

Bloedgroepen bij rundvee als DNA-merkers

Deel 1: Wat zijn bloedgroepen?

Om vast te stellen of de afstamming van een fokdier klopte, werd tussen 1940 en 1990 wereldwijd het bloedgroepenonderzoek gebruikt. In een reeks artikelen willen we aangeven welke inzichten het bloedgroepenonderzoek gegeven heeft in de genetische samenstelling van de zeldzame Nederlandse rundrassen FH, Fries roodbont, MRIJ, Groninger blaarkop en Lakenvelder. Hier het eerste artikel.

Tegenwoordig worden genetische merkers gebruikt om iets te zeggen over de genetische samenstelling van rassen. Tussen 1940 en 1990 gebeurde dat met behulp van bloedgroepenonderzoek.

In dit eerste artikel in een nieuwe reeks willen we aangeven wat het bloedgroepenonderzoek opgeleverd heeft voor het genetisch onderzoek en wat de beperkingen waren ten opzichte van het huidige genetische onderzoek met grote aantallen merkers.

Erfelijke antigenen

Een stier en een koe geven elk de helft van hun erfelijke aanleg door aan hun kalf. Daarom is een afstammingsbewijs waardevol, mits dit bewijs betrouwbaar is. Runderen hebben net als mensen bloedgroepen.

Bloedgroepen zijn erfelijke factoren die berusten op antigenen op de rode bloedcellen. Deze antigenen activeren het afweersysteem en kunnen een immuunreactie oproepen. De antigenen zijn met een bloedmonster in het laboratorium te bepalen en zijn erfelijk.

De antigene factoren die bij een dier vastgesteld worden, moeten altijd terug te vinden zijn bij een van de ouders. De eigenschappen van het antigeen worden bepaald door een DNA-code, een gen, op één van de dertig chromosomen van het rund. Een antigeen kan zo fungeren als een genetische merker die aangeeft of een chromosoom van de vader of van de moeder afkomstig is.

Het rund kent elf bloedgroepsystemen (zie tabel 1). Een bloedgroepsysteem kan gevormd worden door één antigene factor, bijvoorbeeld het L-systeem. Een dier kan drie genotypen hebben: L/L, L/- of -/-. Het meest complex is het B-systeem, dat bestaat uit verschillende antigene factoren die vrij dicht bij elkaar op chromosoom 12 liggen, waarbij de antigene factoren in meer dan driehonderd verschillende combinaties voorkomen.

Genetische merkers

In 1990 is het bloedgroepenonderzoek bij het rund vervangen door afstammingscontrole met achttien DNA-merkers die op verschillende plaatsen op de chromo-

somen liggen. Tegenwoordig selecteren de grote commerciële rundveefokkerijorganisaties hun fokdieren met 50.000 genetische merkers. Dit wordt 'genomic selection' genoemd. In de computerprogramma's die ze daarvoor gebruiken wordt de afstamming met deze 50.000 merkers 'automatisch' gecheckt.

Met de opkomst van deze grote aantallen genetische merkers is een oude wens van fokkers in vervulling gegaan: er is precies na te gaan welke stukken van de erfelijke aanleg van een jong fokdier afkomstig zijn van de vader en welke van de moeder. Met de bloedgroepen als genetische merkers was dit maar beperkt mogelijk (elf merkers voor dertig chromosomen), hoewel het wel een betrouwbare methode van afstammingsverificatie was.

Met genomic selection kan betrouwbaar geschat worden wat er van het jonge fokdier verwacht mag worden en de grote aantallen merkers lenen zich uitstekend voor genetisch onderzoek van de populatie: welke verschillen zijn er tussen rassen in DNA-samenstelling en welke verschuivingen treden er in de loop van de tijd op binnen een ras? In het bloedgroepenonderