over mikrosatelliter hos nogle danske hunderacer samt hos blå- og rødbræv. Der er vist resultater fra tre systemer hver med mange alleler, der er betegnet som længden af DNA-strengen mellem de anvendte primere. Frekvensen varierer betydeligt mellem hunderacerne. Hundeprimerne virker på begge rævearter, hvilket indikerer stor genetisk homologi mellem hunde og ræve.  $H^e$  angiver noget om systemernes informativitet, som er afhængig af procenten af heterozygoter i den pågældende population. Genetisk set er det de heterozygote dyr, der er mest informative. Ved faderskabssager eller ved andre genetiske undersøgelser giver homozygoter ingen information om, hvilket af forældrenes gener et afkom har fået. Undersøgelsen er gennemført af M. Fredholm et al. 1995; *Mammalian Genome*, 6:11-18.

**Table 2. Allele sizes and allele frequencies of canine microsatellites.**

Microsatellite locus	Core sequence	Allele	Flat-coated retriever <sup>a</sup>	Dachshund <sup>b</sup>	Arctic fox <sup>c</sup>	Red fox <sup>d</sup>
<b>CPH1</b>	(TGG) <sub>3</sub> - TAG(TGG) <sub>11</sub>	125			1.00	
		132				0.30
		135		0.14		
		138				0.70
		141	0.83	0.56		
		144	0.17	0.30		
<b>H<sup>e</sup></b>			0.21	0.56	0.00	0.40
<b>CPH2</b>	(AC) <sub>15</sub>	95	0.20			
		97	0.36	0.36		
		99	0.20	0.06		
		103		0.06		
		107		0.52		
		109	0.24			
<b>H<sup>e</sup></b>			0.94	0.47		
<b>CPH3</b>	(GA) <sub>2</sub> TA(GA) <sub>17</sub>	154			0.15	0.05
		158			0.10	0.25
		162	0.29		0.45	0.30
		164			0.15	0.40
		166			0.15	
		168	0.09	0.28		
		172	0.02	0.03		
		174		0.02		
		176	0.32	0.28		
		178	0.20	0.20		
		180	0.02	0.14		
		182	0.08	0.05		
<b>H<sup>e</sup></b>			0.67	0.63	0.80	0.90

## 2.5 Gametfrekvenser og koblingsuligevægt

Gamet- eller haplotype-frekvenser anvendes, når man ser på to loci samtidig. Hver ny gamet vil indeholde en allel fra hvert locus. Ser man på to loci A og B, kan der inden for hvert locus være H-W-ligevægt, uden at det er tilfældet for de to loci tilsammen. Dette kan have stor betydning i forbindelse med DNA-markører, hvor det kan ske, at en bestemt allel altid forefindes sammen med en skadelig allel på det andet locus. Er de to loci tæt koblete, vil det vare mange generationer, før der opstår ligevægt mellem de to loci.

**Definition af koblingsuligevægt og statistisk test:** Vi vil nu se på de mulige gameter, der kan dannes ud fra to loci A og B med hver to alleler. Kombination af to loci A og B med hver to alleler er vist nedenfor i en klassisk tabel, hvor r, s, t, og u er de observerede gametfrekvenser af gameterne AB, Ab, aB og ab. Gameterne er opstillet i tabel som kendt fra den almene genetik, de forventede frekvenser svarer til sandsynlighedsregningens multiplikationsregel:

gamet	observeret frekvens	forventet frekvens	afvigelse
AB	r	$p(A) * p(B)$	D
Ab	s	$p(A) * q(b)$	-D
aB	t	$q(a) * p(B)$	-D
ab	u	$q(a) * q(b)$	D

Genfrekvenserne beregnes ud fra tabellen med gentællemetoden som,  $p(A) = r + s = p(A)*p(B) + D + p(A)*q(b)$  -  $D = p(A)[p(B) + q(b)] = p(A)$ . *Koblingsuligevægt er defineret som afvigelsen mellem observeret og forventet gametfrekvens og får symbolet D (eng. Disequilibrium).* Bemærk at afvigelsen (D) er lige stor for alle gameter, men der er negativ fortegn for gameterne Ab og aB.

Eksempel med statistisk test: Det observerede antal gameter er følgende: AB 6, Ab 49, aB 34 og ab 11. Den statistiske test for koblingsuligevægt illustreres bedst når tallene indsættes i den klassiske to gange to tabel med test for uafhængighed svarende til  $D=0$ . Gamet og allel-frekvenserne er anført i parenteser.

locus A/locus B		B		b		Sum (Frek)
A		6 (r=0,06)	49 (s=0,49)		55 (p(A)=0,55)	
a		34 (t=0,34)	11 (u=0,11)		45 (q(a)=0,45)	
Sum (Frek)		40 (p(B)=0,4)	60 (q(b)=0,6)		100	1

med Chi-i-anden = 43.1\*\*\* Df=1  
og  $D = u - q(a) * q(b) = 0,11 - 0,45 * 0,6 = -0,16$

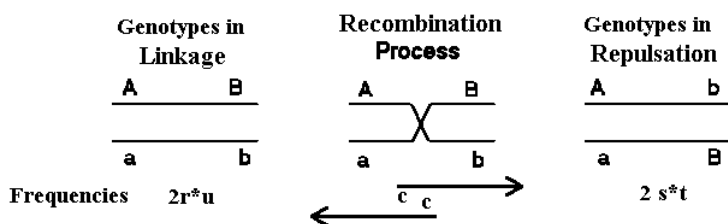
Der er statistisk signifikant afvigelse fra tilfældig kombination mellem generne A og B svarende til en diseqvilibrum på -0.16. I tilfælde af en sygdomsallel store B er chancerne for at have den meget stor (34/40) når der er et lille a allel i lokus A.

**Detekterbare rekombinanter:** I nedenstående skema er vist de mulige genotyper i et to loci system. Dobbelt heterozygoterne er fremhævet med fed skrift. Fysisk rekombination har kun betydning hos dobbelt heterozygoterne, hos alle andre genotyper vil fysisk rekombination ikke give anledning til detekterbar rekombination. De tilsvarende forventede genotypefrekvenser under tilfældig parring fås som vist ved multiplikation af gametfrekvenserne.

gamet	mor	AB r	Ab s	aB t	ab u
far	-----				
AB		AABB	AABb	AaBB	<b>AaBb</b>
Ab		AABb	AAbb	<b>AaBb</b>	Aabb
aB		AaBB	<b>AaBb</b>	aaBB	aaBb
ab		<b>AaBb</b>	Aabb	aaBb	aabb
		u*r	u*s	u*t	u*u

I figur 2.5 er vist de to typer dobbelt heterozygoter AB/ab og Ab/aB. Ved rekombination dannes gameter af den andens type og omvendt. Der er derfor koblingsligevægt, når der er lige mange af hver af de to typer dobbelt heterozygoter. Dette udmønter sig i en formel mere for D som vist nedenstående.

Figur 2.5. Viser de to homologe kromosomer hos de to mulige heterozygoter i de to modsatte faser. Sker der rekombination dannes den modsattes gameter. Dette sker med frekvensen c



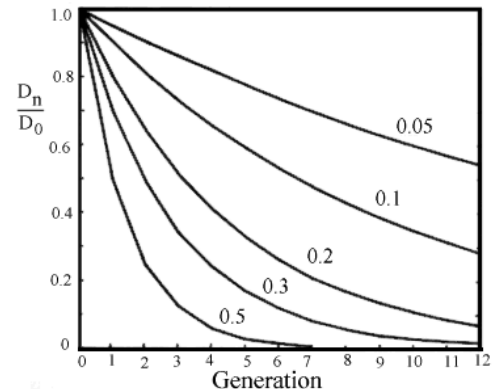
**Estimation af D.** Det forventede antal af en bestemt gamet svarer til det antal der vil være, når der er uafhængighed mellem allelerne på de to loci; derfor kan sandsynlighedsregningens multiplikationsregel som før nævnt anvendes til at beregne det forventede antal. D er defineret som (observeret - forventet gamet frekvens), men kan også beregnes som halvdelen af forskellen mellem frekvensen af dobbelt heterozygoter i de to mulige faser, se tabel og Figur 2.5:

$$D = u - q(a) * q(b), \text{ eller } D = r*u - t*s \quad (= [f(AB/ab) - f(Ab/aB)] / 2)$$

Den maksimale uligevægt opstår, når alle dobbelt heterozygoter er i samme fase (AB/ab) eller (Ab/aB); den har da værdien  $D_{\text{Max}}$ .

Er rekombinationsfrekvensen  $c$ , vil  $D$  formindskes til  $D \cdot (1-c)$  per generation, så man har i  $n$ 'te generation

$D_n = D_0 \cdot (1-c)^n$ , hvor  $D_0$  er uligevægten i udgangspopulationen, se figur 2.6.



Figur 2.6.

Kurver over antal generationer hen mod koblings-ligevægt for forskellige rekombinationsfrekvenser.

For to uafhængige loci med en rekombinationsfrekvens på 0,5 går der 4 til 5 generationer, før der i praksis opstår ligevægt. Drejer det sig derimod om tæt koblede loci med under 5 % rekombination, går der let 25 generationer, før man nærmer sig ligevægt, se Figur 2.6.

Der er som vist ovenstående i alt 16 genotype-kombinationer, når man trækker en tilfældig gamet fra henholdsvis far og mor hvilket svarer til de klassiske Mendelske to genspaltninger. Mendels anden lov udsiger, at der opstår koblingsligevægt i  $F_2$  i en analysekrydsning, hvilket skyldes at alle individer i  $F_1$  er dobbelt heterozygoter i den ene fase. Da det kun er dobbelt-heterozygoterne, der kan 'rekombinere', går det meget langsommere i en blandingspopulation, hvor frekvensen af dobbelt-heterozygoten kun er  $2(r \cdot u + t \cdot s)$ .

Opbrud af koblingsuligevægt kan give anledning til ny genetisk variation for kvantitative egenskaber. Er to gener koblede, og har de henholdsvis positiv og negativ effekt, og de sidder på samme kromosom, opstår den nye variation ved, at rekombinerer bringer de to positive gener til at sidde på samme kromosom.

I forbindelse med en ny mutation er der koblingsuligevægt i mange generationer fremover, da mutationen opstår på et og kun et kromosom. Denne koblingsuligevægt kan bruges i forbindelse med anvendelse af DNA-markører til påvisning af genets placering på et unikt kromosom og til påvisning af anlægssbærer ved hjælp af DNA-markører.

Der er altid maksimal koblingsuligevægt indenfor en familie. Dette gør det muligt at arbejde med DNA-markører indenfor familier. Er der født et sygt individ med en recessiv sygdom types dette med DNA-markørerne. Er der tæt kobling vil fremtidige afkom med samme kombination af DNA-markører med stor sandsynlighed også være syge.

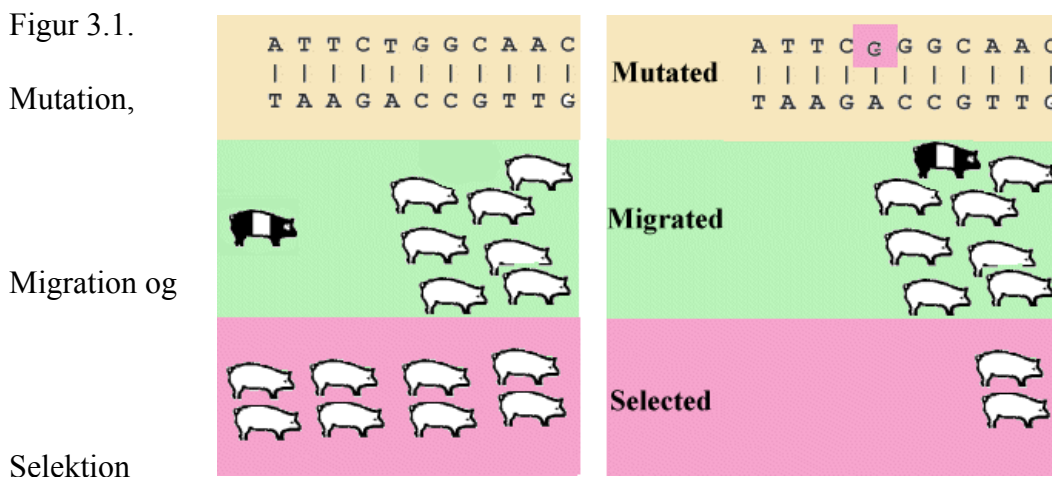
### 3. lektion. Afvigelser fra Hardy-Weinberg ligevægt

**Principper - resume.** Både mutationer og migration introducerer nye alleler i en population. Mutationsraterne er almindeligvis lave, derfor bidrager mutation kun lidt til ændring af allel frekvenser. Naturlig og menneskeskabt selektion kan ændre allel frekvenser på en systematisk måde til fordel for en af allelerne (genotyperne). Selektion kan også resultere i en stabil genetisk polymorfi, hvor heterozygoten har den højeste fitness. Selektion mod skadelige mutationer kan føre frem til en selektions-mutations balance, hvor frekvensen af den skadelige allel forbliver konstant fra generation til generation. Den lille population er ustabil pga. 'genetisk drift', der er forårsaget af tilfældige ændringer af genfrekvensen. Retningen på ændringen er tilfældig, og kan være meget hurtig i små populationer på under 100 avlsindivider.

#### 3.1 Systematiske afvigelser fra H-W ligevægt

I en stor population med tilfældig parring er der H-W ligevægt, med mindre populationen er underkastet systematiske påvirkninger, der kan ændre genfrekvensen. De systematiske processer kan opdeles i følgende kategorier.

Figur 3.1.



**Mutation** sker normalt med en frekvens på 1 per million gameter per gen for de egentlige arveanlæg (strukturgener). Den sker ca. 1000 gange hyppigere, når det drejer sig om antal repetitioner i korte repeterede DNA sekvenser (mikrosatelliter). Disse sekvenser bliver ikke oversat til et protein, men virker som interne 'spacer' mellem generne. Summen af mutationer over alle arveanlæg vil bevirke, at hvert nyt individ bærer på en eller flere nymutationer. De fleste nymutationer i strukturgenerne er skadelige, derfor sker der i hver generation en vis selektion på grund af lav fitness hos dyr, der er bære af de nye skadelige mutationer. Der vil over et stort antal generationer opstå en balance mellem nymutation og selektion.

For recessive arveanlæg kan ligevægtsgenfrekvensen ( $q$ ) beregnes fra følgende ligning

$$q^2 \cdot s = my,$$

hvor mutationsfrekvensen ( $my$ ) er lig frekvensen af recessive individer, der bortselekteres i hver generation ( $q^2 \cdot s$ ).

For dominante arveanlæg kan ligevægtsgenfrekvensen ( $p$ ) beregnes fra følgende ligning

$$(1/2)2pq \cdot s = ps = my,$$

hvor mutationsfrekvensen ( $m$ ) er lig med halvdelen af frekvensen af heterozygote individer, der bortselekteres i hver generation ( $pq \cdot s$ ) og  $q$  er approksimativ 1. For definition af  $s$  se afsnit 3.2.

**Migration** sker i naturlige populationer oftest fra de nærmeste omgivelser. Derved får man jævne overgange i genfrekvens mellem de enkelte subpopulationer. I husdyravlen svarer migration til indkøb af avlsdyr, disse bliver normalt købt hvor de bedste dyr forefindes.

Naturlig **selektion** svarer til begrebet 'survival of the fittest' der er kendt fra Darwins udviklingslære. Den naturlige selektion vil sjældent nå til genfiksering, da en population i visse tilfælde pludseligt får ændrede milieuforhold. Derfor kan det være en fordel for populationen at bære på gener der ikke i den øjeblikkelige situation er de mest optimale. Når der er tale om recessive gener, kan disse bæres i lav frekvens med ringe tab af livskraft (fitness) til følge.

I forbindelse med nedsat fitness eller letalgener taler man om 'genetic load' for populationen. Populationen taber de bortselekterede i hver generation og en population er kun i stand til at bære en vis byrde, her spiller nymutationerne dog kun en mindre rolle. Det er derimod en meget stor omkostning at vedligeholde systemer, hvor der er overdominans med bortselektion af begge de homozygote typer med en vis frekvens i hver generation.

Figur 3.2.  
Tyr af Belgisk Blåhvid race med dobbelt muskelhed.



I Belgisk blåhvid kvæg findes en recessiv mutant for dobbelt muskelhed, et sådant dyr er vist i figur 3.2. Genet kan kun vedligeholdes såfremt man accepterer et højt antal af kejsersnit, da kalvene er for store til at fødes på normal måde. I naturen vil de fleste af disse kalve dø, og genet kan derfor kun eksistere i en meget lav frekvens, såfremt kalvene skal fødes på normal måde.

I de næste afsnit vil der blive givet formler for hvorledes genfrekvensen ændre sig, når der er lagt et selektionstryk på en bestemt genotype. Formlerne er udviklet, så de både kan anvendes ved naturlig såvel som menneskeskabt selektion på begge køn.

I husdyrpopulationer behandles de to køn vidt forskelligt, derfor skal formlerne ofte anvendes på hvert køn for sig. Har man f.eks. en situation hvor man kan DNA teste handyrene for en recessiv nedarvet sygdom, og dermed sikre at alle avlshannerne er fri for sygdomsgenet. Da vil man halvere frekvensen af sygdomsgenet i hver generation, da halvdelen af generne kommer fra fædrene og halvdelen fra mødrene.

### 3.2 Selektion mod den recessive

Ved selektion mod den recessive får man følgende opstilling. Selektion ( $s$ ) mod den recessive skal opfattes relativt i forhold til de dominante typer. Lille  $s$  er den proportion af en given genotype, der bortselekteres i hver generation.

Ved selektion får man:

Genotype	EE	Ee	ee	Total
Frekvens	$p^2$	$2pq$	$q^2$	$= 1,00$
Fitness	1	1	$1-s$	
Proportion efter selektion	$p^2$	$2pq$	$q^2 (1-s)$	$= 1-sq^2$



Efter selektion beregnes genfrekvensen ved gentællemetoden,  $q'$  bestemmes som halvdelen af heterozygoterne plus de overlevende recessive relativ til halvdelen af proportionen efter selektion af alle overlevende gener, der er lig  $1-sq^2$ .  $q'$  svarer til en betinget sandsynlighed.

$$q' = (2pq/2 + q^2(1-s)) / (1-sq^2)$$

Frekvensen  $q'$  repræsenterer de gener der overlever og vil således svare til genfrekvensen i næste generation før selektion. Formlen kan anvendes gentagne gange, hvor man hver gang går en generation frem. I højre side af formel indsættes det  $q'$  der beregnedes i foregående generation osv.

I figur 3.3 kan man se en sådan anvendelse. Ved stærk selektion,  $s=1$ , ændres genfrekvensen meget hurtigt ved høje genfrekvenser. Er genfrekvensen derimod lav, påvirkes frekvensen kun i ringe grad. Populationen parkerer genet i en slags venteposition. Dette er meget ubehageligt, såfremt det drejer sig om et sygdoms-gen i en husdyrbestand. Man bliver aldrig helt af med det skadelige gen. Der er derfor stor interesse for at finde DNA testmetoder, hvorved man kan påvise heterozygote anlægssbærere.

Det fremgår endvidere, at der ved et svagt selektionstryk er ændringerne i genfrekvensen altid meget langsomme.

Ved  $s=1$  kan formelen for genfrekvens ændring udvides til at gælde  $n$  generationer og man har, når  $q_0$  er genfrekvensen i udgangspopulationen:

$$q_n = q_0 / (1+n*q_0)$$

Herfra kan  $n$  isoleres og det kan beregnes, hvor mange generationer det vil medgå for at opnå en given ændring i genfrekvensen  $q$ .

$$n = 1/q_n - 1/q_0$$

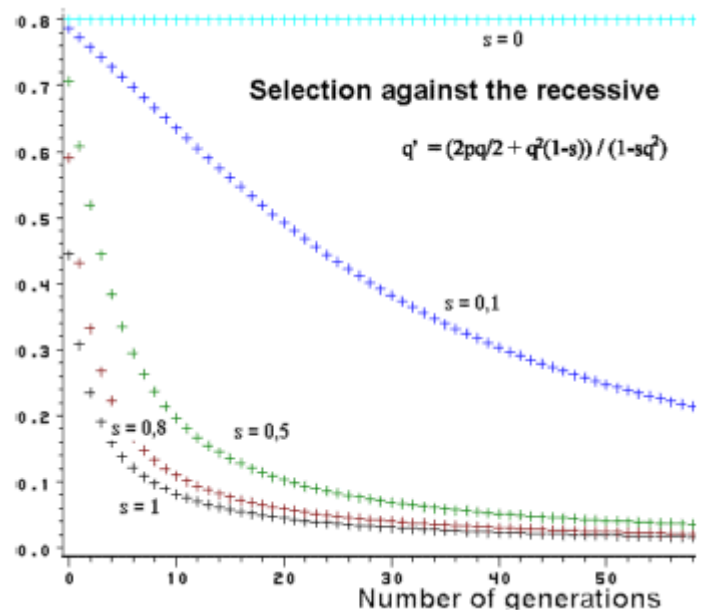
Eksempel: Genfrekvens ændres fra 0,01 til 0,005

$$n = 1/0,005 - 1/0,01 = 200 - 100 = 100$$

der vil medgå 100 generationer for at nedbringe frekvensen af et letalgen fra 1 procent til 5 pro mille.

Applet til at beregne ændring i genfrekvens for forskellige fitness kombinationer, [klik her](#), se nedenstående graf med eksempel på 1 generations selektion mod den recessive med fitness på 0,5.

Figur 3.3. Selektion mod den recessive og ændring i genfrekvens over generationerne. Ved lave genfrekvenser er ændringerne meget langsomme.



Genotypes	AA	Aa	aa
Expected before sel	0.250000	0.500000	0.250000
Fitness Genera=1.0	1.0	1.0	0.5
Expected after selec	0.285714	0.571428	0.142857
p after sel.	q after sel.	Genetic load = 0.125	Calculate !
0.571428	0.428571	delta q =-0.071428	+ 1 generation !

### DNA test og bortselektion af heterozygote handyr

For recessive sygdomme går der uendelig lang tid med at fjerne et sygdoms-gen fra en population, når man kun kan selekttere mod den recessive. I mange populationer er der relativt meget færre handyr end hundyr, derfor kan det ofte betale sig kun at DNA teste handyrerne. De bidrager med halvdelen af generne til den nye generation, og man vil derfor kunne nedbringe frekvensen af sygdoms-genet til halvdelen i hver generation, såfremt der kun avles med hannerne, der er fri for sygdoms-genet. Man vil samtidig opnå, at der ikke sker nogen udspaltning af de recessive syge individer.

**Eksempel:** Hos SDM malkekægracen forekommer den recessivt nedarvede sygdom, BLAD (Bovin Leucocyte Adhesion Deficiency). I 1992 var man oppe på en genfrekvens på 15 % i hundyr populationen af BLAD genet. Ved systematisk at gennemføre 'BLAD DNA test' på de nye tyre er frekvensen i 1999 langt under 10 %. Og frekvensen af BLAD-genet halveres for hver ny generation.

### 3.3 Selektion for heterozygote

Ved selektion for heterozygote (overdominans) får man følgende opstilling. Selektion mod den recessive ( $s_2$ ) og den dominante ( $s_1$ ) skal opfattes relativt i forhold til den heterozygote type.

Ved selektion får man:

Genotype	EE	Ee	ee	Total
Frekvens	$p^2$	$2pq$	$q^2$	= 1,00
Fitness	$1-s_1$	1	$1-s_2$	
Proportion efter selektion	$p^2(1-s_1)$	$2pq$	$q^2(1-s_2)$	= $1-p^2s_1 - q^2s_2$

Efter selektion beregnes genfrekvensen ved gentællemetoden, som vist i afsnit 3.2.

$$q' = (q^2 \cdot (1-s_2) + pq) / (1-p^2s_1 - q^2s_2)$$

Frekvensen  $q'$  repræsenterer de gener der overlever og vil således svare til genfrekvensen i næste generation før selektion.

Ligevægtsfrekvensen kaldes  $q$  (hat), og der opstår ligevægt ved

$$\begin{aligned} \text{delta } q &= q' - q = \frac{pq(ps_1 - qs_2)}{ps_1 - qs_2} = 0 \\ &= 0 \end{aligned}$$

der løst giver m.h.t.  $q$  giver ligevægtsfrekvensen

$$\begin{aligned} q(\text{hat}) &= s_1 / (s_1 + s_2) \text{ eller} \\ p(\text{hat}) &= s_2 / (s_1 + s_2) \end{aligned}$$

Delta  $q$  er ændring af genfrekvensen fra en generation til den næste. Når genfrekvensen er større end ligevægtsfrekvensen  $q(\text{hat})$ , får man et negativt delta  $q$ , og er genfrekvensen mindre får man et positivt delta  $q$ . Selektion for heterozygoter er derfor selektion uden ende. Det er derfor en kostbar polymorfi at

opretholde med et stort genetic load. Overdominans udnyttes bedst i husdyravlen ved at producere krydsningsdyr, hvor alle kan blive heterozygoter.

Fitness ved overdominans er skitseret i figur 3.4, hvor de to homozygote typer har en fitness der er mindre end de heterozygote, hvis fitness sættes til 1.

**Eksempel:** Fra den humane genetik er det klassiske eksempel på overdominans forekomst af den Mendelsk recessiv nedarvede segelcelleanæmi med stor hyppighed (omkring 5% svarende til  $q = 0,22$ ) i malariaområder. Individer der er heterozygotiske m.h.t. segelcelleanæmien er resistente mod malaria, hvilket giver dem en større overlevelses chance end normale individer. Individer med anæmi har ringe overlevelseschancer  $s_2=1$ .

Hvad er fitness for de homozygot normale i forhold til heterozygoterne?

ligevægt opstår ved  $p(\text{hat}) = s_2 / (s_1 + s_2) = 1 - q(\text{hat}) = 1 - 0,22$

der løst give  $s_1 = (s_2 / (1 - q(\text{hat}))) - s_2 = 0,285$

Fitness for normale individer i dette område er så  $1 - 0,285 = 71,5\%$  i forhold til heterozygote. Den genetiske byrde 'genetic load' for populationen er  $p^2s_1 + q^2s_2 = 0,22$ , dvs. 22% af de fødte må gå til grunde enten som følge af anæmien eller på grund af malaria for at opretholde ligevægten.

### 3.4 Selektion mod heterozygote

Ved selektion mod heterozygote kan man bruge samme opstilling som ved selektion for heterozygoter. Selektion ( $s$ ) på den recessive og dominante, der nu er negativ, skal opfattes relativt i forhold til den heterozygote type.

Ved selektion får man:

Genotype	EE	Ee	ee	Total
Frekvens	$p^2$	$2pq$	$q^2$	$= 1,00$
Fitness	$1-s_1$	1	$1-s_2$	
Proportion efter selektion	$p^2(1-s_1)$	$2pq$	$q^2(1-s_2)$	$= 1-p^2s_1 - q^2s_2$

Efter selektion beregnes genfrekvensen ved gentællemetoden, som vist i afsnit 3.2.

$$q' = (q^2 * (1-s_2) + pq) / (1-p^2s_1 - q^2s_2)$$

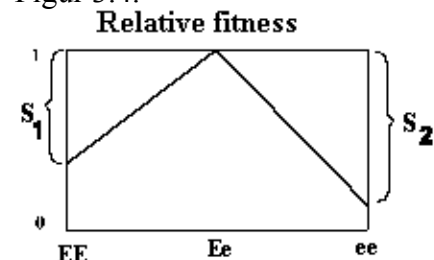
Frekvensen  $q'$  repræsenterer de gener der overlever og vil således svare til genfrekvensen i næste generation før selektion.

Der opstår ligevægt ved

$$\text{delta } q = pq(ps_1 - qs_2) / (1-p^2s_1 - q^2s_2) = 0$$

$$q(\text{hat}) = s_1 / (s_1 + s_2)$$

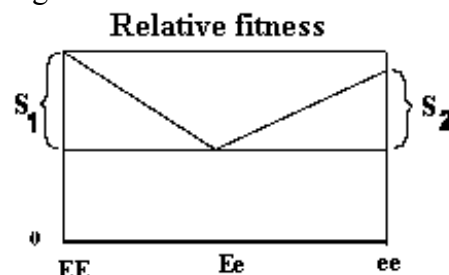
Figur 3.4.



Fitness ved negativ overdominans er skitseret i figur 3.5, hvor de to homozygote typer har en fitness, der er højere end de heterozygote, hvis fitness sættes til 1.

Man får, at når genfrekvensen  $q$  er større end ligevægtsfrekvensen  $\hat{q}$  et positivt  $\Delta q$ , og når genfrekvensen er mindre, et negativt  $\Delta q$ . Selektion mod heterozygoter er derfor en ustabil situation. I visse tilfælde kan der være selektion mod de heterozygote i en livsperiode og selektion for dem i en anden, der kan derved alligevel opstå ligevægt.

Figur 3.5.



Et eksempel på selektion mod heterozygoter har man ved kromosompolymorfien hos blåæve, der er vist i afsnit 10.3. De heterozygote individer har lavere reproduktionsevne end de homozygote individer, men polymorfien findes endog i de fleste naturlige populationer.

### 3.5 Tilfældige afvigelser fra Hardy-Weinberg ligevægt

Der er problemer med H-W ligevægten i den lille population, da et gen her kan ændre frekvens på grund af tilfældigheder.

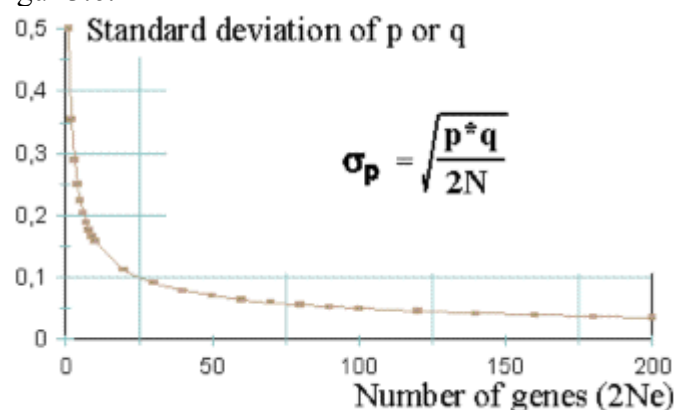
I den mindst mulige populationsstørrelse med 1 han og 1 hun kan der kun bæres fire arveanlæg videre til næste generation, hvilket i et to allel system med  $p=0,5$  svarer til nedenstående fem mulige genfrekvenser, såfremt de to forældre er heterozygoter:

AA	x	AA	$q=0$
AA	x	Aa	$q=0,25$
AA	x	aa	$q=0,5$
Aa	x	Aa	$q=0,5$
Aa	x	aa	$q=0,75$
aa	x	aa	$q=1$

Er genfrekvensen 0 eller 1, siges genet at være tabt eller fikseret. Trækkes der fra en udgangspopulation med en genfrekvens på  $p=0,5$  fire gener, er chancen for tab eller fiksering (alle fire gener er a eller alle er A)  $0,5^4 = 0,0625$ .

For at få et overblik over hvornår populationen er stor og har stabile genfrekvenser kan man se på variansen af genfrekvensen der svarer til binomialvariansen, der er  $(p \cdot q) / (2 \cdot N)$ , hvor  $2 \cdot N$  er lig antallet af gener der videreføres til næste generation. I figur 3.6 er vist spredning på genfrekvensen  $p$  ved en genfrekvens på 0,5 i udgangspopulationen, og den nye generation dannes af  $N$  individer med  $2N$  gener. Spredningen på genfrekvensen kommer til udtryk når man går fra en generation til den næste, når det er et beskedent antal dyr der skal bære generne videre. I en stor population er spredningen på genfrekvensen så ringe, at man får H-W loven opfyldt med konstante genfrekvenser fra generation til generation.

Figur 3.6.



Ved ekstremt lave eller høje genfrekvenser har antal individer endnu større betydning for, om et gen går tabt eller fikseres. I den store population kan selv gener med meget lave frekvenser fastholdes. Som generel regel kan afledes af ovenstående figur, at **en stor population tælles i hundrede og små populationer tælles i tiere.**

Populationsstørrelse er problemet når man taler om truede dyrearter. Såfremt en art kommer under 100 avlsindivider vil den stort set kun kunne overleve såfremt der gøres en indsats for at forøge den effektive populationsstørrelse, se lektion 9.3.

I den lille population vil såfremt den overlever ske meget hurtigere ændringer væk fra udgangspopulationen. Darwin beskrev fænomenet som 'evolution by isolation', han baserede sin teori på iagttagelser på de mange isolerede øer i Stillehavet. Her var dyrelivet meget forskelligt fra dyrelivet på kontinenterne, og han konkluderede at her var evolutionen gået særligt hurtigt på grund af isolationen.

### 3.6 Effektiv populationsstørrelse

Hver ny generation får halvdelen af generne fra fædrene og halvdelen fra mødrene. Dette kan have stor betydning f.eks. i forbindelse med kvægavl, hvor der er mulighed for kunstig sædooverføring. Antallet af køer er her meget stort i forhold til antallet af tyre.

Ved ulige fordeling af kønnene beregnes den effektive populationsstørrelse ( $N_e$ ) efter følgende formel:

$$4/N_e = 1/N_{\text{hanner}} + 1/N_{\text{hunner}} \text{ eller løst m.h.t. } N_e$$

$$N_e = (4N_{\text{hanner}} * N_{\text{hunner}}) / (N_{\text{hanner}} + N_{\text{hunner}})$$

Eksempel 1) 10 hanner og 10 hunner

$$4/N_e = 1/10 + 1/10 \text{ svarer til } N_e = 20$$

Eksempel 2) 1 han og 10 hunner

$$4/N_e = 1/1 + 1/10 \text{ svarer til } N_e = 3,7$$

Eksempel 3) 100 hanner og 100000 hunner

$$4/N_e = 1/100 + 0 \text{ svarer til } N_e = 400$$

Variansen på genfrekvensen i næste generation svarer til den, som det beregnede  $N_e$  angiver, se foregående side. Er der lige mange hanner og hunner (eksempel 1), er  $N_e$  blot lig med summen. Er der uendelig mange hunner i forhold til antallet af hanner, er  $N_e$  lig 4 gange antallet af hanner. Det er det køn der er færrest af, der afgør populationens effektive størrelse.

#### Effektiv populationsstørrelse og stigning i indavlsgrad.

Populationens effektive størrelse har betydning i forbindelse med akkumulering af indavl i en population. Når der kun er få dyr i en population, vil alle dyrene efter nogle få generationer være i familie med hinanden. Når forældre til et dyr er i familie, opstår der indavl, se lektion 4. Indavl har mange uheldige virkninger, stigning i indavlsgrad er omvendt proportional med populationens effektive størrelse og man har:

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

I en population med  $N_e = 20$ , er indavlsstigning i hver generation 2,5 %.

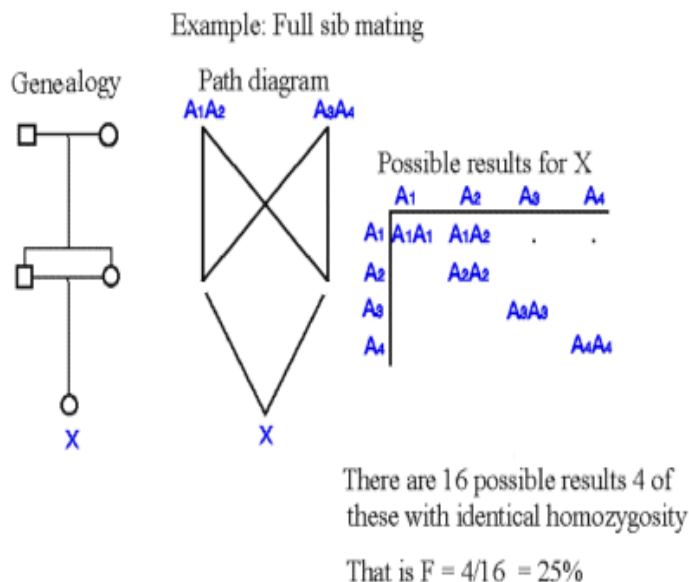
## 4. lektion. Indavl og Slægtskab

**Principper - resume.** Indavl er ofte et negativt ladet ord, der generelt anvendes for at beskrive en situation hvor der ikke bliver tilført nyt blod. Indavl er resultatet af avl mellem beslægtede individer. Ved indavl er der mulighed for at den samme allel fra en fælles ane blive ført ned gennem generationerne til et indavlet afkom. Sådanne alleler er af identiske oprindelse (eng. identical by decent). Da indavl kan resultere i alleler der er identiske på grund af afstamning vil indavl resultere i et overskud af homozygoter relativt i forhold til forventningen ved tilfældig parring.

Slægtskab er synonymt med 'værende i familie med'. Slægtskab er normalt et positivt ladet ord, som f.eks. Jeg er i familie med den og den. I denne lektion bliver begreberne slægtskab og indavl kvantificeret.

### 4.1 Indavl og slægtskab, definition

Indavl opstår ved sammenparring af beslægtede individer. Ved beslægtede individer forstås individer, der tilbage i stamtavlen har fælles aner. Aner kan være forældre, bedsteforældre oldeforældre etc. Slægtskab behøver ikke at gå det samme antal generationer bagud, f.eks. to individer er beslægtede, selv om den enes bedstefar er den andens far.



Figur 4.1.

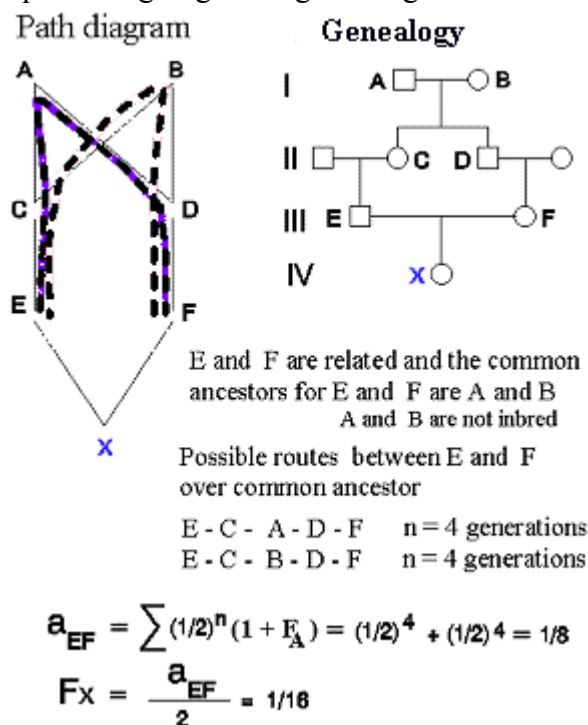
**Indavlsgraden** er defineret som sandsynligheden for, at der på et locus er identisk homozygoti, identiteten går ikke på alleltype, men på at den skal være nedarvet fra den samme allel hos den fælles ane. Indavlsgraden benævnes med F og varierer mellem 0 og 1. Hvor udavlede individer har indavlsgraden 0, gælder dette selv om nogle individer har fælles aner, der ligger mere end 10 generationer tilbage.

Indavlsgraden ved helsøskendeavl er 0,25. Dette kan udledes ved hjælp af eksempel i figur 4.1. **Den additive slægtskabsgrad (a)** er defineret som 2 gange sandsynligheden for, at to tilfældigt udvalgte gener i et locus er identiske fra den/de fælles ane(r) hos de to beslægtede individer, eller proportionen af identiske alleler fra den/de fælles ane(r) hos de to beslægtede individer. Allelerne bliver kaldt 'identical by decent'. Der er en direkte sammenhæng mellem indavl hos et individ og det additive slægtskab mellem de to forældre, **idet indavlsgraden hos et individ er halvdelen af forældrenes slægtskab**. Det talmæssige udtryk for slægtskabsgrad og indavlsgrad kaldes **slægtskabs- og indavlskoefficient**. Et grafisk billede af indavl på kromosomniveau er vist [her](#)

### 4.2 Slægtskab og indavl, beregningseksempel og formler



Figur 4.2. Eksempel: Beregning af slægtskab og indavl efter fætter kusine avl.



Beslægtede individer kan anføres i et genealogisk diagram, men ved beregning af slægtskab og indavl er det lettere at følge individerne tilbage i stamtavlen til fælles aner, når man anvender et pilediagram. Her medtages der kun de individer, der er af betydning for indavlen. Dvs. at de individer, der ikke leder tilbage til en fælles ane, udelukkes. Se eksempel figur 4.2.

Slægtskabsgraden (a) beregnes ved at gå alle mulige veje fra den ene forælder til den anden gennem en fælles ane. Se de stiplede linier i figuren, og de deraf afledede veje med de enkelte dyr på vejen noteret. Derefter optælles antal generationer i hver vej. Det additive slægtskab beregnes som summen af  $1/2$  i potensen (antal generationer = n) som vist i figur 4.2.  $F_A$  i formelen står for indavl på en given fælles ane, altså i dette tilfælde A og B, der begge har  $F=0$ ; multipilkationsfaktorene bliver derfor i begge tilfælde 1, som derfor er udeladt af beregningerne.

Indavlsgraden, der er halvdelen af forældrenes slægtskab, beregnes til  $1/16$ .

Såfremt den eller de fælles aner er indavlede får man et ekstra bidrag til slægtskabet, der kan ses af nedenstående endelige formel for additiv slægtskab, idet n betegner antallet af generationer over den fælles ane mellem individerne X og Y, og  $F_A$  betegner indavlsgraden for den fælles ane i den tilhørende sti. For eksempel i ovenstående eksempel, Figur 4.2, er A og B de fælles aner begge med  $F=0$ .

Figur 4.3.

Endelig formel for beregning af additiv slægtskabskoefficient mellem to dyr X og Y, og beregning af indavl på deres afkom Z.

$$a_{XY} = \sum (1/2)^n (1 + F_A) \quad F_Z = \frac{a_{XY}}{2}$$

### 4.3 Simple former for tæt indavl

Beslægtede individer kan anvendes som informationskilder i forbindelse med bestemmelse af et dyrs avlsværdi, som bliver omtalt i lektion 7. Det er derfor vigtigt at have et overblik over hvilke slægtskabsformer, der både findes i stort tal og er nært beslægtede. I figur 4.4 er vist de mest almindelige tætte slægtskabsformer.

Rekapitulering af beregningsmetoderne for slægtskab. Tæl antallet (n) af generationer over den/de fælles aner der er mellem A og B. Hvor mange forskellige veje over fælles aner er der mellem A og B. Slægtskabsgraden er summen af  $0,5^n(1+F_A)$  for alle mulige veje.

Eksempel: Slægtskab mellem helsøskende  $0,5^2 + 0,5^2 = 0,50$

Indavlsgraden for afkommet er halvdelen af slægtskabsgraden mellem de to forældre. Hel og halvsøskende kan skaffes i stort tal indenfor husdyravl. Nye metoder for kloning af æg gør det også muligt at fremskaffe grupper af enægstvillinger.

Ved avl med laboratoriedyr f.eks. mus og rotter er det almindeligt at reproducere dyrene ved fortsat helsøskendeparring. Lang de fleste stammer er 100 procent indavlede, og indavlen vedligeholdes med fortsat helsøskendeparring. Startes fra en udavlet population vil 20 generationers helsøskendeparring medføre, at indavlsgraden bliver på mere end 99 %. De fleste af vores husdyr har i øvrigt svært ved at reproducere sig ved indavlsgrader på mere end 50 %, idet indavl giver anledning til nedsat fitness, som vist i næste afsnit.

#### 4.4 Udspaltning af recessive ved indavl

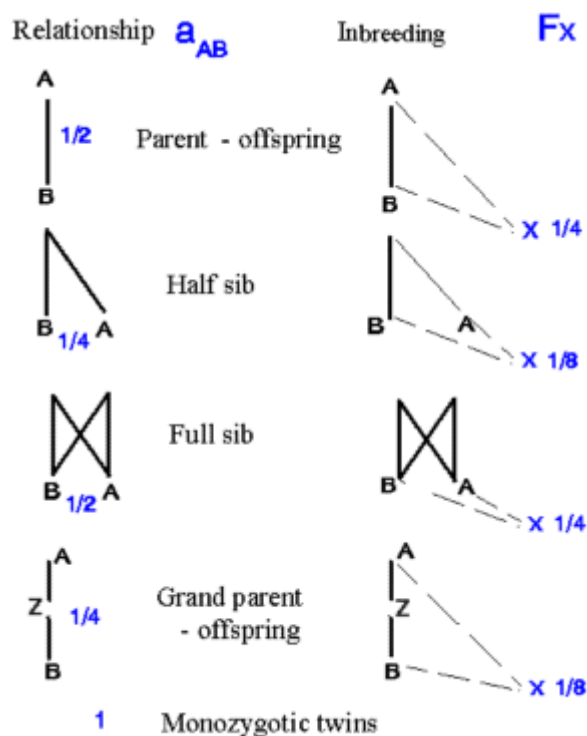
Ved indavl øges frekvensen af homozygot recessive individer i populationen, dette gælder især når genfrekvensen er lav.

**Eksempel:** I en population er genfrekvensen af et recessivt gen 0,01 svarende til at frekvensen af homozygot-recessive individer er 0,0001 eller 1 per 10.000. Dannes en ny generation ved kun at anvende helsøskendeparring, får man en indavlsgrad på 25 % hos alle individer i næste generation.

I denne population er frekvensen af homozygot-recessive proportional med antallet af heterozygote individer ( $2 \cdot 0,01 \cdot 0,99 = 0,0198$ ) og deres chance for at der ved helsøskendeindavl, se figur 4.1, sker udspaltning af den recessive (1/16), der svarer til et af generne, sygdomsgenet. Det kan enten være bedstefaderen eller bedstemoderen, der er bærere af sygdomsgenet, derfor skal den samlede sandsynlighed ganges med 2.

Den samlede sandsynlighed for homozygot-recessive individer er derfor  $2 \cdot 0,0198 / 16 = 0,0025$ , hvilket er en forøgelse på 25 gange i forhold til den oprindelige udavlede population. (Ved beregningerne er der ikke taget hensyn til de få tilfælde hvor andre kombinationer af heterozygote og homozygote er bedsteforældre, så resultatet afviger lidt i forhold til de nedenstående generelle formler), indsættes i taleksemplet får man  $q^2 + pqF = 0,0001 + 0,99 \cdot 0,01 \cdot 0,25 = 0,0026$ .

Figur 4.4. Slægtskab og indavl efter parring af tæt beslægtede individer.



Det samlede antal homozygot-dominante vil tilsvarende blive forøget med samme proportion som de recessive på bekostning af de heterozygote individer, og man har under indavl i forhold til forventede antal under Hardy-Weinberg-ligevægt følgende forventninger, exp:

-----			
Genotype	AA	Aa	aa
Frekvens, exp	$p^2$	$2pq$	$q^2$
	$+pqF$	$-2pqF$	$+pqF$

Disse forventede frekvenser kan give anledning til at beregne indavlsgraden i subpopulationer;

$$\text{som giver} \quad F = (H_0 - H_n) / H_0 ,$$

hvor  $H_0$  og  $H_n$  er genotypfrekvenser for heterozygoter i henholdsvis udgangspopulation og i generation  $n$ .

Anvendt på Albumin eksemplet fra hunde, kapitel 2.4, får man en gennemsnitlig indavl indenfor de enkelte hunderacer på  $F = (0,490 - 0,330)/0,490 = 0,33$ .

I næste lektion vil der blive gået nærmere ind på betydningen af indavl for de enkelte familier, og der er senere et kapitel vedrørende praktisk betydning af indavl og dens modsætning, krydsning.

## 4.5 Tabularmetoden til beregning af slægtskab og indavl

Beregning af indavl og slægtskab kan ske ved hjælp af tabularmetoden. Tabularmetoden har den fordel, at der ikke skal opstilles et diagram over dyrene, samtidig med at man hele tiden regner fremad. Man bygger altså videre på de foregående generationers indavl og slægtskab, da hvert trin kun går tilbage til forældrene.

Der anvendes kun to simple formler, idet slægtskab og indavl benævnes med  $a$  og  $F$ , som vist i efterfølgende 2 punkter.

1) Indavlen for et dyr ( $X$ ) er lig med halvdelen af slægtskabet mellem dets to forældre  $A$  og  $B$  og det additive slægtskabet med sig selv er

$$a_{XX} = 1 + F_X$$

2) Additiv slægtskab mellem to dyr  $X$  og  $Y$  er lig halvdelen af slægtskabet mellem det ældste dyr ( $X$ ) og det yngste dyrs ( $Y$ 's) forældre  $A$  og  $B$

$$a_{XY} = (a_{XA} + a_{XB})/2$$

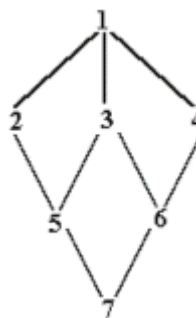
Trin i opstilling af slægtskabstabellen er vist nedenstående.

- 1) Skriv en linie med dyr numrene (de ældste først)
- 2) Ovenover hvert dyrn. skrives nummeret på hver af dets to forældre
- 3) Kopier trin 1) i en lodret søjle
- 4) Skriv en række 1'er i diagonalen
- 5) Beregn slægtskabet mellem dyr 1 og 2, 3, 4 op til  $n$
- 6) Kopier først række i første søjle
- 7) Beregn slægtskabet mellem dyr 2 og 3, 4 op til  $n$
- 8) Kopier anden række i anden søjle
- 9) etc. - - til diagonal elementet i hver række adderes halvdelen af forældrenes slægtskab

## Eksempel på anvendelse af tabularmetoden til opstilling af en slægtskabsmatric

Der foreligger følgende datasæt med tilsvarende figur.

Dyr	Far	Mor
1	0	0
2	1	0
3	1	0
4	1	0
5	3	2
6	3	4
7	5	6



For håndkalkulation er først vist trinnene fra 1 til 4 nedenstående.

Forældre	-	1 -	1 -	1 -	3-2	3-4	5-6
Dyr nr.	1	2	3	4	5	6	7
1	1						
2		1					
3			1				
4				1			
5					1		
6						1	
7							1

Næste trin (5 og 6) er at udfylde række 1. Første værdi der skal indsættes er værdien for dyr 2. Man gå op i forældre rækken her står 1 og - (ukendt). Værdien i kolonne 1 er 1 og ukendt sættes til 0 hvilket giver  $(1+0)/2 = 1/2$  der indsættes. Samme resultat får man for dyr 3 og 4. For dyr 5 er forældrene 2 og 3, i de tilsvarende kolonner står der nu  $1/2$  og  $1/2$ , der lægges sammen og deles med to der giver en  $1/2$ .

Resultatet er det samme for dyrene 6 og 7. Herefter kopieres første række i første søjle og man har.

Forældre	-	1 -	1 -	1 -	3-2	3-4	5-6
Dyr nr.	1	2	3	4	5	6	7
1	1	$1/2$	$1/2$	$1/2$	$1/2$	$1/2$	$1/2$
2	$1/2$	1					
3	$1/2$		1				
4	$1/2$			1			
5	$1/2$				1		
6	$1/2$					1	
7	$1/2$						1

Herefter gås videre med anden række (trin 7 og 8). Dyr 3 og 4 har 1 og ukendt som forældre. I søjle 1 står der  $1/2$  i anden række der giver  $(1/2+0)/2 = 1/4$  for dyr 3 og 4. For dyr 5 der har forældrene 2 og 3 står der 1 og  $1/4$  i de to tilsvarende søjler og man får  $(1+1/4)/2 = 5/8$  for dyr 5. Dyr 3 og 4 er forældre til 6 deres gennemsnit slægtskab til 2 er en  $1/4$ , der indsættes. Dyr 7 har forældrene 5 og 6, deres gennemsnitlige slægtskab til 2 er  $(5/8+1/4)/2 = 7/16$  der indsættes. Herefter kopieres de nye resultater til de tilsvarende pladser i søjle 2.

Forældre	-	1 -	1 -	1 -	3-2	3-4	5-6
Dyr nr.	1	2	3	4	5	6	7
1	1	$1/2$	$1/2$	$1/2$	$1/2$	$1/2$	$1/2$
2	$1/2$	1	$1/4$	$1/4$	$5/8$	$1/4$	$7/16$
3	$1/2$	$1/4$	1				
4	$1/2$	$1/4$		1			
5	$1/2$	$5/8$			1		
6	$1/2$	$1/4$				1	
7	$1/2$	$7/16$					1

Således fortsættes der med skemaet som er en gentagelse af trin 7 og 8. Der skal dog lige huskes (trin 9), at der til diagonalelementet skal adderes halvdelen af forældrenes slægtskab. Det er først aktuelt for dyr 5, hvor dyr 2 og 3 har slægtskab på 1/4, der aflæses i linie 2 søjle 3.

Forældre Dyr nr.	- 1	1 - 2	1 - 3	1 - 4	3-2 5	3-4 6	5-6 7
1	1	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2
2	1/2	1	<b>1/4</b>	1/4	5/8	1/4	7/16
3	1/2	1/4	1	1/4	5/8	5/8	5/8
4	1/2	1/4	1/4	1	1/4	5/8	7/16
5	1/2	5/8	5/8	1/4	1+1/8		
6	1/2	1/4	5/8	5/8		1	
7	1/2	7/16	5/8	7/16			1

Det færdige skema bliver:

Forældre Dyr nr.	- 1	1 - 2	1 - 3	1 - 4	3-2 5	3-4 6	5-6 7
1	1	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2
2	1/2	1	1/4	1/4	5/8	1/4	7/16
3	1/2	1/4	1	1/4	5/8	5/8	5/8
4	1/2	1/4	1/4	1	1/4	5/8	7/16
5	1/2	5/8	5/8	1/4	1+1/8	7/16	25/32
6	1/2	1/4	5/8	5/8	7/16	1+1/8	25/32
7	1/2	7/16	5/8	7/16	25/32	25/32	1+7/32

Tabularmetoden kan edb'ficeres på en meget simpel måde, så den metode er den foretrukne når beregningerne skal ske i store dyrebestande.

De samme resultater beregnet med applet. Input i nederste del af vinduet og output i øverste del.

```

rel =
1.000 0.500 0.500 0.500 0.500 0.500 0.500
0.500 1.000 0.250 0.250 0.625 0.250 0.437
0.500 0.250 1.000 0.250 0.625 0.625 0.625
0.500 0.250 0.250 1.000 0.250 0.625 0.437
0.500 0.625 0.625 0.250 1.125 0.437 0.781
0.500 0.250 0.625 0.625 0.437 1.125 0.781
0.500 0.437 0.625 0.437 0.781 0.781 1.218

a =
1 0 0
2 1 0
3 1 0
4 1 0
5 2 3
6 4 3
7 5 6
rel = :tabular(a)
3 clear output list vars clear vars evaluate

```

Pile diagrammerne anvendes bedst i forbindelse med genealogien, hvor det er vigtigt med overblikket. I sådanne tilfælde spiller det enkelte dyr ofte en betydelig rolle.

For at gennemføre beregningerne er det lettest at anvende et edb program, [klik her for applet](#). Udskrift fra et DOS program, der kan analyserer hele populationer, kan ses [her](#). Ønskes programmet taget hjem [klik her](#) og fejl liste filen [klik her](#). Når din browser foreslår save, klik save tasten og gem filen som 'inbred.exe' og fl90.eer. Filen inbred.exe der er en dos fil kan nu eksekveres under DOS. Input filen generes som vist i udskriftseksemplet.

## 5. lektion. Test af simple genetiske hypotese, eksperimentel eller felt data

**Principper - resume.** Her er vist de mest anvendte genealogiske symboler og opstilling af genealogiske diagrammer. Der kan formuleres en genetisk hypotese som, som kan afprøves (be- eller afkræftes) v.h.a. statistiske metoder. Der kan skelnes mellem autosomal recessiv arvegang, autosomal dominant arvegang, kønsbunden recessiv arvegang og kønsbunden dominant arvegang. Ved undersøgelser af feltdata og/eller data fra testparringer kan den enkelte hypotese indebære udspaltning som 1:1, 3:1 og 7:1, der hver kan afprøves med en statistisk test.

### 5.1 Formulering af genetiske hypoteser og genealogiske symboler

Når der opstår nye egenskaber eller sygdomme, er det vigtigt, at der formuleres genetiske hypoteser som alternativer til andre eksogene årsagsforhold. Eksogene faktorer kan være fejlnæring, opstaldningsforhold, mikrobiel infektion eller evt. en kombination af eksogene og endogene (genetiske) faktorer.

I de tilfælde, hvor der kan være tale om genetisk betingede sygdomme, er et af de nødvendige karakteristika en vis familievise optræden, og især at kun en vis del af et kuld (familie) får lidelsen. De typiske Mendelske udspaltningsforhold er en 1:1, 1:3 og 1:7. I denne sammenhæng vil der ikke blive omtalt egenskaber med intermediær nedarvning, da den type egenskaber er meget sjældne i forbindelse med sygdomme.

Alternativer til Mendelsk udspaltning er de såkaldte tærskelsygdomme, hvor det er summen af milieu og genetiske faktorer, der udløser sygdommen. Tærskelsygdomme med lav frekvens vil udvise familievise optræden, der minder meget om Mendelsk udspaltning, se afsnit 8.3 vedr. tærskelgenskaber. Der skal her endvidere erindres om den skematiske oversigt over de forskellige nedarvningsformer givet i lektion 1.

Ved simpel Mendelsk arvegang kan der skelnes mellem 4 forskellige nedarvningsformer. Egenskaben kan nedarves dominant eller recessivt i forhold til normaltypen, og egenskaben kan udvise autosomal eller kønsbunden nedarvning. På de følgende sider vil de fire simple nedarvningsformer blive demonstreret. Det skal pointeres, at de nævnte indikationer på Mendelsk arvegang, kun kan anvendes såfremt populationsfrekvensen er lav, Figur 5.1. som det altid vil være tilfældet for nyopdagede genetisk betingede sygdomme indenfor en eller nogle få familier.

Er der tale om sygdomme med høj populationsfrekvens som f.eks. brystkræft i den humane population, vil der ofte være tale om en betydelig heterogenitet. Denne sygdom har en genetisk baggrund, der kan skyldes udspaltning af gener på flere forskellige uafhængige loci. Så det er svært at sammenligne udspaltningen mellem familier, men analyse kan fortsat foregå indenfor en stor familie. Endelig er der problemet med **fænokopier**, dvs. at en identisk sygdom er forårsaget af ikke genetiske årsager.

De forskellige symboler der anvendes indenfor genealogi er vist i figur 5.1.

Proband individet er det individ der har givet anledning til undersøgelsen. Dette individ eller familien skal normalt udelukkes





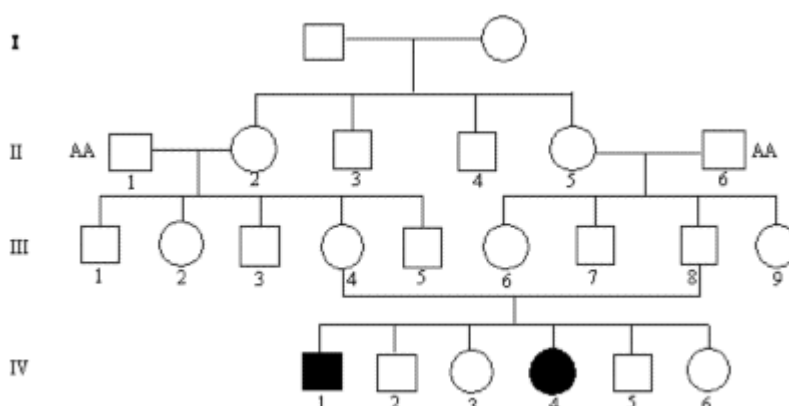
ved evt. senere statistisk undersøgelse. Ved siden af det egentlige genealogiske diagram kan der dog også anvendes en kombination af pilediagrammer og genealogiske diagrammer.

## 5.2 Autosomal recessiv arvegang

### Faktorer der indikerer autosomal recessiv arvegang.

- 1. De individer, der er syge, er ofte indavlede
- 2. Individer, der er syge, forekommer ikke nødvendigvis i hver generation
- 3. Alt afkom af to afficerede forældre er også afficeret
- 4. Populationsfrekvensen hos hanner og hunner er den samme
- 5. Udspaltningen er 1:3 hos afkom efter raske forældre

Se nedenstående eksempel, figur 5.2.



Figur 5.2.

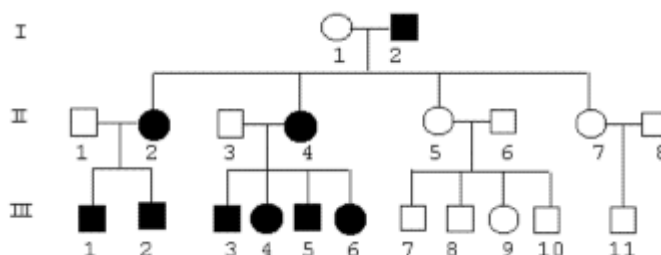
Typiske eksempler på recessiv nedarvning er gener der koder for enzymer, da et normalt gen almindeligvis er tilstrækkeligt til at individet fungerer normalt. Der kan normalt kompenseres ved øget transskriptions aktivitet.

## 5.3 Autosomal dominant arvegang

### Faktorer der indikerer autosomal dominant arvegang.

- 1. Individer, der er syge, forekommer i hver generation
- 2. Afficeret afkom må have mindst en forælder, der er afficeret
- 3. Normalt afkom fra afficerede forældre får normalt afkom
- 4. Populationsfrekvensen er den samme hos hanner og hunner
- 5. Udspaltningen er 1:1 blandt afkom efter en rask og en afficeret forælder

Se nedenstående eksempel, figur 5.3.



Figur 5.3.

Typiske eksempler på dominant nedarvning er gener der koder for membranproteiner, byggesten i væv etc..

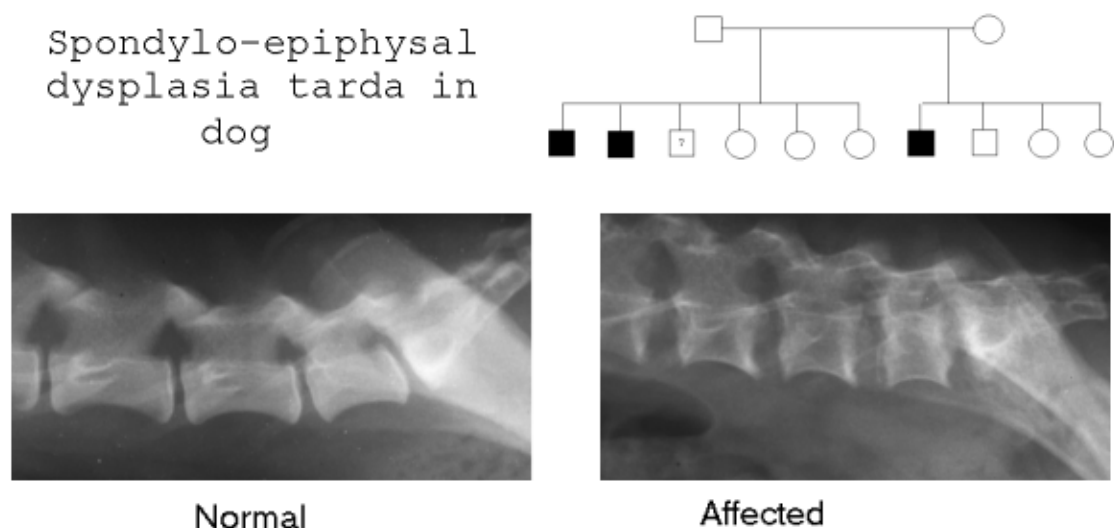
## 5.4 Kønsbunden recessiv arvegang

Det er forudsat, at det drejer sig om pattedyr, hvor kønskromosomerne benævnes XX og XY hos henholdsvis hunner og hanner. Når det drejer sig om fugle, er det hunnen der er heterogametisk, så argumenterne må for fugle vendes om i forhold til køn.

**Faktorer der indikerer kønsbunden recessiv arvegang.**

- 1. De hunner, der er syge, er oftest indavlede
- 2. Individet, der er syge, forekommer ikke nødvendigvis i hver generation
- 3. Afkom af to afficerede forældre er også afficeret
- 4. Afkom af to normale forældre, her kan kun hanligt afkom være afficeret med udspaltning 1:1
- 5. Populationsfrekvensen hos hanner er højere end hos hunner

I Figur 5.4 er vist røntgenbillede af Svensk Dansk gårdhund afficeret med spondylo-epifysal dysplasia. Billederne er taget på Røntgen-Klinikken her ved KVL af J. Arenbjerg. Lidelsen er sandsynligvis kønsbunden recessiv.



Figur 5.4.

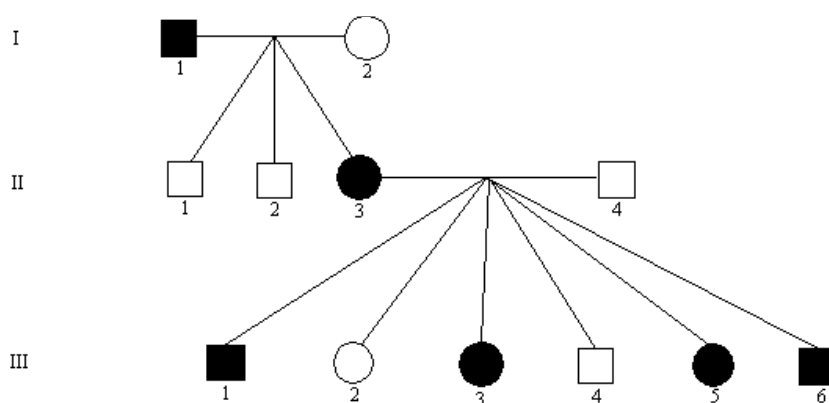
## 5.5 Kønsbunden dominant arvegang

Det er forudsat, at det drejer sig om pattedyr, hvor kønskromosomerne benævnes XX og XY hos henholdsvis hunner og hanner. Når det drejer sig om fugle, er det hunnen der er heterogametisk, så argumenterne må for fugle vendes om i forhold til køn.

**Faktorer der indikerer kønsbunden dominant arvegang.**

- 1. Alt hunligt afkom efter afficeret far bliver afficeret
- 2. Alt hanligt afkom efter afficeret far bliver normalt
- 3. Normalt afkom fra afficerede forældre får kun normalt afkom
- 4. Populationsfrekvensen hos hanner er lavere end hos hunner

- 5. Udspaltningen forventes 1:1 hos afkom efter en rask far og en afficeret mor



Figur 5.5.

## 5.6 Testparringer, statistisk test

Når der foreligger et mindre materiale, der tyder på Mendelsk udspaltning, vil der ofte være alternative hypoteser, som ikke kan udelukkes. Der kan jo tillige være simuleret genetik (fænokopier) eller nedarvning som en tærskelgenskab, hvor udspaltningen (forekomsten) kan minde om simpel Mendelsk nedarvning. I sådanne tilfælde må der gennemføres testparringer for at få sagen endelig klarlagt.

Testparringer kan i mange tilfælde blot være afventning af fødsler, hvor man i forvejen kan forudsige resultatet, såfremt en given hypotese kan fastholdes. Afviger resultatet, må der formuleres en ny hypotese, der kan afprøves.

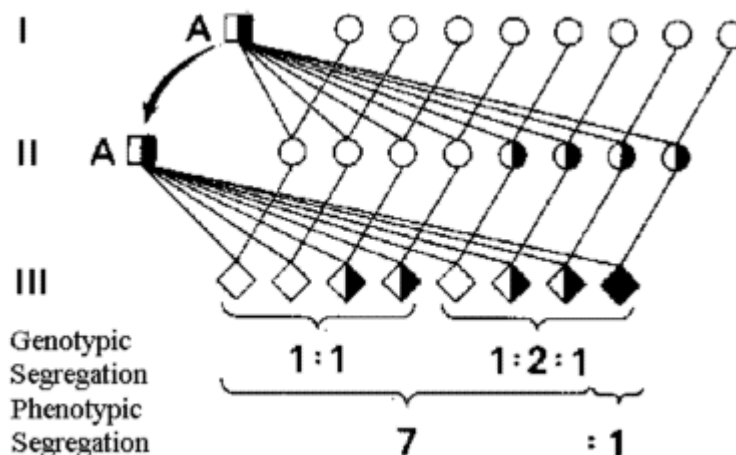
Et af de vigtige spørgsmål man må stille sig, før der gennemføres egentlige testparringer, er **hvor stort et datamateriale er nødvendigt, for at en given test kan give et tilfredsstillende endegyldigt svar.**

Testparring af tyr, der er mistænkt anlægssbærer, kan ske ved at parre tyren med køer, der har lidelsen, med kendte anlægssbærere eller med egne døtre. Hvor mange stk. raske afkom skal tyren have før han kan frikendes som anlægssbærer i de tre tilfælde. Sandsynlighederne for at der fødes normalt afkom i de tre tilfælde er henholdsvis  $\frac{1}{2}$ ,  $\frac{3}{4}$  og  $\frac{7}{8}$ . Ved anvendelse af sandsynlighedsregningens multiplikationsregel har man for en parring med kendte bærere, at sandsynligheden for at få  $n$  normale afkom er  $(\frac{3}{4})^n$ . Ved hjælp af denne formel og signifikansgrænserne 0,05, 0,01 og 0,001 kan  $n$  bestemmes, således at de klassiske sandsynlighedskriterier kan opfyldes.

### Antal afkom (n) der er nødvendig for at udelukke at en tyr er anlægssbærere

Udelukkelse af at være bærere ved test parring af tyr til	Sandsynlighed			Formel
	0,05	0,01	0,001	
Kendte recessive	5	7	10	$x=1/2$
Kendte anlægssbærere	11	16	24	$x=3/4$

Sandsynligheden  $7/8$  for normalt afkom efter et heterozygotisk individ ved fader datter parringer kan afledes af figur 5.6. Antallet af afkom der skal anvendes for at frikende faderen for at være anlægssbærer på 5% niveauet er  $(7/8)^n = 0,05$  svarende til  $n \cdot \ln(7/8) = \ln(0,05)$ , der afrundet giver  $n=23$ .



Figur 5.6.

Parring med egne døtre har tillige den fordel, at det tester faderen for alle mulige andre recessive arveanlæg, end det som den er under mistanke for.

Ved test af udspaltningsforhold for kendte parringer kan der anvendes Chi-i-anden test. Testen minder ved parring af kendte anlægssbærere om testen for H-W udspaltning, men nu er det forventede blot i forholdet 1:2:1 ved codominans eller 3:1 ved dominant. De forventede antal fås ved at multiplicere forventet frekvens med N.

#### Udspaltning ved testparring Aa x Aa, codominant nedarvning.

Genotype	AA	Aa	aa	Total
Antal, obs	30	51	39	= 120 = N
Frekvens, exp	1/4	1/2	1/4	= 1,00
Antal, exp	30	60	30	= 120
Afvigelse	0	-9	9	
Chi-i-anden	0	1,35	2,70	= 4,05

Df = 3-1 = 2, da materialet kun leverer parameteren N til beregning af forventet antal. Chi-i-anden værdien er mindre end  $H_0$  testværdien 5,99, så der er ikke signifikant afvigelse fra en 1:2:1 udspaltning på 5% niveauet.

#### Udspaltning ved testparring Aa x Aa, dominant nedarvning

Genotype	AA+ Aa	aa	Total
Antal, obs	81	39	= 120 = N
Frekvens, exp	3/4	1/4	= 1,00
Antal, exp	90	30	= 120
Afvigelse	-9	9	
Chi-i-anden	1,00	2,70	= 3,70

-----

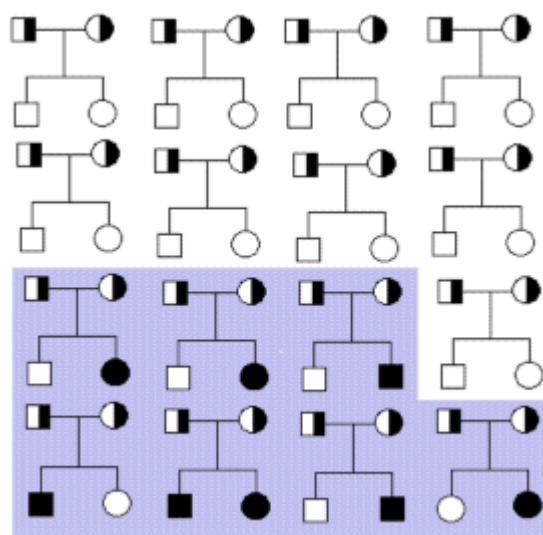
$Df = 2 - 1 = 1$ , da materialet kun leverer parameteren  $N$  til beregning af forventet antal. Chi-i-anden værdien er lige under  $H_0$  testværdien 3,84, så der er ikke signifikant afvigelse fra en 3:1 udspaltning på 5% niveauet.

Applet til beregning af Chi-i-anden for Mendelske udspaltninger ved testparringer, [klik her](#).

## 5.7 Felt data, statistisk test, (Singles metode)

Når der arbejdes med feltdata, og når det drejer sig om nye sygdomme, er det nødvendigt at arbejde med familier, hvori sygdommen optræder. Når man på grundlag af sådanne observationer vil beregne om udspaltningen stemmer overens med Mendelsk arvegang, er det nødvendigt at korrigere for de familier der kunne spalte ud, men på grund af tilfældigheder ikke gør det.

Figur 5.7



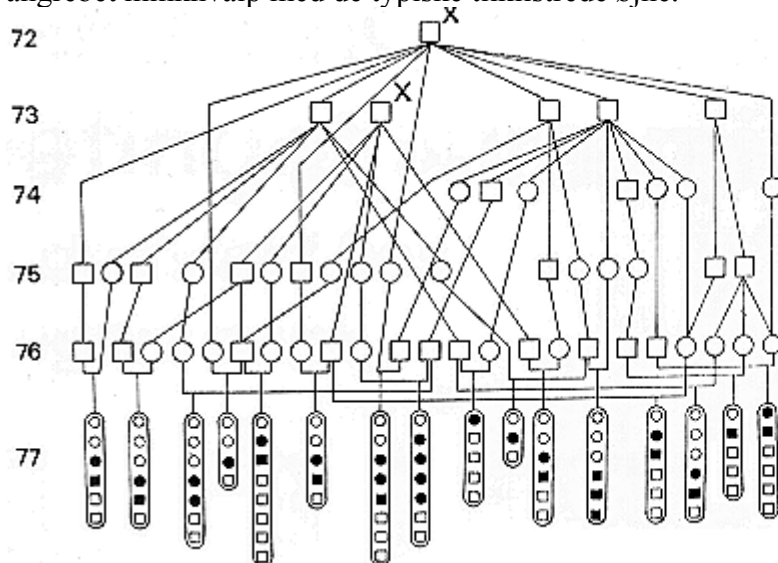
Er der tale om recessiv arvegang og man har en familie, hvor begge forældre er heterozygote, vil der være  $3/4$  chance for at familien ikke bliver afsløret på grund af sygt afkom, efter det første afkom er født. Efter andet afkoms fødsel vil chancen være  $(3/4)^2 = 9/16$ . I nedenstående figur er vist, hvorledes heterozygote forældre vil spalte ud i en familiestørrelse på to. I de 9 ud af 16 familier vil der ikke være afficeret afkom, så når de ikke medtages i den endelige analyse, bliver den klassiske Mendelske analyse meningsløs.

I det følgende er vist formler for test og beregning af korigeret udspaltningsforhold fra familier med udspaltning. Relevante data (skraveret område) fra figur 5.8 er derfor:

$T = 14$     -total antal  
 $A = 8$     -antal afficerede  
 $A_1 = 6$     -antal familier med 1 syg  
 $A_2 = 1$     -antal familier med 2 syge

I figur 5.8 er vist et pilediagram over minkfamilier fra en farm, hvor der har været et stort udbrud af tyrosinæmi. Et af de kliniske symptomer er som vist på billedet, at øjenlågene klistrer sammen. Hvalpene dør efter en til to dages sygdom, tilfældene optræder ved en alder af ca. 6 uger. En detaljeret beskrivelse af sygdommen foreligger i Christensen et al. Canadian J. Comparative Medicine, 43:333-340, 1979.

Figur 5.8. Udspaltning af tyrosinæmi i en minkbestand (fyldte symboler), billedet til højre viser en angrebet minkhvalp med de typiske tilklistrede øjne.



De formler der skal anvendes ifølge "Singles metode" for test om Mendelsk nedarvning (for proportionen  $\hat{p}$ ) er vist i nedenstående figur. Der er tillige anført tal fra ovenanførte mink tyrosinæmi tilfælde.

$$\begin{aligned}\hat{p} &= \frac{A - A_1}{T - A_1} = \frac{32-4}{94-4} = 0,311 \\ \text{Var}(\hat{p}) &= \frac{T - A}{(T - A_1)^3} [A - A_1 + 2A_2 \frac{T - A}{T - A_1}] \\ &= \frac{94-32}{(94-4)^3} [32-4 + 2 \cdot 9 \frac{94-32}{94-4}] \\ &= 0,0034 \\ Z^2 &= \frac{(\hat{p} - p)^2}{\text{Var}(\hat{p})} = \frac{(0,311-0,25)^2}{0,0034} = 1,10\end{aligned}$$

Hvor T og A er henholdsvis totalt antal afkom og antal afficeret afkom.  $A_1$  og  $A_2$  er antal familier med henholdsvis 1 og to stk. afficeret afkom.  $Z^2$  er Chi-i-anden fordelt med 1 frihedsgrad. Ved testen testes  $\hat{p}$  imod den forventede udspaltningshyppighed ( $p$ ) som i tyrosinæmitilfældet er 0,25, da der er forventning om, at begge forældre må være anlægssbærere.

I ovenstående mink familie findes ved optælling at:

T = 94    -total antal hvalpe  
A = 32    -antal afficerede  
 $A_1$  = 4    -antal familier med 1 syg  
 $A_2$  = 9    -antal familier med 2 syge

Beregningerne er anført i ovenstående figur. Der er ikke signifikant afvigelse fra en 3 til 1 udspaltning da testværdien er mindre end 3,84 ( $H_0: p(\text{hat}) = p = 0,25$ ). Bemærk endvidere at familier med mere end 2 syge ikke direkte indgår i beregningerne, men kun bidrager til totalt antal afficerede. En applet til brug ved beregningerne kan kaldes [her](#)

Indsættes tallene fra det første teoretiske eksempel (Fig. 5.7) i formlen for  $\hat{p}$  får man  $(8-6)/(14-6) = 0,25$ , hvilket naturligvis er det korrekte resultat, idet data stammer fra parring af kendte heterozygoter.

## 6. lektion. Definition af kvantitativ egenskab, avlsværdi og heritabilitet

**Principper - resume.** Kvantitative egenskaber er karakteriseret ved at være påvirket af effekten af mange alleler i mange loci og af milieu påvirkninger. Alleler som påvirker kvantitative egenskaber, kan identificeres ved hjælp af genetisk kortlægning med DNA markører, eller ved kendskab til kandidatgener på grundlag af basal fysiologi og udvikling af egenskaben. Avlsværdi er den del af genotypewærdien der kan genfindes hos afkom. Det relative bidrag af genotypen og af milieuet kan måles via det relative bidrag til den totale varians fra den additive genetiske (avlsværdi) varians og milieu variansen. Additiv genetisk varians kan f.eks. bestemmes via beregning af forældre-afkom korrelation, og milieu variansen måles som en rest. Heritabiliteten bestemmes som en ratio mellem den additive varians og den phenotypiske (totale) varians. Heritabiliteten kan anvendes til at forudsige resultatet af et selektionsprogram, eller ved estimering af avlsværdi.

### 6.1 Definition af kvantitativ egenskab samt fænotype og genotype

I første lektion blev givet en definition på begreberne fænotype og genotype for en kvantitativ egenskab ud fra nedenstående ligning. Begreberne er indtil nu kun anvendt på kvalitative egenskaber.

$$\text{Phenotype} = \text{Genotype} + \text{Environment} \quad P = G + E$$

Phenotype er det, man ser eller kan måle, genotype derimod er det, som kan overføres til afkom. For detaljer se nærmere i 1. lektion. Som et eksempel på en kvantitativ egenskab er der i lektion 1 vist fordelinger af fedtprocent i mælken hos to danske malkekvægracer.

Fordelingen af fedtprocent er karakteriseret ved en middelværdi og en spredning. For SDM (Sortbroget Dansk Malkerace) er middelværdien 4,3 procent og spredningen er 0,25 procent enheder. Dvs. at de fleste køer har fedt procenter omkring 4,3, og kun meget få har fedtprocenter på 3,5 eller 5,0. For Jersey racen derimod er middelværdien 6,4 procent.

Et dyrs præstation vil altid bedømmes ud fra populationens middelværdi. F.eks. vil en Jersey ko skulle måles ud fra Jerseys middelværdi og ikke i forhold til SDM's.

Ved de kvantitative egenskaber er det almindeligvis sådan, at de er påvirket af effekten af mange genpar, så taler man om **polygenisk** nedarvning i modsætning til (monogenisk) enkelt-gen-nedarvning, der har været omtalt i de foregående kapitler.

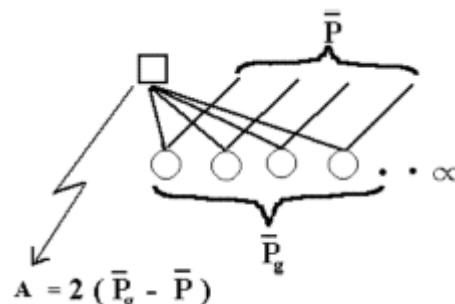
### 6.2 Begreberne genotypewærdi, avlsværdi og dominansafvigelse

Et dyrs phenotypewærdi (P) kan måles og vurderes i forhold til populationens middelværdi.

Et dyrs genotypewærdi (G) er phenotypemiddelværdi af individer med samme genotype.

Et dyrs avlsværdi (A) er defineret på grundlag af dets afkom som to gange afkommet's middelværdis afvigelse fra populationens middelværdi, når der er tilfældig parring. Dvs. afkommet er halvsøskende, se figur 6.1.

Figur 6.1.  
Svarer til definitionen af avlsværdi.  
En han får uendelig mange afkom,  
der indbyrdes er halvsøskende.



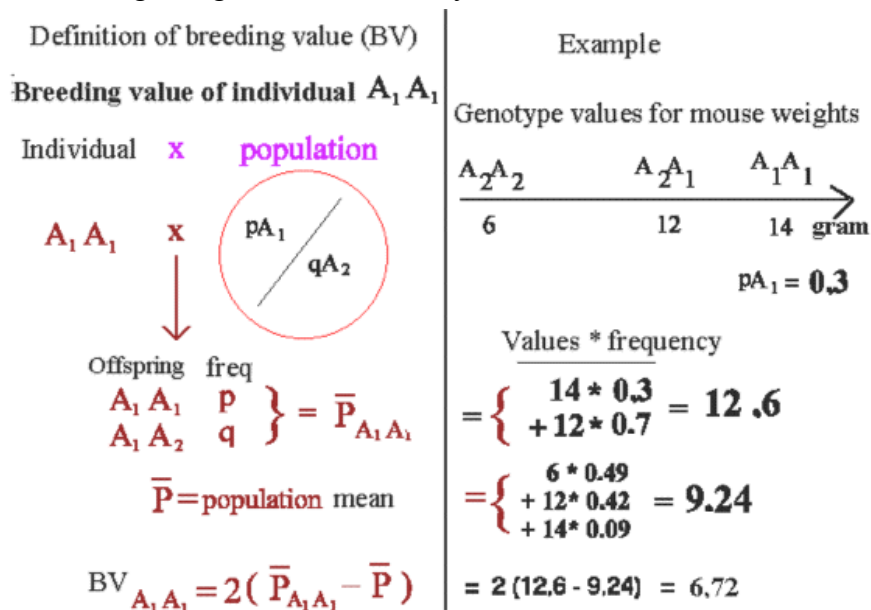
Populationsgennemsnittet kan adderes for at bringe avlsværdierne op på normal skala.

Eksempel: En Jersey tyr har 1000 stk. afkom hvis gns. ydelse er 4500 kg. mælk. Populationsgennemsnittet er 4200 kg mælk. Tyrens avlsværdi er  $2(4500-4200) + 4200 = 4800$  kg. mælk.

Definitionerne gælder både når det drejer sig om en specifik egenskab som f.eks. kg. mælk, og når det drejer sig om effekt af gener på et enkelt locus. De til definitionerne svarende formler, når definitionen anvendes på et enkelt locus, er vist nedenstående. Det er forudsat, at der er en effekt af locus A på den egenskab der måles, og gennemsnittet for dyr med de tre tilsvarende genotyper er forskellige.

Populationsgennemsnittet beregnes derefter som en middelværdi, der beregnes som summen af genotyperneværdierne gange genotypefrekvenserne, se eksempel med vægt hos mus figur 6.2.

Figur 6.2. Definitionen af avlsværdi for genotypen  $A_1A_1$  og regneeksempel. En hanmus med genotypen  $A_1A_1$  får uendelig mange afkom, der indbyrdes er halvsøskende.



Når et dyr  $A_1A_1$  parres tilfældigt i en population, får det to typer afkom  $A_1A_1$  og  $A_1A_2$ , som vist i ovenstående figur, og genotyperne bestemmes af, hvilke gener der afgives fra populationen. For de to mulige genotyper er frekvenserne som vist lig med populationsfrekvenserne p og q, idet  $A_1A_1$  afgiver et  $A_1$  gen med sandsynligheden 1.

Middelværdien af en population eller af  $A_1A_1$ 's afkom beregnes som:

Weighted mean or

$$\text{Mean value} = \sum \text{Value} * \text{frequency}$$

I ovenstående eksempel med musevægte er vist beregning af populationsmiddelværdi (P streg) og avlsværdi for genotypen  $A_1A_1$ . En tilsvarende avlsværdi kan beregnes for genotypen  $A_2A_2$ , der ved tilfældig parring kan få afkom af typerne  $A_1A_2$  og  $A_2A_2$  med frekvenserne p og q. Avlsværdien for  $A_2A_2$  bliver derfor  $2(12*0.3+6*0.7 - 9.24) = -4.88$ .

Avlsværdien for heterozygoten bliver gennemsnittet af de to rene genotyper, da halvdelen af dens gameter er af typen  $A_1$  og den anden halvdel er  $A_2$ . Avlsværdierne kaldes ofte additiv værdi, fordi de er proportionale med antallet af  $A_1$  gener i genotypen. Såfremt der er en mere eller mindre udtalt dominans, vil genotypeværdien (G), den gennemsnitlige værdi af en bestemt genotype, ikke være lig med



avlsværdien (A), men der vil være en rest der skyldes dominansafvigelse (D).  
Graden af dominans afgøres ved at se på den heterozygote type i forhold til de to homozygote typer.

- Ingen dominans - heterozygotten ligger midt mellem de to homozygote
- Fuldstændig dominans - heterozygotten har genotypewærdi som en af de homozygote
- Overdominans - heterozygotten ligger uden for de to homozygote

### Eksempel på beregning af avlsværdi (A) og dominansafvigelse (D)

Nedenfor er vist resultatet fra transferrin eksemplet i Veterinary Genetics. Hvor Jersey køer med genotypen tt yder 2082 kg mælk og køer med genotyperne Tt og TT yder 1882 kg mælk. Se de aktuelle tal i nedenstående opstilling, hvor middelværdien er beregnet, idet genfrekvenserne p og q er 0,67 og 0,33.

Genotype	TT	Tt	tt
Kg Mælk	1882	1882	2082
(Genotype) frekvens	$p^2=0,45$	$2pq=0,44$	$q^2=0,11$

Og middelværdi =  $0,45 \cdot 1882 + 0,44 \cdot 1882 + 0,11 \cdot 2082 = 1904$  kg

Avlsværdierne beregnes som vist nedenstående, idet der arbejdes med afvigelser fra populationsgennemsnittet, se skala:

TT og Tt	Middelværdi	tt	
1882	1904	2082	Oprindelig skala
---	----	-----	Genotype skala, kg
-22	0	178	Målt som afvigelse fra gns.

Genotype	Avlsværdi
	-----
	TT    p        Tt    q
TT	$2 \cdot [(-22 \cdot 0,67 + -22 \cdot 0,33) - 0] = -44$
Tt	$= 22,6$ ,middelværdi af de to homozygote
tt	$2 \cdot [(-22 \cdot 0,67 + 178 \cdot 0,33) - 0] = 89,2$
	-----

Genotypewærdierne er bestemt som afvigelse fra populationsgennemsnittet (se ovenstående skala), og avlsværdierne er beregnet som vist i henhold til definitionen. Herefter bestemmes dominansafvigelsen (D) som en rest, som vist i nedenstående opstilling.

Genotype	G	=	A	+	D
TT	-22	=	-44	+	22
Tt	-22	=	22,6	+	-44,6
tt	178	=	89,2	+	88,8

For et locus kan der beregnes varians der skyldes forskelle i avlsværdi eller i dominansafvigelser. Varians beregnes som en middelværdi af afvigelsesernes kvadrat, så f.eks.  $V_A = (-44-0)^2 \cdot 0,45 + (22,6-0)^2 \cdot 0,44 + (89,2-0)^2 \cdot 0,11 = 1926$ , som i dette tilfælde er de kvadrede avlsværdier, taget fra ovenstående tabel,

Resultater fra applet på muse eksemplet vist i Figur 6.2

Genotypes	aa	Aa	AA
Measured values	6	12	14
Mean value = 9.24	p	q	Calculate !
	0.300000	0.700000	q + deltaq
Genotypes	Genotypic values, G	Additive values, A	Dominance deviations, D
AA	4.76	6.72	-1.96
Aa	2.76	1.92	0.84
aa	-3.24	-2.88	-0.36
	VarT = 10.382	VarA = 9.676	VarD = 0.705

multipliseret med genotypefrekvenserne. Avlsværdiernes middelværdi beregnes som  $-44 \cdot 0,45 + 22,6 \cdot 0,44 + 89,2 \cdot 0,11 = 0$

En applet til beregninger af G, A og D findes er vist ovenstående.

Forsøg til bestemmelse af kvantitative geneffekter er omtalt nærmere i lektion 12. Loci med indflydelse på en kvantitativ egenskab kaldes ofte QTL'er (quantitative trait loci).

### 6.3 Begreberne additiv varians og heritabilitet

Når der tales om **additiv varians** refererer det til varians på avlsværdierne ( $V_A$ ). (I senere lektioner anvendes ofte symbolet  $\sigma^2$  som synonym for varians.) I det foregående er der vist, hvorledes avlsværdi kan beregnes for de enkelte genotyper i et locus. Når værdierne er kendte, kan der også beregnes en varians på avlsværdierne i dette locus. Såfremt der er uafhængighed mellem de enkelte loci, der har additiv effekt på en egenskab, bliver den samlede additive varians summen af varianser fra de enkelte loci. Den samlede additive varians kan ikke umiddelbart beregnes for individer i en population, idet avlsværdien for de enkelte individer ikke er kendt.

Den **phenotypiske varians** ( $V_P$ ) derimod beregnes på grundlag af målinger på de enkelte individer.

**Heritabiliteten** ( $h^2$ ) eller arvelighedsgrad for en egenskab er defineret som  $V_A/V_P$ . Heritabiliteten varierer derfor mellem 0 og 1, idet den additive varians er en del af den phenotypiske varians.

Beregning af heritabilitet kan ske på grundlag af lighed mellem beslægtede individer, målt som korrelation eller som regression, f.eks. regression af afkom på en af forældrene. Og der gælder følgende relation. Heritabiliteten kan beregnes som forholdet mellem den beregnede korrelation og slægtskabskoefficienten. Dvs. den maksimale korrelation mellem forældre og afkom er på en halv. Såfremt den er højere, må der være andre end genetiske årsager til at forældre og børn ligner hinanden. Den teoretiske baggrund for den forventede additive kovarians mellem beslægtede individer kan udledes efter lignende ræsonnementer som for den additive varians, idet man først beregner kovariansen i et enkelt locus og derefter summerer over alle loci.

Den bedste metode til beregning af heritabilitet er korrelation mellem halvsøskende, da de normalt kun har gener til fælles. Helsøskende derimod har ofte et maternelt milieu fælles, hvilket i så fald fører til overestimering af heritabiliteten. I praksis bruges sjældent forældre-afkom beregning af korrelation, da man så nødvendigvis skal skaffe data, der stammer fra to generationer. Der er endvidere problemer med at forældre og afkom ikke lever under de samme miljøvilkår, eller evt. at forældre og afkom deler fælles milieu.

En estimering af variansandelen, der skyldes fælles milieu, kan ske ved at sammenligne korrelation beregnet på grundlag af halv- og helsøskende. Forventningen er, at korrelation mellem helsøskende skal være dobbelt så stor som korrelation mellem halvsøskende. Det faktum, at den er større end to gange halvsøskende korrelationen, kan tilskrives fælles milieu for helsøskende. Denne komponent får betegnelsen ( $c^2$ ), hvor c står for 'common environment'. Den relative phenotypiske varians består af en genetisk del ( $h^2$ ) fælles milieu variansen ( $c^2$ ). Den resterende del af variansen skyldes tilfældige miljøpåvirkninger, og den andel får betegnelsen ( $e^2$ ). For de fleste egenskaber udgør miljøvariansen den største del af den phenotypiske varians.

Tabel over de definerede genetiske parametre og deres symboler

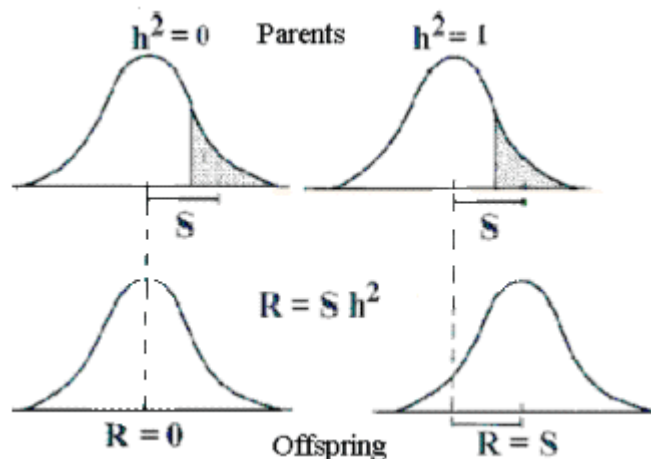
Additiv varians	$V_A$
Phenotypiske varians	$V_P$
Heritabiliteten	$h^2$
Fælles milieu	$c^2$
Tilfældig milieu	$e^2$

Historisk set har heritabiliteten en fortolkning mere. Såfremt der sker selektion, så de udvalgte avlsdyr (skraveret område i figur 6.3) afviger fra populationsgennemsnittet, vil gennemsnittet i næste generation ændres. Ændringen er proportional med selektionen og heritabiliteten og man har følgende formel:

$$R = h^2 \cdot S$$

Selektions-resultatet eller -respons (R) er lig heritabiliteten gange selektionsdifferensen (S). Heritabiliteten er nul, såfremt egenskaben forbliver konstant ved selektion, og den er 1, såfremt ændringen er lige så stor som selektionsdifferensen, se figuren til højre og lektion 1 med ændring af fedtprocenten i mælken hos Dansk Jersey kvæg på grundlag af selektion.

Figur 6.3. Selektionsresultatet (R) er lig heritabiliteten gange selektionsdifferensen (S). Ændringen ses hos afkommet



## 6.4 Estimering af heritabilitet og fælles milieu faktor

### Selektionsforsøg til bestemmelse af heritabilitet.

I Figur 6.4 er vist et selektionsforsøg for september vægt hos mink, gennemført af G. Lagerquist, Sveriges Landbrugsuniversitet publiceret i J. Anim. Sci., 1993, 71:3261-72. Der er kun selekteret på hanner med S lig ca. 225 gram i hver generation - øverste linie i figuren. I nederste linie i figuren er vist ændringerne for hver generation, R, der er ca. 50 gram. Heritabiliteten bestemmes nu som  $R = h^2 S/2$ , da kun det ene køn er selekteret: og man får  $50 = h^2 \cdot 225/2$  der medfører at  $h^2$  er lig 0,44.

$R = h^2 \cdot S$  kan også opfattes som regression af afkom på gennemsnittet af de to forældre, hvor regressionskoefficienten b er svarer til  $h^2$ .

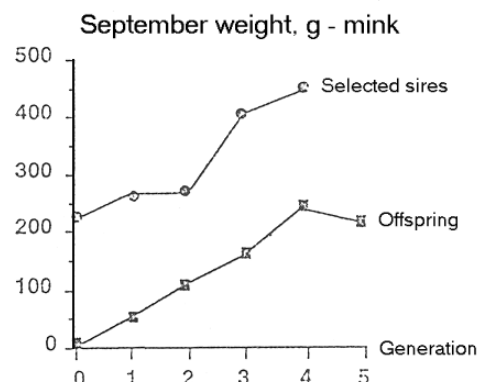
### Heritabilitets estimering p.g.a. en beregnet korrelation.

Selektionsforsøget til bestemmelse af heritabiliteten tager lang tid, i det mindste adskillige generationer. Nu vil der nu blive præsenteret metoder til bestemmelse af heritabiliteten på grundlag af data fra kun en generation.

Heritabilitet ( $h^2$ ) kan bestemmes som den beregnede korrelation (r eller t) mellem beslægtede individer i forhold til slægtskabsgraden (a). Dette gælder såfremt arv er den eneste årsag til lighed mellem de pågældende individer og der ikke er indavl. Formel med symboler er følgende:

$$h^2 = r/a, \text{ eller } r = a \cdot h^2.$$

Korrelationsberegning kan ske efter klassiske statistiske beregningsmetoder (figur 6.5), eller hvor der er flere ligestillede individer som f.eks., en gruppe halvsøskende ved hjælp af variansanalyse og den dertilhørende intraklassekorrelation.



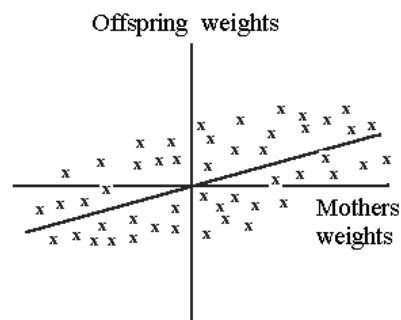
Figur 6.4.

Eksempel på selektionsforsøg der danner basis for beregning af heritabilitet.

Beregning af heritabilitet kan ske både på grund af hel- og halvsøskendemateriale som, f.eks. findes hos alle multipare dyr. Heritabiliteten er et udtryk for, hvor meget dyrene ligner hinanden på grundlag af at de bærer fælles arveanlæg.

Hos f.eks. helsøskende er der som tillige nævnt ofte milieumæssige årsager til lighed. Det er især i de første levemåneder, hvor hvert kuld har sit eget specifikke milieu, idet moderen og dens moderegenskaber er en vigtig faktor for kuldets trivsel. Symbolet for denne komponent til lighed mellem beslægtede individer er som nævnt i foregående afsnit  $c^2$ . Halvsøskende, der har fælles far, har normalt kun genetiske årsager til lighed.

Figur 6.5. Eksempel på todimensional fordeling til beregning af korrelation, typisk egenskab hos mor og afkom eller mellem hel eller halvsøskende.



Den generelle formel for fortolkning af korrelation mellem beslægtede individer bliver, idet der som symbol for denne korrelation anvendes  $t$ :

$$t = a \cdot h^2 + c^2$$

Heritabiliteten beregnes nu på grundlag af halvsøskendekorrelationen, hvor  $c^2$  er 0, derefter beregnes  $c^2$  på grundlag af helsøskendekorrelationen.

**Eksempel. Minkvægt ved 8 ugers alder, i alt 508 dyr fordelt på 107 kuld med 37 fædre.**

Ved en statistisk analyse af vægtene for de 508 minkhvalpe blev fundet. Halvsøskendekorrelation  $t = 0,03$  og helsøskendekorrelation  $t = 0,41$ .

Indsættes disse resultater i den genetiske model får man:

Halvsøskendekorrelation  $t = (1/4) \cdot h^2 + 0 = 0,03$  svarende til  $h^2 = 0,12$ .

Helsøskendekorrelation  $t = (1/2) \cdot h^2 + c^2 = (1/2) \cdot 0,12 + c^2 = 0,41$  svarende til  $c^2 = 0,35$ . Til beregning af  $c^2$  for helsøskende anvendes heritabiliteten beregnet for halvsøskende.

Ved den meget unge alder er der en meget lav heritabilitet for vækst, hvorimod de materielle faktorer spiller en stor rolle. For at se de statistiske beregninger på mink vægt estimererne [klik her](#).

Materiale til beregning af heritabilitet af højde hos mennesker er vist i lektion 1. Heritabiliteten blev som nævnt i lektion 1 beregnet som regressionen af afkom på gennemsnittet af begge forældre. Den er for højde hos mennesker ca. 0,6.

Korrelationen mor-afkom er fundet til 0,4 mens korrelationen far-afkom kun har en størrelse på 0,2. Forholdet med en lavere korrelation mellem far og afkom end mellem mor og afkom må tilskrives at der er et betydeligt fælles milieu mellem mor og afkom.

For at se data og det anvendte SAS program [for 2000 materiale klik her](#). Vil du køre din egen analyse overfør program og data via clip board til SAS, Dette gøres ved at trække musen hen over både program og data for at definere en blok. Når du har defineret blokken, gå op i edit feltet og gå til copy; når du har åbnet SAS bruges paste i edit feltet. [Resultater for vet 2000 materiale kan ses her](#). Her er et par små eksempler på anvendelse af variansanalyse til beregning af gentagelseskoefficient for minkkuld og heritabilitet for kropslængde hos svin. Programmerne hentes til SAS [for minkmateriale klik her](#) og [for grisemateriale klik her](#) Brug clip board som forklaret ovenfor. Endelig er der et meget stort datasæt fra grise med flere målinger (dgl. tilvækst, foderforbrug og kødprocent) fordelt på hel- og halv-søskendegrupper [klik her](#).

## 7. lektion. Beregning af avlsværdiskøn

**Principper - resume.** Forventningen til præstationen for en given egenskab er større når man er i familie med individer, der har en høj præstation (phenotype= $P$ ). Jo tættere slægtskab jo højere forventning. I Figur 7.1 er angivet en formel, der kan kvantificere forventningen i et avlsværdiindeks ( $I$ ) i en lang række tilfælde med ensartede slægtskabsforhold. I Tabel i afsnit 7.2 er givet en del eksempler på anvendelse af formelen. Tabellen omfatter f.eks. avlsværdiindeks bestemt pga. præstationer fra egen, forældre, afkom, eller hel- eller halvsøsken, hvor formelen anvendes til at beregne et avlsværdiindeks og dets sikkerhed. Avlsværdiindekset kan blive lidt mere bestemt ved anvendelse af metoderne, der er omtalt i kapitel 12, da de medtager alle slægtninge.

### 7.1 Beregning af avlsværdiskøn

I en stor population med tilfældig parring skal hvert individ i gennemsnit have to stk. afkom, for at populationen er i balance med hensyn til størrelse. Fordelingen af antal afkom i en sådan population har en venstreskæv binomialfordeling (Poissonfordelt) med middelværdi 2 og varians 2. Dvs. at antal afkom per individ kan variere fra 0 og op efter med flest, der har værdierne 0,1,2,3,4 og 5. I en sådan population kan der ikke på nogen måde bestemmes den eksakte avlsværdi for et individ på grund af det lave antal afkom, man må nøjes med et avlsværdiskøn.

Et avlsværdiskøn betegnes ofte som et avlsværdiindeks ( $I$ ). Indekset kan fremskaffes på grundlag af informationer om phenotypeværdier fra alle mulige slægtninge, hvor der kan anvendes enten en simpel regressionslinje eller multipel regression. Jo flere slægtninge der måles, desto sikrere vil skønnet blive. Korrelationen mellem sand avlsværdi ( $A$ ) og indekset benævnes '**sikkerheden**' og får symbolet  $r_{AI}$ .

I figur 7.1 er vist, hvorledes der er sammenhæng mellem phenotypemålinger og et avlsværdiindeks ( $I$ ), der er et skøn for den sande avlsværdi ( $A$ ). Der er tillige vist betydning af sikkerheden ( $r_{AI}$ ), idet sikkerheden kvadreret på indekset giver sig udtryk ved en reduceret varians på avlsværdiskønnet. Alle værdierne er fortolket ud fra den klassiske regressionsligning hvor:

$P$ 'er = phenotypemålingerne

$n$  = antal målinger,

$\bar{P}_g$  streg = gennemsnit af  $P$ 'er,

$a'$  = slægtskabsgrad mellem de målte dyr og det dyr der beregnes indeks for

$a$  = slægtskabsgrad mellem de målte dyr ( $P$ 'er)

$\bar{P}$  streg = Populationens gennemsnit

$\bar{A}$  streg = Populationens gennemsnitlige avlsværdier = lig  $\bar{P}$  streg

$h^2$  = heritabiliteten

$c^2$  = fælles miljøfaktor for de målte dyr

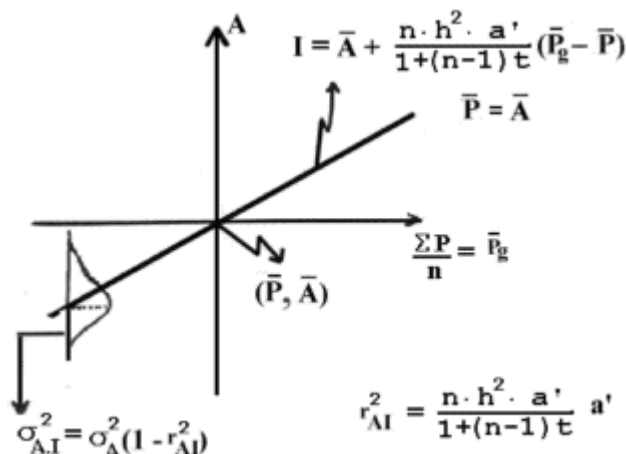
$t$  er defineret i afsnit 6.4

Avlsværdi indekset er baseret på teori omkring lineær regression og korrelation,

basisdefinition på disse begreber kan ses [her](#).

Et eksempel på anvendelse af formlerne i Figur 7.1 er givet i Figur 7.2, der er i næste afsnit tillige givet en tabel over de mest almindelige tilfælde på avlsværdi indeks.

Figur 7.1. Beregning af avlsværdi indeks på grundlag af regression på phenotype målinger. Definition af enkelte parametre, se ovenstående. Eksempel på anvendelse af formlerne er givet i Figur 7.2.



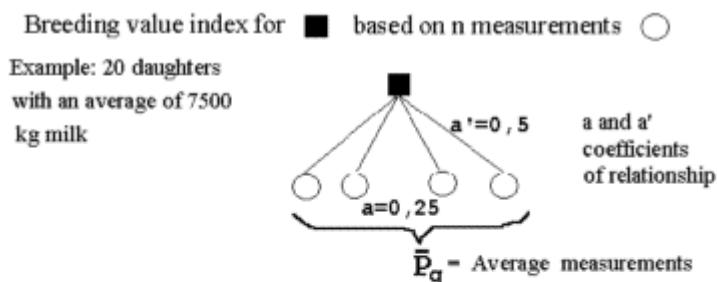
## 7.2 Formler for beregning af avlsværdiskøn under ensartede slægtskab

Avlsværdiskønnet eller avlsværdiindekset (I) kan på grundlag af omstående formler bestemmes for alle mulige kombinationer af slægtskabsforhold som vist i ovenstående figur. Indekset er afhængigt af de to slægtskabskoefficienter ( $a'$  og  $a$ ), antal målinger ( $n$ ), heritabiliteten (og fælles milieu) og den phenotypiske præstation ( $P_g$  streng) af de målte dyr. Sikkerheden ( $r_{AI}$ ) på indekset er uafhængig af sidstnævnte faktor.

Her er vist et genealogisk diagram (Figur 7.2) med relevante slægtskabskoefficienter for beregning af avlsværdiindeks på grundlag af målinger på halvsøskendeafkom (en afkomsundersøgelse).

Figur 7.2.

Eksempel på beregning af avlsværdi indeks for mælkeydelse for tyr på grundlag af målinger på 20 stk. halv søskende afkom.

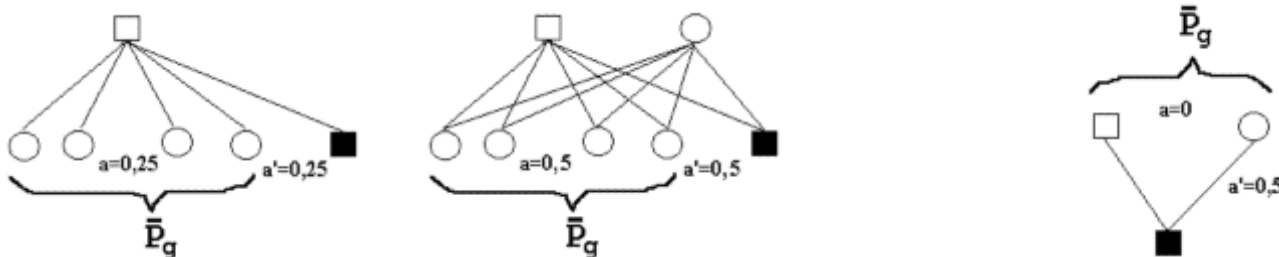


$$h^2 = 0,30, c^2 = 0 \text{ og } \bar{P} = 7000$$

$$I = \bar{A} + \frac{n \cdot h^2 \cdot a'}{1 + (n-1) \cdot \frac{1}{2}} (\bar{P}_g - \bar{P}) = 7000 + \frac{20 \cdot 0,30 \cdot 0,5}{1 + 19 \cdot 0,25} 500 = 7618$$

$$r_{AI}^2 = \frac{n \cdot h^2 \cdot a'}{1 + (n-1) \cdot \frac{1}{2}} a' = \frac{20 \cdot 0,30 \cdot 0,5}{1 + 19 \cdot 0,25} 0,5 = 0,618$$

Herunder i Figur 7.3 er vis grafisk yderligere 3 eksempler på definition af slægtskabskoefficienter for ensartede slægtskabsforhold. Der findes adskillige, flere hvoraf en del vil blive nævnt i nedenstående tabel.



Figur 7.3.

Avlsværdiindeks på grundlag af halv søskendemålinger.

Avlsværdiindeks på grundlag af

helsøskendemålinger. Begge forældre vil have samme slægtskabsforhold til de målte individer, derfor vil et indeks være det samme for en helbroder eller hver af de to forældre.

Avlsværdiindeks på grundlag af måling af de to forældre.

I nedenstående tabel er vist opstilling for de estimerede avlsværdier i en række konkrete tilfælde med ensartede slægtskabsforhold. De relevante slægtskabskoefficienter er indsat, og når der er mange (uendelig mange) observationer, er grænseværdierne af regressionskoefficient og den kvadrerede sikkerhed anført.

**Table** Breeding value estimates from uniform measurements of n observations with mean value $\bar{P}_g$  using the formulas. Infinite is abbreviated inf.

A	$\bar{P}_g$	n	a'	a	t	I = $\bar{A} + \frac{a'nh^2}{1+(n-1)(ah^2+c^2)}(\bar{P}_g - \bar{P})$	$r^2_{AI} = \frac{a'nh^2 a'}{1+(n-1)(ah^2+c^2)}$	
Own	none	0	-	-	-	" + 0	0	0
"	own	1	1	-	-	" + $h^2$	"	$h^2$
"	"	2	1	1	$h^2+c^2$	" + $2h^2/(1+h^2+c^2)$	"	$2h^2/(1+h^2+c^2)$
Offspring	both	2	.5	0	-	" + $h^2$	"	$.5h^2$
Offspring	parents	4	.25	0	-	" + $h^2$	"	$.25h^2$
Father	grand	1	.5	0	-	" + $.5h^2$	"	$.25h^2$
"	parents	inf.	.5	.25	$.25h^2+0$	" + 2	"	1
Half	offspring	inf.	.25	.25	$.25h^2+0$	" + 1	"	$.25$
brother sib	full	inf.	.5	.5	$.5h^2+c^2$	" + $<1$	"	$<.5$
Full								
brother sib								

Tabel parametrene er defineret i afsnit 7.1. Tabellen dækker kun et ringe udsnit i brug af formelen Fig. 7.1.

Linie 1 i tabel svarer til anvendelse af formel med 0 målinger og man får, at avlsværdiindekset bliver lig populations gennemsnittet med en sikkerhed på 0, hvilket giver 'basis' for vurdering af alle de øvrige indeks.

Linie 2 svarer til en meget almindelig situation, den kaldes normalt individprøve eller phenotypemåling, et dyrs avlsværdi vurderes på grundlag af måling på dyret selv - ligningen er:

$$I = A(\text{streg}) + h^2(P - P\text{-streg}) \text{ med en kvadret sikkerhed på } h^2.$$

Linie 3: der er 2 målinger på dyret selv, det kan f.eks. være kuldstørrelse ved første og andet kuld.

Korrelationen mellem de gentagne præstationer kaldes **gentagelseskoefficienten**, den indeholder altid et element af fælles milieu for de to præstationer.

Linie 4 viser sammenhængen mellem gennemsnits forældre og afkom, i afsnit 6.4 blev denne relation anvendt til estimering af heritabiliteten.

Linie 7 viser vurdering af en far på grundlag af et uendeligt stort antal afkom, dette svarer til definitionen af avlsværdi, og man ser at dette er korrekt, idet vægtfaktoren er lig 2 og sikkerheden lig 1.

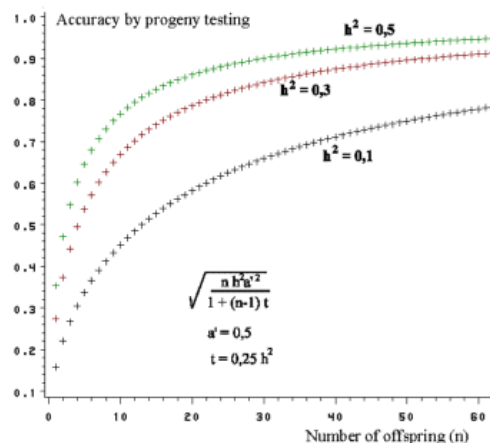
## Sikkerhed ved avlsværdibestemmelse

I figur 7.4 er vist kurver over sikkerhed ved afkomsundersøgelse på grundlag af n halvsøskendeafkom. Det fremgår af kurverne, som nævnt ovenfor, at sikkerheden er større ved højere heritabiliteter end ved lave, men flere stk. afkom kan kompensere for lav heritabilitet.

Der skal tilføjes et par generelle bemærkninger om sikkerheden på avlsværdibestemmelsen. Ved undersøgelse af formelen for sikkerhed kan udledes:

- 1) Ved høj heritabilitet er individets egen fænotypemåling en god informationskilde.
- 2) Ved lave heritabiliteter kan mange målinger kompensere for ringe sikkerhed ved den enkelte måling. Mange målinger kan kun skaffes ved store afkomsgrupper, hvor de enkelte dyr enten optræder som afkom eller som hel- eller halvsøskende.

Figur 7.4. Sikkerhed ved afkomsundersøgelse - afhængighed af antal afkom og heritabilitetens størrelse



Nedenstående er givet en oversigt over heritabilitets størrelser

Heritabilitet	Størrelse	Eksempler
Høj	Større end 45 %	Fedtaflejring, fedtprocent i mælk
Lav	Mindre end 10 %	Reproduktions egenskaber
Middel	15-40 %	Tilvækst

En applet til beregning af de mest almindelige tilfælde af avlsværdi findes [her](#), og eksempel på anvendelse ses nedenstående: det fremgår af eksemplet, at 20 styk halvsøskende afkom er en god informations kilde med størst kvadreret sikkerhed.

BV-estimation	Mean value	Heritability %	Common Milieu %	Repeatability %
Calculate	100	25	5	30
Do Nullify BV etc.	Number	Average	Breeding Value (BV)	Accuracy**2 (r**2)
On offspring, full sib	20	110	105.7803	0.2890
On offspring, half sib	20	110	111.4285	0.5714
On own performance	5	110	105.6818	0.5681
On half sibs	100	110	108.6956	0.2173
On both parents	2	110	102.5000	0.1250
a' og a	5 1	2	101.9230	0.0961

## 7.3 Direct updating of breeding values

In principles there exist 3 types of information of an animals breeding value, the parents, own performance and offspring. The information from half and full sibs as well as from grandparents are all included in the parent breeding value. This is both strength and a weakness of the direct updating method as the parents only can be included once. Therefore new information on half and full sibs cannot be utilized. Usually it is of little extra value, so in many cases it is an advantage not to bother about this information.



The information to estimate breeding value from the 3 sources has the following forms. The heritability is designated  $h^2$  and common environmental variance  $c^2$ , the estimated breeding value has the symbol  $\hat{A}$ . The formulas for combining information from the 3 possible sources can be seen below.

**Parents:**

$$\hat{A} = (\hat{A}_{Dam} + \hat{A}_{Sire})/2, \text{ where } I_1 = \hat{A} - \bar{A} \text{ and } r^2_{AI_1} = (r^2_{AI,Dam} + r^2_{AI,Sire})/4$$

**Own performance** ( $n$  observations with mean value  $\bar{P}_g$  and repeatability  $r = h^2 + c^2$ ):

$$\hat{A} = \bar{A} + \frac{nh^2}{1+(n-1)(h^2+c^2)} (\bar{P}_g - \bar{P}), \text{ where } I_2 = \hat{A} - \bar{A} \text{ and } r^2_{AI_2} = \frac{nh^2}{1+(n-1)(h^2+c^2)}$$

**Half or full sib offspring** ( $n$  number of offspring with mean value  $\bar{P}_g$ ):

$$\hat{A} = \bar{A} + \frac{.5nh^2}{1+(n-1)(ah^2+c^2)} (\bar{P}_g - \bar{P}), \text{ where } I_3 = \hat{A} - \bar{A} \text{ and } r^2_{AI_3} = \frac{.25nh^2}{1+(n-1)(ah^2+c^2)}$$

where  $a = .25$  and  $.5$  for half and full sib offspring, respectively.

The indices  $I_1$ ,  $I_2$  and  $I_3$  can be combined in a new index  $I_c$

$$I_c = b_x I_x + b_y I_y \text{ where } x=1,2,3 \text{ or } c \text{ and } y=1,2,3 \text{ or } c \text{ and}$$

$$b_x = \frac{1-r^2_{AI_y}}{1-r^2_{I_x I_y}}, \quad b_y = \frac{1-r^2_{AI_x}}{1-r^2_{I_x I_y}} \text{ and } r^2_{AI_c} = \frac{r^2_{AI_x} + r^2_{AI_y} - 2r^2_{I_x I_y}}{1-r^2_{I_x I_y}}$$

*There is only one condition, that is, the two indices must come from sources that only are related through the animal having its breeding value estimated. This also implies that*

$$r^2_{I_x I_y} = r^2_{AI_x} \cdot r^2_{AI_y}$$

An example on this condition: An index has been made on full sibs offspring and included in the combination index. A new index on more full sib to the first ones cannot be included without violating the rule, as they are related to the old index both through the father and the mother. In contrast half sib offspring can be added when new information comes in, as they are only related through the animal in question.

## 7.4 Avlsværdiskøn generel, herunder brug af genmarkører

Avlsværdi estimering er for de store husdyrbrugsorganisationer en sag, der kan give et stort økonomisk udbytte. Der bliver anvendt meget raffinerede metoder, se lektion 12.1. Udover hvad er vist her for estimering af avlsværdi, er det især vigtigt, at der kan ske en korrektion for væsentlige milieu faktorer, som f.eks. årstid og besætning. Det er endvidere vigtigt, at der samtidig kan tages hensyn til alle beslægtede individers information.

Avlsværdierne kan estimeres på grundlag af store ligningssystemer samtidig for alle dyr. Dette giver mulighed for en simultan estimering af og korrektion for milieueffekter.

Avlsværdiskøn for et dyr kan beregnes på grundlag af alle mulige kombinationer af information. Foreløbigt er der kun vist eksempler, hvor der er anvendt ensartede phenotypemålinger. Der skal her kun vises et par undtagelser fra denne form, hvor den første vedrører bestemmelse af avlsværdi på et afkom på grundlag af forældrenes avlsværdi, her gælder som vist i foregående afsnit at:

$$I_{\text{afkom}} = (I_{\text{far}} + I_{\text{mor}}) / 2 \quad \text{og}$$

$$r^2_{AI, \text{afkom}} = (r^2_{AI, \text{far}} + r^2_{AI, \text{mor}}) / 4$$

Nedenstående er vist ved hjælp af formler hvor meget en **genmarkør** bidrager i forhold til en phenotypemåling. Egenskaben har heritabiliteten  $h^2$  og genmarkøren alene repræsenterer en del af den samlede heritabilitet svarende til  $(h_1)^2$ .

Avlsværdien (I) estimeres således, hvor M står for marker effekt og P for phenotypeværdi:

$$I = \bar{P} + [(1-h^2)/(1-h_1^2)] \times [M - \bar{P}] + [(h^2-h_1^2)/(1-h_1^2)] \times [P - \bar{P}]$$

$$r^2_{AI} = [(h_1^2/h^2) + h^2 - 2h_1^2]/(1-h_1^2)$$

I nedenstående tabel er vist resultater af brug af formlen for sikkerhed uden og med genmarkør (stor effekt, 20 % af den genetiske variation, kolonnerne med +M).

	-M	+M	-M	+M	-M	+M	Transferrin locus
$h^2$	.05	.05	.25	.25	.50	.50	.33
$(h_1)^2$	0	.01	0	.05	0	.10	.01
$r^2_{AI}$	.05	.24	.25	.35	.50	.56	.34

Det fremgår af tabellen, at for egenskaber med lav heritabilitet kan opnås en væsentlig forbedring af sikkerheden ved brug af genmarkør. For egenskaber med høj heritabilitet er forbedringen ringe.

**Eksempel:** Indeks for en ko med en ydelse på 2300 kg mælk og Tt i transferrintype fra populationen bliver følgende, idet markørgenotypen (M=1882 kg mælk) og middelværdien ( $P_{\text{gns}}=1904$ ) er taget fra transferrin eksemplet i lektion 6.

Ovenstående formel anvendes og  $h^2$  og  $h_1^2$  tages fra tabel

$$I = P_{\text{gns}} + X(M - P_{\text{gns}}) + Y(P - P_{\text{gns}}), \text{ hvor}$$

$$X = (1-h^2)/(1-h_1^2) = (1 - 0,33)/(1 - 0,01) = 0,68$$

$$Y = (h^2-h_1^2)/(1-h_1^2) = (0,33 - 0,01)/(1 - 0,01) = 0,32 \text{ ved indsættelse får man}$$

$$I = 1904 + 0,68*(1882-1904) + 0,32*(2300-1904) = 2016 \text{ kg mælk}$$

Sikkerheden, som det ses fra tabellen, forbedres kun svagt ved at medtage transferrintype i indekset.

For estimering af en geneffekt, der påvirker en kvantitativ egenskab, henvises der til lektion 12.

### Standardisering af avlsværdi indeks.

De beregnede avlsværdier, udtrykkes normalt i absolutte enheder. F.eks. kunne man regne sig frem til at avlsværdien for en tyrs daglige tilvækst fra fødsel til den er 1 år gammel er 1100 gram/dag. Mange personer har dog vanskeligt ved umiddelbart at vurdere, hvor godt dette resultat er. Man mangler et sammenligningsgrundlag. Derfor centrerer avlsværdierne ofte ved at trække populationsgennemsnittet fra. Derved har man et relativt mål for avlsværdien i forhold til populationsgennemsnittet, altså hvor godt

det enkelte dyr er i forhold til alle de andre dyr i populationen. Er populationsgennemsnittet f.eks. 1000 gram tilvækst pr. dag vil avlsværdien for tilvækst i dette eksempel være 100 gram. Dette svarer til at individets afkom vil have en avlsværdi på ca. 50 gram/dag i gennemsnit.

Man kan endvidere standardisere avlsværdien ved at dividere med populationsspredningen. De standardiserede avlsværdier er tilnærmelsesvis normalfordelt med middelværdien nul og spredningen én. I Danmark bruges ofte avlsværdi indeks. Indeksene er standardiserede avlsværdiskøn, der er multipliceret med en ønsket spredning f.eks. 5 og adderet med en ønsket middelværdi som oftest er 100. Dyr med indeks over 100 er bedre end gennemsnittet og dyr med indeks lavere end 100 er dårligere end gennemsnittet.

## 8. lektion. Genetisk ændring ved selektion

**Principper - resume.** Når forældrene til næste generation udvælges vil deres gennemsnitlige avlsværdiindeks repræsentere det forventede populationsgennemsnit i næste generation. Populationsgennemsnittet kan altså ændres ved selektion for egenskaber selv om heritabiliteten er lav. Her defineres de nødvendige parametre til at forudsige effekten af selektion, under forudsætning af at egenskaben er normalfordelt. Det er selektionsintensitet, 'sikkerheden' og generationsintervallets længde, der er de bestemmende faktorer for effekten af selektionen. Tærskellegenskaber (feks. syg -ikke syg) defineres i dette afsnit, da det er de samme parametre der skal anvendes for en tærskellegenskab, som for en normalfordelt egenskab under selektion. Såfremt genetisk ændring af en egenskab resultere i ændring af andre egenskaber skyldes det, at de er genetisk korrelerede.

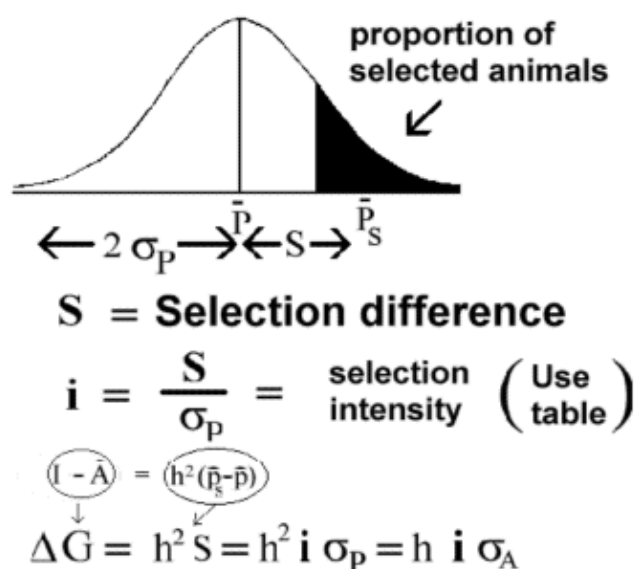
### 8.1 Selektions differens og -intensitet

I figur 8.1 er vist en normalfordeling over en egenskab. Der kan fastsættes en selektionsgrænse i henhold til den proportion der ønskes udvalgt til avl, se nedenstående figur.

S betegner forskel i middelværdi for populationen og de dyr der udvælges til avl. S kan, såfremt man har udvalgt en bestemt del til avl, bestemmes ved en aktuel beregning af middelværdi for disse dyr. Når proportionen af dyr, der skal bruges til avl, er kendt kan den standardiserede selektionsdifferens slås op i en tabel. Denne differens kaldes **selektionsintensiteten (i)**, og kan, som vist i figuren, beregnes som forholdet mellem S og  $\sigma_p$  (phenotypisk spredning).

I ovenstående figur er endvidere vist forbindelsen mellem bestemmelse af avlsværdi og den simple formel for selektions resultat  $R = h^2 * S$  fra lektion 6, til den generelle formel for delta G, der vises på næste side.

Figur 8.1. Viser en grafisk fortolkning af selektionsdifferens (S) og den standardiserede selektionsdifferens (i), samt selektions respons (delta G) ved individuel selektion.



Nedenstående er vist en tabel over 'i' som afhængig af proportion af dyr udvalgt til avl.

Proportion af dyr til avl	Intensitet i	Proportion af dyr til avl	Intensitet i	Proportion af dyr til avl	Intensitet i
1,00	0	0,09	1,80	0,008	2,74
0,90	0,20	0,08	1,85	0,006	2,83
0,80	0,35	0,07	1,91	0,004	2,96
0,70	0,50	0,06	1,98	0,002	3,17
0,60	0,64	0,05	2,06	0,001	3,38
0,50	0,80	0,04	2,15	0,0008	3,43
0,40	0,97	0,03	2,27	0,0006	3,51
0,30	1,14	0,02	2,42	0,0004	3,61
0,20	1,40	0,01	2,67	0,0002	3,79
0,10	1,76				

Eksempel på tabelopslag: Skal der anvendes 30% af dyrene til avl bliver  $i = 1,14$ .

## 8.2 Selektions respons

I nedenstående figur er vist den generelle formel for forventet ændring ved selektion. Ændringen er proportional med selektionsintensiteten, sikkerheden ved avlsværdiestimeringen og den additive spredning. Ændringen per tidsenhed er omvendt proportional med generationsintervallets længde. **Generationsintervallets længde** er defineret som forældrenes gennemsnitlige alder, når afkommet fødes. Eksempel: I den humane population siger man, at generationsintervallet er 30 år, dvs. at et gennemsnits forældrepar er 30 år, når deres barn bliver født.

**Generel formel for selektionsrespons 'fremgang', ændring benævnes som delta G**

$$\Delta G_{\text{year}} = \frac{i \cdot r_{AI} \cdot \sigma_A}{L}$$

$i$  = Selection intensity  
 $r_{AI}$  = Accuracy  
 $\sigma_A$  = Genetic standard deviation  
 $L$  = Generation interval

I langt de fleste tilfælde er der forskellige reproduktionsmæssige forhold for de to køn, så alle parametre i ovenstående formel er forskellige for de to køn. Derfor er det nødvendigt at opdele bidraget til den nye generation i to, hvorfra den ene kommer fra mødrene, og den anden kommer fra fædrene. Hvert af de to køn bidrager med halvdelen af arveanlæggene til næste generation.

$$\Delta G_{\text{year}} = \frac{i_{\text{♀}} r_{AI_{\text{♀}}} \sigma_{A_{\text{♀}}} + i_{\text{♂}} r_{AI_{\text{♂}}} \sigma_{A_{\text{♂}}}}{L_{\text{♀}} + L_{\text{♂}}}$$

En applet til beregning af selektions respons kan anvendes [klik her](#)

Formlerne for delta G har stor værdi til at forudsige, hvad man kan forvente sig fra et givet avls program, men deres vigtigste funktion er anvendelse til modelstudier, hvor man kan designe et optimum med hensyn til balance mellem generationsinterval, intensitet og sikkerhed. Ved korte generationsintervaller bliver der født færre individer at selekttere iblandt. Dette påvirker både intensiteten og sikkerheden i negativ retning.

## 8.3 Selektion på tærskelgenskaber

Fra lektion 1 kan repeteres, at en tærskelgenskab nedarves som en kvantitativ egenskab. Der er blot det særlige, at egenskaben kommer til udtryk som en enten/eller egenskab, f.eks. sygdommen mastitis hos malkekvæg, eller hjertefejl hos en nyfødt hundehvalp.

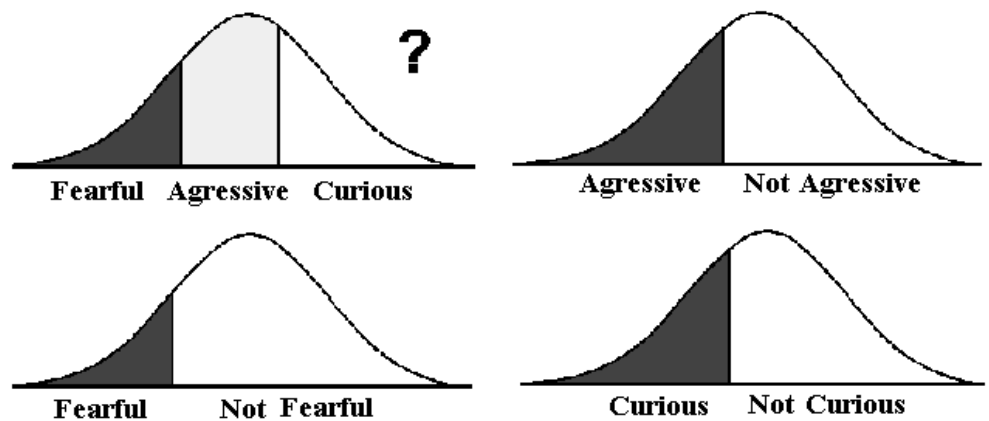
Antal mastitisudbrud hos en ko kan derimod betragtes som en semikvantitativ egenskab, især når det gælder et helt livsforløb med mange laktationer. For antal tilfælde af mastitis vil der ikke være tvivl om, at der er en rimelig lineær sammenhæng mellem antal tilfælde og dyrets resistens mod sygdommen.

Der kan i andre tilfælde være betydelig mere tvivl om, at man har at gøre med en lineær skala. Der kan her henvises til den såkaldte 'pind og fjertest' hos mink for at teste dyrenes reaktionsmønstre. Man har klasserne for mulige udfald aggressiv, nysgerrig og frygtsom, der måles i samme test. Men vil det overhovedet være relevant at sætte de tre klasser på en lineær skala og i så fald hvordan?

**For at få en mening i en sådan test må man arbejde med tre uafhængige tærskelgenskaber der bliver 1) aggressiv eller ikke aggressiv 2) frygtsom eller ikke frygtsom og 3) nysgerrig eller ikke nysgerrig, se figur 8.2.**

Figur 8.2.

De tre karakteristika aggressiv, frygtsom eller nysgerrig kan ikke fortolkes som lineære med fælles skala, men må fortolkes hver for sig med hver sin skala.



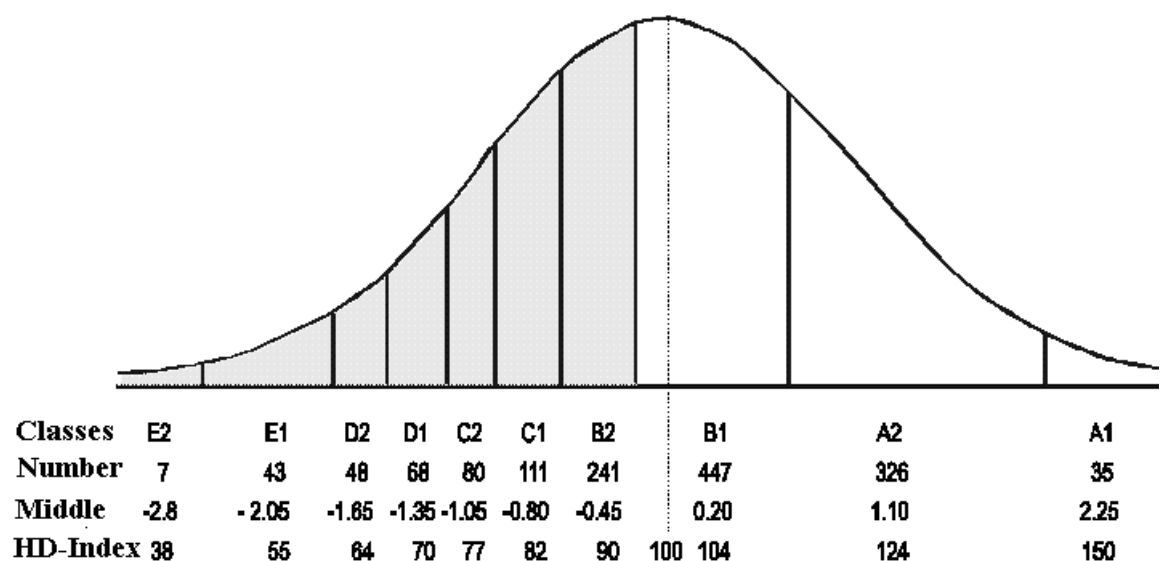
**Eksempel: Hofteledysplasi (HD) hos Schæferhunde** gengivet fra Andresen et al. HD indeks: Bedømmelsen bør bruges efter hensigten. Hunden dec.1994.

I figur 8.3 er vist et eksempel der handler om hofteledysplasi (HD) hos Schæferhunde. Her er vist data fra en population med i alt 1406 hunde, der er blevet røntgenfotograferet. Hofterne hos de enkelte hunde vurderes på en skala der går fra E2, E1 til A2 A1, med i alt ti klasser som vist i nedenstående graf. E2 hunde har HD i meget svær grad, og A1 hunde har perfekte hofter. Hunde fra B2 og nedefter har HD med stigende sværhedsgrad.

Som det ses af figuren er skalaen ikke lineær, målt på en normalfordelingskurve. Ved beregning af HD indeks bruges klassemiddel i stedet for en lineær ti delt skala. Klassemiddel er fastsat ud fra en normalfordeling med middelværdi 0 og en standardafvigelse på 1.

Figur 8.3.

Delvis lineær skala af graduering af HD. Antallet i hver klasse er tilpasset normalfordeling -en.



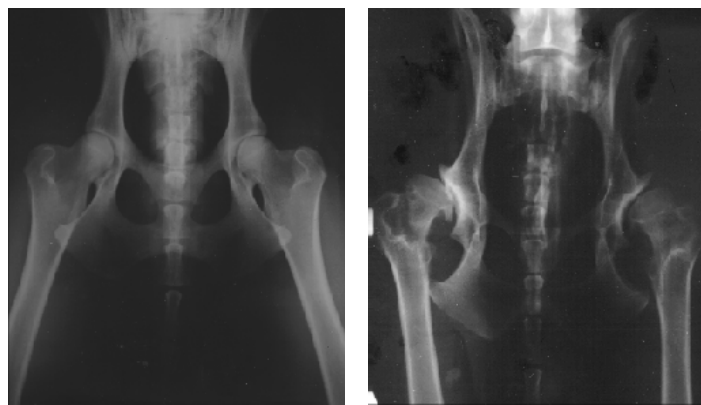
Estimering af avlsværdi for en hanhund på grundlag af 15 styk afkom er vist nedenstående. Afkommet var fordelt med 4 A2, 9 B1, 1 B2 og 1 D1. Avlsværdien ganges med 100 og der adderes 100 til avlsværdien, så dyr der har et indeks på over 100 er bedre end gennemsnittet. Der henvises i øvrigt til formler i lektion 7

$$\begin{aligned} &\text{BV-estimation for HD} \\ &\text{based on 15 progenies } h^2 = 0,22 \\ &\bar{p}_g = \frac{4 \cdot 1,10 + 9 \cdot 0,20 + 1 \cdot (-0,45) + 1 \cdot (-1,35)}{15} = 0,2933 \\ &I = 100 + \frac{15 \cdot h^2 \cdot 0,50 \cdot 100}{1 + (14 \cdot 0,25 \cdot h^2)} (0,2933 - 0) = 127 \end{aligned}$$

Det beregnede indeks er betydeligt over gennemsnittet, hvilket også fremgår af at hannen kun har to styk afkom med B2 og nedefter.

Det beregnede avlsværdiindeks kan standardiseres således, at det f.eks. varierer mellem 50 og 150. Nærværende indeks på 127, er vilkårligt 'standardiseret' med faktoren 100.

I figur 8.4 er vist røntgenbillede af de bedste hofter A1 og de værste E2. Billederne er taget på Røntgenklinikken her ved KVL.



Fra april år 2000 er DKK gået over til en fem trins skala ved HD bedømmelsen, hvilket svarer til den anerkendte internationale HD skala, så nu findes der kun A, B, C, D og E klasserne. I nærværende eksempel er de nye klasse værdier 1,21, -0,02, -0,90, -1,47 og -2,16, hvorpå der kan regnes HD-indeks.

**Sammenligning af familievis forekomst af tærskelgenskaber og Mendelske egenskaber.** I lektion 5 er der redegjort for nedarvningsforholdene for Mendelske egenskaber. Alle disse former optræder familievis, og det samme er tilfældet for tærskelsygdomme.

For sygdomme med lav populationsfrekvens vil man ikke kunne skelne mellem Mendelske nedarvede sygdomme og en tærskelsygdom. I begge tilfælde vil frekvensen af sygdommen være meget højere hos nære slægtninge til en syg end frekvensen i populationen.

Differentieringen mellem de to former for nedarvning kan kun ske på grundlag af testparringer, hvor man i tilfælde af Mendelsk nedarvede sygdomme kan forudsige det nøjagtige udspaltningsforhold, hvilket ikke er tilfældet for tærskelsygdomme.

### Heritabilitets estimering for

**tærskelegenskaber.** I lektion 6 er der redegjort for heritabilitetsestimering for normalt fordelte egenskaber. Heritabilitet kan estimeres for en tærskelsygdom når man kender populationsfrekvensen og frekvensen hos afkom efter syge dyr eller slægtninge til syge dyr.

I eksempel, figur 8.5, er vist ideen i beregningen i grafisk form.

Frekvensen i populationen er 5 % og frekvensen hos afkom, hvor begge forældre er syge, er 20 %. Situationen kan opfattes som et selektionseksperiment, hvor der kun avles videre med syge dyr. Vi bruger nu den almindelige formel for beregning af heritabilitet  $R = h^2 S$  på data fra et selektionsforsøg, hvor vi i arbejder direkte på den standardiserede normalfordeling med  $S = i$ . Responset  $R$  findes som differensen mellem  $X_1$  og  $X_2$ , der kan slås op i en tabel over normalfordelingen.

Selektionsintensiteten ( $i$ ) findes ligeledes ved tabelopslag. Heritabiliteten bestemmes til 0,39.

Kendes frekvensen af syge dyr hos f.eks. første grads slægtninge, far, mor eller helsøskende gennemføres beregningerne som i viste eksempel, men så er det  $h^2/2$  der estimeres ved forholdet  $R/i$ , anvendes data fra anden grads slægtninge som f.eks. halvsøskende estimeres  $h^2/4$ .

En opgørelse af nærværende type kan også betragtes som en epidemiologisk undersøgelse hvor risikofaktoren er at være beslægtet med et sygt individ. Den relative risiko for at blive syg er  $20\%/5\% = 4$  gange så stor hos afkom, hvor begge forældre er syge, som hos et tilfældigt individ i populationen.

## 8.4 Genetisk korrelation, ændring i sekundære egenskaber

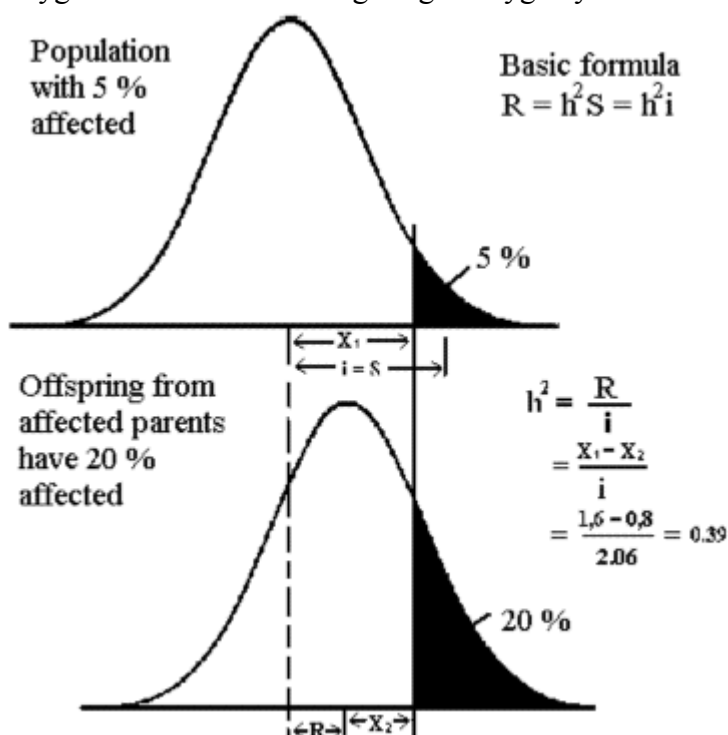
Effekten af gener i et locus kan påvirke flere egenskaber. Dette medfører, at når der ved selektion sker ændring af en egenskab, vil der, såfremt der er flersidig virkning af de underliggende gener, ske ændring i andre sekundære egenskaber.

Der vil ofte forekomme overraskende resultater. Derfor er det vigtigt, at et selektionsprogram bliver overvåget nøje for at undgå uheldige sekundære ændringer. Er der sammenhæng mellem ændringer i to egenskaber, siger man at de er genetisk korrelerede. Genetisk korrelation kan være positiv eller negativ med talstørrelser fra -1 til +1. Genetisk korrelation har symbolet  $r_{A1,A2}$ , hvor  $A1$  og  $A2$  er avlsværdier af de to egenskaber 1 og 2.

**Et eksempel fra kødkvægavl.** Der selekteres for store kalve ved fødsel - såfremt køernes udvoksede vægt ikke ændres samtidig, vil det uvægerligt resultere i kælvningsbesvær, idet forholdet mellem kalv og koen, der skal føde, ændres i ugunstig retning.

Figur 8.5.

Beregning af heritabilitet på grundlag af sygdomsfrekvens hos slægtninge til syge dyr.





I figur 8.6 er vist en todimensional fordeling med negativ genetisk korrelation på 0,50 mellem egenskaberne X og Y. Selektionsgrænse (den skrå linie) er lagt, så der er lagt lige meget vægt på de to egenskaber. Som det ses, er det svært at forbedre begge egenskaber ret meget når der er negativ genetisk korrelation. Omvendt går det meget lettere, såfremt egenskaberne har positiv genetisk korrelation i forhold til den ønskede selektionsretning.

Der tales om tre forskellige udvalgskriterier

- Tandem selektion
- Uafhængig selektion
- Indeks selektion

Tandem selektion foregår med en selektion af egenskab ad gangen

Uafhængig selektion, her sættes selektionsgrænserne uafhængigt for hver egenskab

Indeks selektion, her vægtes egenskaberne i forhold til deres økonomiske betydning

Det er svært at bestemme den genetiske korrelation, idet den kan variere meget fra population til population, og den varierer meget mere over tid end heritabiliteten. Der skal dog gives en formel til beregning af realiseret genetisk korrelation. Når der selekteres for egenskaben x og der samtidig sker ændring i egenskaben y, kan den genetiske korrelation bestemmes som:

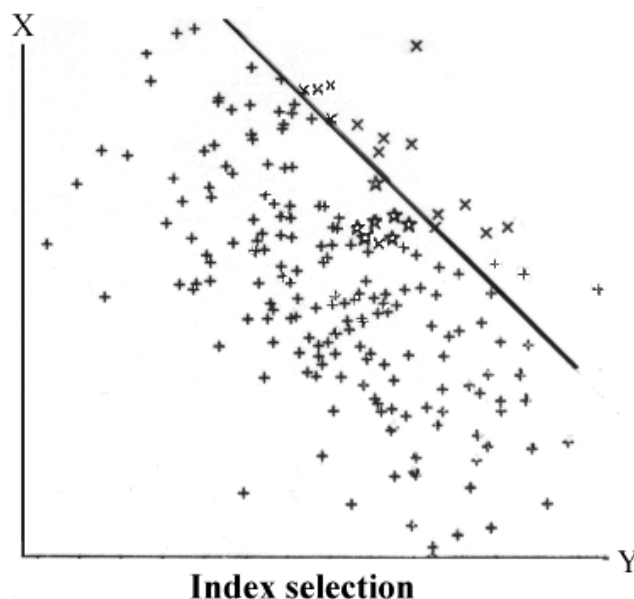
$$r_{Ax,Ay} = (\Delta G_y / \sigma_{A_y}) / (\Delta G_x / \sigma_{A_x})$$

Den genetiske korrelation bestemmes altså som forholdet mellem de standardiserede selektions resultater, når der kun selekteres for egenskaben x, og egenskaben y følger passivt med.

Der er en tendens til at der ved selektion gennem mange generationer vil opstå en uheldig genetisk korrelation mellem den egenskab, man selekterer på og 'fitness'. Dette giver sig udslag i, at der hele tiden skal være et selektionstryk på egenskaben for at holde den på det niveau, hvortil man er nået. Opgives selektionen, vil populationen gå tilbage mod udgangspunktet hvor der er optimal fitness.

Figur 8.6.

Viser todimensional fordeling med en negativ korrelation på -0,5. Den skrå linie viser selektionsgrænse ved udvalgte efter indeks selektion

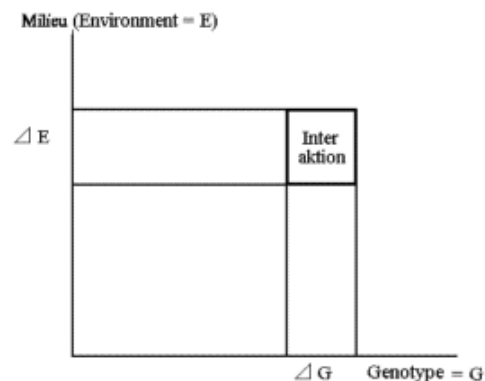


For at undgå denne negative effekt, kan man forestille sig at der kan gennemføres milieuændringer, så populationen er i balance på et andet niveau end udgangsniveauet, se figur 8.7.

Ved store ændringer både i milieu-forhold eller genetisk baggrund, bliver interaktionen mellem genetik og milieu en nødvendig faktor at forholde sig til. Interaktionen afspejler den negative korrelation til fitness.

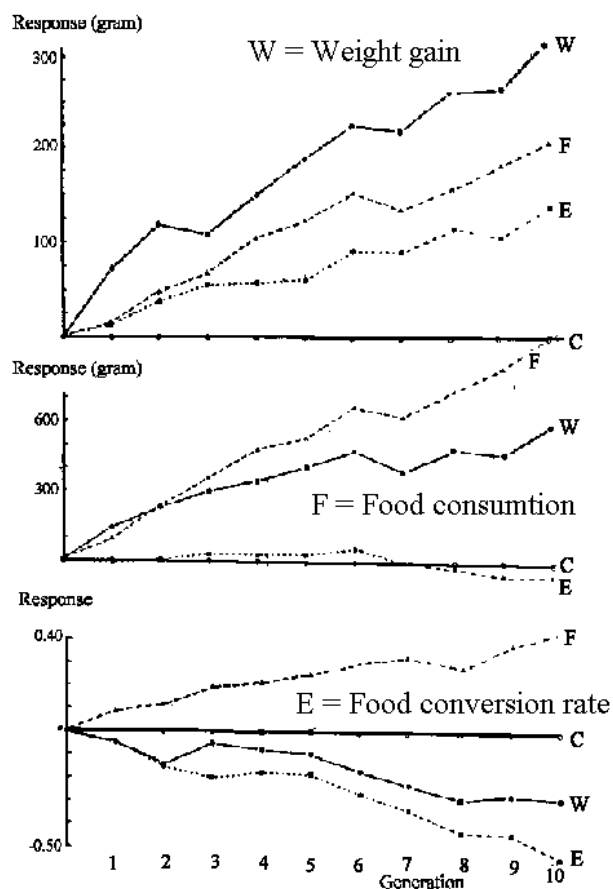
**Selektionsforsøg til belysning af genetisk korrelation.** I figur 8.8 er vist tre parallelle selektionsforsøg med slagtekyllinger gennemført af Australieren Pym, der har offentliggjort resultaterne i 1982. Forsøget gik over 10 generationer, og måleperioden var fra 5 til 9 ugers alderen. der er selekteret for henholdsvis **Weight gain (W)**, **Food consumption (F)** og **Food conversion rate (E)** i de tre forsøg, og kurverne for de tre egenskaber har betegnelserne W, F og E. Samtidig med at man har målt det direkte selektionsrespons, har man også målt, hvordan det er gået med de to andre egenskaber. At de ikke-selekterede egenskaber også ændrer sig er udtryk for genetisk korrelation. Det kan endvidere ses, at selektionen resulterer i vidt forskellige kyllingetyper afhængigt af, hvilken egenskab der selekteres for.

Figur 8.7 viser at der ved store genetiske ændringer af en egenskab, er det ofte også nødvendigt at ændre miljøforholdene for at opnå maksimal effekt (læses harmoniske dyr) ved udnyttelse af interaktionen.



Figur 8.8.

Selektionsforsøg med slagtekyllinger til belysning af genetisk korrelation gennemført af Australieren Pym. Forsøget gik over 10 generationer, og måleperioden var fra 5 til 9 ugers alderen. der er selekteret for henholdsvis Weight gain (W, øverste graf), Food consumption (F, mellemste graf) og Food conversion rate (E, nederste graf). De korrelerede resultater er vist i de andre grafer, så F i øverste graf refererer til korreleret respons for W ved selektion for F, o.s.v..



Dyr der selekteres for tilvækst (øverste graf W) får også et større fødeindtag (mellemste graf W) og en bedre effektivitet (nederste graf W) lavere foderforbrug per kg tilvækst. Dyr der selekteres for foderforbrug (mellemste graf F) får også en større tilvækst (øverste graf F) og en

dårligere effektivitet (nederste graf F) højere foderforbrug per kg tilvækst.

Dyr der selekteres for effektivitet (nederste graf E) får også en større tilvækst (øverste graf E) og et uændret foder indtag (mellemste graf E).

**Video klip af stærkt selekterede kyllinger for dgl. tilvækst med korrelerede benproblemer,** (kræver installation af Real Audio)

Video klippene stammer fra en udsendelse fra DR 'Journalen' og er optaget på Danmarks Jordbrugsforskning, Foulum, hvor prof. Poul Sørensen har stået for den faglige information.

[Video klip](#) af kyllinger, der er selekteret for stor dgl. tilvækst, og en tilsvarende æglægger. Ved 5 uger vejer den hvide slagtekylling ca. 2 kg, der er ca. 4 gange vægten af den brune æglægger kylling.

[Video klip](#) af kyllinger der er selekteret for stor dgl. tilvækst, der som korreleret effekt får benproblemer. Den først viste kylling har så svære benproblemer, at den ikke kan klare at få føde og vand, den bør aflives. Kylling nummer to går dårlig, og den har gang som en sømand der ved at skræve får balance i kroppen.

### **Auto selektion for egenskaben kuldstørrelse - balance med fitness.**

Der er i hver generation en auto selektion for højere kuldstørrelse, da der bliver født flest grise i de store kuld. Det kan vises, at der er en selektions- differens på en gris for højere kuldstørrelse i hver generation, se figur 8.9. Egenskaben kuldstørrelse er normal fordelt når man ser på egenskaben fra søernes side, men egenskaben født i kuldstørrelse er højreskæv, da der som før nævnt bliver født flest grise i de store kuld. Denne selektion må nødvendigvis balanceres af at de grise der er født i store kuld har lavere fitness end dem der er født i små kuld.

Den maternelle påvirkning for en grises videre skæbne er positiv for grise født i små kuld og negativ for grise født i store kuld. Ved udtagning af sopolte bør man derfor undgå individer født i store kuld. Den negative maternelle effekt gør sig især gældende i dyrearter, hvor kønsmodenhed indtræder før dyrene er udvoksede.

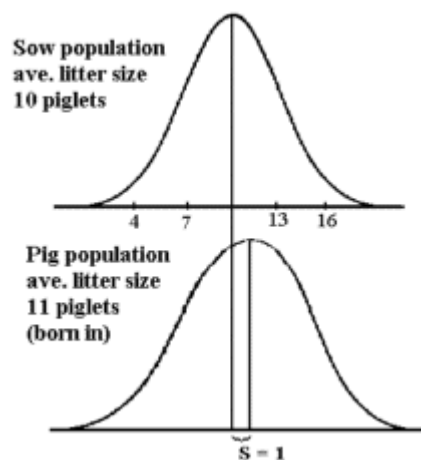
### **Tilbageslag efter ophørt selektion for egenskaber hvori fitness indgår.**

Såfremt man ved selektion har ændret en egenskab meget vil den ofte gå tilbage mod udgangspunktet når selektionen ophører. F.eks. tamsvin har en kuldstørrelse omkring 10, hvorimod deres stamfædre, vildsvinet, kun har en kuldstørrelse på det halve. Man kan derfor forvente, at såfremt man lader tamsvinet gå tilbage til naturtilstanden vil kuldstørrelsen efterhånden tilpasse sig til de forhåndenværende ressourcer. De samme synspunkter vil også være gældende for højtydende malkekøer såvel som for æglæggere eller slagtefjerkræ.

De højt specialiserede husdyrracer vil kun kunne opretholde den store produktion, i det omfang der bliver sørget for dem hvad angår indhusning og fodertildeling.

Figur 8.9.

Viser kuldstørrelse som egenskab for søerne og som egenskab hos de fødte grise, der er som vist 1 gris til forskel mellem de to middelværdier, der svare til en selektionsdifferens på 1 i hver generation.



## 9. lektion. Indavl og krydsning

**Principper - resume.** Forventningen til præstationen er mindre når man taler om indavlede dyr. Ved indavlsdepression forstås et fald i produktion eller livskraft, der er proportional med indavlsgraden. Krydses to racer eller linier ophæves al akkumuleret indavl. Den største krydsningsfrodighed (heterosis) opnås ved en tre vejs krydsning. Minimum indavl kan sikres, når alle forældre får lige meget afkom. Fuldstændig indavl kan hos laboratoriedyr opnås efter 20 generationers helsøskende parring. De fleste forsøgsdyr indenfor mus og rotter er 100% indavlede, genetisk set er de da helt homozygote og identiske.

### 9.1 Effekt af indavl på individuelt og populationsniveau

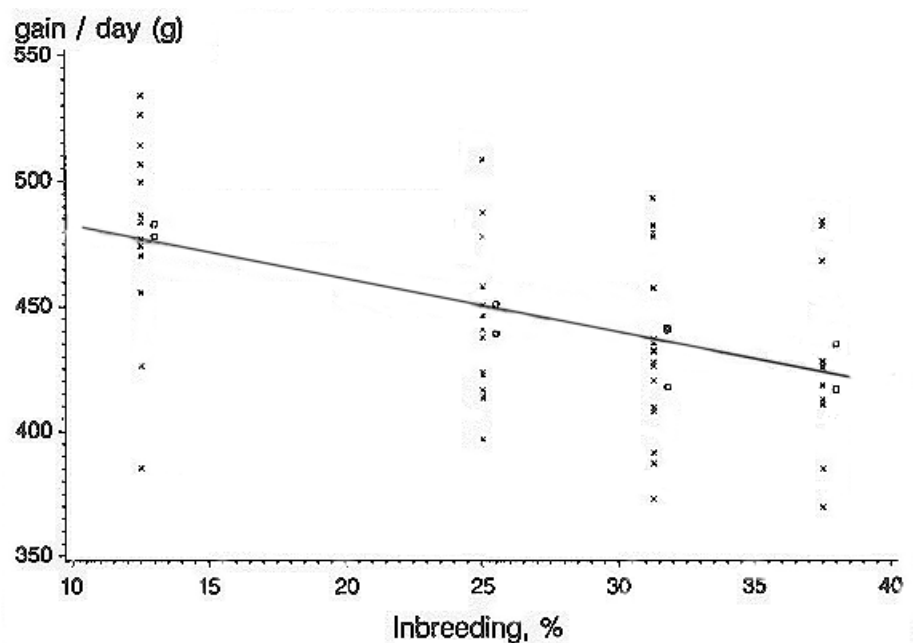
I afsnittet om individuel indavl blev vist, at indavl forøger chancen for homozygoti for et enkelt lokus. Det samme gælder for homozygoti generelt. Ved indavl øges homozygotien, mens antallet af heterozygoter falder. Ved 100 procents indavl er der ingen heterozygoti tilbage.

Hvad der gælder for et enkelt individ, gælder også for populationer. Går vi tilbage til albumin eksemplet fra hunde, som vist i lektion 2.4 findes, at der mangler 16 procentenheder af heterozygoterne; opdeling i subpopulationer (racer) hos hunde giver anledning til indavl indenfor de enkelte racer, der kan beregnes til 33%.

Det er kendt, at der sker et vist fald i livskraft og produktion som følge af indavl og det kan vises, at der er en lineær sammenhæng mellem produktionsegenskaber og indavlsgraden. Derfor er det nødvendigt at sikre en så lav indavl hos produktionsdyr som vel muligt. Dette gøres ved at sammenligne stamtavler før parring, eller ved mere robuste systemer. Som f.eks. at man holder dyrene opdelt i flokke hvor, hunnerne forbliver i flokken, mens de nye hanner flyttes til en anden flok. Et sådant system kan sikre gennemsnitlig lav indavl, se skitse i afsnit 9.3 for helsøskendeparring under minimum indavl.

Faldet i produktionsegenskaberne kaldes **indavlsdepression** og er af størrelsesorden 0,4 enheder for en enheds stigning i indavlsgrad. For reproduktionsegenskaberne derimod er faldet 1 enhed for en enheds indavlsstigning. Det sidste bevirker, at det er meget svært at producere 100 procents indavlede

Figur 9.1.  
Fald i dgl. tilvækst i relation til  
indavl hos grise



husdyr.

I figur 9.1 er vist det lineære fald i dgl. slagtilvækst hos svin. Liniens hældning er 2.1 grams fald for en enheds stigning i indavlsgraden (data fra Christensen et al. Anim Prod. 58:298-300, 1994).

Det lineære fald i produktionsevne kan henføres til et lineært fald i heterozygotigraden, der er proportional med stigningen i indavlsgrad. Der sker tilsvarende en øgning i homozygotigraden, der er lige stor for begge de homozygote typer. For det enkelte locus er faldet proportional med  $2F_{pq}$ , og de tilsvarende stigninger er  $F_{pq}$ , se tabel i afsnit 4.4. Indavlsdepressionens størrelse er tillige afhængigt af dominansafvigelseernes størrelse, der er konstante for en given egenskab. Indavlsdepressionen er generelt størst for egenskaber med lav heritabilitet.

## 9.2 Effekt af krydsning

Effekt af krydsning er den omvendte set i forhold til indavl. Krydsningsdyr er mere heterozygotiske end individer i en udavlet population. Men når det drejer sig om at forudsige effekten af krydsning, findes der ikke umiddelbart metoder til at bestemme denne, som det var tilfældet med indavl, hvor der er en lineær negativ sammenhæng mellem fitness samt produktionsegenskaber og indavlsgraden.

Hvordan kan der så etableres fornuftige krydsningssystemer? Man må desværre sige, at den eneste metode er 'prøv og fejl' metoden. Store dele af den praktiske fjerkræ-, mink- og svineproduktion foregår på grundlag af krydsninger, så 'prøv og fejl' princippet er måske ikke så dårligt endda. Er der først fundet en kombination, der udviser krydsningsfrodighed eller heterosis, kan denne kombination gentages i det uendelige, da en given krydsningsfrodighed tilsyneladende er uafhængig af, at man tillige forbedrer renavls dyrene. **Renavl** er ikke defineret tidligere, men ordet hentyder til, at der hverken sker indavl eller krydsning, så avl i en større population af husdyr betegnes som renavl.

**Krydsningsfrodighed** er som ordet siger en speciel frodighed, der opstår som følge af krydsning. Den arter sig ved, at man får mere robuste dyr med større produktionsevne end renracedyrene. **Heterosis** er udtryk for det samme som krydsningsfrodighed. Ordet stammer fra engelsk og antyder, at effekten skyldes forøget heterozygoti.

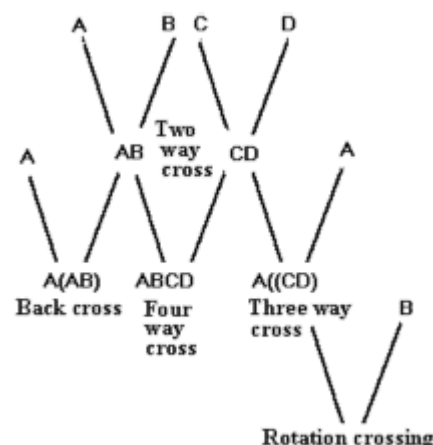
**Krydsningssystemer.** I figur 9.2 er der vist fire racer eller linier A, B, C og D. Krydsning kan gennemføres som tovejs, trevejs eller firvejskrydsning, tilbagekrydsning, eller rotationskrydsning.

- Tovejskrydsninger er en krydsning mellem to racer AB.
- Tilbagekrydsning - krydsningsdyrene AB parres med enten race A eller B.
- Trevejskrydsninger - krydsningsdyrene CD parres med en tredje race A.
- Firevejskrydsninger - krydsningsdyrene AB parres med krydsningsdyrene CD.
- Rotationsskrydsning kan gennemføres med 3, 4 eller 5 racer, i nærværende tilfælde 4 som vist, den næste racer der skal anvende er race C og derefter D, hundyrene er krydsninger hvorimod handyrene er renracedyr.

Tovejskrydsning giver kun heterosis på afkommet, man skal have tilbage- trevejs eller firvejskrydsning for at få krydsningsfrodighed på moderegenskaber.

Krydsningssystemer sikrer automatisk en så lav indavl hos produktionsdyr som vel muligt, så man har den fordel ved krydsning, at man ikke skal opretholde systemer til minimum indavl.

Figur 9.2. Krydsningssystemer



De egenskaber, der udviser størst krydsningsfrodighed, er egenskaber med lav heritabilitet, hvilket medfører at krydsningsfrodighed især opnås for reproduktionsegenskaber.

i figur 9.3 er vist et eksempel på krydsningsfrodighed fra mus målt som det antal unger en hunmus kan få på livstidsbasis. Der er her anvendt et af de mest populære krydsningssystemer: to- og tre- vejs-krydsning, og tilbagekrydsninger (data fra Newman et al. J.Anim. Sci. 61 358-365, 1985).

Som det ses af figur 9.3, er der en meget stor krydsningsfrodighed i dette eksempel, idet mus fra de rene linier kun får næsten halvt så mange unger som krydsningsmus.

Effekterne kan opdeles i en effekt på fosteret og en effekt på moderegenskaber. Effekten, om fosteret er en krydsning eller ej, aflæses af forskellen mellem de to nederste kurver, hvor den nederste repræsenterer et renavlsfoster i en renavlsmor. Den næstnederste kurve repræsenterer et krydsningsfoster i en renavlsmor. Effekten af, om hunmusen er en krydsning eller ej, aflæses af forskellen mellem de nederste to kurver og de to øverste. Det ses, at den største del af krydsningsfrodigheden ligger på den materielle del. Her drejer det sig om evnen til at ovulere mange æg og evnen til at bringe dem frem til fødsel.

Så store krydsningsfrodigheder som er vist i ovenstående eksempel er sjældne, men set i forbindelse med husdyrproduktion, er det ikke usædvanligt at se effekter på op til 10 procent.

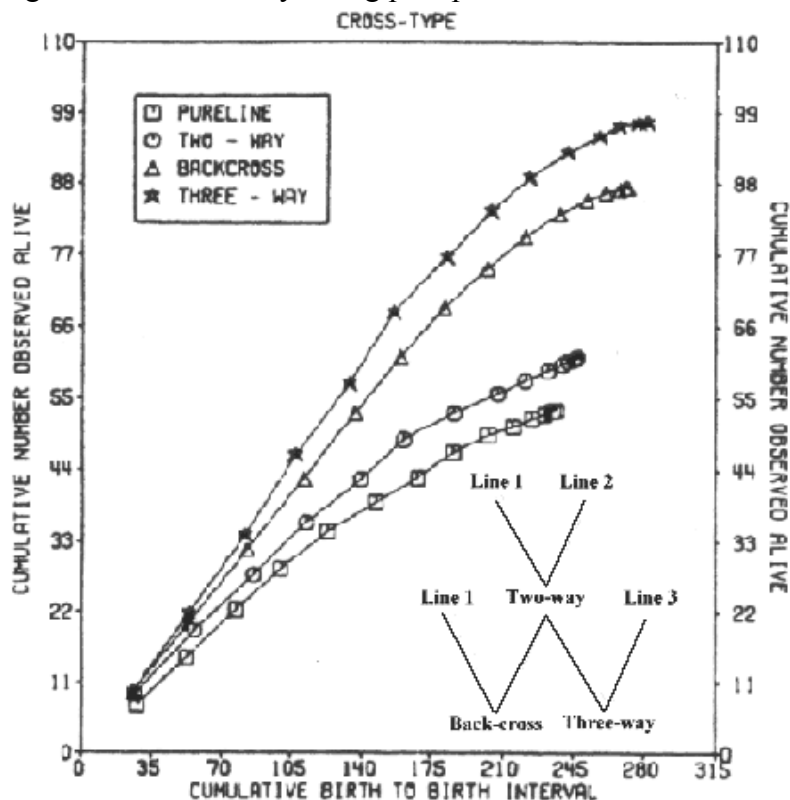
Krydsningsfrodighed beregnes som (krydsningernes gennemsnitlige værdi minus gennemsnit af de rene racers gennemsnit) i forhold til de rene racers gennemsnit.

Eksempel: Landrace Yorkshire krydsningssøer giver en ekstra gris per kuld i forhold til renrace søerne, der har en gennemsnitlig kuldstørrelse på ca. 10.

Krydsningsfrodighed =  $(11 - 10)/10 = 0,10$  eller 10% for kuldstørrelse hos svin af nævnte kombination.

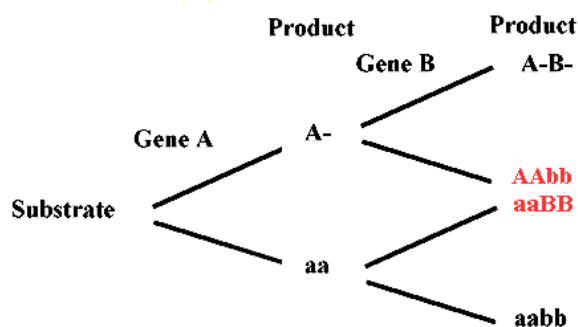
For at et produktionskrydsningsprogram skal kunne gennemføres, er det nødvendigt at der bagved foreligger avl med de rene racer eller linier. Krydsning kræver, at der er et overskud af avlsdyr. Dette er f.eks. ikke tilfældet inden for de danske malkekvægracer. Her skal man stort set bruge alle de fødte hundyr til avl, idet hver ko af RDM og SDM i gennemsnit kun føder 1,1 til 1,2 kviekalve, hvilket lige er tilstrækkeligt til at opretholde bestanden. Rotationskrydsning vil dog kunne praktiseres udenfor den egentlige renavlskerne, men her er krydsningsfrodigheden betydelig lavere end ved trevejskrydsning.

Figur 9.3. Effekt af krydsning på reproduktionsraten hos mus



**Negative rekombinationseffekter i F<sub>2</sub>:** I de viste krydsningssystemer var der mindst en af forældrene, der var af ren linie. Hvis man producerer en F<sub>2</sub>, er det ikke tilfældet. Produktion på grundlag af F<sub>2</sub>-dyr eller krydsning mellem forskellige krydsningsdyr er normalt en dårlig ide set i forhold til tilbagekrydsning eller tre-vejs krydsning. Hos de to sidstnævnte opnås de største heterosis-effekter. Hos F<sub>2</sub> vil der endda kunne opstå såkaldt **negative rekombinationseffekter**, der skal forstås som at der kan opstå kombinationer af gener, som ikke fandtes i en af de oprindelige linier (racer). Dannes eksempelvis en F<sub>1</sub> på grundlag af krydsningen aabb x AABB, vil der i F<sub>2</sub> opstå dyr af typen aaBB eller AAbb, som ikke fandtes i nogen af udgangslinierne, disse typer kan være letale, se figur 9.4 for biokemiske veje. Herudover vil F<sub>2</sub> dyrene være meget mere heterogene, end alle de andre nævnte krydsningsdyr eller renracedyr.

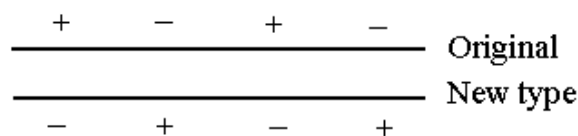
Figur 9.4. To genpar og biokemi, nye kombinationer er ikke altid heldige



**Indkrydsning:** Vil man forbedre en race ved indkrydsning, vil man normalt anvende tæt beslægtede racer med de ønskede egenskaber. Man ønsker normalt også at det bedste af den oprindelige race bevares. Skal dette ske må der ikke selekteres for stærkt i de første generationer af indkrydsningen, da det ved indkrydsning er de rekombinante typer, der er af interesse, og det tager tid før de forekommer.

I figur 9.5 er vist homologe kromosomstykker med fire genpar, der påvirker en kvantitativ egenskab. Gener kan være blandet på en måde, så det ved tæt kobling tager lang tid (mange generationer) før den heldige kombination opstår, hvor alle plusserne er på samme kromosomstykke. Se lektion 2.5 om koblings uligevægt.

Figur 9.5. Kromosomer fra oprindelig og indkrydset individ før rekombination.



### 9.3 Minimum indavl systemer

I mindre populationer vil man gerne holde den generelle indavlsstigning på et så lavt niveau som muligt. En af måderne, man kan reducere indavlen på, er at sørge for, at alle dyr får lige meget afkom der fortsætter som avlsindivider. I princippet skal hvert individ være far eller mor til et hanligt og et hunligt afkom. Er dette tilfældet, vil den effektive populationsstørrelse være 2 gange den faktiske. Dette skyldes, at man ved tilfældig sammenparring i en H-W population i princippet vil have en fordeling af afkom pr individ, der svarer til en venstreskæv binominalfordeling (en Poissonfordeling) med middelværdi to, og derved vil fordeling af afkom pr individ være 0, 1, 2, 3, 4 som de hyppigste. Dvs. der er en del individer, der slet ikke får afkom.

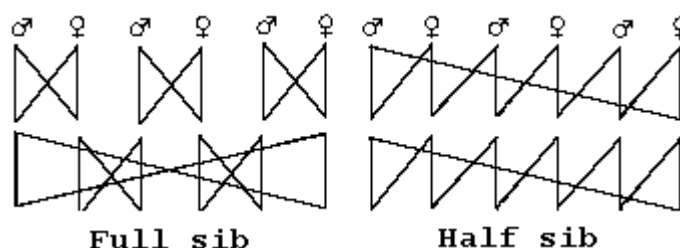
For at sikre minimal indavl er det nødvendigt at arbejde systematisk, og de bedste systemer går på cirkulær parring.

I figur 9.6 er vist cirkulære halvsøskende- og helsøskendesystemer, hvor helsøskendesystemerne er dem der lettest finder praktisk anvendelse. Halvsøskende systemet gentages på samme måde i hver generation, hvorimod helsøskende systemet har en cyklus på to generationer.

Den praktiske udformning er næsten kun mulig for helsøskende, idet der ved halvsøskende er nødvendigt at hunnen føder 2 gange, for at dens afkom kan være halvsøskende. Helsøskende systemet gennemføres hos mus ved at lade hun ungen blive i den kasse, hvor den er født, hvorimod dens helbroder flyttes til kassen ved siden af.

Svarende til cyklisk helsøskende systemet kan man opdele sin population i grupper. F.eks. fire grupper nummereret fra 1 til 4. Alt hunligt afkom forbliver i gruppen, det hanlige afkom derimod flyttes til den næste gruppe. Dyrene må kun parres inden for samme generation. I et sådant system behøver man ikke at holde rede på de enkelte dyr, men indavlen bliver ikke højere, end den ville blive, såfremt man ved hjælp af stamtavler ud til tredje led undgår slægtskab mellem de dyr, der parres.

Figur 9.6 Cirkulære parrings systemer med minimum indavl.



## 9.4 Indavls linier

Indenfor laboratoriedyr som f.eks. mus, rotter, marsvin og kaniner har det været muligt at opnå fuldstændig indavlede dyr. Teoretisk vil man ved fortsat helsøskendeparring opnå 99,8 procents indavl efter 20 generationers forløb. Ved fortsat helsøskende parring eller forældre-afkom parringer er indavlsgraden bestemt af indavlen i de to foregående generationer, og man har  $F_n = (1 + 2 \cdot F_{(n-1)} + F_{(n-2)})/4$ , hvor  $F_n$  er indavlen i generation  $n$ , se løsning til opgave 4.2. De totalt indavlede stammer har den fordel at de genetisk set er fuldstændig ens, så i forbindelse med afprøvning af f.eks. nye lægemidler kan man nøjes med et mindre antal forsøgsdyr end ved anvendelse af udavlede dyr, da fejlvariansen er mindre. For at opretholde ensartetheden er det nødvendigt, at man hele tiden anvender helsøskendeparringer, og når der skal anvendes mange dyr til et forsøg, skal opformeringen ske på en sådan måde, at der maksimalt er 5 generationer tilbage til det par hvorfra de alle stammer. Årsagen til at man skal være så omhyggelig ligger i det forhold, at ethvert nyt individ bærer et vist antal nymutationer, disse mutationer bliver meget synlige på en indavlet baggrund.

Det har ikke været muligt at nå fuldstændig indavl indenfor vore almindelige husdyr arter. Når indavlen er nået op til en 60-70 procent har fertiliteten på grund af indavlsdepressionen været så meget reduceret, at det ikke har været muligt at nå videre. For laboratoriedyrenes vedkommende er man nået igennem den barriere, og det har vist sig, at de stammer der først er blevet 100 indavlede kan have en høj og stabil fertilitet.

Hver indavlslinie, der bliver opretholdt kommerciel, er specialiseret til helt specifikke formål, som f.eks. diabetes mus, der let får diabetes. De anvendes naturligvis indenfor diabetes forskningen. Der findes også en lang række transgene stammer af både rotter og mus, hver specialiseret til sit formål. [Link til udbydere af laboratoriedyr.](#)

## 9.5 Populations struktur, avlspyramide

Indenfor produktionsdyr som f.eks. svin og høns sker produktionen stort set kun på grundlag af krydsningsdyr. For at der kan opretholdes en fortsat produktion af krydsningsdyr er det nødvendigt at der drives renavl med hver af racerne, der indgår i krydsningssystemet.

I et sådant system vil man tale om en avlspyramide med tre følgende tre led:

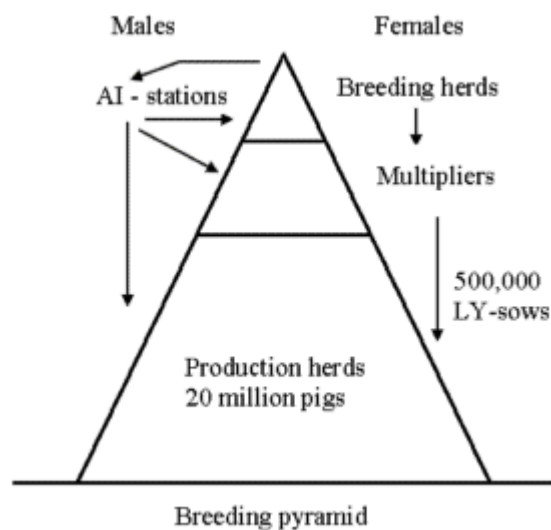
- Avlskerne
- Opformering (af forældredyr)
- Produktion



**Eksempel fra dansk svineproduktion**, se figur 9.7. I Danmark produceres der mere end 20 mil. grise per år, der fortrinsvis er grise, der er trevejskrydsninger. Moderdyrene er Landrace-Yorkshire (LY) krydsningsdyr, der parres med orner af Duroc eller Hampshire race. Hver so får i sit livsforløb ca. 4. kuld hver a' 10 grise. Dvs. at der skal rekrutteres ca. en halv million krydsningssøer per år.

Avlspyramiden er vist til højre i en graf. Avlsleddet består af ca. 50 privatejede avlsbesætninger (avlscentre) med renavl. I disse avlsbesætninger med 5-10 tusinde avlssøer foregår den egentlige avl hen imod de fastsatte avlsmål. Handyrene findes hovedsagelig på KS-stationerne. I grafen er antydnet ved pile hvordan generne flyder gennem systemet. I produktionsbesætningerne fødes ca. halvdelen af dyrene efter KS-orner. Besætningsorner, der stort set alle er indkøbt fra avlsbesætningerne, må klare resten ved naturlig parring.

Figur 9.7. Avlspyramide med renavl i avlsbesætninger i dansk svineproduktion



## 10. lektion. Kromosomer og kromosomfejl

**Principper - resume.** Der beskrives simple metoder til fremstilling af kromosompræparater, og normal karyotypen beskrives for alle vore husdyr. Karyotypen går fra minkens 30 til hundens 78 kromosomer. Minken har flest meta- og submetacentriske og hunden næsten kun acrocentriske kromosomer. Der gives en opsummering af de mest almindelige kromosomfejl hos husdyr, og metoder til at påvise dem. Der bliver omtalt flow-cytometri af sæd, hvor sædcellerne kan opdeles i to populationer - en der har Y-kromosomet og en der har X-kromosomet. Spermatozoer fra translokationsdyr vil udvise flere end de to populationer.

### 10.1 Fremstilling af kromosom præparater

Det er kun under cellens metafase, at kromosomerne bliver synlige og egnede for den klassiske kromosomanalyse. Da metafasen er meget kortvarig, er det nødvendigt at have celler i stærk vækst for at kunne fremstille kromosompræparater.

Dyrkning af lymfocytter er den mest anvendte metode til at få mange celler i metafase. Lymfocytterne er normalt inaktive celler, og cellerne skal derfor stimuleres for at dele sig. Det mest almindelige anvendte mitogen (mitosestimulator) er PHA (phytohaemagglutinin), der er en ekstrakt fra bønner.

Følgende procedure anvendes for 'blod' kultur:

- der anvendes heparinstabiliseret blod, der kan stå ved stuetemperatur i op til 5 dage
- 0,3-0,5 ml fuldblod i 5 ml vækstmedium (RPMI) tilsat fetal kalveserum og PHA dyrkes i 60 timer ved 38 grader
- de sidste 2 timer med tilsat colcemid (derefter centrifugering og afpipettering af supernatant)
- cellerne behandles 10 min. i halv fysiologisk saltopløsning (0,075M KCl) --- do
- derefter 15 min. i fiks. (metanol iseddike 3:1) ----- do
- vask, ny fiks 3 gange ----- do
- opbevares i fiks. ved minus 20 grader
- drop celsuspension på objektglas og lufttørring
- farvning med Giemsa el. andet kernefarvestof
- fotografering

Kromosomer kan også fremstilles fra fibroblast celle kulturer, der f.eks. kan etableres fra et øreklip eller subkutan muskelvæv. Kulturen skal etableres inden for det første døgn efter prøvens udtagning. Cellekulturen skal vokse omkring 2 uger før der er tilstrækkelig mange celler til fremstilling af kromosompræparater. Dyrkningsmedierne kromosom præparationsmetoderne er de samme som nævnt under 'blod' kultur, men der skal dog ikke anvendes PHA.

For at identificere de enkelte kromosomer anvendes båndfarvning. Dette gøres ved at dyrke cellerne de sidste 6-7 timer (afhængig af væksthastighed) før høst med tilsætning af en tymidin analog Brom-deoxy-Urasil (BrdU). Ved farvning med Acridin orange vil BrdU inkorporation give mørke bånd i de områder, der replikerer sent (efter tilsætningen af BrdU), hvorimod de tidligt replikerende områder giver en kraftig farve. Ved hjælp af denne farvning kan demonstreres inaktivering af et af hundens X-kromosomer, idet det inaktiverede X-kromosom har ekstremt sen replikation, [se lektion 2.2](#)

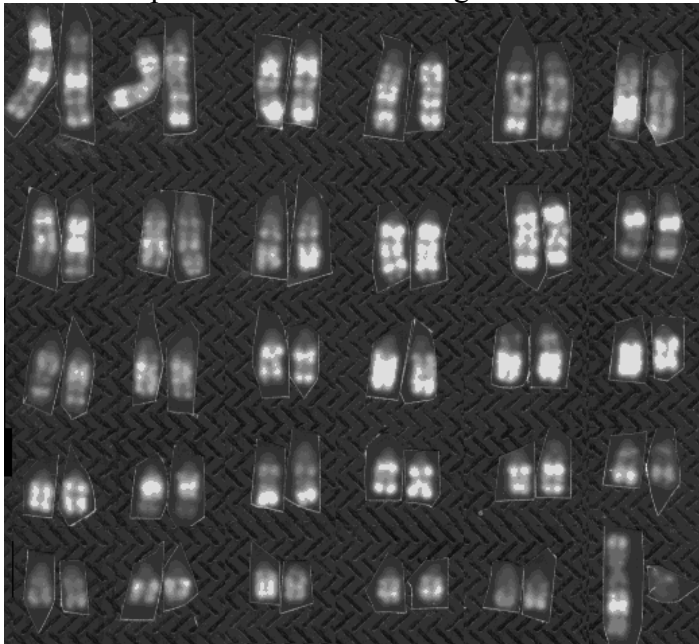
## 10.2 Normale karyotyper hos husdyr

Metafasekromosomer bliver ved lufttørningsmetoden spredt på tilfældig måde i et plan på objektglasset. Ved fotografering udvælges celler hvor kromosomerne ikke overlapper, og hvor kromosomerne samtidig er så lidt kontraherede som muligt, se f.eks. blåæve metafasekromosomerne, der er vist i afsnit 10.3.

Når kromosomerne er båndfarvede, kan de sættes op parvis, som vist i figur 10.1. De er sat op ifølge internationalt anerkendte nummereringsmetoder. Nummereringsmetoderne går i store træk ud på at ordne dem efter størrelse og/eller centromerets placering. Indenfor hvert kromosompar stammer det ene fra dyrets far og det andet fra dyrets mor. Hver husdyrart har specifikke kromosomer både med hensyn til antal og form, antallet går fra minkens 30 til hundens 78. Dyr med mange acrocentriske kromosomer har normalt flest, så hos hunden er der næsten kun acrocentriske, hvorimod mink næsten kun har metacentriske kromosomer.

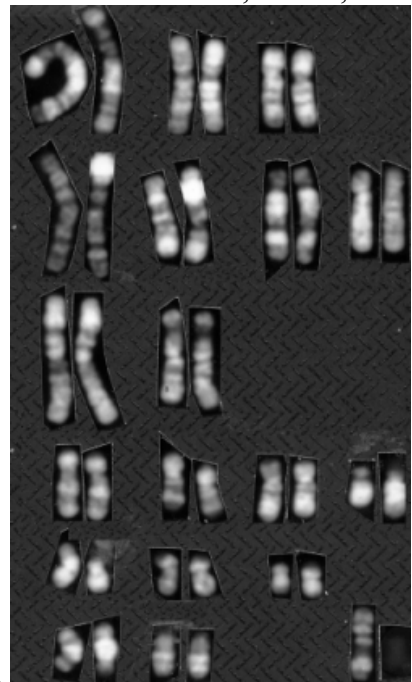
Figur 10.1.

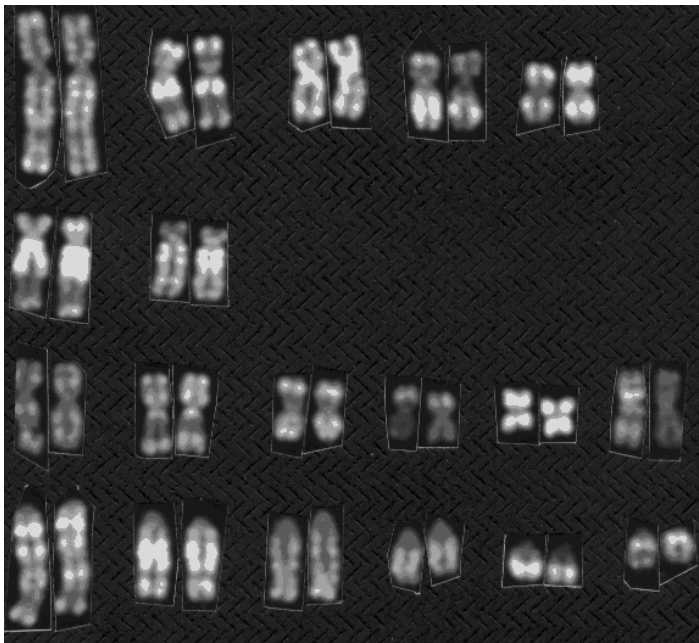
Kvæg kromosomer,  $2n=60,XY$ , farvemetode  
BrdU inkorporation - Acridin Orange



Svinekromosomer,  $2n=38,XX$

.. Kattekromosomer,  $2n=38,XX$





Der er stor lighed mellem kvægets kromosomer og kromosomerne fra får og ged. Geden har 60 kromosomer, der stort set er identisk med kvægets lige bortset fra kønskromosomerne X og Y. X-kromosomet hos ged er acrocentrisk og Y-kromosomet er meget mindre end kvægets. Hos får er der de samme forskelle med hensyn til kønskromosomerne, men herudover er der sket 3 centromerfusioner for kromosomerne 1/3, 2/8 og 5/11 i forhold til kvæg og ged, derfor har får 54 kromosomer. Der kan forekomme normale fertile afkom efter en parring mellem en hun ged og et han får, hvorimod fostrene dør i den omvendte kønskombination. Drægtighedstidens længde er næsten identisk for får og ged ca. 148 dage.

Mink har kun 30 kromosomer, se næste afsnit eller [her](#). Der er en vis lighed mellem mink og katte kromosomer.

De to rævearter, der findes på de danske pelsdyrfarme, rødrev og blårev har henholdsvis 34 og 50 kromosomer. Rødrev har kun metacentriske kromosomer og udover de almindelige 34 kromosomer har de fra 1 til 5 mikrokromosomer, betydningen af mikrokromosomerne er ikke kendt. Blåreven har 2 par acrocentriske kromosomer og alle de øvrige er metacentriske.

Der kan forekomme nonfertile afkom efter en parring mellem de to rævearter. Drægtighedstidens længde er næsten identisk for de to arter ca. 58 dage. Denne krydsning har til tider været meget populær i pelsproduktionen.

Hunden har 78 kromosomer, der bortset fra kønskromosomerne alle er acrocentriske.

Heste har 64 kromosomer og æsel har 62, og der kan produceres ikke fertilt afkom efter parring mellem hest (mor) og æsel (far). Denne krydsning kaldes et muldyr.

Hønsenes kromosomer ligner kromosomer fra de fleste fugle og krybdyr. Der er 6 par kromosomer, der minder om pattedyr kromosomer, og mange såkaldte mikrokromosomer,  $2n = 78$ . Kønskromosomerne er blandt de største kromosomer, de betegnes som ZZ hos hanen og ZW hos hønen, hønsekromosomer [se her](#).

Når der arbejdes med kromosomkortlægning vil man gerne kunne placere et gen på et bestemt sted på kromosomet, for hver art er der derfor lavet en standard med nummerering af de enkelte bånd på hvert enkelt kromosom. For denne nomenklatur har man også vedtaget at kalde den korteste kromosomarm for p-armen og den længste for q-armen. Ved opsætning af kromosomer vender q-armen altid nedad. Bånd numrene går fra centromeret ud mod telomerene.

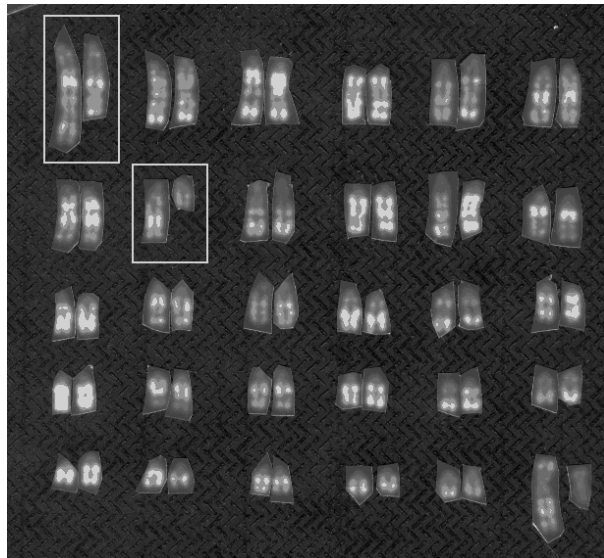
### 10.3 Kromosomfejl hos husdyr

Såfremt et individ ikke har et balanceret kromosomsæt med to kromosomer i hvert par, vil det normalt give sig til kende på dyrets phenotype med afvigende egenskaber. Og dyr med et ubalanceret kromosomsæt vil almindeligvis være sterile og ofte med nedsat livskraft. Dyr der har et balanceret kromosomsæt vil være phenotypiske normale. Kromosomfejl hos dyr med normal phenotype bliver normalt opdaget ved at f.eks. en tyr har alt for lav fertilitet, karyotypen fra en sådan tyr er vist i figur 10.2.

**Kvægkromosomer  $2n=60,XY$ , farvemetode BrdU indkoporation - Acridin Orange, Translokation 1/8.** Christensen, K., Agerholm, J.S. & Larsen, B. 1992a. Dairy breed bull with complex chromosome translocation: Fertility and linkage studies. *Hereditas* 117, 199-202.

Figur 10.2

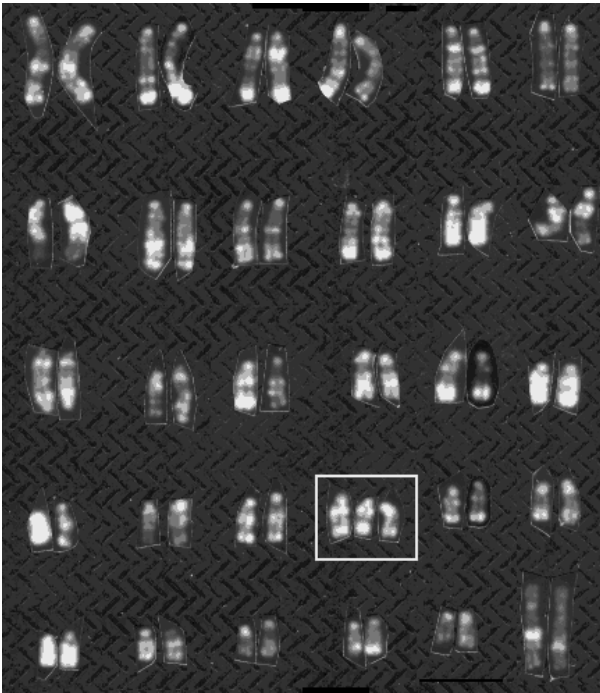
Kvæg translokation mellem kromosom 1 og 8.



Af andre typer af kromosomfejl kan nævnes trisomier, hvor trisomi 21 hos mennesker er den mest velkendte. Den forekommer med ca. 1 for hver 500 fødsler. Hos husdyr er trisomier ret sjældne men kan dog forekomme, nedenstående er vist trisomi 22 hos kvæg.

**Kvægkromosomer  $2n=61,XX$ , farvemetode BrdU indkoporation - Acridin Orange, Trisomi 22 (Figur 10.3)** Agerholm, J.S. & Christensen, K. 1993. Trisomy 22 in a calf. *J. Vet. Med. A* 40: 576-581.

Figur 10.3. Trisomi 22 hos nyfødt kalv med svære misdannelser.



Normalt aborteres dyr med trisomi 22, men enkelte dør omkring fødselstidspunktet.

Hos mange af vore husdyr findes mindre grove kromosomfejl. De består eksempelvis i at to acrocentriske kromosomer fusionerer. Dette kaldes en centric fusion.

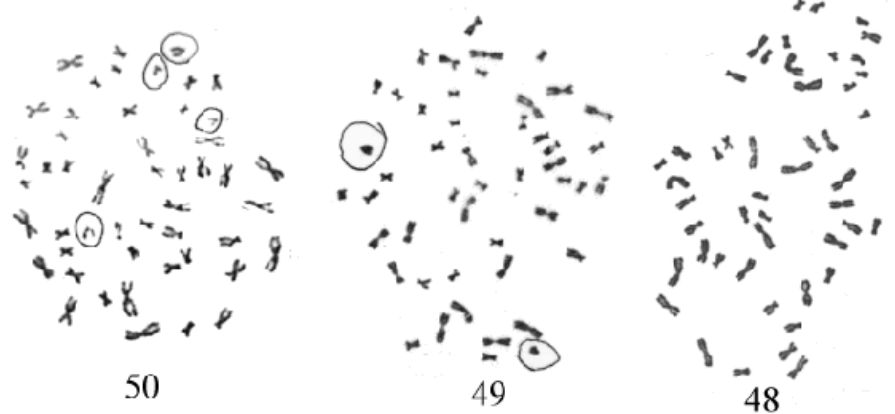
**Den mest kendte er 1/29 centromer fusion mellem kromosom 1 og 29 hos kvæg.** Når en sådan fusion forekommer i heterozygot form, giver den anledning til svagt nedsat fertilitet, i størrelsesorden af 10 procent, når det drejer sig om omløberprocent.

**En tilsvarende centromerfusion findes hos blåræve,** og her er effekten af samme størrelsesorden, når det drejer sig om kuldstørrelse, se nedenstående tabel, hvor kromosomtallet 49 svarer til en heterozygot med hensyn til centromerfusion. Data fra Christensen et al. Hereditas 1982, 97:211-215.

Tæve kromosomtal	Antal kuld	Kuldstørrelse
48	16	11,9
49	42	9,8
50	17	11,2
Fædre kromosomtal		
48	10	12,2
49	52	10,1
50	13	11,2

Metafaser fra de tre typer er vist i figur 10.4, og der er sat en cirkel om de kromosomer, der indgår i centromerfusionen.

Blue fox chromosomes in 3 animals



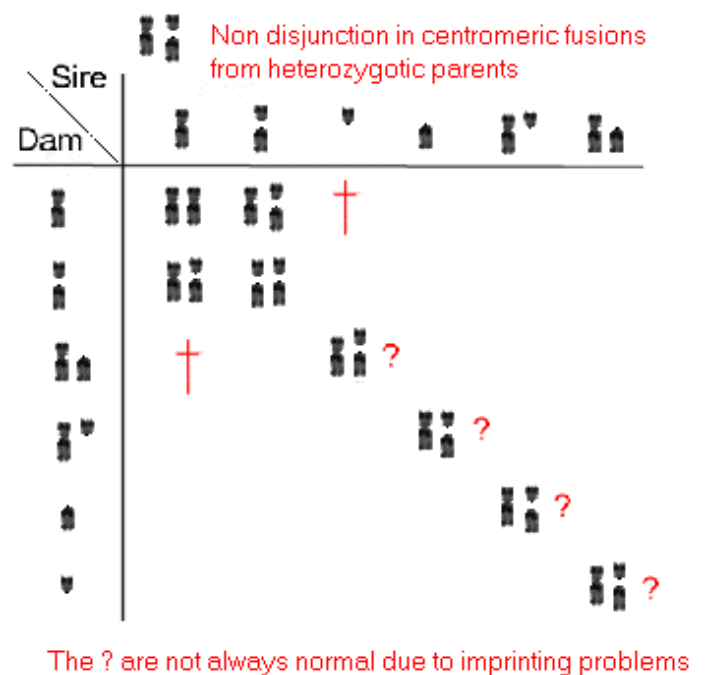
Figur 10.4.

En centromerfusion mellem to kromosomer resulterer i at kromosomtallet varierer mellem 48 og 50 hos blåæve

Hos mus er kendt individer, der har op til 7 centromerfusioner. Disse mus har, når alle fusionerne forekommer i heterozygot form, meget stærkt nedsat fertilitet.

**Imprinting:** Der findes centromer fusioner der involverer alle musens 20 par acrocentriske kromosomer. Sammenparres to mus der begge er heterozygotiske for en centromerfusion opstår der spontant afkom der har modtaget 2 kromosomer af et par fra den ene forælder og nul fra den anden, se figur. Et sådant individ har i princippet et balanceret kromosomesæt, men det er ikke altid normalt. For ca. halvdelen af musens kromosomer er det nødvendigt, at der skal være et maternelt og et paternelt kromosom i et par for at individet kan udvikle sig normalt. Dette fænomen skyldes af der er forskel på hvilke gener der er on/off afhængigt om kromosomet kommer fra faderen eller moderen. Fænomenet kaldes imprinting og det er vigtigt for at forstå hvorfor kloning af ikke embryonale celler volder så store vanskeligheder. Ukorrekt hanligt og hunlige imprinting giver anledning til at forholdet mellem placenta og fostret bliver skævt, hvilket giver anledning til stor fosterdød. Det er også mange andre abnorme tilstande som forkert eller manglende imprinting giver anledning til.

Figur 10.4a. Udspaltning af kromosomer fra centromerfusions heterozygoter resulterer i nondisjunktion og uniparantal disomi.



**Tyrekvier:** Kromosomundersøgelse kan anvendes til at påvise sammensmeltning af de placental blodbaner hos tvillinger af forskelligt køn hos kvæg. Sammenblandingen giver sig udslag i, at der kan etableres stamceller for hvide og røde blodlegemer fra begge dyr med proportioner gående fra 0 til 100 procent af den rigtige 'type'. Er der for stor en sammenblanding giver det anledning til at kviekalven får misdannede kønsorganer 'en tyrekvie' og dermed bliver infertil. Tyrekalven har normal fertilitet, men i forbindelse med faderskabssager, der normalt gennemføres på blodprøver, får man på grund af kimerismen ikke entydige resultater.

Ved blodprøvetagning til faderskabssag bør det derfor oplyses, såfremt kalven er en tvilling.

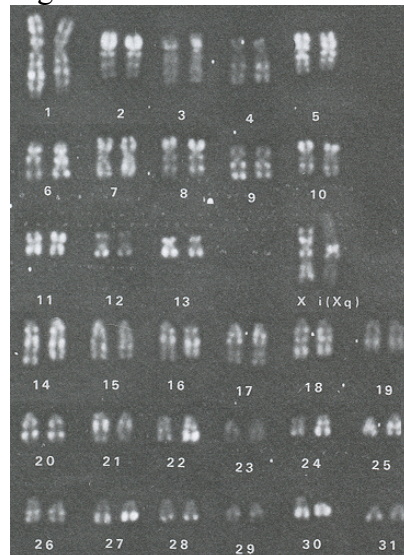


**Kønnskromosomfejl hos hopper:** Hopper med XY kønskromosomer er ret almindelige i visse halvblodsracer. Endvidere findes der en del hopper med XO eller XXX kønskromosomer. De viste kromosomer stammer fra en hest, hvor det ene X kromosom, altid det indaktiverede, er 2 q-arme, figur 10.5. Billedet er stillet til rådighed af I. Gustavsson, Sveriges Landbrugsuniversitet.

Auli Mäkinä, ved universitetet i Helsinki har en god oversigt over [kromosom afvigelse hos hest](#).

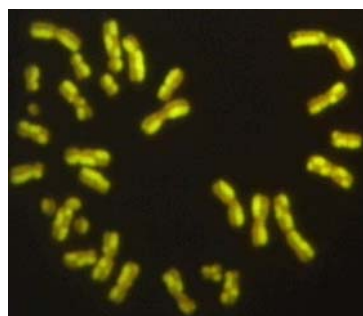
Celler der dyrkes i to cykler, med BrdU tilsat i første cyklus, kan afsløre fænomenet SCE (sister chromatide exchange). SCE kan identificere individer med ustabile kromosomer eller anvendes til mutagenitetstest, idet antallet af SCE er proportional med dosis af mutagenet. Nedenstående er vist mink kromosomer, der udviser SCE eller Harlekin kromosomer. De kromosomer hvor der ikke har været nogen SCE udviser på kromosomet to ubrudte strenge en lys og en mørk, hvor der er SCE skifter strengen farve. For at der kan ske SCE må der nødvendigvis have været et brud på DNA'et på begge strenge.

Figur 10.5. Heste kromosomer 64, XX



Figur 10.6.

Mink kromosomer 30 XY, der viser sister chromatide exchange

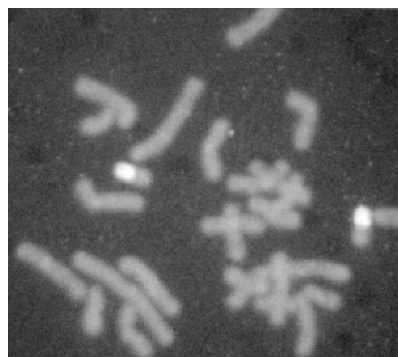


#### 10.4 Identifikation af kromosomer med kromosom paint etc.

I figur 10.7 er vist et paint på grisekromosomer med DNA fra en hamstercellelinie der indeholder p-armen af grisekromosom 12. To kromosomer er painted, det er de identiske stykker på de to homologe kromosomer.

Figur 10.7.

Paint på grise kromosomer med p-armen af kromosom 12



Paint metode er i store træk følgende (Fluorescens in situ hybridisering, FISH):

- Opmærkning af probe med biotinilerede nucleotider
- Smeltning af probe og mål-DNA (kromosompræparatet)



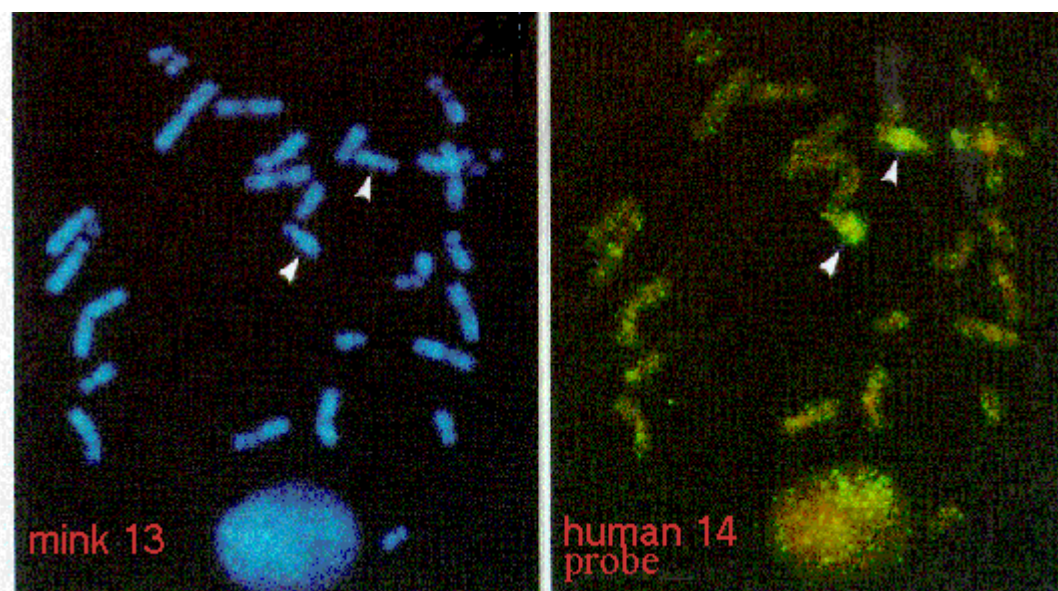
- Hybridisering af probe og mål-DNA under dækglas i op til flere døgn
- Afvaskning af overskydende probe
- Et lag af avidin (avidin binder meget stærkt til biotin)
- Farvning ved hjælp af fluorescens mærket antistof mod avidin
- Fotografering v.h.a. fluorescens mikroskop

Når der paintes med et mindre stykke DNA, f.eks. et 40 kb stort insert i en cosmid, fås meget distinkte resultater i form af 2 pletter, en på hver af de to kromatider på de to homologe kromosomer [se her](#).

[Link her](#) for at se billede af kromosom-paint med humane kromosomer. Alle de humane kromosomer er sorteret, så man kan købe rent DNA fra alle enkelte kromosomer. Når de mærkes op forskelligt, får hvert kromosompar sin egen farve. Denne teknik gør det til en enkelt sag at identificere de kromosomer, der er involverede i komplekse translokationer.

Ved hjælp af kromosom-paint kan der identificeres homologi mellem arter, se Figur 10.8 med minkkromosomer (til venstre), og de samme kromosomer (til højre) er hybridiseret med human kromosom 14. En tabel over homologien mellem kromosomerne hos 4 husdyrarter og mennesker er vist [her](#)

Figur 10.8.  
Paint på mink  
kromosomer med  
humant kromosom  
14. I venstre side er  
der DAPI farvede  
kromosomer til  
identifikation mens  
højre side viser  
paintet, der er på p-  
arm af kromosom  
13.



## 10.5 Kromosomfejl påvist ved DNA-indhold i sædceller

Et normalt individ der er bærer af en balanceret translokation, vil producere kønsceller der er normale og kønsceller hvor translokationen giver anledning til non-disjunktion af de homologe kromosomer med produktion af kønsceller med afvigende kromosomtallet til følge.

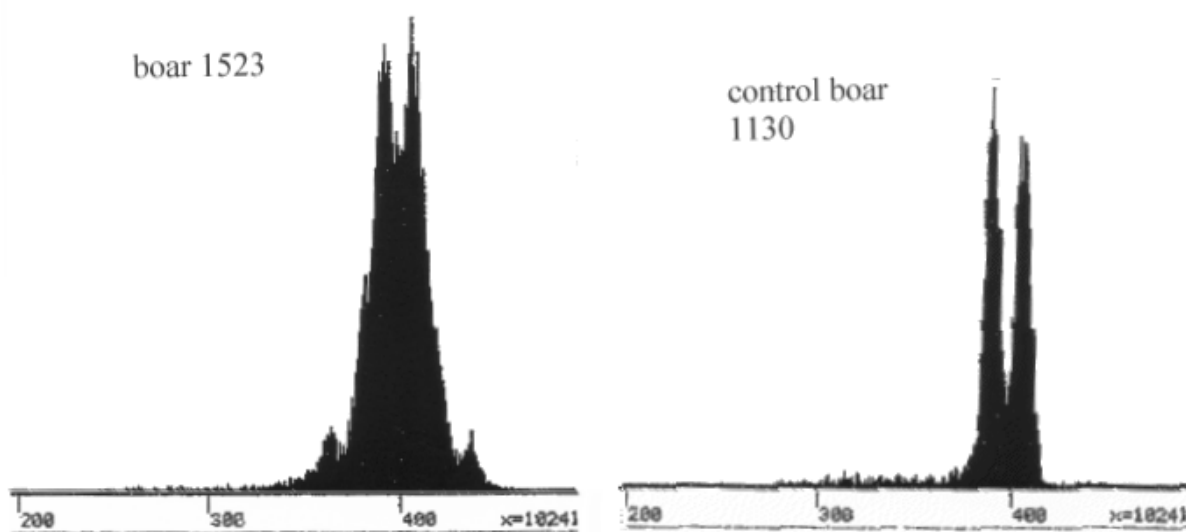
I 10.9 figur er vist histogrammer fra flow-cytometri på sædceller fra orner. Histogrammet repræsenterer en fluorescens aktivitet, der er proportional med sædcellens DNA-indhold. Hvert histogram omfatter ca. 3000 sædceller. Ornen til højre (nr. 1130) er normal, den producerer sædceller med et Y- og med et X-kromosom i forholdet 1:1. En sædcelle der indeholder et Y-kromosom har ca. 4 procent mindre DNA end en sædcelle der bærer et X-kromosom. Dette afspejles i at der er to fordelinger hvis middelværdi er 4 procent enheder forskudt.

Ornen til venstre (nr. 1523) er bærer af en translokation mellem kromosom 1 og 17. Når denne orne danner sædceller, vil der ske fejl med hensyn til disse to kromosomer. Kromosom 1 er et meget stort kromosom der repræsenterer ca. 9 procent af en sædcelles DNA. Derfor ses der i denne ornes histogram

to ekstra toppe symmetrisk en på hver side. Den lille ekstra top til højre svarer til sædceller med to kromosom 1'er, mens toppen til venstre svarer til sædceller med intet kromosom 1. De to ekstra toppe kommer kun frem henholdsvis sammen med et X- og sammen med et Y-kromosom. Et ekstra eller tab af kromosom 17 er ikke direkte synligt, da dette kromosom er et lille kromosom, med omkring 2 procent af sædcellens DNA-indhold.

Undersøgelserne er publiceret af Jensen, P.O. et al. 1993. Proceedings of 10th European Colloquium on Cytogenetics of Domestic Animals pp 104-108.

Figur 10.9. Flow cytometri af grise sædceller indfarvet med DAPI. Normal dyr har to toppe en for X og en anden for Y bærende celler. Dyr med translokationer udviser flere toppe på grund af fejl under meiosen (non-disjunktion).



Der er naturligvis også en vis interesse for at anvende flow-cytometrien præparativt, så man på den måde kan få sædceller der bærer Y-kromosomet eller X-kromosomet i ren form. Alle pattedyr arter har en relativ forskel i DNA indhold mellem Y- og X-bærende sædceller af samme størrelsesorden på mellem 4 og 4,5 procent. Teknisk er det muligt at arbejde med en variationskoefficient (CV) på ca. 1 som i ovenstående eksempler fra svin.

Hidtil er resultaterne med hensyn til levende afkom efter befrugtning med kønssorterede sædceller kun på det eksperimentelle stade. Flow-cytometrien lader sig p.t. kun gennemføre efter indfarvning med flourokromet DAPI, efter at sædcellerne er behandlet med papain. Papain-behandlingen er nødvendig, for at der kan ske en ensartet indfarvning med DAPI.

### Kromosomspecifikke DNA-prober til påvisning af non-disjunktion i sædceller

En anden metode til påvisning af non-disjunktion kromosomfejl benytter sig af stærke kromosomspecifikke prober. Efter in situ hybridisering til udstrykningspræparat af sædceller og efterfølgende påvisning af tilstedeværelse af signal, er det muligt at påvise sædceller med 0, 1 (normal) eller 2 af det pågældende kromosom, afhængigt af antallet af positive hybridiseringsområder. Undersøgelser fra mennesker giver skøn for non-disjunktion-fejl i sædceller, der ligger i størrelsesorden 5-8 procent. Dette svarer til en fejlprocent på ca. 0,2 for hvert kromosompar.

## 11. lektion. Farvegenetik

**Principper - resume.** Hår og hårets farver er vigtige for dyrs overlevelse i naturen. Her beskrives en del hårkarakteristika og der gives en mere detaljeret beskrivelse af arveanlæg der indgår i melaninsyntesen. Melaninkorn er grundlaget for hårets farve. De vigtigste farvegener beskrives, såvel som deres udbredelse indenfor de enkelte arter og i de danske husdyrbestande.

### 11.1 Alment om hårtyper hos pattedyr

Håret hos pattedyr kan dels karakteriseres ved dets længde og dels ved dets fysiske beskaffenhed såsom glat kontra krøllet. Forholdet mellem dækhår og underuld spiller ligeledes en stor rolle for hårets fysiske egenskaber. Endelig er der farven, som er med til at give dyret kamuflage eller ved stærke farver dominans over for andre artsfæller.

For de pattedyr der lever i vand eller ernærer sig ved jagt på dyr der lever i vand, er pelsen af stor betydning for varmereguleringen. Pelsen skal også have stor slidstyrke for at holde igennem hele vinterperioden, af eksempler kan nævnes sæl, odder og mink. Harer og ræve har også en varm pels, men den har hos disse dyr ikke nær samme slidstyrke. Hos de fleste pattedyr produceres der en vinterpels i oktober-november, der erstattes af en sommerpels i april-maj.

Visse af de fysiske egenskaber styres af simpel Mendelsk arvegang, man har f.eks.:

#### Hårtyper og genotyper

Dominant		Recessiv	
-----			
Ruhåret	W-	Glathåret	ww
Korthåret	L-	Langhåret	ll
Dækhår	M-	Mole	mm
Hår	Hr-	Hårløs	hr/hr
-----			

I figur 11.1 er vist eksempler på de forskellige hårtyper.

Figur 11.1.

Den ruhårede Airdale terrier



Langhårede type hos gravhund.



Pelsen fra en mole mink og en normal Standard mink anno 1965.



Hårløs mus.



## 11.2 Alment om farvetyper hos pattedyr, farvegener

Hårets farve bestemmes af dets indhold af melaninkorn. De sort brune farver skyldes eumelanin og de gul røde farver skyldes phæomelanin. Sidstnævnte er opløseligt i saltsyre. Såfremt der ikke er indlejrede melaninkorn bliver håret hvidt, dette skyldes indlejrede luftblærer, der giver hvid farve, ligesom luft i eller under is giver den hvide farve.

Melanin dannes ud fra aminosyren tyrosin gennem en lang række biokemiske processer. Hver af disse processer kan øve indflydelse på dyrets farvetype. Melaninet dannes i en celletype der kaldes melanocyttter. Antallet og den hormonale styring af disse celler kan ligeledes give anledning til farvevariation.

I figur 11.2 er anført en liste over de mest kendte farvegener.

Figur 11.2

Agouti locus (A locus)

Dominant Yellow  $A^y$ -

Dominant Black A-

Recessiv Black and tan  $a^t$ -

Recessiv Yellow aa

Aierdale terrieren på foregående side har genotypen Black and tan  $a^t a^t$ , sort på ryggen og tan farve på bug og lemmer.

**Brown locus (B locus)**

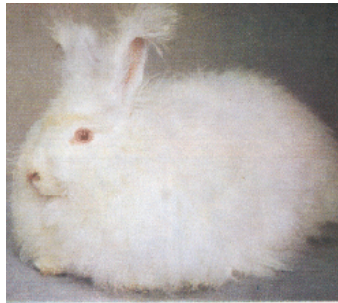
Dominant	Black B-
Recessiv	Brown bb



Brown genotypen bb forekommer hos mange hunderacer

### **Albino locus (C locus)**

Dominant	Farve C-
Recessiv	White cc



Albino genotypen cc med røde øjne hos en Angora kanin

### **Dilution locus (D locus)**

Dominant	Black D-
Recessiv	Silver dd



Silver genotypen forekommer også hos grise

### **Ekstension locus (E locus)**

Dominant	Sort E-
Recessiv	Yellow ee



### **Pink eyed dilution locus (P locus)**

Dominant	Black P-
Recessiv	Yellow pp

### **X-linked Orange locus (O locus)**



Females:

Dominant     Black oo

Heterozygot   Black/Yellow Oo

Recessiv     Yellow OO

Males:

Dominant     Black o

Recessiv     Yellow O



Heterozygoten Oo har en blandingsfarve på grund af den tilfældige X-kromosom inaktivering. Blandingsfarven kan variere fra en næsten perfekt blanding til store pletter af gul og sort afhængigt af hvornår den tilfældige indaktivering sker.

**Somatiske mutationer i farvegener** Hos flere husdyrarter som f.eks. ræv, mink og kat findes et dominant gen der reducerer pigmenteringen til lys flødefarvet, se figur 11.3.

Figur 11.3.

Somatisk mutation i gen for farve, hele øret hos en Shadow ræv har farve. Shadow ræve er normalt flødefarvet overalt på kroppen.



Denne mutation er meget ustabil idet den let tilbagemuterer til normal farvetype. Det ses når der er sket en somatisk tilbagemutation under fosterudviklingen, mens melanocytpopulationen blev grundlagt. Hos ræve af shadow farvetypen sker der en sådan synlig somatisk mutation hos et par procent af en bestand, se billedet til højre, hvor der på den lyse rævs øre er en sådan tilbagemutation. Hos dyr med denne farvemutation er øjets pigmentering også ustabil, så det er ikke usædvanligt, at de to øjne har forskellig farve.

### 11.3 Farvegenernes biokemiske funktion

I figur 11.4 er vist en melanocyt. Der er i figuren antydnet nogle af melanocyttens funktioner og hvorledes de påvirkes af farvegenerne, der er nævnt i foregående afsnit.

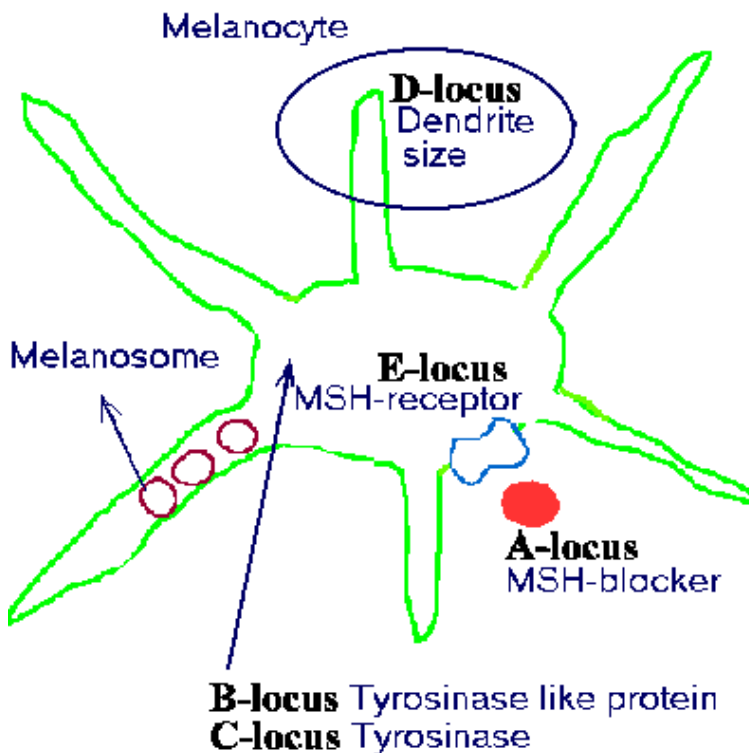
MSH eller melanocyt-stimulerende hormon bliver produceret i hypofysen. Dette hormon er vigtigt for produktionen af melanin. MSH-receptoren svarer til e-locus, hvorimod en blokker af dette hormon svarer til a-locus.

På b og c locus bliver der kodet for 'enzym', der sørger for omlejring af aminosyren tyrosin, tyrosinase. Omlejringen er nødvendig for at der overhovedet kan dannes melanin. Locus d har med dendrit-størrelsen at gøre.

Når man sammenligner genernes kendte alleler giver det mulighed for at tænke på en fortolkning af funktionen. F.eks. kan der både være en dominant og en recessiv gul i forbindelse med agouti locus. At der vil være en stærk afhængighed mellem effekten af a og e locus er ganske indlysende, da de påvirker samme system, MSH funktionen.

Melanocyternes udbredelse i hårlaget er også en vigtig faktor for hårets farve. Som eksempel skal nævnes to genpar der kendes fra mus, steel (sl) eller (Mast cell growth factor=Mgf) og white spotting (Kit genet), der er Mgf receptoren. Disse to gener er med til at styrer udbredelsen af melanocyterne i huden, og kan som navnet på det ene genpar antyder give anledning til hvide pletter. Er der færre melanocytter i hårlaget får man ofte en blanding af farvede og hvide hår, denne effekt kan styres fra steel lokus.

Figur 11.4. Viser funktionen af de 5 mest kendte farvegener hos pattedyr. Hårfarven skyldes de melaninkorn melanocyten danner.



Hos mus er kendt op mod 100 farvegener, de kan alle henføres til en af de neden nævnte kategorier

- Gener der indgår i melanin syntesen
- Gener der (regulerer) styrer melanin produktion
- Gener der vedrører antallet af melanocytter
- Gener der styre melanocytens morfologi

Modifikation af farvetonen kan ske ved klassisk selektion, hvor farvetone behandles som en kvantitativ egenskab. Hos mink er vild mink farvetypen mørkebrun. Ved selektion for mørkere farve er der gennem selektion over ca. 25 generationer skabt en mink type, der er kulsort.

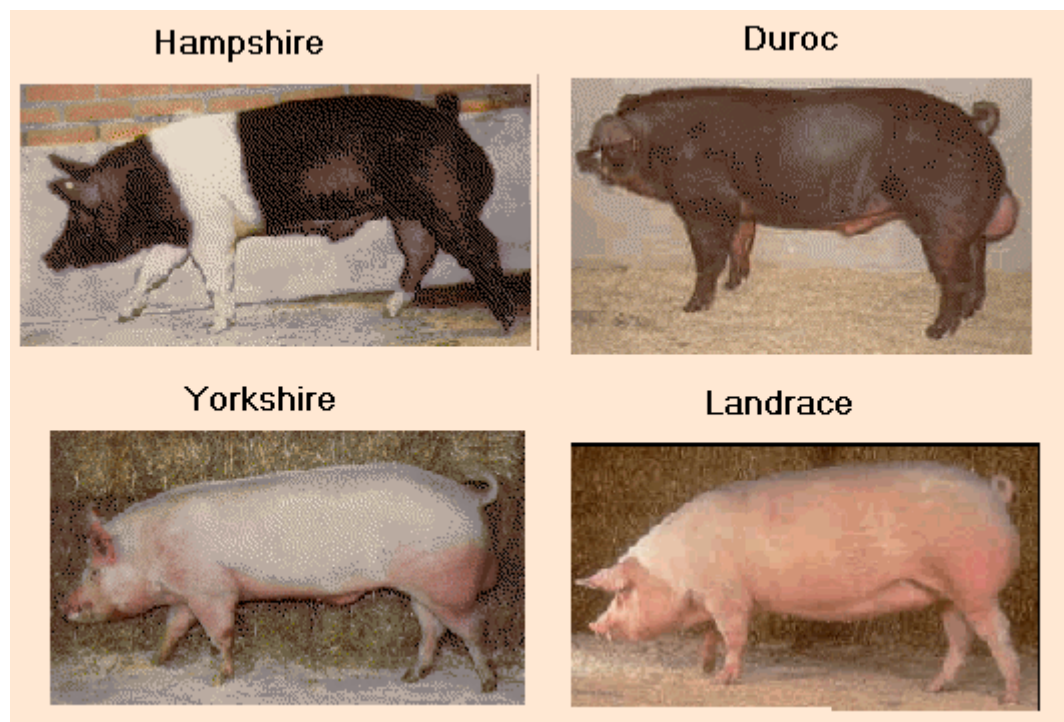
Milieuets indflydelse på udbredelsen af f.eks. hvid farve kan tydelig ses ved kloning, hvor der er ret stor forskel på individer med identisk genotype. Se [her](#) med billeder af identiske katte, Nature 2002 vol. 415 side 859.

## 11.4 Farvegener i de forskellige husdyrarter

**Nedarvning af farver hos de danske svinracer** er styret af følgende tre loci, se også figur 11.5.

Dominant		Recessiv	
Dominant hvid	I-	Farvet	ii
Hvidt bælte	i(Be)-	Ensfarvet	ii
Sort	E-	Rød	ee

Landrace (L) og Yorkshire (Y) racerne er hvide, og er homozygotiske for dominant hvid.  
 Duroc (D) racen er rød.  
 Hampshire (H) racen er sort med hvidt bælte.



Figur 11.5  
 Landrace (L) og  
 Yorkshire (Y) racerne  
 er hvide, og er  
 homozygotiske for  
 dominant hvid.  
 Duroc (D) racen er  
 rød.  
 Hampshire (H) racen  
 er sort med hvidt  
 bælte.

De fleste produktionsgrise i Danmark har en LY mor og en farvet far (D eller HD). De er alle hvide da de er heterozygotiske med genotypen Ii. Marklund et al. 1998, Genome Res 8:826-33, har påvist at dominant hvid hos svin skyldes alleler i det såkaldte kit gen, der svarer til mast cell growth factor receptoren. Bælte genet er beskrevet i Mamm Genome 1999 Dec;10:1132-6 af Giuffra et al..

**Nedarvning af farver hos de danske kvægracer** er styret af følgende tre loci.

Dominant		Recessiv	
Sort	E-	Rød	ee
Ensfarvet	S-	Broget	ss
Hvidt hoved	S <sup>H</sup> -	Ensfarvet	SS

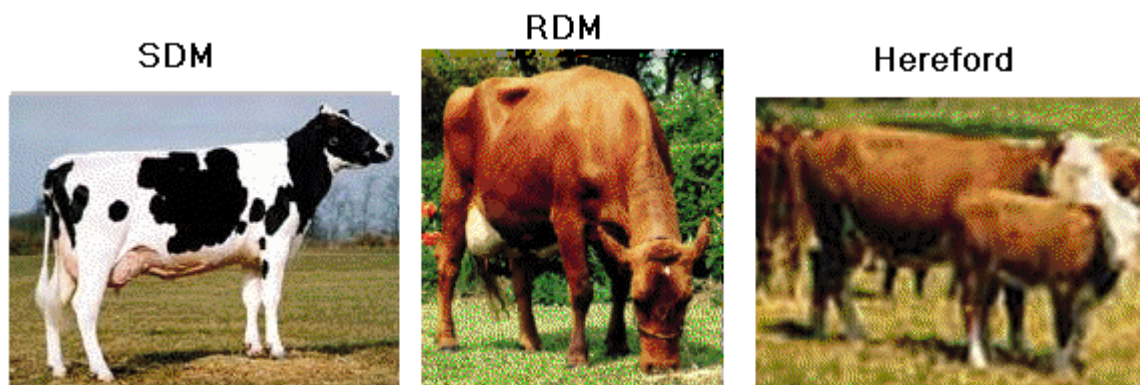
Sortbroget dansk malkerace (SDM) har genotypen EEss og Rød dansk malkerace (RDM) har genotypen eeSS. Krydsninger mellem SDM og RDM giver ensfarvet sort afkom. Enkelte RDM har farvetegningen tigerstribet, det er en allel i e locus, der er dominant i forhold til rød.

Hos en del kødkvægracer f.eks. Hereford forekommer farvetegningen hvidt hoved, der har dominant nedarvning, den nedarves fra en dominant allel i samme lokus som brogethed. Det vides, at genet for brogethed ligger på kromosom 6, og det er tæt koblet til kit genet og har interaktion med dette.

Figur 11.6.

Sortbroget dansk malkerace (SDM) har genotypen EEss og Rød dansk malkerace (RDM) har genotypen eeSS. Hereford har farvetegningen med hvidt hoved, der har dominant nedarvning.





Klungland et al. 1995, Mamalian Genome 6:636-39, har påvist at rød farve hos kvæg skyldes ee genotypen i ekstension locus.

### Nedarvning af pelsfarver hos hund, af [Helle Friis Proschowsky](#)

Nedarvning af farver hos hunde er meget komplekst, og det følgende bliver derfor kun en kort beskrivelse. Hver race har sit specielle særpræg, og interesserede henvises til "bibelen" på dette område: "The inheritance of coat colors in dogs" af Clarence C. Little, Howell Book House, 1984.

Farven i hundes pels skyldes pigmentkorn der indeholder stoffet melanin. Størrelsen og tætheden af kornene afgør hvor mørk pelsen ser ud. Pigmentkornene dannes kontinuerligt ved roden af håret mens det gror. Hvis denne proces ændres eller afbrydes når håret er vokset halvt ud, fås et bånd af en anden nuance på håret. Dette kaldes vildtfarve eller agouti, og findes bl.a. hos Schæfer og Norsk elghund. Vildtfarvede hvalpe fødes sorte, fordi kun den første del af håret er vokset frem ved fødslen.

Man mener at der findes loci (steder) for farvegener på mindst 10 forskellige kromosompar hos hunde.

Alle hunde besidder disse farvegener, men langt fra alle alleler kommer til udtryk i alle racer.

Hos nogle racer er pelsfarven meget konstant, og alle individer i racen har i princippet samme farve, som f.eks. Rottweiler. Hos andre findes et utal af farvevarianter.

Kort beskrivelse af de mest kendte loci's betydning for farven:

**Locus A:** Bestemmer mængden og lokaliseringen af mørkt og lyst pigment, både i det enkelte hår, og i pelsen som helhed. Allelen  $a^t$  giver f.eks. black and tan- farve hos Rottweiler, Airdale og Gordon setter.

**Locus B:** Bestemmer om mørkt pigment skal være sort (B) eller leverbrunt (b).

**Locus C:** Bestemmer pigmenteringsdybden. Indeholder bl.a. allelen  $c^a$  der giver albinoer og chinchilla-allelen  $c^{ch}$ , der lysner røde og gule farver til cremefarvet hos f.eks. Cocker spaniel. Chinchilla-allelen er også årsag til den store variation i pigmenteringsdybden hos f.eks. Chesapeake bay retriever og Tibetansk terrier.

**Locus D:** Påvirker intensiteten af farven. Allelen store D giver intens farve (sort Grand Danois) mens allelen d giver blå fortynding. Weimaraner har altid allelen d sammen med b, det er altså leverbrun der bliver fortyndet til den karakteristiske farve.

**Locus E:** Påvirker mønstret af mørkt pigment i pelsen. Allelen  $E^m$  giver f.eks. sort maske hos Leonberger, og allelen  $e^{br}$  er ansvarlig for tigerstribning (brindle) hos Boxer og Grand Danois, mens genotypen ee giver gul farve hos Labrador retrievere.

Figur 11.7

Black and tan- farve hos Airdale,  $a^t a^t$ , Dilution farven hos Tibetaneren, dd, og gul farve fra Ekstension hos Labrador retrievere, ee.



**Locus G:** alleler i dette lokus afgør hvorvidt farven bleges med alderen eller ej.

**Locus M:** Den dominante allel M giver merlefarve (Collie, Shetland sheepdog) mens den recessive allel m giver ensartet pigmentering. Det er velkendt at man ikke bør parre to hunde med merlefarve, idet allelen i dobbelt dosis ofte følges med skader på syn og hørelse. (se nedenfor)

**Locus S:** Bestemmer fordelingen af farvede og hvide områder på kroppen. Den dominante allel S giver fuldstændig pigmentering, evt. med små hvide pletter på bryst og poter (Retrievere, Boxere, New foundlænder). De tre mere recessive s-alleler giver stigende mængder af hvidt med Clumber spaniel og Dalmatiner som de mest hvide.

**Nedarvning af pelsfarver hos kat,** af [Nan Hampton, University of Texas at Austin](#), der også har et flot power point show på 50 billeder.

The following is a table of some of the more common genotypes and phenotypes of the domestic cat.

Common Genotypes and Phenotypes					
Homozygous		Homozygous		Heterozygous	
Genotype	Phenotype	Genotype	Phenotype	Genotype	Phenotype
AA	agouti	aa	non-agouti (black)	Aa	agouti
BB	black pigment	bb	brown pigment	Bb	black pigment
CC	full color	cbbc cscs	burmese siamese	Ccb Ccs cbcs	full color full color tonkanese
DD	dense pigment	dd	dilute pigment	Dd	dense pigment
ii	full pigment	II	pigment limited to tips of hair, base of hair light gray or white, agouti especially affected with agouti=silver tabby with non-agouti=smoke with orange=cameo		
LL	short hair	ll	long hair	Ll	short hair
mm	long tail	MM	prenatal lethal	Mm	short tail
oo or oY	non-orange (usually black)	OO or OY	orange	Oo	tortoiseshell=orange and black in females

ss	no white spots	SS	white spots > 1/2 body	Ss	white spots < 1/2 body
TT	mackerel stripe	TaTa tbtb	Abyssinian blotched	TTa Ttb Tatb	Abyssinian, faint leg and tail stripes Mackerel stripes Abyssinian, faint leg and tail stripes
ww	not all white	WW	all white	Ww	all white

### Genetics of Mink Coat Colour

Mink colour types have evolved through selection or mutations of colour genes. The wild genotype for colour, which has no mutations is called Standard and ranges in appearance from dark brown (wild mink found in nature, and the colour type *Wild mink*) to the highly selected farm mink Black standard that is totally black. This is due to selection for darkness in the last 50 generations.

The mutant colour types in mink are classified according to numbers and types of genes responsible for colour expression. Until now it has not been possible to correlate the mink colour genes with the colour genes described in other mammals. An exception is just the albino locus. This problem will hopefully be solved in the near future by means of DNA technological methods.

**The Recessive and Dominant Colour Genes** Single Recessive colours result from homozygosity of recessive mutant genes. Colour genes for any two or more mutant colours, which have originated from the same wild (standard) gene are called allelic genes and will occupy the same chromosomal location (locus). Mutant colours originating from different standard genes are called non allelic. The homozygous state of dominant genes is often lethal, resulting in reduced litter size. There is only shown the most commonly used combinations of the mutants. A cross between non-allelic mutants result in the dark brown colour, which was the common type when the mutants first were established.

Colour types, single	Mutant name	Mutant genotype	Wild type, Standard
White	<b>Albino</b> , red eyed	cc	CC
	<b>Hedlund White</b> , deaf	hh	HH
Grey	<b>Aleutian</b> , bluish	aa	AA
	<b>Silver Blue</b> , grey	pp	PP
	<b>Steel Blue</b>	$p^s p^s$	PP
Brown	<b>Royal Pastel</b>	bb	BB
	<b>Moyl</b>	mm	MM
	<b>American Palemino</b>	kk	KK
Bicoloured	<b>Black Cross</b>	Ss	ss
	<b>95 % White</b>	SS	ss
	<b>Finn Jaguar</b>	Zz	zz
Combinations			
Bicoloured	<b>Pastel Cross</b>	bb Ss	BBss
Bluish grey	<b>Sapphire</b>	aa pp	AAPP
	<b>Blue Iris</b>	aa $p^s p^s$	AAPP

Sand	Pearl	mmpp	MMPP
Light sand	Violet	aakkpp	AAKKPP

**Combination Types used as Production Crosses.** The crossing of non-allelic recessive genotypes is practised to produce various dark brown shades (called *Demi buff*, *Glow* or *Wild mink*).

The following three crosses (F<sub>1</sub>) are commonly used to produce the glow type

*Sapphire* × *Pastel*  
*Pearl* × "  
*Violet* × "  
F<sub>1</sub> × *Wild mink*

where the *Pastel* is the female due to it good fertility. The F<sub>1</sub> female can be crossed with Wild mink. The F<sub>1</sub> female is very fertile and the offspring will maintain the glow colour type as the *Wild mink* breed true for the Standard genes. Crossing Standard black and Wild mink produces the Mahogany colour type. This gives a very dark brown mahogany like colour type.

**References:** Experience from farm praxis.

Nes, N., et al. 1988. Beautiful Fur Animals and their Colour Genetics. Scientifur, 60 Langagervej, DK-2600 Glostrup.

Below is shown mink colour types from the book Beautiful Fur Animals, with permission from Outi Lohi.



## Farvegener hos heste

For en detaljeret beskrivelse af hestens farvegener henvises til hestens farvegenetik fra the Model Horse Reference website, [Horse Colours Genetics](#), eller fra the Veterinary faculty in Davis, California [Horse Colours](#)

**De vigtigste farvegener hos hest med angivelse af baggrunds farvegener:**

**Agouti locus (A locus)**

**Baggrund CrCrEE**

Dominat brun, A-



Recessiv sort aa



### Cremello locus (Cr locus) Baggrund aaee

'Dominat' rød, CrCr



Heterozygot, Crcr



'Recessiv' lys, crcr



### Ekstension locus (E locus)

Baggrund aaCrCr

Dominat sort, E-



Recessiv rød, ee



### Grå locus (G locus)

Baggrund AACrCrEE

Dominat grå, G-



Recessiv brun, gg



### Skimmel locus (R locus)

Baggrund AACrCrEE

Heterozygot skimmel Rr



Recessiv brun, rr



Dominant RR, dør

Farvegenerne virker i et samlet hele, de ovenfor viste typer er stiliserede, i den virkelige verden er der jævne overgange mellem farvetyperne på grund af modificerende gener.

Generne i agouti og ekstension lokus arbejder som tidligere omtalt sammen, så skal en hest være sort skal den have genotypen aaE-; en aaee hest er rød. Der er også sammenspil mellem de øvrige farvegener.

Skimmel og ekstension lokus er koblede.

Locke et al. (2001) Animal Genetics 32:340-343, har vist, at cream dilution Cr allelen ikke sieder i C locuset som tidligere anført med gensymboler. Genet er ikke homologt med tyrosinasegenet i andre arter.

Skimlet farvetype skyldes alleler i Kit- locus. Marklund et al. Mamm Genome 1999;10:283 har vist at skimlet genet svarer til kit genet (mast cell growth factor receptoren). Rieder et al. Mamm Genome 2001,12:450 har vist at den sorte phenotype svarer til en recessiv allel i agouti genet. Og at den brune farve skyldes en allel i ekstension locus.

### Andre arter

For en detaljeret beskrivelse af kaninens farvegener og farvetyper henvises til Jackie Carey's [Rabbit Color Genetics](#)

## 12. lektion. Beregnings- og bioteknologi herunder genmarkører og sygdomsresistens

**Principper - resume.** Der gives en oversigt over de teknologiske forhold, der anses som relevante for husdyravlen. 'Animal model' avlsværdiskøn beregnes samtidig for alle individer i en population, hvor alle samtidig bidrager med information om hinanden. Effekt af reproduktions-teknologi såsom kunstig sædooverføring har stor indflydelse på avlsværdivurderingen og dermed på avlen, hvorimod kønssortering af sæd og overførsel af embryoner i de fleste tilfælde kun har marginal betydning. Transgenese og kloning bliver også omtalt. Der gives en oversigt over anvendelse af DNA-markører for kvalitative og kvantitative egenskaber. Og der gives en ret udførlig gennemgang af muligheder for avl for bedre sygdomsresistens hos husdyr.

### 12.1 Beregningsteknologi for avlsværdi skøn

Der er i lektion 7 gennemgået metoder til beregning af avlsværdi skøn i forbindelse med data fra slægtninge med ensartede slægtskabsforhold. Dette er den simpleste form for avlsværdivurdering, da den ikke kræver meget regnekraft, fordi den er baseret på beregning af en enkelt vægtfaktor, der er afhængig af antal og et gennemsnit af en gruppe målte individer med indbyrdes ensartede slægtskabsforhold, f.eks. en afkomsgruppe bestående af halv søskende. Med indførelse af stadig kraftigere computere, er der skabt basis for at udnytte data langt mere effektivt i forbindelse med avlsværdi bestemmelse. Metoderne er baseret på lineære ligningssystemer, hvor hver observation i princippet får en ligning. Der kan derved dannes et ligningssystem til beregning af vægtfaktorer for den enkelte observation. I modellen medtages der alle observationer fra slægtninge og dyret selv, tillige med observationer fra slægtninge til slægtninge. Eksempel på slægtninge til slægtninge er moderen til et afkom hvor faderen vurderes eller omvendt. Er moderen til afkommet med i modellen for faderens avlsværdi, forsvinder kravet om tilfældig parring, da der korrigeres for mødrenes eventuelle afvigelse fra populationsgennemsnittet. Kravet til at alle observationer skal foregå under samme miljøforhold får mindre betydning, ved f.eks. at lade besætningsgennemsnit indgå i beregnings modellen og tillige stille krav om, at mere end en familie skal være repræsenteret pr. besætning.

#### De vigtigste beregningsmetoder for avlsværdi skøn:

1. Selektions indeks (SI)
2. Best linear prediction (BLP)
3. Best linear unbiased prediction (BLUP)
4. Animal model (AM)

Selektionsindekset blev udviklet i 1950'erne og har været anvendt før computer alderen. SI bruges stadig til modelberegninger, især fordi den er velegnet til at inddrage flere egenskaber og giver et forventet delta  $G$  (genetisk ændring) for hver egenskab, såfremt man anvender et bestemt sæt af økonomiske vægtfaktorer, SI svarer til de modeller der er beskrevet i lektion 7 og 8. Før computer alderen var det almindeligt at prækorrigere data for f.eks. kælvealder eller slagtevægt, idet der altid vil være en vis biologisk variation for disse egenskaber. Prækorrektion af data anvendes fortsat i en vis udstrækning. Med fremkomst af computere var det nærliggende at udvikle modeller, der samtidig beregnede avlsværdi for samtlige dyr i en population. Når dette var tilfældet var det lettest også at anvende alle informationer, således at alle individer var informative i forbindelse med alle andre. BLP inddrager ikke miljøfaktorer, hvilket gør den mindre anvendelig. BLUP og AM inddrager samtidig estimation af miljøeffekter og korrigerer for dem.

I de tre sidstnævnte metoder indgår slægtskabsmatricen som vist beregnet efter tabularmetoden i lektion 4. Løsning af de mange ligninger kan ikke ske eksplicit, som man har lært i forbindelse med løsning af to ligninger med to ubekendte. Løsningerne er baseret på forhånds gæt og derefter gennemløb af alle data med forbedring af gættet indtil estimerterne bliver stabile efter næste gennemløb. Denne metode kaldes



iterativ. Med denne metode kan man bestemme avlsværdier for millioner af dyr samtidig. AM metoden anvendes for nuværende i både dansk kvæg- og svineavl for de vigtigste egenskaber.

## **12.2 Betydning af kunstig sædooverføring for beregning af avlsværdi skøn, og sexing af sæd**

Kunstig sædooverføring (KS) har naturligvis stor praktisk betydning, da man ved KS kan udnytte velafprøvede top dyr i en langt større udstrækning, end det er muligt ved naturlig parring. Der hvor KS virkelig får stor betydning er dog ved at finde frem til top avlsdyrene. Hvilke faktorer har da betydning i forbindelse med afprøvning af avlsdyrene, for at afprøvningen både er tilstrækkelig sikker og troværdig.

### **Vigtige forhold for beregning af avlsværdi skøn**

1. Avlsværdi skønnet skal være tilstrækkelig sikkert bestemt
2. Avlsværdi skønnet skal være uafhængig af ejerforhold
3. Avlsværdi skønnene skal være sammenlignelige

I forhold til punkt 1 er det klart, at KS kan øge familiestørrelsen og derved øge sikkerheden ved avlsværdiberegningerne.

For at punkterne 2 og 3 kunne blive opfyldt har det været almindeligt at sende dyrene på teststation, derved blev resultaterne uafhængige af ejerforhold tillige med at resultaterne var sammenlignelige, da de var opnået under de samme miljøforhold. Teststationerne har dog et problem i forhold til punkt 1. Da stationerne er kostbare at drive, må de nødvendigvis sætte en grænse for hvor mange dyr, der kan afprøves. Det vil derfor gå ud over sikkerheden ved afprøvningen, eller ved antal familier der kan afprøves.

KS kan løse problemerne med punkterne 2 og 3 samtidig med at punkt 1 er bedst muligt tilgodeset, ved at kombinere KS med registrering fra kommercielle besætninger. Med KS opnås at de dyr, hvis resultater skal anvendes til avlsværdi bestemmelse ikke kun findes i ejerens besætning, men også i alle mulige andre besætninger. Samtidig vil der være afkom efter alle mulige andre KS handyr i en given besætning. Dette muliggør, at der kan opnås sammenlignelige resultater for alle KS handyrene samtidig, ved at der anvendes afvigelse fra besætningsgennemsnitene i stedet for at anvende absolutte præstationer. det er da indlysende, at data fra besætninger hvor der kun anvendes en enkelt tyr ikke er informative, da besætnings gennemsnit er lig tyrgns.

For de dyrearter hvor KS endnu ikke er udviklet eller hvor ejerne af handyrene på en eller anden vis kan påvirke testets udfald, må der af praktiske grunde fortsat anvendes teststationer. Teststationer kan også komme på tale, hvor man ønsker at måle egenskaber, der er vanskelige at måle hos den enkelte ejer som f.eks. foderoptagelse.

For kvæg og svin er KS så veludviklet at man stort set har kunnet afvikle tidligere tiders afkomsprøvestationer. Man har dog fortsat et lille supplement af data fra teststation for egenskaber, man har svært ved at måle i praksis.

En anden fordel ved KS er at det er muligt at øge selektionsintensiteten og dermed øge den genetiske ændring, jvf. lektion 8. Der skal anvendes færre handyr, som i gennemsnit vil være bedre, sammenlignet med gns. af en større gruppe, der skulle anvendes ved naturlig parring. Det samme princip kan udnyttes i forbindelse med superovulation og ægtransplantation for hundyrenes vedkommende.

For husdyrarterne høns, mink og ørreder er det fortsat nødvendigt, at der for sammenlignlighedens skyld anvendes teststation.

Den måde man anvender handyrene på indenfor heste og hundeavl svarer stort set til anvendelse af KS. Her er der dog specielle problemer med, at der er en tendens til, at de bedste handyr anvendes sammen med de bedste hundyr, derved kan avlsværdibestemmelsen blive biased, såfremt der ikke tages hensyn til dette i forbindelse med avlsværdiberegningerne. Avlsværdi er som den blev defineret i lektion 6 afhængig af tilfældig sammenparring.

Ved at anvende avancerede beregningsmodeller til avlsværdi beregningen, kan der dog tages højde for

dette forhold. Af andre uheldige forhold der kan påvirke avlsværdibestemmelsen er forhold vedrørende indberetningen af uheldige resultater. For HD hos hunde er det en stor fristelse, at undlade at indberette HD positive hunde, da de alligevel ikke kan anvendes som avlsdyr. En sådan bias i forbindelse med indberetningerne er det svært at kompensere for ved avlsværdi beregninger, selv ved anvendelse af de mest avancerede statistiske modeller.

### **Sexing af sæd**

Det er muligt ved hjælp af præparativ flow cytometri at sortere sæd, så man kan producere kviekalve eller tyrekalve efter ønske. Indenfor Jersey racen kan det ikke betale sig at opfede tyrekalvene. Så her er der et stort ønske for at sætte gang i produktion af den kønssorterede sæd.

Der er flere udenlandske firmaer der producere kønssorteret sæd. Men prisen er p.t. for høj til stor praktisk anvendelse. Skal teknikken vinde bred indpas indenfor husdyrproduktionen, må teknikken vel også ændres - teknikken er p.t. baseret på anvendelse af flourokromer, som indtil andet er bevist, må anses for at fremkalde mutationer med en vis frekvens.

## **12.3 Transgenese og transgene dyr**

Nærværende afsnit er kun tænkt som en meget kort opsummering.

### **Metoder til genoverførsel:**

- Mikroinjektion af DNA i hanlig forkerne umiddelbart efter befrugtning. Succes rate få procent eller i promiller, og der er altid risiko for insertional mutagenese, d.v.s. at et funktionelt eksisterende gen ødelægges fordi det nye gen tilfældigvis er blevet sat ind midt i det.

- Embryonale stamceller (ES). Homolog rekombination.

Mikroinjektion eller anden form for genoverførsel i føtale celler, og derefter selektion for rekombinerede celler v.h.a. et koblet enzym. Dyrkningsmetoder for føtale celler er fuldt udviklede hos mus, men på nuværende tidspunkt i sin vorden for andre pattedyr.

- Nuclear transfer.

Det er i enkelte tilfælde lykkedes at klonе celler fra voksne individer fra kvæg og får. Det sker ved at overføre en cellekerne til en oocyt tømт for dens originale kerneindhold, ganske få af disse kerneoverførsler er i stand til at udvikle sig til et 'normalt' individ. Denne teknik rummer muligheder for selektiv gen transfer svarende til embryonale stamceller hos mus.

Efter transgenesen i ES eller andre føtale celler injiceres de transformerede celler ind i en blastocyst, og der dannes kimæriske individer, hvoraf nogle vil danne kønsceller, der er transgene. Succes raten med fosterudvikling uden støtteceller fra en normal blastocyst har været ringe, hvilket også må forventes på grund af problemer med at vedligeholde korrekt imprinting i celler der har gennemgået mange celledelinger efter zygote stadiet. Beskrivelse af imprinting fænomenet, se afsnit 10.3.

### **Genkonstrukter.**

Et transgen skal normalt bestå af en promotor og et strukturgen. Promotoren skal styre ekspression, hvornår og hvor meget, f.eks. skal genet have ekspression i mælkekirtlen forsøges anvendt kasein promotor, da det er et kendt mælkeprotein. Strukturgenet kan være med eller uden introns. Stammer genet fra en bakterie er det altid uden introns, fra eukaryoter kan genet være cDNA eller genomisk.

### **Produktionsmæssige motiver for transgenese.**

- Genet skal have en voldsom stor effekt på egenskab, mindst 4 gange  $\sigma_A$ , idet metoden skal konkurrerer med et klassisk avlsprogram. Der vil medgå 6-8 generationer før at et transgent dyr kan opformeres til produktionsskala.
- Genet skal tilføre dyret helt nye metaboliske egenskaber f.eks. omlægning af en aminosyre



- Genet skal tilføre dyret resistens mod en given sygdom

### Andre motiver for transgenese

- Genfarming - produktion af lægemidler
- Organdonation feks. gris til mennesket er pt. kun en teoretisk mulighed. For at det rent teknisk skal kunne praktiseres er det nødvendigt med 'knok out' af de kraftigste af grisens antigen systemer. Det må dog betragtes som meget hasarderet. Ved sammenblanding af celler fra to organismer, er der mulighed for udveksling og rekombination af virusstammer mellem arter ikke mindst de endogene retro virus. Det vides at endogene virus med jævne mellemrum transformeres til exogene.

**Betegnelserne genmodificeret eller gensplejset** bør hverken dække over en god eller en dårlig proces. Man har f.eks. DNA strukturerne, der kaldes plasmider, der rask væk bevæger sig mellem bakteriestammer og arter. Man må nødvendigvis anlægge de samme kriterier for en vurdering af genetets nytte- eller skadevirkning om genet er flyttet kunstigt eller naturligt. Disse plasmider er kendte i offentligheden, idet det er dem der fuldt berettiget er årsagen til forbudet mod antibiotika i profylaktisk øjemed i dansk husdyrbrug. Lægges der et selektionspres på mikroorganismerne vil de før eller siden opfange resistens gener fra omgivelserne. Resistensen er baseret på at et gen koder for et enzym, der kan ødelægge virkningen af et bestemt antibiotikum.

På tilsvarende måde kan tilførsel af et gen være en ønsket ting. Når genet som i modificeret ølgær nedbryder et for smagen og konsistensen uønsket restprodukt fra ølgæringen, synes vi alle, at det er fint. Især ølnydere værdsætter, at man bruger en sådan gær. Der er en lang række mikroorganismer, som bliver udnyttet i produktionen af levnedsmidler, der med fordel vil kunne få tilført vel specificerede enkeltgener, hvorved man kan forbedre smag, konsistens og holdbarhed i vore levnedsmidler. Der findes også situationer hvor man ønsker at ødelægge et gen, da organismen lige laver en biokemisk reaktion for meget.

Så genmodificeret eller gensplejsning som begreb dække hverken over gode eller dårlige processer, politikere og administratorer gør os en dårlig tjeneste ved at arbejde med så forsimplede begreber, når de i den offentlige debat kun anvendes til at betegne noget odiøst. Gensplejsning kan anvendes til at lave virkeligt gode og nyttige ting, men de kan også anvendes til at fremstille organismer til krigsførelse på den mest nederdrægtige måde.

## 12.4 Anvendelse af DNA-markører for sygdomsgener

### DNA-markører indenfor familier

Sker der udspaltning af en recessiv sygdom indenfor en familie, og der foreligger kendskab til sygdomsgenets placering på et kromosom tillige med flankerende DNA-markører, er det indenfor familien muligt at påvise bærere af genet, selv om man ikke kender den molekylære genetiske basis for selve sygdommen.

**Metode:** I figur 12.1 er vist DNA-markører A og B og et sygdomsgen (\*). De to dyr i figuren er helsøskende og man har typet dem for generne A og B såvel som deres afkom. Blandt afkommet var der to syge med genotyperne AABB, på grundlag af de to syge afkom er forældrenes og de øvrige afkoms genotype m.h.t. sygdomsgenet og koblingsfaserne fastlagt.

Det femte afkom har en rekombination mellem sygdomsgenet og DNA-markøren B, idet den har genotypen AaBB og ikke er syg.

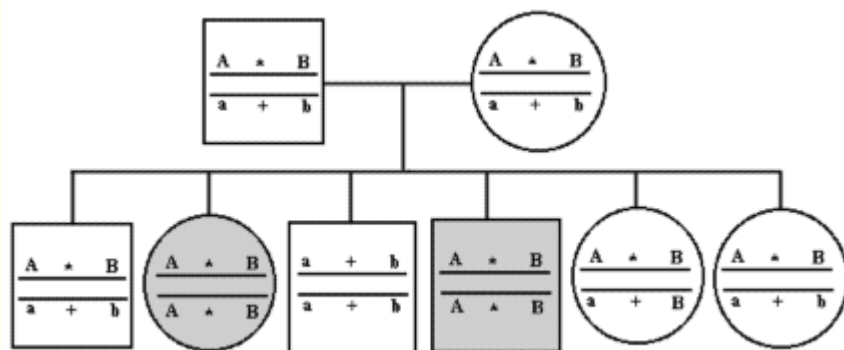
For at DNA-markøren skal have nogen værdi, må de dyr der udspalter for sygdomsgenet også være heterozygotiske for DNA-markøren.

Opsummering af undersøgelsen:

Dyr med genotypen aabb er fri for sygdomsgenet, hvorimod alle genotyper med mindst en allel af de store bogstaver må forventes at være

anlægsbære af sygdomsgenet. Går man bagud i stamtavlen vil alle individer med mindst en allel af de store bogstaver være mistænkt for at være anlægsbærer.

Figur 12.1. Genealogisk diagram med gamet typer på. Gamet typerne er deduceret på grundlag af test i laboratorium og udspaltning hos afkom mens sygdomsgenet er deduceret på grundlag af de to udspaltninger af syge individer.



### DNA-markører anvendt på populationsplan

Skal en DNA-markør anvendes på populationsplan må det baseres på at der er koblingsuligevægt. Det vil der altid være såfremt at sygdomsgenet (mutationen) er opstået indenfor de seneste 10 til 15 generationer og markøren er tilstrækkelig tæt koblet, dvs. afstanden mellem markøren og sygdomsgenet må være mindre end 1 cM. DNA-markøren kan på populationsniveau kun give en indikation for at et givet dyr har en højere chance for at være anlægsbærer. Det endelige bevis for koblingen kan kun etableres gennem samtidig udspaltning af syge individer og DNA-markøren indenfor familier.

## 12.5 Påvisning af DNA-markør koblet til sygdomsgener eller QTL'er

### Påvisning af DNA-markør generelt

Hos pattedyr og fugle er størrelsen af det samlede genom ca. 3000 centi Morgan (cM) eller rekombinationsenheder, der er dog en betydelig variation mellem arter. De største kromosomer er to til tre hundrede cM lange, mens de mindste er under 100 cM lange. Her er der også betydelig forskel mellem de enkelte arter, hvor mink kun har 15 kromosompar og hunden har 39. Hos pattedyr er der forskel på rekombinationshyppigheden mellem hanner og hunner, det er således, at hunnerne har højere (10 to 20 %) rekombinationshyppighed end hannerne, hvilket især gør sig gældende i områderne omkring centromerene.

Tæt kobling er lettere at påvise end løs kobling, afstande over 30 cM er i praksis næsten umulige at påvise idet det kræver et meget stort antal informative individer (500-1000). Det er således, at kobling indenfor 10 cM kan påvises på grundlag af under 50 informative styk afkom fra en analysekrydsning.

For at man kan dække genomet regnes der med, at der skal anvendes en DNA-markør for hver 20 cM, dette giver i alt 150 DNA-markører, der skal types for at dække hele genomet.

For at DNA-markøren kan anvendes skal den være informativ, dette er for de fleste DNA-markører kun tilfældet i 50-70 procent af familierne, der skal analyseres. For at få et komplet set af DNA-markører, må det derfor prescreens hos forældredyrene med op til 300 markører, for at få et brugbart sæt på 150 til analyse af en given familie.

### Egnet familiemateriale til påvisning af sygdomsgen

Udspaltning af et sjældent forekommende recessivt sygdomsgen sker normalt i forbindelse med indavl i forholdet 1 til 3. Den statistisk mest optimale situation er en 1 til 1 udspaltning, men det kan normalt ikke skaffes ved recessive sygdomsgener, men man kan nøjes med at type lige så mange raske individer som syge for at få de mest optimale analyse betingelser.

For at finde frem til sygdomsgenet skal man regne med typning af ca. 10 forældre dyr der er

anlægsbærere og ca. 50 styk afkom, hvoraf de 25 har sygdommen. Man starter med typning af markør 1, derefter udføres en statistisk analyse. Man fortsætter med typninger af det næste markørgen indtil man finder koblingen. Man kan finde den koblede allel ved først DNA-markør, eller man kan finde den ved markør nr 150, men man skal i gennemsnit anvende 75 markører før man når frem til det koblede gen. Den statistisk signifikante association vil da se således ud:

	syg		ikke syg	
Genotype	-----			
AA		20	3	23
ikke AA		4	23	27
	-----			
		24	26	50

Hvor der er nogle få rekombinanter, 3 med genotypen AA der ikke er syge, og 4 der er syge, der ikke har genotypen AA.

**Opsummering:** Skal man finde frem til en DNA-markør skal man have et dyremateriale indenfor en eller to familier, hvor man har information om ca. 50 styk afkom, hvoraf mindst 15 er syge.

Når man har fundet frem til en koblet markør er det naturligt at gå videre med markører, der ligger imellem de to markører der gav kobling, da det ultimative mål altid vil være at nå frem til det egentlige sygdomsgen. Så snart man har fundet et koblet gen vil sammenlignende studier med andre arter også kunne begynde, der tænkes her på at finde kandidatgener for sygdommen i de korresponderende kromosomområder.

Alternativt til den klassiske DNA-markør analyse kunne være at man ved studie af sygdommen og sammenligning med andre arter havde et kandidatgen. Et kandidatgen er et gen som har en rimelig chance for at være skyld i sygdommen, når der er foretaget en vurdering af sygdommens ætiologi. Har man et eller flere kandidatgen startes der med at type for disse. Er det rigtige kandidatgen vil man finde fuldstændig association, omvendt kan fuldstændig association ikke give det endelige bevis på at kandidatgenet er sygdomsgenet.

### DNA-markører anvendt til QTL studier

DNA-markører for quantitative trait loci (QTL) kræver langt større datamaterialer end for at finde en DNA-markør for et sygdomsgen, såfremt genet skal påvises i en normalt udavlet population. QTL'er svarer til de loci, der er omtalt under definitionen af avlsværdi i lektion 6. De fremherskende problemer ved påvisning af et QTL er endvidere, at man ikke ved om der er et der spalter ud i en given familie. Og man ved heller ikke på nogen måde, hvor stor effekten i givet fald skal være på en given egenskab. Der er yderligere det problem, at når man først har påvist en QTL, kan man ikke på nogen måde være sikker på, at effekten skyldes et gen, da man ikke umiddelbart kan skelne den fra to koblede gener med hver sin effekt på den givne egenskab.

Planlægning af et QTL studier er en sag der skal gøres meget omhyggeligt, for at man kan forvente at nå frem til et fornuftigt resultat. Da man skal type mange dyr for at estimerer en given QTL tilstrækkeligt præcis til at den kan få praktisk betydning, og der bør gennemføres statistisk power beregninger for at finde frem til hvor mange dyr der skal types for at finde en given effekt. Det er tillige vigtigt at typningerne kan anvendes til at evaluere så mange egenskaber som muligt. Så når man starter med at planlægge et QTL studie er det vigtigt at få målt så mange egenskaber som muligt på de pågældende dyr. Her kan nævnes alle mulige mål for produktion, mål for sygdomsforekomst og andre observerbare egenskaber. Antallet af DNA-markører, der skal anvendes, svarer dog til de ca. 150, som blev nævnt under afsnittet om påvisning af DNA-markør for sygdomsgen.

Alternativt til studier af QTL'er i normalpopulationer kan være at anvende studie af  $F_2$  individer fra specielle eksotiske krydsninger som f.eks. mellem tamsvin og vildsvin. Sådanne fundne QTL'er vil imidlertid ikke umiddelbart kunne anvendes i forbindelse med det normale avlsarbejde. Sådanne påviste QTL'er kan imidlertid anvendes i forbindelse med udpegning af kandidatgener, der kan bidrage til en dybere forståelse af de almindelige fysiologiske funktioner.

### Sire og grandsire design til påvisning af QTL'er

**Grand sire designet** har været anvendt en hel del indenfor studie af kvægpopulationer. Det går ud på at man kun typer tyrene, idet man udvælger tyre der har et større antal sønner. Man opdeler da sønnerne i to klasser dem der har fået et bestemt gen fra faderen og dem der har fået det andet. Man kan så danne en statistisk kontrast mellem middel avlsværdien af de to klasser, dem med eller uden genet fra grand sire. Dette kan gøres for alle DNA-markører og der er pt. fundet frem til QTL'er for fedt % og mælkeydelse i amerikanske bestande af Holstein Frisian, men QTL'erne har endnu ikke været anvendt i praktisk avlsarbejde.

Fordelen ved grand sire designet er, at der skal types forholdsvis få individer og man har en 1 til 1 udspaltning blandt afkommet, men en af begrænsningerne er, at der kun kan estimeres additive effekter, hvilket er tilfældet i sire designet.

**Sire designet;** her types alle individer der måles såvel som forældre dyrene. Men da DNA-markørerne er mest interessante for egenskaber med lav heritabilitet skal der types mange dyr for at få et rimeligt præcist skøn for effekterne. Man får her alle tre genotype klasser blandt afkom med 1:2:1 udspaltning.

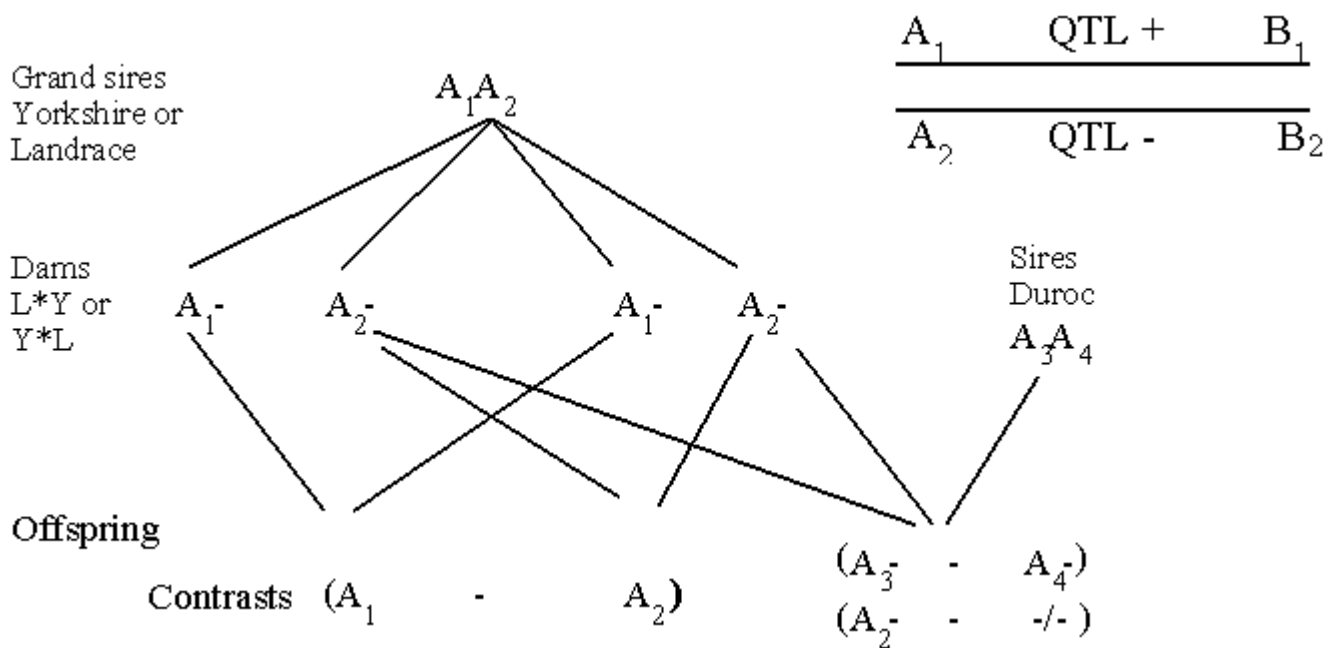
Variansen på en geneffekt (middelværdi) er omvendt proportional med antallet, på hvilket geneffekten er baseret. En kontrast mellem to effekter kan i princippet evalueres med et t-test, her er det også den middelværdi der er baseret på færrest antal der bestemmer hvor stærk testet er.

Nedenstående er vist en tabel med mindste signifikante forskelle. Forskellene er påvist i en population med middel sygdomsfrekvens på 10 %. Syg ikke syg er binominalfordelt med variansen  $0,1 \cdot 0,9/N$  hvor antallet er testede dyr i en klasse. S.D. er beregnet som  $\sqrt{0,1 \cdot 0,9/N + 0,1 \cdot 0,9/N}$  og  $t = \text{dif}/\text{S.D.}$  og anvendelse af 5% signifikansgrænser.

Antal $A_1$	Antal $A_2$	S.D.	Mindste signifikante differens i sygdomsfrekvens
5000	5000	0,00600	1,8 % enheder
500	500	0,0190	5,7 % enheder
100	100	0,0420	12,6 % enheder

For f.eks. at kunne påvise en forskel i sygdomsforekomst på 10 procent enheder, skal der være ca. 200 dyr i hver genotype gruppe, hvoraf de dyr der har fået  $A_3$  er der 5 % syge og de dyr der har fået  $A_4$  er der 15 % syge. Tabellen refererer til parringstyperne vist nedenstående, der viser de to design med  $A_1A_2$  som spalter ud i grand sire designet,  $A_3A_4$  som spalter ud i sire designet. Ligger QTL'en midt mellem A og B locus som vist, skal man få signifikant effekt i begge markørsystemer, såfremt der er nogen.

Figur 12.2. Viser de to klassiske design sire og grand sire til påvisning af QTL'er med test af afkom for markørgen og fænotype måling. Contrasterne kan sammenlignes med t-test.



I figur 12.2 er vist de to klassiske design. Der er en grandsire med genotypen  $A_1A_2$  i et lokus. Tyren har 20 sønner der types, der er 10 sønner der har fået  $A_1$  markøren og 10 der har fået  $A_2$  markøren. Der regnes gennemsnit for en egenskab for alt afkom efter  $A_1$  sønnerne og tilsvarende for alt afkom efter  $A_2$  sønnerne. Forskellen mellem disse to tal kaldes en kontrast. I grand sire designet kommer genotypedata fra fædrene og phenotypedata fra deres afkom.

I sire designet kommer phenotypedata og genotypedata fra de samme dyr. Sire designet er vist i højre side af grafen. kontrasterne der er vist er de samme som for grandsire designet, men der kan også dannes kontraster mellem f.eks. genotyperne  $A_2A_3$  og  $A_2A_4$  osv.

## 12.6 Resultater af selektionsforsøg for forbedret sygdomsresistens.

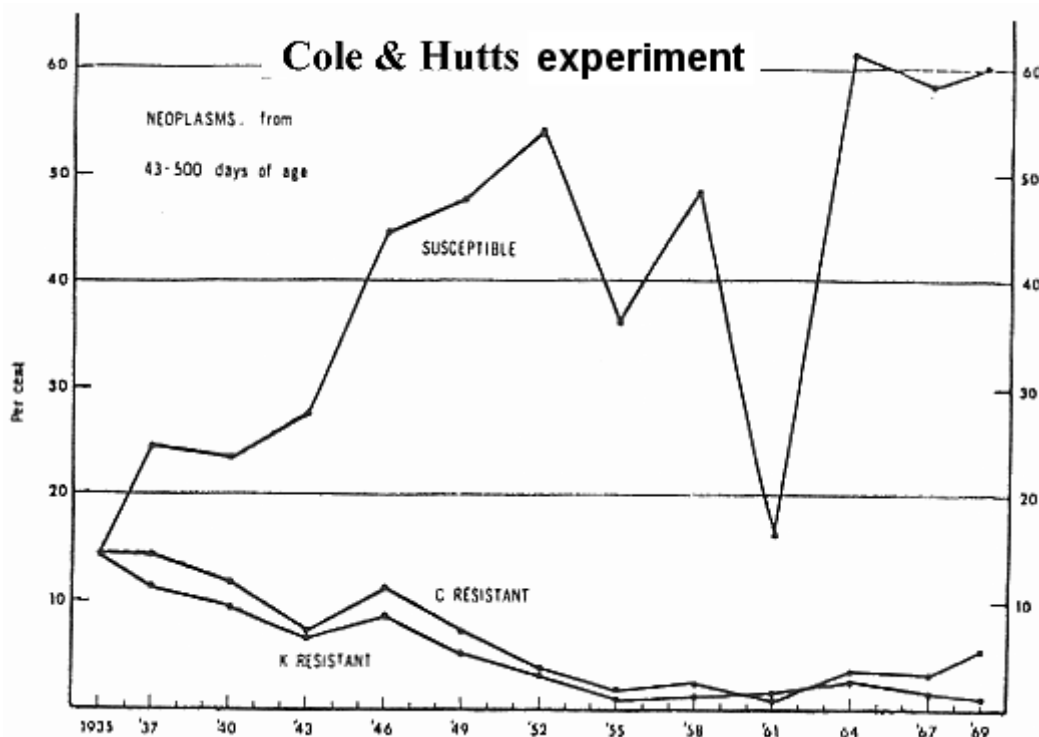
(første halvdel er uddrag fra Andresen & Christensen, NKVet Symposium Voksenåsen, Oslo 21-23.8.1977)

Der findes i litteraturen talrige beretninger om vellykket selektion mod arveligt betingede sygdomme; men i næsten alle tilfælde drejer det sig om simpelt recessive egenskaber, som bekæmpes ret rutinemæssigt. Dog er der naturligvis problemer i de tilfælde, hvor den iværksatte selektion modvirkes således som man kommer ud for i forbindelse med overdominansfænomenet, hvor heterozygoterne har en større reproduktionsegnehed (fitness) end homozygoterne.

Når der derimod er tale om sygdomme med en polygenisk disposition, er beretninger om heldigt udført selektion sparsomme for de større husdyrs vedkommende. De resultater, der er opnået i retning af større sygdomsresistens, er for en stor del baseret på krydsning. At det ikke blot i teorien, men også i praksis er muligt at opnå væsentlige resultater af selektion mod specifikke sygdomme, er med stor tydelighed vist indenfor hønseavl og ved avl med laboratoriedyr.

Figur 12.3. Selektions forsøg for og imod neoplasma dødsfald hos høns.

For høns' vedkommende skal her kort berettes om de af Cole og Hutt (1973, Anim. Breed. Abstra. 41:103-118) udførte selektionsforsøg, se figur 12.3. Omkring 1935 etableredes to hønselinjer, C og K. De to linjer viste 14.2 og 11.3 % neoplasme-dødsfald på grund af hønseleukose, herunder Marek's disease. I perioden 1935-69 produceredes 34 generationer indenfor hver af de to linjer.



Initialgenerationen var uselekteret, men for hver af de følgende generationer udvalgte resistente avlsdyr i hver linje. I 1935 etableredes tillige en tredje linje, S, på grundlag af individer, der var modtagelige (susceptible line) for leukose. Denne linje blev i alle følgende generationer vedligeholdt ved fortsat selektion af avlsdyr, der var modtagelige. De tre linjer opholdt sig i fælles miljø. Bortset fra perioden 1958-61 (jf. grafen) må miljøet antages at have været virusinficeret i betydelig grad i hele forsøgsperioden. Figuren viser tydeligt, at selektionen har været ret effektiv i begge retninger, idet der ved forsøgets afslutning (opgørelse 1967-69) var en neoplasme -dødelighed på ca. 60 % i den modtagelige linje, medens de to resistente linjer, C og K, havde en neoplasme-dødelighed på henholdsvis 3,7 % og 0,9 %. I samme periode reduceredes det totale antal dødsfald fra 51,5 % (C) og 44,4 % (K) til henholdsvis 12,7 % og 8,0 %. Dødsfaldene er opgjort i perioden fra 43 til 500 dage efter klækningen. De nævnte selektionsresultater er opnået til trods for forholdsvis lave heritabilitetsestimater og til trods for, at der samtidig blev selekteret for mange andre egenskaber. De gode resultater må dog forklares med, at der er anvendt afkomsundersøgelser som udvalgskriterium. I øvrigt mener Cole & Hutt, at samme resultater kunne være opnået på betydeligt kortere tid under anvendelse af en selektionsprocedure, som kun blev anvendt i en del af forsøgsperioden.

Da leukocytter er af betydning ved udvikling af resistens, er det af interesse at vide, at det er muligt at selektere for højt og lavt leukocyttal i blodet (WBC= white blood cell). Sådanne forsøg er udført hos mus (Chai 1975, J.Heredit 66:301-309). I initial populationen, (generation 0) havde man et leukocyttal på  $6-8 \times 10^3$  pr.  $\text{mm}^3$ . Efter 22 generationers selektion i HLC (high leucocyte count) og LLC (low leucocyte count) linjerne nået tallene henholdsvis  $36-38 \times 10^3$  og  $4-5 \times 10^3$ , medens kontrolpopulationen har nået et niveau på ca.  $10 \times 10^3$ , altså ikke væsentligt forskelligt fra initialpopulationens (en evt. signifikant forskel kan bero på "random genetic drift").

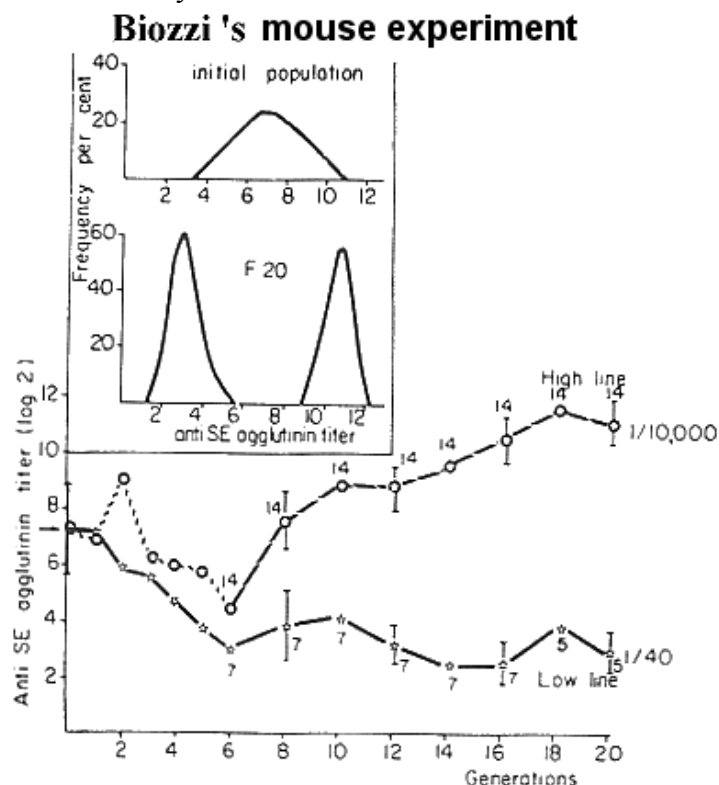
I relation til dette selektionsforsøg skal til sidst nævnes, at man har beregnet en  $h^2$  værdi på 0,20 for lymfocytallet hos visse kvægracer. Hvis det er ønskeligt, kan lymfocytallet altså let ændres ved selektion.

Hos mus har Biozzi et al. (1972, J.Exp.Med. 135:1071-1094) selekterede for højt og lavt antistofrespons i forbindelse med experimentel immunisering med fåre erotrocytter (SE), se figur 12.4. Som det fremgår af grafen viste initialpopulationen et antistoftiter med et middeltal på omkring 1000 ( $\ln 1000 = 6,9$ ), men efter 20 generationers selektion i hver retning var de to linjer skarpt adskilte med et gennemsnitligt antistofrespons svarende til titrene 40 og 10.000. Yderligere har det vist sig, at der til trods for selektion for antistofproduktion mod et specifikt antigen i "high line" samtidig blev opnået antistofproduktion mod flere forskellige antigener. På baggrund heraf kan man måske forestille sig, at det eventuelt vil være muligt at selektere for generel sygdomsresistens ved simpelthen at selektere for høj immunglobulinkoncentration.

Sidstnævnte er i hvert fald muligt, idet

Jensen & Christensen (1975, J.Anim.Sci. 40:392-396) har vist, at f.eks. IgG 2 hos RDM kvæg har en heritabilitet på ca. 0,2.

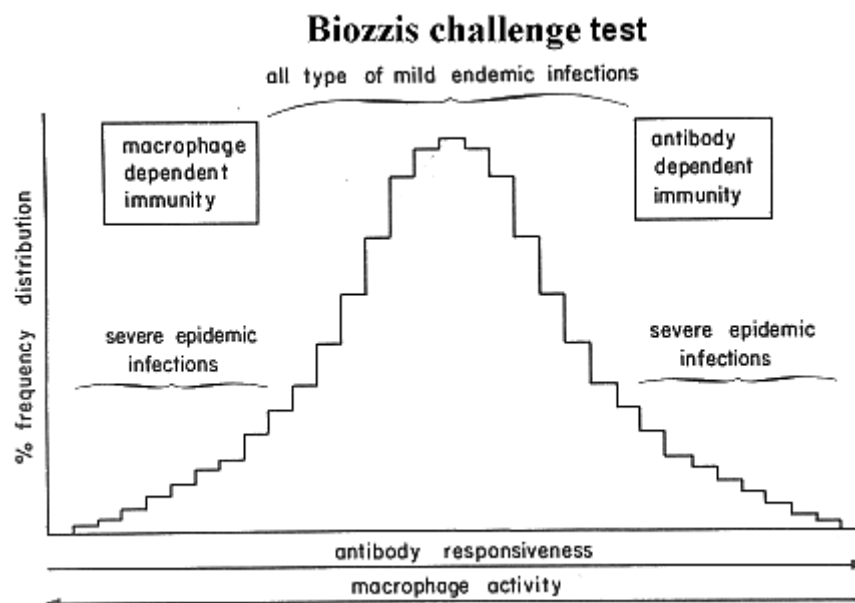
Figur 12.4. Selektions forsøg for højt og for lavt antistof titer mod fåre erotrocytter hos mus.



For at afprøve de af Biozzi et al. (1972, J.Exp.Med. 135:1071-1094) selekteret mus for højt og lavt antistofrespons i forbindelse med experimentel immunisering, er der gennemført en lang række challenge forsøg med eksperimentelle infektioner på de to muselinier. Det skal her bemærkes at de mus der har et højt generelt antistofsvar generelt har et dårligt cellulært forsvar. Individer med godt cellulært forsvar vil fjerne antigenerne v.h.a. deres makrofager, og derfor vil antigenet blive fjernet, før der kan dannes antistof mod det. Så det naturen har fundet frem til er et kompromis mellem et godt cellulært og humoralt immunforsvar, som det også fremgår af figur 12.5.

Men nu tilbage til Biozzi's challenge forsøg (Biozzi et al. Proc. World Cong. on Genet. Appl. Livestock Improvement, Madrid 4-8 oct 1982 Vol 5:150-163). De anvendte challenge med mere end 10 forskellige patogener, herunder Salmonella thypimurium og Rabies virus, og deres hovedkonklusioner kan ses i nærværende graf. I grafen er vist, at individer hvis makrofag aktivitet og immunsvær ligger omkring middel vil kun blive svagt angrebet af de fleste infektioner. Individerne med højt antistofsvær vil blive stærkt angrebet af sygdomme, der kræver makrofagaktivitet som forsvar, det omvendte er tilfældet for sygdomme der kræver et stærkt antistofsvær.

Figur 12.5. Challenge forsøg med forskellige mikroorganismer på dyr selekteret for højt og for lavt antistof titter mod fåre erotrocytter hos mus.



### Konklusion:

Den konklusion som kan drages fra de gamle forsøg må være, at det er muligt at avle for speciel resistens, men en sådan avl vil normalt blive overhalet af muligheden for vaccination, hvilket også er sket for hønseleukose vedkommende. Det må endvidere konkluderes, at det ikke er muligt at selektere for generel resistens ved at selektere for høje eller lave værdier af immunitetens komponenter, idet de er modsat rettede og deres naturlige niveau vil være balanceret i forhold til en populations historie med hensyn til infektiøse agens. Så renavl kan ikke benyttes til at forbedre den generelle resistens baseret på de immunologiske komponenter. Men hvad med krydsning?

Ved at se på Biozzi's graf fra challenge forsøget kan man konkludere, at det alt andet lige er bedst at ligge i nærheden af middelværdien, idet det er de ekstreme dyr, der udsættes for de sværeste sygdomsangreb. Så et af midlerne til at opnå så lav sygelighed som muligt er at arbejde med en ensartet population af dyr med den optimale middelværdi.

Ensartethed kan opnås via krydsningsdyr. Tovejs, trevejs eller tilbagekrydsninger er på grund af dominansforholdene mere ensartede end renavlsdyr. Det skulle derfor være muligt at finde frem til krydsningskombinationer, der har den rigtige middelværdi i forhold til en populationens sygdomsudfordringer. F<sub>2</sub> dyr eller fire-vejskrydsninger er mere heterogene, og ydergrupperne vil derfor, som i renavlspopulationer, være mere udsatte for forskellige sygdomme, så anvendelse af den type dyr i produktionen bør normalt undgås.

Der foreligger p.t. ingen praktiske forsøg, der kan verificere de fremsatte postulater vedr. forskel i sygelighed mellem de forskellige krydsningstyper. Der bør derfor snarest iværksættes analyser af disse forhold.



# 13 Opgave samling

Opgaver lektion 2.

- 1 Betragt kvægets Zz blodtypesystem med de tre blodtyper Z, Zz og z. I nedenstående tabel er angivet blodtypefordelingen i tre stikprøver fra racerne RDM, SDM og Jersey. Hvordan forventes blodtypefordelingen at blive i den følgende generation efter tilfældig parring inden for racerne?

Race	Blodtypefordeling (antal)		
	Z	Zz	z
RDM	28	340	1.032
SDM	2	55	318
Jersey	56	129	75

- 2 Betragt en stor tilfældigt sammenparret population. På et locus med to alleler A og a, hvor A dominerer over a, er frekvensen af homozygotisk recessive individer (aa) 1%.
- a) Hvad er frekvensen af heterozygotiske individer (Aa)?
- b) Hvilken del udgør disse (Aa) af individer med den dominante fænotype?
- 3 I en population med tilfældig parring forekommer et recessivt sygdoms-gen (a) med frekvensen 0,005.
- a) Angiv sandsynligheden for i populationen at finde raske forældre (A-) med afficeret afkom (aa).
- b) Angiv sandsynligheden for i populationen at finde forældre, hvoraf mindst én er syg (aa) med afficeret afkom (aa).
- c) Angiv det talmæssige forhold mellem de under punkt a) og punkt b) fundne sandsynligheder og kommentér det fundne resultat.
- 4 Hos gravhunde findes et par allele gener R og r, der er bestemmende for hårtypen med R dominerende over r. Fænotyperne er henholdsvis ruhåret (R-) og korthåret (rr).
- a) Blandt 100 gravhunde i H.W.-ligevægt er påvist 64 ruhårede og 36 korthårede. Hvor mange gravhunde må antages at være bærere af et skjult anlæg for korthårethed i denne population?
- b) I en anden bestand af gravhunde er det klarlagt, at forholdet mellem genotyperne RR og Rr er som 2:5. Hvor stor er sandsynligheden for, at den første hvalp bliver korthåret efter sammenparring af to tilfældigt valgte ruhårede hunde?
- 5 I en population fandt man, at én af 10.000 mænd led af hæmophili, mens der ikke fandtes angrebne kvinder. (Hæmophili er en kønsbunden recessiv egenskab).
- a) Hvad er frekvensen af genet for hæmophili (h) blandt mænd?
- b) Hvad er sandsynligheden for, at der fødes kvinder med hæmophili, når det antages, at genfrekvensen er den samme hos mænd og kvinder?
- 6 Et forældrepar, hvor moderen har blodtype B og faderen blodtype A, har et barn med blodtype 0. Hvilken blodtyper kan deres eventuelle

fremtidige børn få?

- 7 Fra en russisk rævepopulation blev indfanget 14.345 ræve. Af disse var 12 sorte, 678 intermediære og 13.655 røde.
- a) Beregn frekvensen af genet for henholdsvis rød og sort farve.
  - b) Undersøg ved en Chi-i-anden test, om de observerede antal stemmer overens med de forventede under H-W ligevægt.
- 8 I det følgende forudsættes, at der i den danske Schæferhundepopulation er tilfældig parring. Mikrosatellit locus A er autosomt og har 3 alleler  $A_1$ ,  $A_2$  og  $A_3$  med frekvenserne henholdsvis 0,1, 0,3 og 0,6. Mikrosatellit locus B er ligeledes autosomt. Dette locus har 3 alleler  $B_1$ ,  $B_2$  og  $B_3$  med frekvenserne henholdsvis 0,2, 0,3 og 0,5.
- a) Angiv de forventede genotyper og de forventede genotypefrekvenser i populationen for hvert locus.
  - b) Angiv den forventede frekvens af genotypen  $A_1A_2B_1B_2$  og af genotypen  $A_3A_3B_3B_3$  i populationen.
- En hanhund med genotypen  $A_1A_2B_1B_2$  parres med et antal tæver med genotypen  $A_3A_3B_3B_3$ .
- c) Angiv de forventede genotyper blandt afkom efter nævnte parringer og angiv den forventede fordeling (udspaltning) af disse genotyper blandt afkommet under antagelse af, at de to loci ikke er genetisk koblete.
  - d) Angiv de forventede genotyper blandt afkom efter nævnte parringer og angiv den forventede procentvise fordeling af disse genotyper blandt afkommet under antagelse af, at de to loci er koblete med en overkrydsningsfrekvens på 0,20, og at hanhunden bærer generne  $A_1$  og  $B_1$  på samme kromosom, dvs.  $A_1$  og  $B_1$  er i koblingsfase.
- 9 På grisens kromosom 6 er der to tæt-koblede sygdomsgener. Det ene gen, Calcium Release Channel (CRC), er ansvarligt for den recessive lidelse Porcine Stress Syndrome (Stressfølsomhed). Grise med genotypen  $n/n$  er stressfølsomme, mens grise med genotyperne  $N/n$  og  $N/N$  er normale. Det andet gen, 1,2 alfa-fucosyltransferase 1 (FUT1), er ansvarligt for, om grisene bliver modtagelige for ødemsyge. Modtagelighed for ødemsyge nedarves dominant, således at grise med genotyperne  $E/E$  og  $E/e$  er modtagelige, mens grise med genotypen  $e/e$  er modstandsdygtige overfor ødemsyge.
- a) Hos en sjælden griserace er CRC allelen  $N$  og FUT1 allelen  $E$  altid i koblingsfase. Frekvensen af  $N$  allelen er 0,4, og frekvensen af  $E$  allelen er 0,3. Angiv haplotyperne samt deres frekvenser.
  - b) En avler af den sjældne race fjerner alle stressfølsomme grise ( $nn$ ) i en generation. Hvilken betydning vil dette have for grisenes modtagelighed over for ødemsyge? Beregn haplotypefrekvenserne efter selektion.
  - c) Den genetiske afstand mellem CRC og FUT1 er 5 map units. Der findes DNA tests, så både CRC og FUT1 genotyperne kan fastlægges. Hvorledes kan disse DNA tests bruges til generelt at fremavle grise, som er både stressfrie og modstandsdygtige overfor ødemsyge?

- 10 To loci A og B er genetisk koblete med en rekombinationsfrekvens på 0,3. I en population med tilfældig sammenparring findes følgende gametfrekvenser.

Gamet	AB	Ab	aB	ab
Frekvens	0,4	0,1	0,2	0,3

- Beregn koblingsuligevægten D.
- Beregn D i de følgende 10 generationer.
- Beregn gametfrekvensen ved koblingsligevægt, d.v.s. når D er 0.
- Beregn hyppigheden af dobbelt heterozygoter i udgangspopulationen og ved koblingsligevægt.

### Opgaver lektion 3.

- 1 I en population blev fundet nedenstående genotypefordeling:

AA	Aa	aa
110	225	115

- Er populationen i Hardy-Weinberg ligevægt?
- Der sker herefter en selektion mod aa med selektionskoefficienten  $s = 0,1$ . Beregn genfrekvenserne i næste fem generationer.

- 2 Inden for SDM findes en uønsket farvemutant, således at individer med genotypen ee er rødbrøgede, mens de sortbrøgede har genotypen E-. Inden for en tilfældigt parrende bestand af sortbrøget kvæg, hvor genfrekvensen for E er p, elimineres rødbrøget kvæg fuldstændigt fra hver ny afkomsgeneration.

- Hvor mange generationer vil det tage at halvere frekvensen af rødbrøgede kalve, hvis frekvensen af  $p_0 = 0,80$ ?
- Samme spørgsmål som a) med  $p_0 = 0,98$ .
- Kommenter det talmæssige forhold mellem svarene i b) og c).

- 3 I et autosomalt, toallelt system med overdominans er der følgende sammenhæng mellem genotyper og fitness:

Genotyper	$A_1A_1$	$A_1A_2$	$A_2A_2$
Fitness	0,8	1	0,3

- Beregn genfrekvenserne ved genfrekvensligevægt.
- Beregn herefter genotypefrekvenserne forud for selektion.
- Beregn genotypefrekvenserne efter selektion.

- 4 I en population er frekvensen af seglcelleanæmi fundet at være 0,05 blandt nyfødte. På grund af resistens mod malaria får heterozygoterne mest afkom, således at de normale individer ( $Hba/Hba$ ) og de anæmiske individer ( $Hbs/Hbs$ ) kun bidrager med henholdsvis 80% og 10% afkom i forhold til afkom fra heterozygoter ( $Hba/Hbs$ ).

- a) Hvad vil frekvensen af Hbs være, når populationen er i ligevægt?
- b) Vil antallet af nyfødte med seglcelleanæmi vokse eller falde?

5 I en dansk undersøgelse af 94.000 fødsler fandtes 10 tilfælde af chondrodystrofe dværge (dominant betinget misdannelse). Det antages, at de observerede dværge er heterozygoter.

- a) Hvad er genfrekvensen af sygdomsgenet?
- b) Find fertiliteten (som i dette tilfælde er lig med fitness) af dværgene (Cc) relativt til normale (cc), når det fra en anden dansk undersøgelse vides, at 108 voksne dværge havde fået 27 børn, mens 457 normale søskende havde fået 582 børn.
- c) Det antages, at den danske population er i mutation-selektions ligevægt med hensyn til denne sygdom. Giv ud fra resultaterne i a) og b) et skøn for mutationsfrekvensen c til C.

6 En lukket population omfatter i hver generation 20 avlshanner og 20 avlshunner. I generation 0 er genfrekvenserne på et givet locus følgende:

$$p = 0,6 \text{ og } q = 0,4$$

Generation 1 dannes ved tilfældig parring.

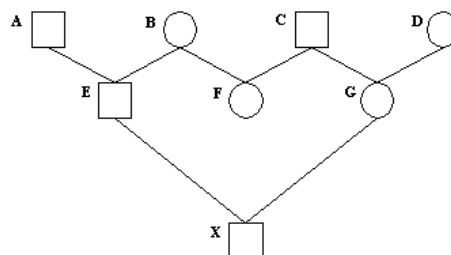
Angiv mulige udfald af genfrekvenser i generation 1, idet der benyttes sikkerhedsgrænser svarende til en sandsynlighed på  $p = 5\%$  i en normal fordeling.

7 En lukket population er sammensat af fem avlshanner og 50 avlshunner generation efter generation. Man ønsker at sammensætte en anden lukket population bestående af avlshanner og avlshunner i forholdet 1:1.

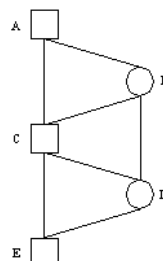
- a) Hvor mange individer skal sidstnævnte population omfatte, hvis den effektive populationsstørrelse skal være uændret?
- b) Hvor stor er ændringen i indavlsgraden pr. generation i de to populationer?

#### Opgaver lektion 4.

1 Hvad er indavlskoefficienten for individet X i nedenstående diagram?



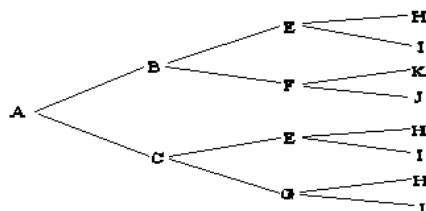
2 Beregn indavlskoefficienten for samtlige individer i følgende diagram:



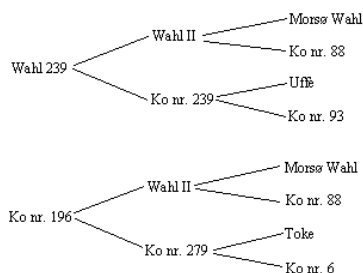
Dyr	Far	Mor	Idet	A=1	B=2	C=3	D=4	E=5	0=ukendt
1	0	0							
2	1	0							
3	1	2							
4	3	2							
5	3	4							

3 På grundlag af nedenstående stamtavle ønskes følgende spørgsmål besvaret:

- Opstil et pilediagram for individet A.
- Beregn indavlsgraden for alle indavlede individer.

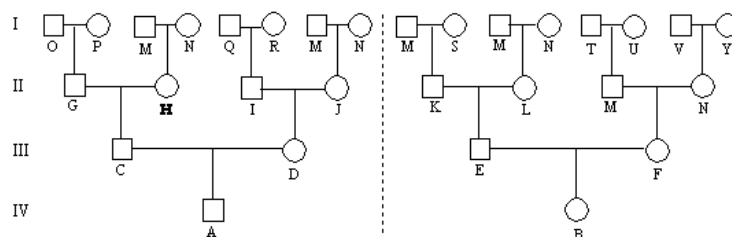


4 Betragt følgende to stamtavler.



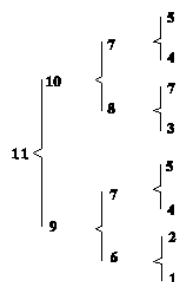
- Hvem er fælles ane for Wahl 239 og ko nr. 196?
- Hvor stor bliver indavlskoefficienten på en kalv efter Wahl 239 og ko nr. 196?
- Kan det anbefales at bruge tyren Wahl 239 ved insemination af ko nr. 196?

5 På basis af nedenstående stamtavler for mink ønskes følgende spørgsmål besvaret:



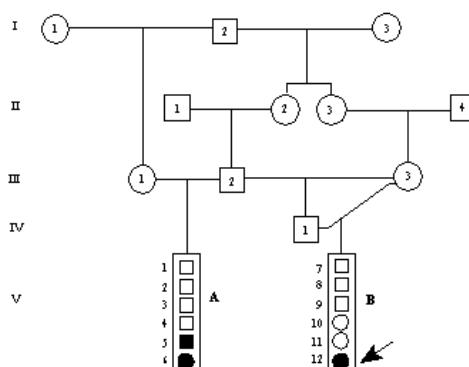
- Angiv hvilke dyr, der er indavlede.
- Opstil pilediagram og beregn indavlskoefficienten for afkom efter IV A og IV B.

6 I nedenanførte stamtavle er de oprindelige betegnelser for de enkelte individer erstattet med numrene 1 til 11.



Beregn indavlskoefficienten for dyr nr. 10 og 11, og beregn det additive slægtskab mellem dyr nr. 11 og de øvrige dyr i stamtavlen.

- 7 I nedenanførte genealogiske diagram repræsenterer V 12 (proband) den først erkendte schæfer-dværg i Danmark. Denne dværgvækst nedarves som en autosomal, recessiv egenskab.

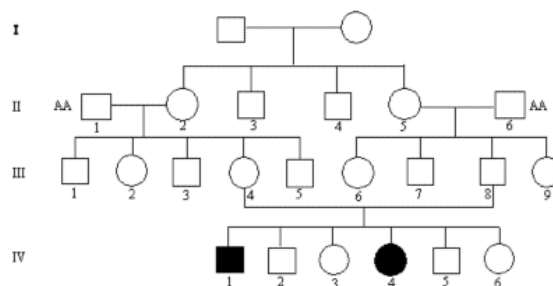


- Angiv de individer, der med sikkerhed må være heterozygotiske anlægsbærere.
- Hvor stor er sandsynligheden for, at en tilfældigt udtaget phenotypisk normal hvalp i et af de to kuld (A eller B) i generation V er heterozygotisk anlægsbærer for dværgvækst?
- Hvor stor er indavlsgraden for
  - en tilfældigt udtaget hvalp i kuld A, og for
  - en tilfældigt udtaget hvalp i kuld B?
- Hvor stor er slægtskabskoefficienten mellem to tilfældigt udtagne hvalpe i kuld A?

- 8 På en minkfarm er der 100 avlsdyr, af hvilke 60 er ubeslægtede, otte er afkom efter helsøskendeavl, og 32 er afkom efter halvsøskendeavl. Beregn den gennemsnitlige indavlsgrad for de 100 avlsdyr.

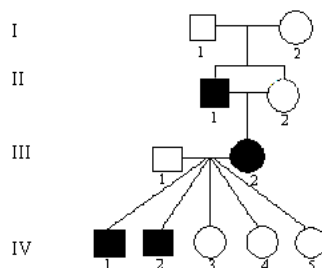
#### Opgaver lektion 5.

- 1 Nedenfor er angivet en stamtavle, der viser den autosomale defekt ataksi (aa) hos hunde i et kuld efter normale (A-), men beslægtede forældre III 4 og III 8. Da denne defekt er sjælden, kan det antages, at II 1 og II 6 ikke bærer genet a.



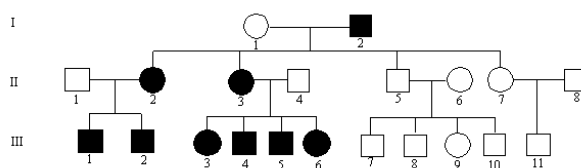
- a) Giv en liste over de hunde, hvor genotypen kan fastlægges og angiv typen.
- b) Hvor stor er sandsynligheden for, at det klinisk sunde dyr IV 2 er anlægssbærer?

2 På en klinik for mindre husdyr har man påvist en sjælden enzymdefekt hos en hanhund IV 1. På grundlag af ejerens oplysninger og laboriemæssig undersøgelse af alle nulevende søskende og aner kunne nedenstående genealogiske diagram konstrueres.

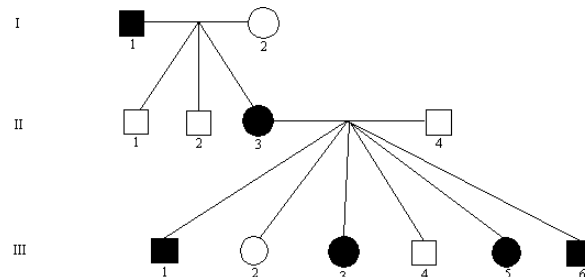


Hvilken monofaktoriel arvegang må anses for at være den mest sandsynlige på enzymdefektens forekomst? Mulighederne skal behandles hver for sig.

3 Hos menneske og kanin er der fundet en anomali, som manifesterer sig blandt andet i leukocytternes form. I nedenstående stamtavle er vist forekomsten af "syge" og normale individer. Giv en udførlig motivering for hvilken arvegang, der er mest sandsynlig, og hvilke der sandsynligvis kan udelukkes (monofaktoriel nedarvning antages).



4 Pelsdyravlere har påvist en ny pelskvalitet hos en han, I 1 og har yderligere opnået de resultater, der er anført i det genealogiske diagram. Udfyldt symbol betegner ny pelskvalitet.

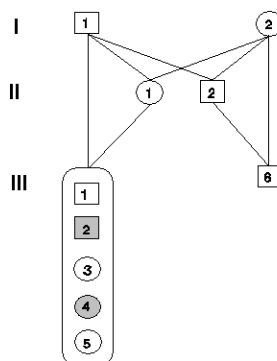


- a) Under antagelse af monofaktoriel nedarvning ønskes en redegørelse for den nyopdukkede egenskabs arvegang.

- b) Beskriv en avlsmetode, der kan anvendes til verificering af arvegangen.
- 5 Hos hvilket køn vil man forvente, at en recessiv kønsbunden mutant-egenskab viser sig.
- a) Hos høns?
- b) Hos kaniner?
- 6 En tyr, der er importeret fra Canada, er mistænkt for at være anlægssbærer af en uønsket recessiv egenskab, som er meget sjælden inden for den pågældende race her i landet.
- a) Skitsér en metode til afprøvning af tyren for det pågældende anlæg.
- b) Beregn det antal individer, der er nødvendige i undersøgelsen for at kunne udtale sig med 95% sikkerhed.
- c) Giv en klar formulering af det mulige resultat af undersøgelsen.
- 7 Man ønsker gennem afkomsprøve at fastlægge, om en tyr er anlægssbærer for et bestemt recessivt gen. Dette kan ske ved at parre tyren med
- a) Køer af den recessive type (aa)
- b) Køer, som man ved er heterozygote (Aa)
- c) Egne døtre

Hvis alt afkommet er normalt, hvor mange stk. afkom må tyren give i disse tre forskellige tests, for at sandsynligheden for at den ikke er anlægssbærer er 95%?

- 8 I det genealogiske diagram repræsenterer I 1 og I 2 en tilfældigt udtaget orne og en tilfældigt udtaget so inden for Dansk Landrace midt i 1980'erne, hvor frekvensen af det recessive halotangen n var høj, idet der fødtes 4% halotan-følsomme grise (genotype nn). Samtlige grise i diagrammet blev halotantestet i 6-7 ugers alderen. Testen viste, at III 2 og III 4 var halotanfølsomme. I populationerne som helhed var der tilfældig parring.



- a) Angiv de individer, der med sikkerhed må være anlægssbærere for halotangen n, og angiv sandsynligheden for, at henholdsvis III 1, III 3 og III 5 er anlægssbærere.
- b) Hvad er sandsynligheden for, at I 2 er anlægssbærer, idet resultatet angives på basis af det faktum, at der fødes 4% halotanfølsomme i populationen.



- c) Idet det antages, at II 2 er anlægsbærer, hvad er da sandsynligheden for, at III 6 er genotypisk normal (dvs. genotype Hal NN)?

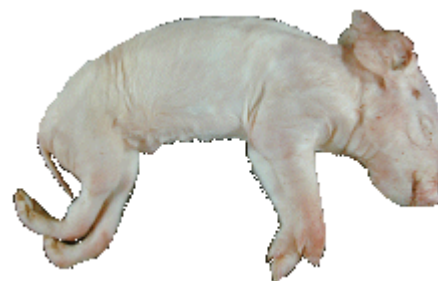
- 9 Blandt 120 stk. afkom efter heterozygotiske forældre (parringstype: Aa x Aa) er følgende udspaltningsforhold påvist:

Genotype	Antal
AA	39
Aa	51
aa	30

Undersøg ved hjælp af Chi-i-anden test, om der er statistisk signifikant afvigelse fra den forventede udspaltning.

- 10 Der foretages en tilbagekrydsning, det vil sige homozygot x heterozygot, for at teste om en karakter nedarves recessivt. Der er i alt 30 tilbagekrydsningsindivider. Undersøg ved hjælp af Chi-i-anden-test for hvilke talforhold hypotesen om recessiv nedarvning kan accepteres (1:1 spaltning), når 5% signifikansgrænsen anvendes.
- 11 Angiv sandsynligheden for en kønsfordeling på to hanner og fire hunner i et kuld minkhvalpe på seks stk. Kønskvotienten sættes til 50%.
- 12 Hos kvæg dominerer kullet (uden horn) P- over hornet pp. Hvor stor er sandsynligheden for, at en heterozygotisk ko får én kullet + tre hornede kalve efter inseminering med heterozygotiske tyre?
- 13 Angiv mulige kombinationer af AA, Aa og aa i familier på tre søskende efter parring mellem heterozygotiske forældre.
- 14 Afkom efter en phenotypisk normal orne og fire phenotypiske normale søer, som alle fem var kendte bærere af anlæg for krogede baglemmer, viste følgende udspaltningsforhold: Foto, Lars Wichmann Madsen viser nyere billede med tilsvarende symptomer.

Normale Afficerede		
So nr. 1	6	3
So nr. 2	10	2
So nr. 3	12	3
So nr. 4	5	0



Undersøg med statistisk test om disse udspaltningsforhold er i overensstemmelse med en hypotese om recessiv nedarvning.

- 15 Undersøg om udspaltningen af recessive i nedenstående familiemateriale hos kvæg er i overensstemmelse med en 7:1 spaltning, idet både faderen og morfaderen antages at være anlægsbærere. Familierne er fundet på grundlag af mindst et afficeret afkom.

Familie-størrelse	Antal afficerede
2	1
2	1
2	1
2	1
2	1
3	1
5	1
6	1
6	1
8	2

- 16 Hos grise er der påvist en form for lamhed af forbenene, som forekommer sporadisk i kuld efter normale forældre. I en større besætning blev anomalien påvist hos grise i seks kuld, og fordelingen var følgende:

Kuld nr.	Normale Afficerede*	
1	5	3
2	4	3
3	4	1
4	7	3
5	7	3
6	9	2

\* Ligeligt fordelt mellem orne- og sogrise.

Angiv den genetiske hypotese, der svarer bedst til de indsamlede data. Der ønskes en statistisk afprøvning af denne hypotese.

#### Opgaver lektion 6.

- 1 I en hønsebestand er der tre genotyper svarende til generne Rd og rd på riboflavin-locus. Det gennemsnitlige indhold af riboflavin i mikrogram pr. gram æggeblomme er 4,30 for Rd/Rd høner og 0,40 for rd/rd høner, mens det er 2,50 for heterozygotiske høner. Frekvensen af Rd og rd er henholdsvis 0,7 og 0,3. Hvor stort er det gennemsnitlige riboflavinindhold pr. gram blomme under forudsætning af, at alle høner i bestanden lægger lige mange æg, og at blommevægten er ens for alle æg?

- 2 Hos SDM malkekvæg er der fundet et QTL med effekt på hyppigheden af tvillingefødsler. Den QTL allel, der har en positiv indflydelse på tvillingefødsler har en allel frekvens på 0,2. Der blev fundet følgende effekter:

Genotype	aa	Aa	AA
Vægt	0,008	0,016	0,020

- a) Beregn gennemsnitsvægten, for populationen.
- b) Beregn de tre genotypiske værdiers afvigelse fra populationsgennemsnittet.
- c) Opdel genotypeværdierne afvigelse fra populationsgennemsnittet i en additiv del (avlsværdi) og en dominansafvigelse.
- 3 I en svinebesætning er svinenes vægt ved fem måneder i gennemsnit 88,5 kg. De i avlen anvendte gylte vejer i gennemsnit 93,0 kg, og de anvendte orner vejer 102,0 kg ved fem måneder. Afkommet vejer i gennemsnit ved fem måneder 89,5 kg. Beregn heritabiliteten for vægt ved fem måneder.
- 4 En tyr anvendtes til to grupper køer, hvis gennemsnitlige ydelse af smørfedt (smf.) var:

Gruppe I:	295 kg smf.
Gruppe II:	227 kg smf.

Afkommet efter de to grupper ydede henholdsvis 266 og 259 kg smf. Beregn  $h^2$  for smf.

- 5 Tegn et pilediagram over relationen henholdsvis mellem halvsøskende og mellem helsøskende. Anfør den forventede fænotypiske korrelation

henholdsvis mellem halvsøskende og mellem helsøskende.  
Korrelationen udtrykkes ved det additive slægtskab ( $a$ ) og ved  $h^2$  og  $c^2$ .

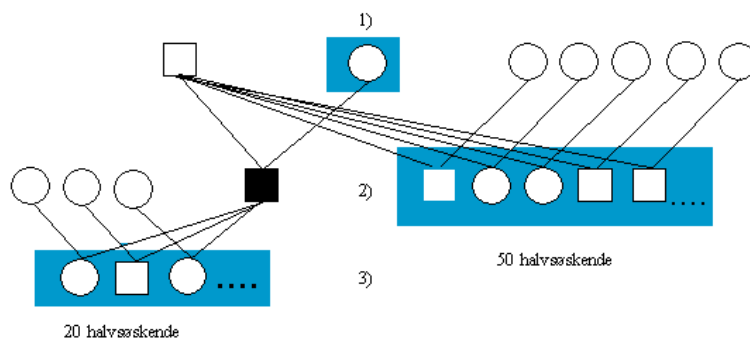
- 6 På grundlag af et større observationssæt er der beregnet korrelation mellem beslægtede individer for vægt ved 6 uger hos grise. Resultaterne var følgende:  
Mellem halvsøskende 0,05  
Mellem helsøskende 0,25  
Beregn heritabiliteten i de to tilfælde, idet der refereres til formel for forventet korrelation mellem beslægtede individer. Er der en fælles miljø komponent for helsøskende, og i givet fald hvorfor?

- 7 På grundlag af et observationssæt er der beregnet korrelation og regression mellem beslægtede individer for højde hos veterinærstuderende og deres forældre i 1998. Resultaterne var følgende:  
Korrelationen mor-afkom 0,45  
far-afkom 0,20  
Regression afkom-gns. forældre 0,65

Beregn  $h^2$  i de tre tilfælde og diskuter årsager til forskellene mellem resultaterne:

#### Opgaver lektion 7.

- 1 Når man skal vælge mellem alternative metoder til at vurdere et dyrs avlsværdi, er det væsentligt at kende avlsværdiestimatets sikkerhed. Antag at en egenskab med heritabiliteten  $h^2 = 0,25$  kan vurderes på grundlag af:



- 1) moderens præstation
- 2) 50 halv søskendes præstation
- 3) 20 stk. afkom, der indbyrdes er halv søskende

(Jvf. figur, hvor dyret, hvis avlsværdi skal bestemmes, er markeret med sort). Hvilken af de tre metoder giver den største sikkerhed?

- 2 Beregn avlsværdiestimat for mælkeydelse for følgende dyr ( $h^2 = 0,25$ ,  $c^2 = 0,05$  og populationsgennemsnit = 4500 kg), idet avlsværdiestimatet baseres på kendskab til egen ydelse eller ydelse af beslægtede individer.

- |    |   |              |
|----|---|--------------|
| 1) | egen ydelse 1. laktation                  | 5000 kg mælk |
| 2) | gns. af egen ydelse i tre laktationer     | 4700 kg mælk |
| 3) | gns. af moderens ydelse i tre laktationer | 5000 kg mælk |
| 4) | gns. af 100 paternelle halv søskende      | 4600 kg mælk |
| 5) | afkom efter 3) og 4)                      |              |

Hvilket af avlsværdiestimaterne er beregnet med størst sikkerhed?

- 3 Hos svenske sportsheste forekommer syndromet osteochondrose (OCD) med en hyppighed på 30% (dvs. 30% OCD, 70% OCD-fri). Populationen kan betragtes som et resultat af tilfældig parring. Den genetiske disposition er

polygenisk og har en heritabilitet på 0,20. Den relative værdi af individer med OCD sættes til 0, medens værdien af OCD-fri individer er 1.

A har 40 stk. afkom, af hvilke 20 er OCD-fri og 20 har OCD.  
B har 60 stk. afkom, af hvilke 45 er OCD-fri og 15 har OCD.  
C har 20 stk. afkom, af hvilke 16 er OCD-fri og 4 har OCD.

- a) Beregn populationsgennemsnittet og beregn gennemsnittet for de 3 afkomsgrupper.
- b) Beregn de tre hingstes (A, B og C's) avlsværdiestimat, idet alle individer inden for hver afkomsgruppe er paternelle halvsøskende.

- 4 Beregn sikkerheden kvadreret på avlsværdiestimerne for 5 individer som har følgende observationssæt:

- 1) egen ydelse
- 2) gns. af 5 egen præstationer
- 3) gns. af 200 paternelle halvsøskende
- 4) gns. af 10 stk. afkom, der indbyrdes er halvsøskende
- 5) gns. af 200 stk. afkom, der indbyrdes er halvsøskende

idet  $h^2 = 0,05, 0,1, 0,2, 0,4$  og  $0,6$  og  $c^2 = 0,10$ .  
Kommenter resultaterne.

- 5 Udled formel for avlsværdi indeks og sikkerheden kvadreret for 4 individer med information fra:

- 1) egen præstation
- 2) de to forældres præstationer
- 3) de fire bedsteforældres præstationer
- 4) de otte oldeforældres præstationer

Kommenter resultaterne.

#### Opgaver lektion 8.

- 1 Heritabiliteten for tilvækst (20-90 kg) hos svin sættes til 0,30. I en besætning er den gennemsnitlige tilvækst 935 g. De i avlen benyttede gylte havde en gennemsnitlig tilvækst på 970 g, og de anvendte orner en tilvækst på 1008 g. Hvor stor gennemsnitlig tilvækst forventes for afkommet efter de selekterede individer?
- 2 I en minkbestand bruges 5% hanner og 33% hunner til avl. Der selekteres for kropsstørrelse, som har  $\sigma_p$  på 0,3 og 0,2 kg. for henholdsvis hanner og hunner. Heritabiliteten for kropsstørrelse er 0,40. Hvor stor genetisk ændring forventer man pr. generation?
- 3 Det antages, at en population af høner har en årlig gennemsnitsydelse på 230 æg. Den fænotypiske standardafvigelse er 35,7 æg. Der regnes endvidere med en heritabilitet på 0,40 for årlig ægydelse. Selektionen baseres udelukkende på høner, og 20 procent af de højestydende høner benyttes til avl. Beregn følgende:
  - a) Selektionsdifferencen (antal æg).
  - b) Den genetiske ændring (antal æg) fra moder- til dattergenerationen.
  - c) Døtrenes gennemsnitlige ægydelse pr. år.
- 4 Hoftedysplasi hos hunde er en tærskelgenskab med en heritabilitet på 0,3. Ca. 30% af alle Schæferhunde har hoftedysplasi. De 70%, der er

phenotypisk raske, sættes til samme avlsværdi, hvis man udelukkende baserer avlsværdien på grundlag af en simpel fortolkning (enten eller) af røntgenbillederne af de enkelte hunde.

- a) Antag, at der blandt de 70% raske Schæferhunde udtages en tilfældig stikprøve som avlsdyr. Hvor stor er selektionsintensiteten?
- b) Angiv den forventede genetiske ændring i fænotypiske standardenheder pr. generation, hvis man anvender de 70% raske Schæferhunde som avlsdyr.
- c) Beregn  $\Delta G$  i  $\sigma_P$ -enheder, hvis tæverne udvælges ved individprøve, mens hannerne udvælges på grundlag af afkomsundersøgelse (20 stk. halvsøskende-afkom), idet der anvendes 10% til avl.
- d) Beregn forholdet mellem  $\Delta G$  beregnet under punkt c) og b).

5 Der planlægges en afkomsprøvestation for mink for at forbedre en pelsegenskab, der har en heritabilitet på 0,2. Stationen skal have en kapacitet på 800 stk. afkom pr. generation, det vil sige højst 800 fædre kan blive afprøvet. Selektionen ønskes foretaget sådan, at 40 af de undersøgte fædre udvælges til avl. Der indsættes udelukkende paternelle halvsøskendegrupper på stationen, og af det foregående fremgår, at antallet af afkom pr. fader kan variere mellem 1 og 20. Hvor mange stk. afkom pr. fader skal man afprøve for at den genetiske ændring pr. generation er størst mulig?

6 To allele gener har begge en frekvens på 0,5. Genparret giver anledning til variation i en kvantitativ egenskab, således at der er en forskel på 4 kg i den kvantitative egenskab mellem de to typer af homozygoter. Der er fuldstændig dominans på det pågældende locus. Den kvantitative egenskab har  $\sigma_A = 10$  kg og  $\sigma_P = 20$  kg.

- a) Hvor stor en del af den kvantitative egenskabs additive varians skyldes pågældende locus?
- b) Giv kommentarer til hvornår det er formålstjenligt anvende genmarkører.

7 I et selektionseksperiment med mus, som løb over ni generationer, blev der ved individuel selektion selekteret for tilvækst ( $x$ ), og der blev i de ni generationer målt en genetisk ændring på 2,34 g. Som korreleret effekt blev der målt en ændring i kuldstørrelse ( $y$ ) på 0,693 unge pr. kuld over de samme ni generationer.

Egenskab	heritabilitet	varians <sub>P</sub>
$x$	0,23	5,59
$y$	0,15	5,18

- a) Beregn den genetiske korrelation mellem tilvækst og kuldstørrelse.
- b) Beregn selektionsintensiteten  $i_x$ .

#### Opgaver lektion 9

1 I en marsvinebestand, hvor der opretholdes en indavlskoefficient på  $F = 0,25$ , er der tre vægtklasser: 100 g, 80 g og 50 g, svarende til genotyperne  $A_1A_1$ ,  $A_1A_2$  og  $A_2A_2$ . Frekvensen af  $A_1$  og  $A_2$  er henholdsvis 0,8 og 0,2.

- a) Hvor stor er den gennemsnitlige vægt?

b) Beregn indavlsdepressionen.

2 I et krydsningsforsøg med svin er der fundet følgende gennemsnitlige væggtal i kg ved 80 dages alder:

	Linie		Krydsning
	A	B	F1 (A x B)
Ikke indavlede	22,7	20,1	22,8
Indavlede	21,7	13,1	19,6

a) Beregn graden af heterosis ved krydsninger mellem 1) ikke-indavlede linier og 2) indavlede linier. Resultaterne angives såvel i absolutte som relative tal.

b) Beregn indavlsdepressionen udtrykt i procent.

## Løsningsforslag

Løsninger lektion 2.

1 Genfrekvensen for Z og z i blodtypesystemet bliver efter gentælle metoden.

Race	Genfrekvens	
	p(Z)	q(z)
RDM	0,14	0,86
SDM	0,08	0,92
Jersey	0,46	0,54

De forventede H-W ligevægts genotypefrekvenser hos afkom.

Race	p <sup>2</sup>	2pq	q <sup>2</sup>
	Z	Zz	z
RDM	0,02	0,24	0,74
SDM	0,01	0,15	0,84
Jersey	0,21	0,50	0,29

2 I en tilfældig sammenparret population svarer frekvensen af homozygotisk recessive individer (aa) til  $q^2 = 0,01$ , hvilket giver  $q=0,1$  og  $p=0,9$ .

a) Frekvensen af heterozygotiske individer (Aa) =  $2pq = 0,18$ .

b) De dominante fænotyper består af AA og Aa, hvoraf Aa individer udgør  $2pq/(p^2 + 2pq) = 0,182$

3 Genfrekvensen af sygdomsgenet er 0,005.

a) Sandsynligheden for i populationen at finde raske forældre (A-) med afficeret afkom er  $(2pq)^2 \cdot (1/4) = 2 \cdot 10^{-5}$

b) Sandsynligheden for i populationen at finde forældre, hvoraf mindst én er syg med afficeret afkom

1) den ene forælder syg  $2 \cdot (2pq) \cdot q^2 \cdot (1/2)$ .

2) begge forældre syge  $q^2 \cdot q^2 = q^4$ .

sum  $2 \cdot 10^{-7}$

c) Forhold mellem de under punkt a) og punkt b) fundne sandsynligheder  $(2pq)^2 \cdot (1/4) / [2 \cdot (2pq) \cdot q^2 \cdot (1/2) + q^4] = p^2 / (1 - p^2) = 99$

Kommentarer til det fundne resultat:

De syge individer er som regel afkom efter normale forældre, derfor vil selektion mod den recessive kun langsomt fjerne sygdommen.

4 Genfrekvensen findes ved hjælp af kvadratrods-metoden  $q(r) = 0,6$ .

- a) Gravhunde der må antages at være anlægssbærere =  $2pq \cdot N = 48$ .
- b) Sandsynligheden for at den første hvalp bliver korthåret efter sammenparring af to tilfældigt valgte ruhårede hunde  $(5/7)^2 \cdot (1/4) = 0,13$ .

5 Ved en kønsbunden recessiv egenskab er genfrekvensen lig med fænotypefrekvensen hos hankøn

- a) Hæmophili blandt mænd  $q(h) = 1/10000 = 10^{-4}$ .
- b) Hæmophili blandt kvinder  $q^2 = (1/10000)^2 = 10^{-8}$ .

Heraf ses, at mænd får hæmophili med langt større hyppighed end kvinder.

6 Moderen har blodtype BB eller B0 og faderen blodtype AA eller A0, men da de har et barn med blodtype 0, **er deres blodtyper B0 og A0**. Deres eventuelle fremtidige børn **kan få blodtyperne A0, B0, AB eller 0**.

- 7 a) Frekvensen af genet for henholdsvis rød og sort farve beregnes efter gentælle metoden.
- $p(\text{rød}) = (13655 + 678/2)/14345 = 0,97553$   
 $q(\text{sort}) = (12 + 678/2)/14345 = 0,02447$
- b) Undersøg ved en Chi-i-anden test, om de observerede antal stemmer overens med de forventede under Hardy-Weinberg ligevægt.

Genotyper	sorte	intermediære	røde	
Observeret	12	678	13655	
Forventet	8,58	684,82	13651,58	
Chi-i-anden	1,36	0,07	0,00	= 1,43

Det forventede antal er beregnet på grundlag af de estimerede parametre p, q og N. q er en funktion af p, derfor er der anvendt to frie parametre til beregning af forventet antal. Antal frihedsgrader er derfor lig med  $3 - 2 = 1$ . Der er ikke statistisk signifikant afvigelse fra H-W ligevægt. Signifikansgrænse med  $df=1$  er 3,84.

- 8 a) Genotyperne er angivet ved deres allelnumre, og de forventede frekvenser er anført for hvert locus.

Genotyper	locus A	locus B
1/1	0,01	0,04
1/2	0,06	0,12
1/3	0,12	0,20
2/2	0,09	0,09
2/3	0,36	0,30
3/3	0,36	0,25

- b) Forventede frekvens i populationen af genotypen  $A_1A_2B_1B_2$  er  $0,06 \cdot 0,12$  og af genotypen  $A_3A_3B_3B_3$  er  $0,36 \cdot 0,25$

En hanhund med genotypen  $A_1A_2B_1B_2$  parres med et antal tæver med genotypen  $A_3A_3B_3B_3$ .

- c) Forventede genotyper blandt afkom efter nævnte parringer når de to loci ikke er genetisk koblete og deres frekvens er følgende:

$A_1A_3B_1B_3$  er 0,25  
 $A_1A_3B_2B_3$  er 0,25  
 $A_2A_3B_1B_3$  er 0,25

$A_2A_3B_2B_3$  er 0,25

- d) Forventede genotyper blandt afkom efter nævnte parringer når de to loci er genetisk koblete ( $c=0,2$ ) og deres frekvens er følgende:

$A_1A_3B_1B_3$  er 0,40

$A_1A_3B_2B_3$  er 0,10

$A_2A_3B_1B_3$  er 0,10

$A_2A_3B_2B_3$  er 0,40

9

- a. Haplotype NE : **0,3**  
Haplotype Ne : **0,1**  
Haplotype ne : **0,6**

- b. Frekvensen af grise som er modtagelige for ødemsyge stiger. Samtlige ne/ne grise fjernes, Frekvensen af disse er  $0,6 \times 0,6 = 0,36$ , dvs. 36% af grisene fjernes ved denne selektion. Resten af grisene fordeles sig som følger:  
**9% NE/NE, 6% NE/Ne, 36% NE/ne, 1% Ne/Ne, 12% Ne/ne**

Haplotypefrekvenserne bliver herefter:

Haplotype NE :  $(2 \times 9 + 6 + 36) / 2 \times 64 = 0,4688$

Haplotype Ne :  $(6 + 2 \times 1 + 12) / 2 \times 64 = 0,1563$

Haplotype ne :  $(36 + 12) / 2 \times 64 = 0,375$

Bemærk! Efter selektion vil der være 79,69% grise som er modtagelig for ødemsyge. Før selektion var tallet 51%

- c. Grise med haplotypen Ne skal selekteres. Dette kan gøres ved at selektere for grise med genotypen N/N e/e eller ved at bruge genotypning i grisefamilier med mindst 3 generationer, så koblingsfasen kan fastlægges og herved kan grise med Ne haplotypen identificeres. Over generationer vil koblingsuligevægten mellem N og E nærme sig nul og det vil blive lettere at identificere individer med den favorable haplotype.

10

- a) Koblingsuligevægten  $D = f_{(AB)} - p_A \cdot p_B = 0,4 - 0,5 \cdot 0,6 = 0,10$

- b) I hver generation reduceres D med  $1-c$ .

Generation	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
D	0,10	0,07	0,05	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,00

- c) Genfrekvenserne er konstante gennem generationerne og ved koblingsligevægt er:

$$f_{(AB)} = p_A \cdot p_B = 0,5 \cdot 0,6 = 0,30.$$

$$f_{(Ab)} = p_A \cdot q_b = 0,5 \cdot 0,4 = 0,20.$$

$$f_{(aB)} = q_a \cdot p_B = 0,5 \cdot 0,6 = 0,30.$$

$$f_{(ab)} = q_a \cdot q_b = 0,5 \cdot 0,4 = 0,20.$$

- d) Hyppigheden af dobbelt-heterozygoter i udgangspopulationen er.

$$2(f_{(AB)} \cdot f_{(ab)} + f_{(Ab)} \cdot f_{(aB)}) = 2(0,4 \cdot 0,3 + 0,1 \cdot 0,2) = 0,28$$

Ved koblingsligevægt

$$2(f_{(AB)} \cdot f_{(ab)} + f_{(Ab)} \cdot f_{(aB)}) = 2(0,3 \cdot 0,2 + 0,3 \cdot 0,2) = 0,24$$

Løsninger lektion 3.

1

- a)  $p(A)=0,4944$  og  $q(a)=0,5056$   
Populationen er i Hardy-Weinberg ligevægt, da Chi-i-anden er mindre end 0,1. Signifikansgrænse med  $df=1$  er 3,84.

- b) Genfrekvenserne i næste generation med  $s_{aa} = 0,1$  bliver:



$$q' = [(1/2)*0,500 + 0,256*(1-0,1)]/(1-0,256*0,1) =$$

eller  $[(1/2)*225 + 115*(1-0,1)]/(450-115*0,1) = \mathbf{0,4926}$

$$q^2 = \mathbf{0.4799}$$

$$q^3 = \mathbf{0.4677}$$

$$q^4 = \mathbf{0.4558}$$

$$q^5 = \mathbf{0.4442}$$

2 Inden for SDM elimineres rødbrøgede kalve fuldstændigt fra hver ny afkomsgeneration.

- a) En halvering af genotypefrekvensen af ee svarer til, at genfrekvensen sænkes fra 0,2 (4 % røde kalve) til 0,1414 (2 % røde kalve)
- $$n = 1/0,1414 - 1/0,2 = \mathbf{2,07}$$
- b)  $n = 1/0,01414 - 1/0,02 = \mathbf{20,7}$
- c) Forholdet mellem svarene i b) og c) er at det tager 10 gange så lang tid at halvere frekvensen af røde kalve, når genfrekvensen er 10 gange lavere. Ved lav frekvens har selektion mod den recessive ringe effekt.

3  $s_1 = 0,2$  og  $s_2 = 0,7$

- a) Genfrekvensen  $q(\text{hat})$  ved ligevægt  
 $= s_1/(s_1 + s_2) = 0,2/(0,2 + 0,7) = \mathbf{0,22}$
- b) Genotypefrekvenserne ved ligevægt forud for selektion:
- |           |             |             |             |
|-----------|-------------|-------------|-------------|
| Genotyper | $A_1A_1$    | $A_1A_2$    | $A_2A_2$    |
| Frekvens  | <b>0,61</b> | <b>0,34</b> | <b>0,05</b> |
- c) Genotype-proportionerne efter selektion.
- |                  |             |             |             |             |
|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Proportion       | $0,61*0,8$  | $0,34$      | $0,05*0,3$  | sum = 0,843 |
| Relativ frekvens | <b>0,58</b> | <b>0,40</b> | <b>0,02</b> |             |

4  $s_1 = 0,2$  og  $s_2 = 0,9$

- a) Frekvensen  $q$  af Hbs ved ligevægt er  $0,2/(0,2+0,9) = \mathbf{0,18}$
- b) Frekvensen af nyfødte med seglcelleanæmi vil falde, da recessive ved ligevægt er  $0,18^2 = 0,0324$  er mindre end de nuværende 0,05.

5 a) Frekvensen af sygdomsgenet  $p(C) = (10/2)/94.000 = \mathbf{5,32*10^{-5}}$

- b) Fertiliteten af dværgene (Cc)  $27/108 = 0,25$   
 Fertiliteten af normale (cc)  $582/457 = 1,27$   
 Dværge relativt **0,20**

- c) Skøn for mutationsfrekvensen  $c$  til  $C$ .

$$my = p*s = 5,32*10^{-5}*0,80 = \mathbf{4,26*10^{-5}}$$

6 Variansen på genfrekvensen regnes som en binominalvarians over udfald,  $2N = 80$ . Varians<sub>p</sub> =  $0,6*0,4/80$  svarende til en spredning på 0,0548.

Sikkerhedsgrænserne for  $p$  svarende til en sandsynlighed på 5% bliver 0,6 plus/minus  $2*0,0548$  svarende til at genfrekvensen i generation 1 vil ligge **mellem 0,49 og 0,71**.

7 a)  $1/N_e = (1/4)*(1/(5) + 1/(50))$  svarende til  $N_e = \mathbf{18,18}$   
 dvs. 9 hanner + 9 hunner

- b) Stigningen i indavlsgraden pr. generation i de to populationer

$$\text{er delta } F = 1/(2 \cdot 18,18) = 2,75 \%$$

#### Løsninger lektion 4

- 1 For at beregne indavlskoefficienten reducerer man diagrammet, så kun de relevante individer er med. Da ingen af individerne A, B, C og D har fælles aner, kan ingen gener nå frem til X i dobbelt dosis. **X er ikke indavlet, da dets forældre E og G ikke er beslægtede.**

- 2 De indavlede individer er C, D og E.

$$a_{AB} = 1/2 \quad \text{og} \quad F_C = a_{AB}/2 = 1/4$$

da A er fælles ane for de to forældre.

$$a_{BC} = 1/2 + 1/4 \quad \text{og} \quad F_D = a_{BC}/2 = 3/8$$

da A og B er fælles ane for de to forældre.

$$a_{CD} = 1/2(1+1/4) + 1/4 + 1/8 \quad \text{og} \quad F_E = a_{CD}/2 = 1/2$$

da A, B og C er fælles ane for de to forældre og C er indavlet.

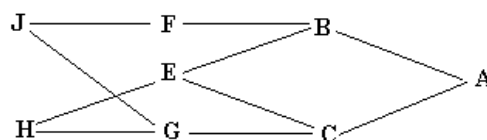
eller med tabularmetoden

Forældre	-	1 -	1-2	3-2	3-4
Dyr nr.	1=A	2=B	3=C	4=D	5=E
1	1	1/2	3/4	5/8	11/16
2	1/2	1	3/4	7/8	13/16
3	3/4	3/4	1+1/4	1	9/8
4	5/8	7/8	1	1+3/8	19/16
5	11/16	13/16	9/8	19/16	1+1/2

Og her kan blive udledt en formel for indavl baseret på indavlen i to tidligere generationer

$$F_5 = a_{34}/2 = (a_{32} + a_{33})/4 = (2F_4 + 1 + F_3)/4$$

- 3 a) Opstil et pilediagram for individet A.



- b) De indavlede individer er C og A.

$$F_C = a_{EG}/2 = 1/8,$$

$$F_A = a_{BC}/2 = [(1/2)^2 + (1/2)^4 + (1/2)^4]/2 = 3/16,$$

da man har vejene

C - E - B = 2 generationer fra C til B over fælles ane

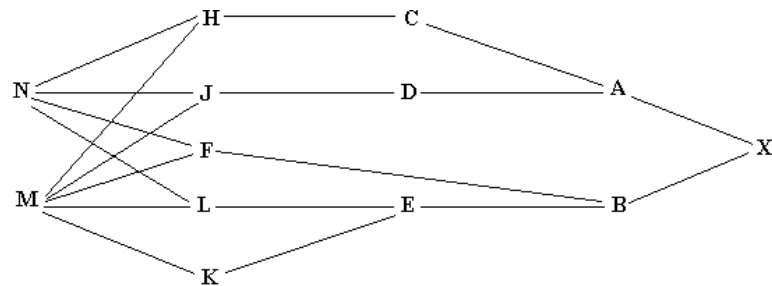
C - G - H - E - B = 4

C - G - J - F - B = 4

- 4 a) Wahl II er fælles ane for Wahl 239 og ko nr. 196.
- b) Indavlskoefficienten på en kalv efter Wahl 239 og ko nr. 196 bliver 1/8, da den er resultat af halvsøskendeavl.
- c) Det kan ikke anbefales at bruge tyren Wahl 239 ved insemination af ko nr. 196, da man som praktisk tommelfingerregel sætter en grænse ved 10 procent indavl som værende acceptabel inden for

praktisk husdyravl.

- 5 a) Dyrene A, B og E er indavlede.



- b) Indavlskoefficienten for afkom efter IV A og IV B

$$F_X = a_{AB}/2 = [4 \cdot (1/2)^5 + 6 \cdot (1/2)^6]/2 = \mathbf{0,11},$$

da de forskellige veje er følgende:

B - E - K - **M** - J - D - A = 6 generationer  
 B - E - K - **M** - H - C - A  
 B - E - L - **M** - J - D - A  
 B - E - L - **M** - H - C - A  
 B - F - **M** - J - D - A = 5 generationer  
 B - F - **M** - H - C - A  
 B - E - L - **N** - J - D - A  
 B - E - L - **N** - H - C - A  
 B - F - **N** - J - D - A  
 B - F - **N** - H - C - A

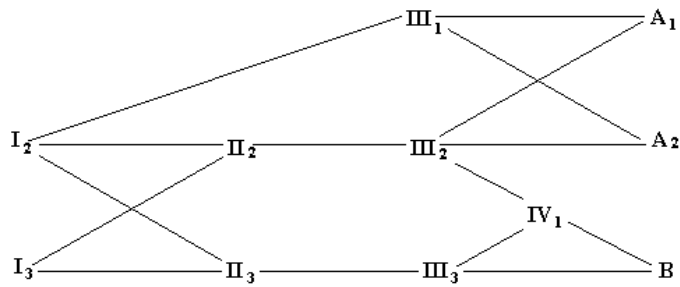
- 6 For at beregne indavl og slægtskab opsættes en fil med følgende informationer.

Dyr	far	mor, hvor 0 står for ukendt
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	2	1
7	5	4
8	7	3
9	7	6
10	7	8
11	10	9

Dyr 10 og 11 er indavlet med F lig henholdsvis **0,25 og 0,187**.  
 slægtskabskoefficienterne med dyr 11 og de øvrige er følgende:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<b>0.125</b>	<b>0.125</b>	<b>0.125</b>	<b>0.312</b>	<b>0.312</b>	<b>0.250</b>	<b>0.625</b>	<b>0.500</b>	<b>0.687</b>	<b>0.812</b>	<b>1.187</b>

- 7 a) Individder, der med sikkerhed må være heterozygotiske anlægshædere, er alle forældre til generation V, dvs. III 1, III 2, III 3 og IV 1.
- b) Sandsynligheden for at en tilfældigt udtaget, fænotypisk normal hvalp i et af de to kuld (A eller B) i generation V er heterozygotisk anlægshæder for dværgvækst **2/3**, da udspaltningen er 1:2:(1).
- c) Indavlsgraden beregnes på grundlag af nedenstående diagram.



1) For en tilfældigt udtaget hvalp i kuld A  
 $F_A = a_{III.1, III.2}/2 = [(1/2)^3]/2 = \mathbf{1/16},$

2) For en tilfældigt udtaget hvalp i kuld B  
 $F_B = a_{III.3, IV.1}/2 = [(1/2)^1 + 2*(1/2)^5]/2 = \mathbf{9/32}$

d) Det additive slægtskab mellem to tilfældigt udtagne hvalpe i kuld A er:  
 $a = 2*(1/2)^2 + 2*(1/2)^5 = \mathbf{9/16}$

8 Den gennemsnitlige indavlsgrad for de 100 avlsmink, af hvilke 60 er ubeslægtede, otte er afkom efter helsøskendeavl, og 32 er afkom efter halvsøskendeavl er:

$$(60*0 + 32*(1/8) + 8*(1/4))/100 = \mathbf{0,06}$$

Løsninger lektion 5.

- 1 a) IV 1 og IV 4 er aa.  
 III 4 og III 8 er Aa da de får afficeret afkom.  
 II 2 og II 5 er Aa da II 1 og II 6 er AA.  
 b) Frekvensen af heterozygoter blandt fænotypisk normale individer efter heterozygotiske forældre er  
 $p(Aa | aa) = p(Aa)/(1-p(aa)) = (1/2)/(1 - (1/4)) = \mathbf{2/3}.$

- 2 Kønsbunden dominant: Udelukket  
 Kønsbunden recessiv: Kan forekomme  
 Autosomal dominant: Udelukket  
 Autosomal recessiv: Kan forekomme

Kønsbunden recessiv er den mest sandsynlige arvegang, idet kun I 2 og II 2 skal være heterozygote, mens en autosomal recessiv arvegang kræver at I 1, I 2, II 2 og III 1 er heterozygoter. Dominant arvegang kan udelukkes, da ingen af forældrene i generation I er afficerede.

- 3 Kønsbunden dominant: Udelukket, idet II 7 skulle være afficeret.  
 Kønsbunden recessiv: Udelukket, idet III 3 og III 6 ikke kan være være afficerede med mindre II 4 er det.  
 Autosomal dominant: Sandsynlig.  
 Autosomal recessiv: Kan ikke udelukkes.

En autosomal recessiv arvegang kræver at I 1, II 1 og II 4 er heterozygoter, hvorimod autosomal dominant arvegang ikke stiller nogen krav. Derfor må en autosomal dominant arvegang anses for at være den mest sandsynlige.

- 4 Kønsbunden dominant: Arvegang er mulig.  
 Kønsbunden recessiv: Kan udelukkes, idet III 4 er almindelig.  
 Autosomal dominant: Arvegang er mulig.  
 Autosomal recessiv: Er ikke sandsynlig, idet I 2 og II 4 så skal være heterozygote.

En han fra generation III med den nye pelskvalitet parres med hunner med almindelig pels. Udspaltningen vil vise arvegangen.

- 5 En kønsbunden recessiv mutant vil først vise sig hos det hetero-gametiske køn.
- 1) Høns                      høner (ZW kønskromosomer)  
1) Kaniner                hanner (XY kønskromosomer)
- 6 a) Det testes, om tyren er AA eller Aa, da den er mistænkt for at være anlægssbærer.  
Metode: Da den danske population udelukkende er AA, skal der anvendes testparringer med egne døtre, som enten er AA (50%) eller Aa (50%).
- b)  $P(\text{afficeret individ, dvs. aa}) = 1/8$ ,  $P(\text{normalt individ}) = 7/8$ .  
 $P(n \text{ normale individer}) = (7/8)^n$ , dvs. n findes ud fra at  $(7/8)^n = 0,05$  ved en signifikansgrænse på 5%.  
**n = 23 styk afkom**
- c) Hvis der blandt de 23 styk afkom ikke er nogen med genotypen aa (afficerede), kan det med 95% sikkerhed siges, at tyren ikke er anlægssbærer (Aa) og derfor må være AA.
- 7 Der anvendes signifikansgrænse på 5%
- 1)  $P(n \text{ normale afkom}) = (1/2)^n = 0,05$ ; **n = 5 stk.**  
2)  $P(n \text{ normale afkom}) = (3/4)^n = 0,05$ ; **n = 11 stk.**  
3)  $P(n \text{ normale afkom}) = (7/8)^n = 0,05$ ; **n = 23 stk.**
- 8 I spørgsmål b og c skal der tages hensyn til at I 2 og II 2 ikke er af genotypen nn.
- a) I 1 og II 1 er anlægssbærere for halotangenet n. Sandsynligheden for at henholdsvis III 1, III 3 og III 5 er anlægssbærere er **2/3**, da de er normale og derfor kommer fra en fordeling på 1:2.
- b)  $q = 0,2$  og  $P(I 2 \text{ er Nn} \mid \text{den ikke er nn})$   
 $= 2 \cdot 0,2 \cdot 0,8 / (1 - 0,04) = \mathbf{0,3333}$
- c)  $P(III 6 \text{ er NN} \mid \text{den ikke er nn})$   
 $= ((1/2) \cdot 0,8333) / (1 - (1/2) \cdot 0,1667) = \mathbf{0,455}$
- 9 Forventningen blandt afkom efter heterozygotiske forældre er 1:2:1, derfor bliver Chi-i-anden beregningen med df=2
- $$(39-30)^2/30 + (51-60)^2/60 + (30-30)^2/30 = 4,05$$
- Da Chi-i-anden værdien er mindre end tabelopslag for 5 % (5,99) er der ikke statistisk signifikant afvigelse fra den forventede 1:2:1 udspaltning.
- 10 Ved en tilbagekrydsning med i alt 30 tilbagekrydsningsindivider kan udspaltningsforholdet være følgende med tilsvarende Chi-i-anden beregning.

Aa	aa	Chi-i-anden
30	0	30
.	.	
21	9	4,80
-----		
20	10	3,33
.	.	
15	15	0
.	.	
		non-signifikant område

10	20	3,33
-----		
0	30	30

Da  $df=1$  kan hypotesen om recessiv nedarvning accepteres, med alle et Chi-i-anden på mindre end 3,84 (5% signifikansgrænsen), dvs. en udspaltning på mellem 10 til 20 eller op til det omvendte 20 til 10. Løsningen på ligningen  $\chi^2 = (x-15)^2/2 + ((30-x)-15)^2/2 = 3,84$  er 20,37 og 9,63.

- 11 En kønsfordeling på to hanner og fire hunner i et kuld minkhvalpe på seks stk. er binomialfordelt og har en sandsynlighed på

$$K_{6,2} \cdot (1/2)^2 \cdot (1/2)^4 = (6 \cdot 5) / (2 \cdot 1) \cdot (1/64) = \mathbf{0,23}$$

- 12 Sandsynligheden for at en heterozygotisk ko får én kullet + tre hornede kalve efter inseminering med heterozygotiske tyre er

$$K_{4,1} \cdot (3/4)^1 \cdot (1/4)^3 = 12/256 = \mathbf{0,05}$$

- 13 De mulige kombinationer af AA, Aa og aa i familier på tre søskende efter parring mellem heterozygotiske forældre.

AA	Aa	aa
-----		
3		
	3	
		3
2	1	
1	2	
2		1
1		2
	2	1
	1	2
1	1	1
-----		

- 14 Der anvendes Chi-i-anden test, da der er tale om testparring for udspaltningsforhold 3:1 med en hypotese om recessiv nedarvning. Der er i alt 33 normale og 8 afficerede og Chi-i-anden bliver

$$(33-30,75)^2/30,75 + (8-10,25)^2/10,25 = 0,66$$

$Df=1$ , der er ikke statistisk signifikant afvigelse fra det forventede ved en 3:1 udspaltning.

- 15 Undersøgelsen om udspaltningen af recessive i nærværende familie-materiale hos kvæg om overensstemmelse med en 7:1 spaltning må gennemføres efter Singles metode, da familierne er fundet på grundlag af mindst et afficeret afkom.

Total antal	T=53
Antal afficerede	A=13
Antal familier med 1 afficeret afkom	A <sub>1</sub> =9
Antal familier med 2 afficerede afkom	A <sub>2</sub> =2

$$\hat{p} = \frac{A - A_1}{T - A_1} = \frac{13-9}{53-9} = 0,091$$

$$\text{Var}(\hat{p}) = \frac{53-13}{(53-9)^3} \left[ 13-9 + 2 * 2 \frac{53-13}{53-9} \right]$$

$$= 0,0036$$

$$Z^2 = \frac{(\hat{p} - p)^2}{\text{Var}(\hat{p})} = \frac{(0,091-0,125)^2}{0,0036} = 0,323$$

Test værdien er Chi-i-anden fordelt med df=1, dvs. der er ikke statistisk signifikant afvigelse fra det forventede med en 7:1 udspaltning.

- 16 Hos grise er der påvist en form for lamhed af forbenene, som forekommer sporadisk i kuld efter normale forældre. Den genetiske hypotese, der svarer bedst til de indsamlede data, er en hypotese om recessiv nedarvning med en 3:1 udspaltning.  
Den statistiske afprøvning kan ske ved hjælp af Singles metode.

Total antal T=51  
Antal afficerede A=15  
Antal familier med 1 afficeret afkom A<sub>1</sub>=1  
Antal familier med 2 afficerede afkom A<sub>2</sub>=1

$$\hat{p} = \frac{A - A_1}{T - A_1} = \frac{15-1}{51-1} = 0,28$$

$$\text{Var}(\hat{p}) = \frac{51-15}{(51-1)^3} \left[ 15-1 + 2 * 1 \frac{51-15}{51-1} \right]$$

$$= 0,0044$$

$$Z^2 = \frac{(\hat{p} - p)^2}{\text{Var}(\hat{p})} = \frac{(0,28-0,25)^2}{0,0044} = 0,20$$

Test-værdien er Chi-i-anden fordelt med df=1, dvs. der er ikke statistisk signifikant afvigelse fra det forventede med en 3:1 udspaltning.

#### Løsninger lektion 6

- 1 p(Rd) og q(rd) er henholdsvis 0,7 og 0,3. Det gennemsnitlige riboflavinindhold pr. gram blomme er (summen af genotypefrekvens\*værdi):
- $$0,49*4,30 + 0,42*2,50 + 0,09*0,40 = 3,19$$
- 2 a) Gennemsnitsfrekvensen for populationen er:
- $$0,64 * 0,008 + 0,32*0,016 + 0,04 * 0,020 = 0,0110$$
- b) De tre genotypiske værdiers afvigelser fra populationsgennemsnittet
- |    |                  |         |
|----|------------------|---------|
| AA | 0,020 - 0,0110 = | 0,0090  |
| Aa | 0,016 - 0,0110 = | 0,0050  |
| aa | 0,008 - 0,0110 = | -0,0030 |
- c) Genotypeværdierne (G) opdelt i en additiv del (A=avlsværdi) og en dominansafvigelse (D).
- |          |         |   |         |   |           |   |
|----------|---------|---|---------|---|-----------|---|
| Genotype | G       | = | A       | + | D         |   |
| AA       | 0,0090  | = | 0,0116  | + | (-0,0026) | A <sub>AA</sub> = 2(0,2*0,0090 + 0,8*0,0050)  |
| Aa       | 0,0050  | = | 0,0044  | + | 0,006     |   |
| aa       | -0,0030 | = | -0,0028 | + | (-0,0002) | A <sub>aa</sub> = 2(0,2*0,0050 + 0,8*-0,0030) |
- Avlsværdien bestemmes ved afkommets gennemsnit når en genotype parres tilfældigt i populationen. Dominansafvigelsen bestemmes

som en rest.

- 3 Respons ved individuel selektion måles som:

$$R = h^2(S_{\text{Fædre}} + S_{\text{Mødre}})/2$$

Indsættes i formel får man:

$$(89,5 - 88,5) = h^2((102 - 88,5) + (93 - 88,5))/2$$

og

$$h^2 = \mathbf{0,11}$$

- 4  $h^2$  for smørfedtydelse beregnes p.g.a formel for selektionsrespons.

$$R = h^2(S_{\text{Fædre}} + S_{\text{Mødre}})/2$$

$$R_1 = h^2(S_{\text{Far}} + S_1)/2$$

$$R_2 = h^2(S_{\text{Far}} + S_2)/2$$

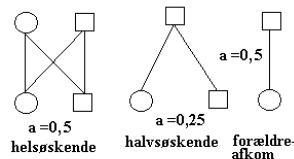
ved subtraktion af de to formler får man:

$$R_1 - R_2 = h^2(S_1 - S_2)/2$$

$$266 - 259 = h^2(295 - 227)/2, \quad \text{idet alle tal skal måles som afvigelse fra gennemsnit}$$

$$h^2 = \mathbf{0,21}$$

- 5 Pilediagrammer over relationen mellem halvsøskende, mellem helsøskende og forældre-afkom.



Den forventede fænotypiske korrelation mellem halvsøskende, mellem helsøskende og mellem forældre og afkom.

Korrelationen	halvsøskende	$r = (1/4)h^2$
	helsøskende	$r = (1/2)h^2 + c^2$
	forældre-afkom	$r = (1/2)h^2$

- 6 På grundlag af et større observationssæt er der beregnet korrelation mellem beslægtede individer for vægt ved 6 uger hos grise.

Resultaterne var følgende:

Korrelationen	halvsøskende	$r = (1/4)h^2 = 0,05$
	helsøskende	$r = (1/2)h^2 + c^2 = 0,25$

svarende til

$$h^2 \text{ halvsøskende} = \mathbf{0,20}$$

$$c^2 \text{ helsøskende} = \mathbf{0,15}$$

$h^2$  beregnet på helsøskendematerialet bliver 0,5, men da den beregnede på halvsøskendematerialet kun bliver 0,2, må der for helsøskende være en fælles miljø-komponent. Den fælles miljø-komponent for helsøskende kan tilskrives det maternelle miljø for kuldet.

- 7 På grundlag af et observationssæt er der beregnet korrelation og regression mellem beslægtede individer for højde hos veterinær-studerende. Resultaterne var følgende:

Korrelationen	mor-afkom	$r = (1/2)h^2 = 0,45$
	far-afkom	$r = (1/2)h^2 = 0,20$

Regression afkom-gns. forældre  $b = h^2 = 0,65$

Korrelationerne svarer til



$$\begin{aligned}h^2 \text{ mor-afkom} &= 0,90 \\h^2 \text{ far-afkom} &= 0,40\end{aligned}$$

$h^2$  beregnet på mor-afkom bliver meget høj, 0,90, i forhold til den beregnede på far-afkom, der kun bliver 0,40. Det kan tyde på at der er en fælles miljø-komponent for mor og afkom. En vis del af den lave værdi på far-afkom kan evt. tilskrives ukorrekt faderskab. Regression afkom på gns. forældre har været meget konstante gennem tiderne siden de første beregninger blev gennemført for mere end 100 år siden.

## Løsninger lektion 7

- 1 Der anvendes formel for avlsværdiindeksets kvadrede sikkerhed.

$$n \cdot h^2 \cdot a'^2 / (1 + (n-1)(a \cdot h^2 + c^2))$$

$$\begin{aligned}a' = 1/2 \quad a = - & \text{ for moderens præstation} & r_{AI} &= 0,25 \\a' = 1/4 \quad a = 1/4 & \text{ for 50 halvsøskendes præstation} & r_{AI} &= 0,44 \\a' = 1/2 \quad a = 1/4 & \text{ for 20 stk. halvsøskende-afkom} & r_{AI} &= 0,76\end{aligned}$$

Den største sikkerhed fås ved at måle 20 stk. halvsøskende-afkom.

- 2 Der anvendes formler fra kompendium for avlsværdi og sikkerhed.

$$\begin{aligned}1) \text{ egen ydelse 1. laktation, } a' = 1 \quad a = - & \\4500 + [(1 \cdot 0,25 \cdot 1) / (1 + 0)] \cdot (5000 - 4500) &= \mathbf{4625 \text{ kg}}; \quad r_{AI} = 0,50 \\2) \text{ gns. af egen ydelse i tre laktationer, } a' = 1 \quad a = 1 & \\4500 + [(3 \cdot 0,25 \cdot 1) / (1 + 2(0,25 + 0,5))] \cdot (4700 - 4500) &= \mathbf{4594 \text{ kg}}; \quad r_{AI} = 0,68 \\3) \text{ gns. af moderens ydelse i tre laktationer, } a' = 1/2 \quad a = 1 & \\4500 + [(3 \cdot 0,25 \cdot 0,5) / (1 + 2(0,25 + 0,5))] \cdot (5000 - 4500) &= \mathbf{4617 \text{ kg}}; \quad r_{AI} = 0,34 \\4) \text{ gns. af 100 paternelle halvsøskende, } a' = 1/4 \quad a = 1/4 & \\4500 + [(100 \cdot 0,25 \cdot 0,25) / (1 + 99 \cdot 0,25 \cdot 0,25)] \cdot (4600 - 4500) &= \mathbf{4587 \text{ kg}}; \quad r_{AI} = 0,47 \\5) \text{ både 3) og 4), se formel afsnit 7.4} & \\& \text{(på basis af forældres avlsværdi og sikkerhed).} \\(4617 + 4587) / 2 &= \mathbf{4602 \text{ kg}}; \\r_{AI} &= \text{kvadratrodd}[(0,34^2 + 0,47^2) / 4] = 0,29\end{aligned}$$

Avlsværdiindekset for egenydelse i 3 laktationer er beregnet med størst sikkerhed.

- 3 Egenskaben behandles som en tærskelegenskab med værdierne 0 og 1.

- a) Populationsgennemsnittet for tærskelegenskaben OCD hos svenske sportsheste er **0,7** og gennemsnittet for de 3 afkomsgrupper er A **0,5**, B **0,75** og C **0,80**
- b) De tre hingstes avlsværdiestimat vurderet på halvsøskende-afkom,  $a' = 1/2 \quad a = 1/4$
- Hingsten A har 40 stk. afkom, af hvilke 20 er OCD fri.
- $$0,7 + [(40 \cdot 0,20 \cdot 0,5) / (1 + 39(0,20 \cdot 0,25))] \cdot (0,5 - 0,7) = \mathbf{0,43}$$
- Hingsten B har 60 stk. afkom, af hvilke 45 er OCD fri.
- $$0,7 + [(60 \cdot 0,20 \cdot 0,5) / (1 + 59(0,20 \cdot 0,25))] \cdot (0,75 - 0,7) = \mathbf{0,78}$$
- Hingsten C har 20 stk. afkom, af hvilke 16 er OCD fri.
- $$0,7 + [(20 \cdot 0,20 \cdot 0,5) / (1 + 19(0,20 \cdot 0,25))] \cdot (0,8 - 0,7) = \mathbf{0,80}$$

4 Sikkerhed kvadreret ved avlsværdiberegning i de 5 tilfælde:

	$h^2$	0,05	0,1	0,2	0,4	0,6
1)		0.05	0.10	0.20	0.40	0.60
2)		0.15	0.27	0.45	0.66	0.78
3)		0.17	0.20	0.22	0.23	0.24
4)		0.11	0.20	0.34	0.52	0.63
5)		0.71	0.83	0.91	0.95	0.97

Heritabilitetens størrelse har mindre betydning for avlsværdiindekset sikkerhed, når der er mange målinger, end ved færre målinger.

5 Formel for avlsværdi indeks og sikkerheden kvadreret for individer med information fra, populationsgennemsnittet betegnes  $P, \bar{}$ :

- 1) egen præstation ( $P$ ) og  $a'=1$   $a= -$   
 $P, \bar{}$  +  $[(1 \cdot h^2 \cdot a') / (1 + 0 \cdot ( ))] \cdot (P - P, \bar{})$   
 $= P, \bar{}$  +  $h^2 \cdot (P - P, \bar{})$   
 $r_{AI}^2 = h^2$
- 2) de to forældres præstationer ( $P, gns$ ) og  $a'=1/2$   $a= 0$   $n=2$   
 $P, \bar{}$  +  $[(2 \cdot h^2 \cdot a') / (1 + 1 \cdot (0))] \cdot (P - P, \bar{})$   
 $= P, \bar{}$  +  $h^2 \cdot (P, gns - P, \bar{})$   
 $r_{AI}^2 = h^2/2$
- 3) de fire bedsteforældres præstationer ( $P, gns$ ) og  $a'=1/4$   $a=0$   $n=4$   
 $P, \bar{}$  +  $[(4 \cdot h^2 \cdot a') / (1 + 3 \cdot (0))] \cdot (P - P, \bar{})$   
 $= P, \bar{}$  +  $h^2 \cdot (P, gns - P, \bar{})$   
 $r_{AI}^2 = h^2/4$
- 4) de otte oldeforældres præstationer ( $P, gns$ ) og  $a'=1/8$   $a=0$   $n=8$   
 $P, \bar{}$  +  $[(8 \cdot h^2 \cdot a') / (1 + 7 \cdot (0))] \cdot (P - P, \bar{})$   
 $= P, \bar{}$  +  $h^2 \cdot (P, gns - P, \bar{})$   
 $r_{AI}^2 = h^2/8$

Resultaterne viser, at forventningen til avlsværdien er den samme i de fire tilfælde, men sikkerheden falder drastisk jo længere man kommer ud i stamtavlen.

Løsninger lektion 8.

1 Respons ved individuel selektion måles som:

$$R = h^2 (S_{Fædre} + S_{Mødre}) / 2$$

Indsættes i formel får man

$$R = 0,3[(1008-935) + (970-935)]/2 = 16 \text{ gram}$$

Den gennemsnitlige tilvækst der forventes for afkommet er  
 $935 + 16 = \mathbf{951 \text{ gram.}}$

2 Ved tabelopslag findes 'i' når der  
 bruges 5% hanner til avl er  $i = 2,06$   
 og 33% hunner til avl er  $i = 1,10$

S beregnes som  $i \cdot \sigma_P$   
 for hanner til  $2,06 \cdot 0,3 = 0,618$   
 og hunner til  $1,10 \cdot 0,2 = 0,220$

Den genetiske ændring i krops størrelse man forventer pr. generation

$$R = 0,4(0,618 + 0,220)/2 = \mathbf{0,17 \text{ kg}}$$

- 3 Det antages, at en population af høner har en årlig gennemsnitsydelse på 230 æg. Den fænotypiske standardafvigelse er 35,7 æg. Der regnes endvidere med en heritabilitet på 0,40 for årlig ægydelse. Selektionen baseres udelukkende på høner, og 20 procent af de højestydende høner benyttes til avl. Beregn følgende:

a) Selektionsdifferencen (antal æg) er  $i \cdot \sigma_P = 1,4 \cdot 35,7 = \mathbf{50}$   
'i' er funden ved tabel opslag.

b) Den genetiske ændring (antal æg) fra moder til datter-generationen.

$$R = 0,4(0 + 50)/2 = \mathbf{10 \text{ æg}}$$

c) Døtrenes gennemsnitlige ægydelse pr. år forventes at blive:

$$230 + 10 = \mathbf{240 \text{ æg}}$$

- 4 Hoftedysplasi hos hunde er en tærskelegenskab med en heritabilitet på  $h^2 = 0,3$ . Ca. 30% af alle Schæferhunde har hoftedysplasi. De 70%, der er fænotypisk raske, har tilsyneladende ens avlsværdi, hvis man udelukkende baserer avlsværdien på grundlag af røntgenbilleder af de pågældende hunde.

a) Når der blandt de 70% raske Schæferhunde udtages en tilfældig stikprøve, svarer det til at der udtages 70% til avl:  $i = \mathbf{0,50}$

b) Når man anvender de 70% raske Schæferhunde til avl bliver:

$$\Delta G = i \cdot h^2 \cdot \sigma_P = 0,5 \cdot 0,3 \cdot \sigma_P = \mathbf{0,15 \text{ } \sigma_P\text{-enheder}}$$

c) Når der bruges 10% hanner til avl er  $i = 1,75$ , og 70% hunner til avl er  $i = 0,5$ .

$$V_A = V_P \cdot h^2 \text{ svarende til } \sigma_A = 0,55 \cdot \sigma_P$$

$$r_{AI} = 0,79$$

$$\Delta G = (1,75 \cdot 0,79 \cdot 0,55 \cdot \sigma_P + 0,15 \cdot \sigma_P)/2 = \mathbf{0,46 \cdot \sigma_P}$$

d) Forholdet mellem  $\Delta G$  beregnet under punkt c) og b) er:

En forbedring på **3 gange**.

- 5 Antal afkom pr. fader der skal afprøves optimeres så den genetiske ændring pr. generation er størst mulig. Da stationen har en bestemt størrelse og der skal bruges et bestemt antal til avl, er det forholdet mellem intensitet og sikkerhed, der skal optimeres. Der opstilles en tabel der har gruppestørrelse (n) som variabel.

n	til avl	i	*	$r_{AI}$	
1	40/800	2,06	*	0,224	= 0,461
2	40/400	1,76	*	0,308	= 0,540
3	40/266	1,58	*	0,369	= 0,583
4	40/200	1,40	*	0,416	= 0,583
5	40/160	1,28	*	0,456	= <b>0,584</b>
6	40/133	1,16	*	0,490	= 0,568
7	40/113	1,07	*	0,519	= 0,555

F.eks. for  $n=4$  kan der testes 200 hanner heraf skal der bruges

40 til avl, hvilket svarer til 20%, der ved opslag giver  $i=1,40$ .  
 Det bedste resultat fås for  $n$  lig 5, men toppunktet er meget fladt.

- 6 a) Der er to fænotyper der kan tilskrives værdierne 0 og 4, hvilket svarer til den nævnte effekt. Da der er fuldstændig dominans, er frekvensen af de to fænotyper 0,25 og 0,75, hvilket svarer til en middelværdi på 3.  
 Varians beregnes som de vægtede afvigelsers kvadrat:  
 $3^2 \cdot 0,25 + 1^2 \cdot 0,75 = 3.0$
- Genets bidrag til den samlede additive varians er **3 procent**
- b) Kommentarer til hvornår det er formålstjenligt at anvende genmarkører: Andel af egenskabens additive varians skal være ret stor, meget større end de tre procent i nærværende tilfælde. Heritabiliteten for egenskaben skal endvidere være lav, dvs. af størrelsesorden 10 % eller mindre.
- 7 a) Ved et selektionseksperiment med mus kan den genetiske korrelation mellem tilvækst og kuldstørrelse beregnes som forholdet mellem de standardiserede direkte og indirekte selektionsrespons:
- $$r_{A_x, A_y} = (0,693/0,88)/(2,34/1,13) = \mathbf{0,38}$$
- idet  $\sigma_{A_x} = 1,13$  og  $\sigma_{A_y} = 0,88$
- b) Selektionsintensiteten  $i_x$  beregnes ved hjælp af formlen for delta G, den gælder for selektion over en generation. Derfor skal R divideres med 9.  
 $R = S \cdot h^2 = h^2 \cdot i \cdot \sigma_P = 2,34/9$  gram, svarende til  **$i=0,48$**

#### Løsninger lektion 9.

- 1 a) Indavl reducerer frekvensen af heterozygoter og øger tilsvarende frekvensen af homozygoter i forhold til H-W ligevægt.  
 Den gennemsnitlige vægt under indavl på  $F=0,25$  og  $F_{pq}=0,04$  er:  
 $100 \cdot (,64 + F_{pq}) + 80 \cdot (,32 - 2F_{pq}) + 50 \cdot (,04 + F_{pq}) = \mathbf{91,2 \text{ gram}}$
- b) Den gennemsnitlige vægt uden indavl er:  
 $100 \cdot ,64 + 80 \cdot ,32 + 50 \cdot ,04 = 91,6$  gram
- Indavlsdepressionen er **0,4 gram**
- 2 a) Graden af heterosis ved krydsninger er i procent:  
 1) ikke-indavlede  $100 \cdot (22,8 - (22,7 + 20,1)/2) / ((22,7 + 20,1)/2) = \mathbf{6,5\%}$   
 2) indavlede  $100 \cdot (19,9 - (21,7 + 13,1)/2) / ((21,7 + 13,1)/2) = \mathbf{12,6\%}$
- b) Indavlsdepressionen er nedgang i middelværdi ved indavl.  
 Indavlsdepressionen udtrykt i procent for:
- linie A  $100 \cdot (22,7 - 21,7) / 22,7 = \mathbf{4,4\%}$   
 linie B  $100 \cdot (20,1 - 13,1) / 20,1 = \mathbf{34,8\%}$

## Standpunktstest

Standpunkts test: Lektion 2 . Vælg det rigtige alternativ!	Rigtige svar cbadb
1) Hvad indebærer Hardy-Weinberg loven? a. At populationen er lille b. At genfrekvensen vil stige c. At genfrekvensen er konstant over generationer d. At genotypfrekvensen er uafhængig af genfrekvensen e. Ingen af alternativerne	2) Hvordan beregnes genfrekvensen? a. Optælling af alle alleler i populationen b. Det relative antal af en given allel c. Summen af alle homozygoter d. Antal af en given allel e. Ingen af alternativerne
3) Hvordan beregnes forventet genotypfrekvens? a. sandsynlighedsregningens additions og multiplikationsregel b. Ved at lægge fædrenes og mødrenes genfrekvenser sammen c. Ved at optælle antallet af en given genotype d. Ved at anvende en DNA test e. Ingen af alternativerne	4) Hvilken udspaltning kan ikke chi-i-anden-testes for H-W - ligevægt? a. Codominante arveanlæg b. Kønslundne arveanlæg c. Når der er mere end to alleler d. Dominante arveanlæg med to alleler e. Ingen af alternativerne
5) Hvad betyder kobling? a. At generne er i samme kønscelle b. At generne sidder på samme kromosom c. At generne sidder på to forskellige kromosomer d. At der kan beregnes en gamet frekvens e. Ingen af alternativerne	6) Hvad er en gamet frekvens? a. Det samme som genfrekvens b. Indholdet af gener i en gamet c. Frekvensen af en kombination af alleler på flere loci d. Frekvensen af en kombination af alleler på flere loci, der er koblede e. Ingen af alternativerne
Standpunkts test: Lektion 3. Vælg det rigtige alternativ!	Rigtige svar abeebc
1) Hvad er den stærkeste faktor for ændring af genfrekvens i naturlige populationer? a. Populationen er lille b. Mutation c. Selektion d. Ikke tilfældig parring e. Tilfældig parring	2) Genfrekvensen efter selektion kan beregnes som: a. Optælling af alle alleler i populationen b. Det relative antal af en given allel efter selektion c. Summen af alle homozygoter d. Antal af en given allel e. Ingen af alternativerne
3) Hvordan er fitness defineret? a. Som overlevelseschance for en heterozygot b. Som forholdet mellem antallet af homozygoter og heterozygoter c. Summen af homozygoter d. Ved at anvende en DNA test e. Ingen af alternativerne	4) Hvad betyder overdominans for fitness? a. At homozygote individer er mest levedygtige og producerer mest afkom b. At heterozygote individer er mest levedygtige c. At antallet af heterozygote er afhængigt af antal alleler d. Dominante arveanlæg med to alleler e. Ingen af alternativerne
5) Hvad betyder 'genetic load'? a. At visse alleler giver dårligere overlevelseschance b. Det relative antal, der bortfalder på grund af selektion c. At dyrene fungerer dårligt d. At der kan beregnes fitness e. Ingen af alternativerne	6) Hvilket af følgende gælder for en lille population? a. Allel frekvensen falder b. Der er ikke tilfældig parring c. Variansen på allel frekvensen er stor d. Individernes fitness stiger e. Ingen af alternativerne
Standpunkts test: Lektion 4 . Vælg det rigtige alternativ!	Rigtige svar cdec
1) Hvordan er indavl defineret? a. Avl mellem helsøskende b. Stigende homozygotgrad c. Identisk homozygoti på grund af afstamning d. Ikke tilfældig parring e. Ingen af alternativerne	2) Hvordan er additiv slægtskab defineret? a. Som summen af slægtskaber mellem to dyrs forældre b. Det relative antal gener der er identiske hos to dyr c. Summen af alle homozygoter hos to dyr d. Det relative antal gener der er identiske hos to dyr på grund af afstamning e. Ingen af alternativerne
3) Hvad er det additive slægtskab mellem to halvsøskende? a. 0,5	4) Hvilken betydning har indavl? a. At homozygote individer bliver mere levedygtige

b. 0,30 c. 0,20 d. 0,10 e. Ingen af alternativerne	b. At heterozygote individer bliver mere levedygtige c. At der sker en stigning i antal homozygoter d. At der sker en stigning i antal heterozygoter e. Ingen af alternativerne
Standpunkts test: Lektion 5. Vælg det rigtige alternativ!	Rigtige svar cdadda
1) Hvad er en proband?  a. Et dyr der er sygt b. Et dyr der er normal i en familie med syge c. Et dyr der giver anledning til en undersøgelse d. Et dyr med en recessiv lidelse e. Ingen af alternativerne	2) Ved kønsbunden dominant nedarvet sygdom  a. Der er samme frekvens hos begge køn b. Hos pattedyr er frekvensen højest hos hanner c. Hos fjerkræ er frekvensen højest hos haner d. Forholdet er 2:1 mellem kønnene hos pattedyr e. Ingen af alternativerne
3) Hvad er den forventede frekvens af recessive anlægsbærere?  a. Populationsfrekvensen af heterozygoter b. Populationsfrekvensen af heterozygoter minus homozygote recessive c. Udspaltningsforholdet er 0,25, der samtidig er frekvensen d. Frekvensen er lig mutationsraten e. Ingen af alternativerne	4) Hvad opnås ved at anvende Singles korrektion?  a. At der korrigeres for dominansforhold b. At der korrigeres for overlappende generationer c. At der korrigeres for antal alleler d. At der korrigeres for familier uden udspaltning e. Ingen af alternativerne
5) Testparring anvendes for at teste om  a. to dyr er i familie b. to gener er koblete c. egenskab nedarves som tærskelgenskab d. egenskab nedarves som en simpel Mendelsk egenskab e. Ingen af alternativerne	6) Hvor opstår en 1 til 7 udspaltning?  a. Hos afkom efter fader datter parring b. Hos afkom efter helsøskende parring c. Hos afkom efter halvsøskende parring d. Hos afkom efter parring af kendte bærere e. Ingen af alternativerne
Standpunkts test: Lektion 6 . Vælg det rigtige alternativ!	Rigtige svar bddcbc
1) I hvilke enheder måler man geneffekten for en kvantitativ egenskab?  a. Den måles som afvigelse fra gennemsnittet b. Enheden på den skala hvori egenskaben måles c. Enheden er afhængig af om der er dominans d. Der måles i kilogram e. Ingen af alternativerne	2) Hvorledes måles genotypen for en kvantitativ egenskab?  a. På samme måde som i kvalitativ genetik b. Det er normalt ikke muligt at måle genotypen c. Genotypen er lig med phenotypen d. Som den gennemsnitlige phenotypiske værdi e. Ingen af alternativerne
3) Hvordan defineres avlsværdi?  a. Som et dyrs phenotypeværdi b. Som Genotypeværdi + Dominansafvigelse c. Ved at optælle alle individer med samme genotype d. Ved h. a. et dyrs afkom e. Ingen af alternativerne	4) Hvordan er heritabiliteten defineret?  a. Som forholdet mellem additive gener og dominante gener b. Som summen af dominante arveanlæg c. Som forholdet mellem additiv og phenotypisk varians d. Som summen af additive arveanlæg e. Ingen af alternativerne
5) Hvordan beregnes skøn for heritabilitet?  a. Ved korrelation mellem slægtninge i forhold til slægtskabskoefficienten b. Som forholdet mellem genetisk korrelation og phenotypisk varians c. Ved korrelation mellem halvsøskende d. Ved h. a. Chi-i-anden test e. Ingen af alternativerne	6) Hvilken datatype er bedst til heritabilitets beregning?  a. Enægstvillinger b. Felldata c. Havlsøskende grupper d. Helsøskende grupper e. Forældre afkom
Standpunkts test: Lektion 7 . Vælg det rigtige alternativ!	Rigtige svar bcec
1) I hvilke enheder måler man skøn for avlsværdi for en kvantitativ egenskab?  a. Der måles som afvigelse fra gennemsnittet b. Enheden på den skala hvori egenskaben måles c. Enheden er afhængig af om der er dominans d. Der måles i kroner e. Ingen af alternativerne	2) Hvad er basismålingen for skøn for avlsværdi?  a. Forældrenes avlsværdi b. Dyrets genotype værdi c. Phenotype målinger d. Den gennemsnitlige phenotypiske værdi af forældre e. Ingen af alternativerne
3) Hvilken af følgende situationer giver størst sikkerhed på avlsværdi skøn?	4) Hvad er formålet med at beregne avlsværdi skøn?

a. Måling af et dyrs phenotypeværdi b. Måling af de to forældre c. Måling af 20 helsøskende d. Måling af 20 halvsøskende + begge forældre e. Måling af 100 styk halvsøskende afkom	a. At man kan få udtryk de additive gener b. At man kan få et skøn for et dyrs dominante arveanlæg c. At man kan ligestille dyr med forskellig information før selektion d. At man kan selekttere på grundlag af subjektive kriterier e. Ingen af alternativerne
Standpunkts test: Lektion 8. Vælg det rigtige alternativ!	Rigtige svar ecadc
1) Hvad menes med selektions intensitet?  a. Afvigelse fra gennemsnittet af dem der bruges til avl b. Avlsværdi af dem der bruges til avl c. En høj middelværdi d. En stor additiv varians e. Ingen af alternativerne	2) Hvad er definitionen på delta G ?  a. Gennemsnittet af afkom b. Gennemsnit af afkom af selekterede forældre c. Forskel i gennemsnit mellem forældre og afkoms generationen d. Forskel i gennemsnit mellem population og dem der anvendes til avl e. Ingen af alternativerne
3) Generations intervallet defineres som  a. gennemsnitlig alder når et tilfældigt afkom fødes b. gennemsnitlig alder når første afkom fødes c. gennemsnitlig alder når dyrene udgår af populationen d. gennemsnitlig alder på et givet tidspunkt e. Ingen af alternativerne	4) Hvordan forekommer en tærskel egenskab?  a. Som summen af additive og dominante gener b. Som summen af dominante arveanlæg c. Som summen af miljømæssige faktorer d. Som summen af genetiske og miljømæssige faktorer e. Ingen af alternativerne
5) Hvilke konsekvenser har genetisk korrelation?  a. Har ingen betydning i et selektionsprogram b. Medfører ændringer i sekundære egenskaber ved selektion c. Påvirker fitness negativt d. Påvirker fitness positivt e. Ingen af alternativerne	
Standpunkts test: Lektion 9. Vælg det rigtige alternativ!	Rigtige svar caedb
1) Hvad menes med indavlsdepression?  a. Forøget udspaltning af recessive arveanlæg ved indavl b. Ændrede udspaltnings forhold ved indavl c. Fald i en egenskabs middelværdi ved indavl d. Fald i en egenskabs additive varians e. Ingen af alternativerne	2) Hvilken af nedenstående har en lineær relation ?  a. Indavls depression og indavlsgrad b. Relation mellem afkom og en forældre races gennemsnit c. Forskel i gennemsnit mellem forældreracer og afkoms gennemsnit d. Forskel i gennemsnit mellem forældre racer og krydsningsfrodighed e. Ingen af alternativerne
3) Hvilken krydsningstype giver negative rekombinations effekter?  a. Tovejskrydsning b. Trevejskrydsning c. Tilbagekrydsning d. Rotationskrydsning e. Ingen af alternativerne	4) Hvordan vedligeholdes en indavlet musestamme?  a. Ved forældre afkom parringer b. Ved koloniavl mellem indavlede dyr c. Ved rotationsavl d. Ved helsøskende parringer e. Ingen af alternativerne
5) Hvordan sikres minimum indavl i lille population?  a. Ved at føre stamtavle b. Ved at sikre at alle dyr får to styk afkom, der indgår i videre avl c. Ved at avle videre med sunde dyr d. Ved at gennemføre halvsøskende parringer i halvdelen af populationen e. Ingen af alternativerne	

## 14. Genetic calculation applets and other programs

### Critical Values of the Chi-Square Distribution

df	.20	.10	.05	.02	.01	.001	.0001
1	1.64	2.71	3.84	5.41	6.63	10.83	15.14
2	3.22	4.61	5.99	7.82	9.21	13.82	18.42
3	4.64	6.25	7.81	9.84	11.34	16.27	21.11
4	5.99	7.78	9.49	11.67	13.28	18.47	23.51
5	7.29	9.24	11.07	13.39	15.09	20.51	25.74
6	8.56	10.64	12.59	15.03	16.81	22.46	27.86
7	9.80	12.02	14.07	16.62	18.48	24.32	29.88
8	11.03	13.36	15.51	18.17	20.09	26.12	31.83
9	12.24	14.68	16.92	19.68	21.67	27.88	33.72
10	13.44	15.99	18.31	21.16	23.21	29.59	35.56

### 2.2 Calculation of Chi-square test for deviation from Hardy-Weinberg equilibrium

- Put your observed numbers and click the **Calculate** button.

Genotypes	Observed numbers	Expected numbers	Calculate !
AA	36	$p^2 \cdot N = 33.3985$	$p = 0.5613$
AB	47	$2 \cdot p \cdot q \cdot N = 52.2028$	$q = 0.4386$
BB	23	$q^2 \cdot N = 20.3985$	r
AC	0		s
BC	0		N= 106.0
CC	0		Chi = 1.0529
AD	0		Nullify !
BD	0		Knud Christensen
CD	0		E-mail kc@kvl.dk
DD	0		1. nov 1999

In all coloured cells with initial values you can put data (green fields, two alleles only, yellow fields for a third allele, and blue fields for a fourth allele)

The number of degrees of freedom for the chi-square is equal to one for two allele systems; and three for three allele systems; and six for four allele systems. The results are rounded (four decimals).

Example:

In a population was found the following number of the three genotypes (obs), and there is calculated the gene frequencies for the alleles A and B and the corresponding expected (exp) under Hardy-Weinberg equilibrium.

Genotype	AA	AB	BB	Total
Number, obs	36	47	23	= 106 = N
Frequency, exp	$p^2$	$2pq$	$q^2$	= 1,00
Number, exp	33,4	52,2	20,4	= 106
Deviation	2,6	-5.2	2,6	
Chi-square	0.20	0,52	0,33	= 1,05

Frequency of A is calculated as  $p = (2 \cdot 36 + 47) / (2 \cdot 106) = 0,561$   
do B do  $q = (2 \cdot 23 + 47) / (2 \cdot 106) = 0,439$   
-----  
1.00



Try to put the observed numbers in the green fields of the applet and press the **Calculation** button.

---

Questions:

Calculate the gene frequency in the genetic system shown below and a Chi-square test for H-W equilibrium.

Genotype    Observed number

AA	31
AB	51
BB	23
CA	55
CB	71
CC	83

Is there statistically significant deviation from H-W equilibrium ?

In the Danish Landrace are found four haemopexin alleles with co-dominant inheritance. In 1969 were typed 716 animals and the results of haemopexin type are shown below:

Haemopexin type	Number
0/0	2
0/1	16
1/1	75
0/2	10
1/2	67
2/2	20
0/3	21
1/3	229
2/3	116
3/3	160

- a)            Calculate the gene frequencies for the four alleles.
- b)            Is the population in Hardy-Weinberg equilibrium ?

---

## 2.51 Calculation of Chi-square test for a 2 by 2, 3 by 3 or 2 by 3 table

In all cells with initial values you can put data (green fields), leave the zeros in the empty fields

The number of degrees of freedom for the Chi-square is equal to 1, 4 and 2 for the three possible combinations 2 by 2, 3 by 3 or 2 by 3 table.

- Put your observed numbers, click the **Calculate** button.

---

Examples:

Use the applet to the test for genetic disequilibrium between two loci A and B. The number of observed gametes is as follows:

AB gametes 10  
Ab gametes 20  
aB gametes 20  
ab gametes 10

The numbers are given in the initial values of the applet. Factor 1 is corresponding to locus A and Factor 2 is corresponding to locus B. Press the **Calculate** button to see the result.

The Chi-square are equal to 6.66 (df=1), which is larger then 3.84, this means that there is less than 5% chance that the genes at the two loci segregate independently.

---

Questions:

Calculate a Chi-square test for the association shown below.

Genotype	Observed numbers	
	Diseased	Healthy
AA	15	27
Aa	16	28
aa	51	49

Is there statistically significant association between genotype and disease frequency ?

The two dominant genotypes can be merged into one with the following results:

Genotype	Observed numbers	
	Diseased	Healthy
A-	31	55
aa	51	49

What can justify to merge the to classes into one?

Is there now statistically significant association between genotype and disease frequency ?

In a two-gene system you have the following set of observed numbers:

Genotype		BB	Bb	bb
AA		57	140	101
Aa		39	224	226
aa		3	54	156

Are there statistically significant association between the segregating genes at the to loci ?

In case there is found association, what does this mean ?

Can you propose a chi-square test which give 6 degrees of freedom to test a hypothesis of linkage between the genes A and B ?

---

## 2.4 Calculation of mating type frequencies in H-W population

In the green field put the gene frequency for the dominant gene

---

Examples:

If a recessive disease gene occurs with a frequency of .005, 99 percent of the diseases would be in families where both parents are normal healthy individuals.

---

Questions:

Which mating type produce the highest number of heterozygotic offspring when the gene frequency  $p = .8$  or  $.4$  in a random mating population.

## 2.5 Linkage, Calculation of gamete and genotype frequencies generation after generation

- Put your observed gamete frequencies or click the **initiate Mendel** button. If the mother's gamete frequencies sum to zero, the frequencies for the fathers is also applied for the mothers.
- Click on **Next generation** button calculate the gamete and genotype frequencies in next generation.

In all cells with initial values you can put data (green fields) and to get the results press the **Next generation** button. Table values are rounded to six decimals.

Example:

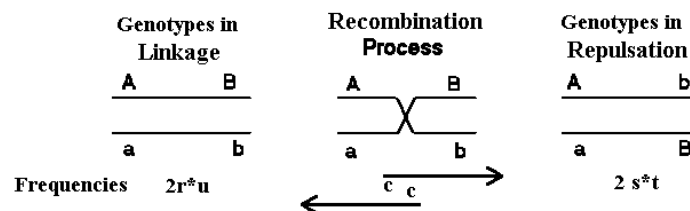
When you look at segregation of genes at two loci the gametes that can be formed are shown below and symbols are given for the observed and expected frequencies, the deviation between the two has the symbol D for disequilibrium.

Gamete	Observed frequency	Expected frequency	Deviation
AB	r	$p(A) * p(B)$	D
Ab	s	$p(A) * q(b)$	-D
aB	t	$q(a) * p(B)$	-D
ab	u	$q(a) * q(b)$	D

The disequilibrium gets the symbol D can be calculated from the table above, and can also be calculated as the half of the difference in the frequency of double heterozygotes in linkage- and repulsion phase:

$$D = r*u - t*s \quad (= [f(AB/ab) - f(Ab/aB)]/2) \text{ from the table above}$$

The maximum disequilibrium occurs, when all double heterozygotes are in linkage phase  $f(AB/ab)$  or in repulsion phase  $f(Ab/aB)$ . See the Figure below.



Are the recombination frequency c would D be reduced to  $D*(1-c)$  per generation, and for the n'th generation  $D_n = D_0*(1-c)^n$ .

If you apply the initial values  $r=0.1$ ,  $s=0.2$ ,  $t=0.3$ ,  $u=0.4$  and press the **Next generation** button, you will see calculated all the genotype frequencies and  $D=0.0199$  rounded 0.02. If you continue using the **Next generation** button more times with  $c=0.5$  you will see that  $D$  approach 0 which means observed and expected gamete frequencies are equal i.e.  $r=0.12$ .

Questions:

Calculate the gamete frequency in the first 5 generations and the equilibrium gamete frequencies in the genetic system shown below where the recombination frequencies between the two loci A and B is  $c=0.2$ .

Gamete	Observed frequency
AB	0.21
Ab	0.49
aB	0.19
ab	0.11

What would be the frequencies of the two types of double heterozygotes in next generation?

How many generations will it take to reach equilibrium within 0.02 units? Repeat the calculations for  $c=0.05$ .

In a  $F_3$  after a cross between two pure lines  $aabb \times AABB$ . What would be the gamete frequencies if  $c=.5$ ,  $.4$  and  $.1$  ?

Hints: Use the initiate Mendel button and use the next generation button more times.

### 3.4 Selection: Change in gene- and genotype frequencies by selection

**In all cells with initial values you can put data (green and/or yellow fields)**

You can put either real observations (numbers) or relative genotype frequencies in the green fields.

Click the **Calculate** button. Put the fitness of the genotypes (relative or numbers) and you can run one generation at the time by pressing the button **+1 generation!**, or you can get a graph over gene frequency changes over 60 generations by pressing the **Run** button. The corresponding data you can extract over the clipboard in the lower left window.

You can also start the process by putting your gene frequencies and there after take some selections rounds.

For practical reasons delta q is put to 0 for values less than .000001. Sometimes when delta q is less than .0001 there are problems with rounding and some browsers cannot see the results proper.

Example:

If you have a genetic system for instance yellow coat colour in the Labrador Retriever, where the recessive (yellow) have the fitness 1-s by selection you get:

Genotype	EE	Ee	ee	Total
Observed number	141	80	11	= 232
Frequency	$p^2$	$2pq$	$q^2$	= 1.00
Fitness	1	1	$1-s$	
Proportion after selection	$p^2$	$2pq$	$q^2(1-s)$	= $1-sq^2$

After selection the gene frequency  $q'$  can be calculated by the gene counting method,  $q'$  is the gene frequency in the next generation, is calculated as half of the heterozygotes plus the surviving recessive relative to half of the proportion of all surviving genes, that is equal  $1-sq^2$ .

$$q' = (2pq/2 + q^2(1-s)) / (1-sq^2)$$

To test the applet put the observed number and press the **Calculate** button. You then get  $q=0.2198$ , if you have  $s(aa)=0$  and press the **+1 generation** button you get  $q'=0.1802$ .

Questions:

Calculate the gene frequency in the first 5 generations of selection and the equilibrium gene frequency in the genetic system shown below with selection favouring the heterozygotes with  $s_1 = 0.3$  and  $s_2 = 0.5$

Genotype	AA	Aa	aa	Total
Observed numbers	225	157	43	
Frequency	$p^2$	$2pq$	$q^2$	= 1,00
Fitness	$1-s_1$	1	$1-s_2$	
Proportion after selection	$p^2(1-s_1)$	$2pq$	$q^2(1-s_2)$	= $1-p^2s_1 - q^2s_2$

How many generations will it take to reach equilibrium within 0.02 units ?

What would happen after 5 generations selection if  $s_1 = -0.3$  and  $s_2 = -0.5$

Would there be any equilibrium?

### 3.5 Selection: Change in gene- and genotype frequencies, and effect of population size

**In all cells with initial values you can put data (green and/or yellow fields)**

You can put either real observations (numbers) or relative genotype frequencies in the green fields.

Click the **Calculate** button. Put the fitness of the genotypes (relative or numbers) and you can run one generation at the time by pressing the button **+1 generation!**, or you can get a graph over gene frequency changes over 60 generations by pressing the **Run** button. The corresponding data you can extract over the clipboard in the lower left window.

If you define population size (pop. size) you can simulate random changes in gene frequencies over time.

If you define more populations (number of pop.) you get an average estimate of the gene frequencies over generations and its standard error.

**If you use large and many populations the simulation might take several minutes, start with few and small populations so you can have an impression of the time consumption on your computer.**

For utilization of the deterministic model the upper part of this applet go to applet 3.4 and its explanation.

---

Example:

If you have a genetic system (Aa) with gene frequency  $q=0.5$ . and you have random mating. How many populations out of ten would either have lost or fixed the gene a after 20 generations? after 40 ? and after 60 generations ?

Put 10 in the pop size box, and pres **Run** 10 times recording loss or fixation of gene 'a' in each run.

---

Questions:

Calculate the gene frequency in the first 60 generations of selection in the genetic system shown below with selection favouring the heterozygotes with  $s_1 = 0.3$  and  $s_2 = 0.5$  having a population size of 20.

Genotype	AA	Aa	aa	Total
Observed numbers	225	157	43	
Frequency	$p^2$	$2pq$	$q^2$	= 1,00
Fitness	$1-s_1$	1	$1-s_2$	
Proportion after selection	$p^2(1-s_1)$	$2pq$	$q^2(1-s_2)$	= $1-p^2s_1 - q^2s_2$

Will equilibrium within 0.02 units be reached ?

## 4.4 An Applet for general matrix handling and calculating relationship and inbreeding

The relationship and inbreeding, and the inversion part of the matrix method has been programmed by [Nils Toft](#) and [Thomas Nejsum Madsen](#), respectively, whereas the general matrix part has been borrowed from [Bryan Lewis's General Matrix Applet](#) where also the general instructions to the applet can be found.

Matrices are just defined by line length and number of lines. To edit data in the data field is very troublesome, as the return key cannot be used for giving a new line as it works as pressing the eval. button. For larger sets of data use notepad or any other editor. Move the data to the data field (lower field) by means of the clipboard using ctrl-ins (copy) and shift-ins (insert).

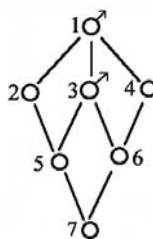
---

Example:

Example of calculating inbreeding where the columns in the matrix shown below are animal, sire and dam, where the oldest animals should appear first. The pedigree are converted in the 'a' matrix as done below (0 means unknown parent):

animal sire dam -----

```
a = 1  0  0
    2  1  0
    3  1  0
    4  1  0
    5  2  3
    6  4  3
    7  5  6
```



Take these data in the clipboard and transfer them to lower window and there after press the 'evaluate' button and the matrix should appear in the upper window.

Thereafter use in the lower window:

```
rel = :tabular(a)
```

and press the 'evaluate' button

The rel relationship matrix will appear in the upper window and will look as shown below. Number of digits can be set, replacing the 6 with 3 will change the number of digits to 3.

```

rel =
    1.000    0.500    0.500    0.500    0.500    0.500    0.500
    0.500    1.000    0.250    0.250    0.625    0.250    0.437
    0.500    0.250    1.000    0.250    0.625    0.625    0.625
    0.500    0.250    0.250    1.000    0.250    0.625    0.437
    0.500    0.625    0.625    0.250    1.125    0.437    0.781
    0.500    0.250    0.625    0.625    0.437    1.125    0.781
    0.500    0.437    0.625    0.437    0.781    0.781    1.218

```

The inbreeding for each animal is given by its diagonal element minus one, i.e. the last three animals are inbred with an inbreeding coefficient of 0.125, 0.125 and 0.218 respectively. The identifying numbers of the animals has to start with 1 and all numbers should occur. A dummy animal number can be used where both parents are set to zero.

For inverting the relationship matrix use the command:

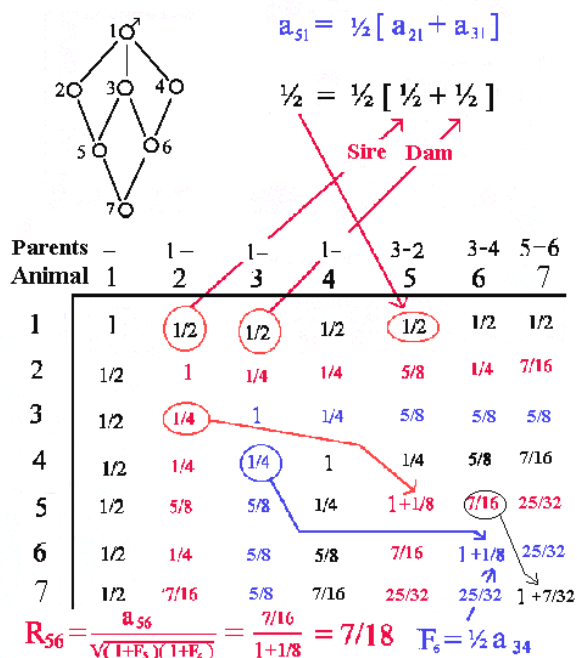
```
reli = :invert(rel)
```

Which put the inverse relationship matrix in the output window

Below is shown a hand-calculated example with the two general formulas in use.

The relationship between two animals is the average relationship between the oldest and the others two parents.

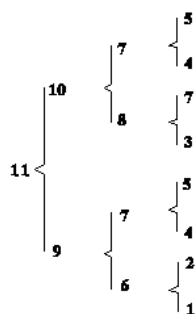
And the inbreeding of an individual is half the relationship between the two parents.



For your own data put them in the matrix 'a' and repeat the process:

Questions:

In the pedigree shown below the individuals have been assigned the numbers from 1 to 11.



Animal Sire Dam, where 0 means unknown

Animal	Sire	Dam
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	2	1
7	5	4
8	7	3
9	7	6
10	7	8
11	10	9

Calculate the inbreeding coefficient for the individuals No 10 and 11, and calculate the additive relationship coefficient between individual 11 and all others in the pedigree. The data set to be used for the calculations is given above.

What would be the inbreeding coefficient after 5 generation of full sib mating?

---

## 5.6 Calculation of Chi-square test for deviation from Mendelian ratios

- Put your observed numbers and expected ratios (shall sum up to one) and click the **calculation** button. In all cells with initial values you can put data (green fields).

The number of degrees of freedom for the Chi-square is equal to the number of cells with expected values minus one.

Example:

Test of segregation ratios from known mating can be done by Chi-square test. If you have a test mating between two heterozygotes Aa x Aa the offspring would have an expected segregation ratio of 1:2:1 as shown in the table below, where the ratios are converted to a 0.25 : 0.5 : 0.25.

Genotype	AA	Aa	aa	Total
Number, obs	<b>30</b>	<b>51</b>	<b>39</b>	= 120 = N
Frequency,	<b>.25</b>	<b>.5</b>	<b>.25</b>	= 1,00
Number,	30	60	30	= 120
Deviations	0	-9	9	
Chi-Square	0	1,35	2,70	= 4,05

To test the applet put the bold face values from the table in the applet and press the **Calculate** button.

The number of degrees of freedom is  $df = 3 - 1 = 2$ , as the material is only providing the parameter N being used to calculate the expected numbers. The Chi-square value is less than the test value 5,99, which means that there is not statistically significant deviations from a 1:2:1 segregation ratio on the 5% level.

---

Questions:

Calculate a Chi-square for the following observation set from test mating of known carriers.

Total numbers of observations	30
Number of affected	16

Is the segregation ratio statistically significant different from a 1:3 segregation ratio ?

---

## 5.7 Calculation of corrected segregation ratio according to Singles method

The method is to be used when your data are collected in the field, and you only find useful families where at least one affected offspring occur.

In the cells with green colour put your data and press the **Calculate** button.

---

Example:

The disease tyrosinemia in mink is investigated by the following set of field data for recessive Mendelian inheritance. A description of the disease tyrosinemia in mink is published by Christensen et al. Canadian J. Comparative Medicine, 43:333-340, 1979.

In the data set 16 litters are included with at least one affected offspring. The observed numbers are given below.

T = 94     - total numbers of pups  
A = 32     - total number of affected

$A_1 = 4$  - number of families with one affected pup  
 $A_2 = 9$  - number of families with two affected pups

The applied formulas for test of Mendelian inheritance by "Singles method" (with the proportion  $\hat{p}$ ) are shown in the figure below. The tyrosinemia data are applied to show the use of the formulas.

$$\begin{aligned}
 \hat{p} &= \frac{A - A_1}{T - A_1} = \frac{32 - 4}{94 - 4} = 0,311 \\
 \text{Var}(\hat{p}) &= \frac{T - A}{(T - A_1)^3} \left[ A - A_1 + 2A_2 \frac{T - A}{T - A_1} \right] \\
 &= \frac{94 - 32}{(94 - 4)^3} \left[ 32 - 4 + 2 \cdot 9 \frac{94 - 32}{94 - 4} \right] \\
 &= 0,0034 \\
 Z^2 &= \frac{(\hat{p} - p)^2}{\text{Var}(\hat{p})} = \frac{(0,311 - 0,25)^2}{0,0034} = 1,10
 \end{aligned}$$

The  $Z^2$  are Chi-squared distributed with 1 degree of freedom. The test of  $\hat{p}$  is against 0,25, this is the expected ratio when both parents are carrier and there is recessive inheritance. The test value is less than 3.84. Therefore the deviations can be accepted as not statistically significant.

---

Questions:

Calculate the corrected segregation ratio for the following observation set of field data, where there has been at least one affected per family.

$T = 30$  - total numbers of observations  
 $A = 16$  - total number of affected  
 $A_1 = 12$  - number of families with one affected  
 $A_2 = 2$  - number of families with two affected

Is the segregation ratio statistically significant different from 1:3 segregation.

---

## 6.2 Applet for calculation of mean, Genotypic and Breeding values and Dominance deviations

In all cells with initial values you can put data (green and/or yellow fields)

---

When you have entered your data or you want to calculate the loaded test example press the **Calculate** button, you can proceed by setting  $\Delta q$ , or getting the graph by pressing the run button and you get the new values by pressing the **q+deltaq** button or getting the graph by pressing the run button.

---

Example:

The test example is the transferrin example given in Veterinary Genetics. Jersey cows with the genotype  $tt$  yield 2082 kg milk and cows with the genotypes  $Tt$  and  $TT$  yield 1882 kg milk. The gene frequencies  $p(T)$  and  $q(t)$  are given as 0,67 and 0,33, respectively.

All the values are calculated by the classical formula for a mean value and the breeding value is defined as shown below. To see the results press the **Calculate** button.

$$A = 2(\bar{P}_g - \bar{P})$$



Questions:

Calculate the breeding value and dominance deviation for the gene frequencies  $p$  equal .1, .2, .3, .4, .5, .6, .7, .8 and .9 for the following genotypic values

$A_2A_2$	100
$A_1A_2$	115
$A_1A_1$	110

Compare the results, for which gene frequency are there the smallest difference in breeding value between the three genotypes and the smallest additive variance? why ?

The halothane locus (Hal) has influence on the quality of swine meat on the basis of a meat quality index where meat colour is the main component. The average index for the (Hal) genotypes are given below:

Genotype	Meat-quality-index
N/N	8.00
N/n	7.10
n/n	6.00

Suppose that the frequency of  $q(n) = 0.20$  calculate the following:

- the average Meat-quality-index for the population,
- the average Meat-quality-index for offspring from individuals with the genotype N/N respectively n/n supposing random mating in the population,
- the breeding value of the three genotypes
- the additive variance, due to the halothane locus,
- the proportion of the additive variance<sub>Hal</sub> of the total additive variance for the Meat-quality-index as its  $h^2 = 0.44$  and variance<sub>p</sub> = 1.69.

## 7.2 Estimating simple forms of breeding values

The breeding value can be based on own, fathers + mothers record as well as average of offspring or sibs to the animals. Heritability, repeatability, common environmental effect (milieu) for full sibs and population mean value have to be specified. In the last case relationship ( $a$  and  $a'$ ) shall be defined. The relationship ( $a$ ) between the related individuals giving the phenotypic measurements; with the relationship ( $a'$ ) to the animal being evaluated. The 'common milieu' is used when full sibs are measured.

In all cells with initial values you can put data (green fields) and press the **Calculate** button. Results are rounded to four decimals.

---

Example:

If you want to see how the applet works before you enter you're own data just press the **Calculate** button using the initial values.

In the figure below you see a regression line for the index (I) for the true breeding value (A) of an individual based on measurements (average of the records for offspring, sibs etc. = P's).. The coefficients of relationship can be defined in the bottom line.

P'er = phenotype measurements

$n$  = number of phenotypes

$\bar{P}_g$  = average of the P's

$a'$  = relationship between the index animal and the P's

$a$  = relationship between the P's

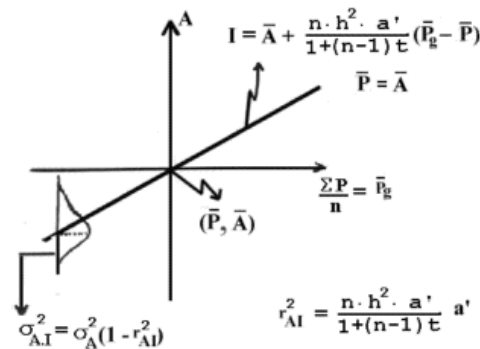
$\bar{P}$  = Population mean

$\bar{A}$  = Populations mean A's =  $\bar{P}$

$h^2$  = heritability

$c^2$  = common environmental factor for the P's

$r_{AI}$  = the accuracy of the index



Questions:

Calculate the breeding value for the following animals when Mean=100 and the heritability have the following values 5, 10, 25, 40 and 60 %.

own performance	110
average of the parents	115
10 half sib offspring	106
100 half sibs	105

Compare the results, which animal have the highest breeding value for each heritability ? And which one has the most accurate estimate for each heritability ?

## 8.2 Estimating breeding values and selection response

The breeding value can be based on any uniformly related individuals to the animals or own record, see applet 7.2, remember the actual relationships  $a$  and  $a'$  should be properly defined. By pressing the Calculate button the accuracy is transferred to the delta G input window.

In all green fields you should define values then press the **Calculate** button. The delta G can be run independently of the breeding value estimations, all values in the yellow fields shall be defined.

The selection response is calculated in the lower 3 rows of the applet according to the formula shown below. The delta G is calculated per year ( $\hat{a}r$ ). If the generation interval is set to one year the results is also per generation. The parameters are

Selection intensity,  $i$

Accuracy of selection,  $r_{AI}$

Generation interval,  $L$

The additive standard deviation,  $\sigma_A$

$$\Delta G_{\text{year}} = \frac{i_{\text{♀}} r_{AI\text{♀}} \sigma_{A\text{♀}} + i_{\text{♂}} r_{AI\text{♂}} \sigma_{A\text{♂}}}{L_{\text{♀}} + L_{\text{♂}}}$$

Example:

The accuracy is automatically transferred from the breeding value estimation, but you can also convert an externally derived accuracy squared by means of  $r^2$  to  $r$  button. If you have the proportion selected ( $p$ ) put your data in the ( $i$ ) field and press the convert  $p$  to  $i$  button.

The calculation is based on the average of the contribution from the sires and dams. With the given initial parameters delta G is 0.04 units if you press the **Calculate delta G** button.

Questions:

In a population are selected 10 % males based on progeny test of 20 offspring and 50 % females based on own performance.

SigmaA is set to 1.

Calculate delta G per generation when the heritability is 0.40.

If the males as well as the females were selected on own performance calculate delta G.

Compare the two results

Repeat the calculations with a heritability of 0.10

### 8.3 Applet for calculating heritability for threshold traits (diseases)

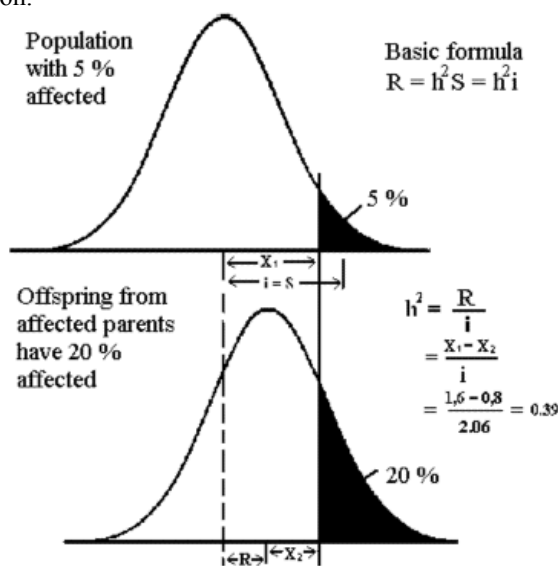
The calculations are based on disease frequencies in the general population (Population) and among relatives (Indiv. related) to diseased animals. The relatives can be (both parents diseased) first degree (father, mother or full sibs) or second degree (half sibs, grand parents).

Example:

Enter your observed numbers and degree of relationship (green fields) and then press the **Calculate** button. The values in the (Degree of relationship) field should 1, .5 and .25 for the three above-mentioned cases.

You can also enter the frequencies (yellow fields) but then the numbers shall be zeros in the observed number fields. Results are rounded to four decimals.

Illustrations of the case where both parents are affected are given below. The applet is initiated with the actual data; to see the calculations press the **Calculate** button.



Questions:

In the table below is given observed numbers for disease frequencies in the population and in first-degree relatives to diseased animals.

	Normal	Diseased	Frequency
Population	980	20	0.020
First-degree relatives	140	10	0.066

Estimate the heritability.

What is the relative risk to be related to a diseased animal?

Is the heritability statistically significant different from 0 with ( $p < 0.05$ )?

## Stikordsregister

- Additiv slægtskab..... 27;124  
 Additiv varians..... 42;125  
 Afficerede (=syge)  
     ..... 33;34;37;38;104;115;116;117;118  
 Agouti farve lokus..... 79;81;82;85  
 Albino farve gen..... 8;83  
 Albumin ..... 7;9;11;15;60  
 Allele gener ..... 96;108;127  
 Alleler  
     .6;7;9;10;13;15;16;79;80;81;82;96;97;123;124  
 Anlægsbærere  
     ..... 35;36;38;90;101;103;104;109;114;116;124  
 Applet  
     .31;38;41;42;48;53;128;131;132;134;136;137;  
     138  
 Arveanlæg ..... 4;19;24;36;44;123;124;125  
 Arvelige..... 14  
 Arvelighedsgrad ..... 4;5;6;42  
 Autosomale gener og loci ..... 32;33;101;115  
 Avlsværdi  
     .28;39;40;41;42;45;46;47;48;49;50;52;54;86;8  
     7;91;105;106;107;118;120;121;124;125  
 Avlsværdi beregning ..... 87  
 Avlsværdi skøn ..... 86;87;125  
 Blandingspopulation ..... 18  
 Brown farve locus ..... 82;83;84  
 Chi-i-anden, (signifikanstest)  
     .. 11;12;17;36;38;97;104;110;111;116;117;118  
 D, koblingsuligevægt ..... 16;18;89  
 Delta G ... 52;53;57;86;108;121;122;125;137;138  
 Delta q = genfrekvensændring ..... 22;23;24;131  
 Dilution farve lokus ..... 77;85  
 Disekvilibrum ..... 17  
 Dominant  
     ..... 9;32;33;34;36;78;79;80;83;99;115;124;129  
 Effektiv..... 25;86;93  
 Evolution..... 5;6  
 Ekstension farve gen ..... 81;85  
 Fælles ane..... 26;27;28;100;112;113  
 Fælles milieu, c2 ..... 42;43;45;46;47  
 Fænotype..... 39;92;96;110  
 Familiemateriale..... 90;104  
 Fertilitet..... 64;68;69;70;71  
 Fitness  
     .19;20;21;23;24;28;57;58;59;61;92;98;99;123;  
     124;125;131  
 Gamet typer..... 89  
 Gen fiksering..... 24  
 Genealogi ..... 32  
 Genealogisk diagram..... 27;46  
 Generationsinterval ..... 53  
 Genetic load ..... 20;22;23;124  
 Genfrekvens  
     ..... 9;10;11;12;13;19;21;22;24;41;98;99;123  
 Genmarkør ..... 50  
 Genotype  
     4;17;18;20;39;40;79;83;89;91;92;103;104;118  
     ;123;124;125;129;130;131;135;136  
 Genotypefrekvens ..... 12;118;123  
 Genotypefrekvenser, ..... 11;29;97;109  
 Gentællemetoden ..... 9;11  
 Hæmofili ..... 13  
 Halvsøskende  
     28;39;40;42;43;44;48;56;63;86;106;107;108;1  
     19;120;124;125;126  
 Hardy-Weinberg  
     .9;11;12;13;16;19;24;29;36;63;97;98;109;110;  
     111;122;123;127;128;129  
 Hardy-Weinberg ligevægt  
     ..... 9;11;12;19;24;29;98;110;111;123;127;128  
 Helsøskende  
     ..... 28;42;44;56;63;64;89;106;119;124;125  
 Heritabilitet  
     39;42;43;44;48;50;56;61;91;94;107;108;121;1  
     25  
 Hest ..... 68;71;84;85  
 Homozygoter..... 15;108;122;123;124  
 Hund  
     11;15;29;54;60;81;82;87;96;101;102;107;108;  
     109;121  
 Hypoteser ..... 32;35;104;105;117;118  
 Identisk homozygoti..... 26  
 Indavl  
     25;26;27;28;29;60;61;63;64;90;112;113;114;1  
     23;124;125;126  
 Indavlsdepression..... 60;125  
 Indavlsgrad..... 5;25;26;28;60;101;115;125  
 Indavlskoefficient, F ..... 26;108  
 Intermediær nedarvning ..... 32  
 Kat ..... 78;82  
 Kobling..... 18;63;90;123  
 Koblingsfase..... 18;97  
 Koblingsligevægt ..... 17;18;98;111  
 Koblingsuligevægt ..... 16;18;89  
 Kønsbundne gener..... 12;33;34;115  
 Kønskromosomer ..... 71;116  
 Korrelation  
     .... 42;43;44;45;56;57;58;106;108;119;122;125  
 Korrelation, genetisk ..... 57;58;125

Kromosomer	13;17;18;66;67;68;69;70;71;72;73;74;77;80;89;90;97;123
Kromosomkortlægning	68
Krydsning	29;60;61;62;68;93;95
Krydsningssystemer	61;62
Kuldstørrelse	6;47;59;62;70;108;122
Kvadratrodsmetoden	10
Kvæg	8;20;43;67;69;71;81;86;87;94;98;104;117
Kvalitative egenskaber	7;39
Kvantitative egenskaber	4;18;39;42;50;53;63;79;108;124;125
Letalgen	21
Ligevægt, genetisk	11;12;13;16;18;19;22;23;24;96;97;98;99;110;111;112;123
Lighed	5;42;43;44;67;68
Linier	27;61;62;63;64;109
Livskraft	20;60;68
Locus	7;8;9;11;13;16;26;39;41;42;50;56;60;76;77;78;79;80;81;83;84;85;92;96;97;99;105;108;110;128;136
Malaria	23;98
Markør gen	90;92
Mendel	3;4;6;7;8;23;32;35;37;38;55;75;124
Middelværdi	6;39;41;45;51;52;54;63;73;91;95;122;123;125
Migration	11;19
Milieu	7;32;42;44;49;58;136
Mink	38;43;44;53;61;67;68;71;73;75;78;79;83;84;87;90;100;108;134
Monofaktoriel	102
Multiple alleler	10
Mutant	20;83;103;116
Mutation	11;18;78;99
Naturlig selektion	6
Nedarvning	6;8;9;10;12;13;32;33;35;36;38;39;55;80;102;104;117
Orange farve gen	12;13;66;82
Overdominans	20;22;23;24;98;123
Phenotype	4;9;45;68;136
Phenotypisk	52;68;101;107;124;125
Polymorfi	7;8;9;22
Proband	32;124
Ræv	15;75;78;97
Random mating	129;132;136
Recessiv	11;13;18;20;23;32;33;34;37;79;89;96;101;103;104;110;115;116;117;118;124
Regression	4;42;43;45;106;119;136
Rekombination	17;18;63;88;89;97
Rekombinationsfrekvens, c	18;97
Renavl	61;64;65;95
Reproduktionsegnethed	92
Resistens	53;88;93;95;98
Sandsynlighed	10;12;13;18;28;99;112;117
Seglcelleanæmi	98;112
Selektion	5;6;7;11;19;20;21;22;23;24;43;52;56;57;58;59;79;88;92;93;94;98;105;108;109;112;118;121;122;123;124;125
Selektions respons, R	52;53
Selektionsdifferens, S	52;59
Selektionstryk	20;21;57
Sikkerhed, rAI	46;47;48;50;53;101;103;106;107;114;116;120;121;122;125
Skala	39;41;53;54;55;124;125
Slægtskab	26;27;28;29;30;31;46;64;101;106;114;115;124
Små populationer	24
Svin	44;60;62;64;74;80;87;97;107;108
Sygdomsgen	21;22;89;90;91;96
Sygdomsgener	8;89;90
Sygdomsresistens	86;92;93;94
Tabularmetoden	29;30;86;113
Tærskelgenskaber	35;53;107;120;121;124
Testparring	35;36;55;116;117
To loci	16;17;97;110;129
To x to tabel	111
Uafhængige loci	18;32
Udspaltning	8;10;28;36;38;71;90
Varians	41;42;45;108;122;124;125
Variation	5;6;8;10;18;50;81;86;90;108
X-kromosom inaktivering	13;66

## **Oversigt over symboler - deres betydning i Genetik og Husdyravl**

Symbol	Betydning	Side	$\mu$	Mutationsfrekvens	19
$a_{XY}$	Additivt slægtskab mellem dyr X og dyr Y	27	n	Antal individer i en familie	45
$a'$	Slægtskab mellem det potentielle avlsdyr og de målte slægtninge	45	N	Antal individer i population	12
a	Slægtskab mellem dyr inden for en gruppe slægtninge	45	$N_e$	Effektivt antal individer i en population	25
A	Sand avlsværdi eller Additiv genotype	39	p	Genfrekvens, (homozygot dominante + 1/2(heterozygote))/N	10
$AV=I$	Avlsværdiindeks, se formel Fig. 7.1	45	P	Fænotype, målt egenskab	4
$b_{Y/X}$	Regression af egenskab Y på egenskab X	45	q	Genfrekvens, beregnes som 1-p eller som $\sqrt{((\text{frekvens af homozygot recessive})/N)}$	11
$b_{A/P=h^2}$	Regression af et dyrs additive genotype på dens fænotype (en målt egenskab)	47	r	Gentagelseskoefficient	47
c	Rekombinationsfrekvens	18	$r_{IA}$	Korrelation mellem et dyrs sande avlsværdi og beregnet avlsværdiindeks, benævnes sikkerhed ved vurdering af avlsværdi	45
$COV_{XY} = \sigma_{XY}$	Kovarians (eng. covariance)		$r_{IA2}$	Kvadreret sikkerhed på et avlsværdi estimat	45
D	disequilibrium (koblingsuligevægt)	17	$r_{AiAj}$	Genetisk korrelation mellem egenskaberne i og j	57
d	Dominanseffekt		$r_{PiPj}$	Phenotypisk korrelation mellem egenskaberne i og j	
E	Miljø (environment)	4	S	Selektionsdifference	52
FX	Indavlskoefficienten for dyr X	27	s	Selektionskoefficient (på genotyper)	20
frh.gr. =df	Frihedsgrader (statistik) (eng. degrees of freedom)	12	$\sigma_A^2=V_A$	Additiv genetisk varians	42
F-værdi	Statistisk udtryk for signifikansniveau		$\sigma_P^2=VP$	Phenotypisk varians	42
$\Delta G$	Delta G eller genetisk ændring ved selektion	53	$\sigma_A$	Additiv genetisk spredning, additiv genetisk standardafvigelse	42
G	Genotype	4	$\sigma_P$	Phenotypisk standardafvigelse, fænotypisk spredning	42
H	Heterosis, krydsningsfrodighed		$\sigma_P$	Standardafvigelse på genfrekvens, $\sqrt{(pq/N)}$	24
$H_0$	Heterozygote i udgangspopulation	29	t	Intraklassekorrelation $t = a_{h^2} + c_{h^2}$ for dyr indenfor en familie	44
$h^2$	Heritabilitet, arvelighedsgrad, arvbarhed	42			
i	Selektionsintensitet	52			
I	Indeks (avlsværdi), se formel Fig. 7.1	45			
L	Generationsinterval	53			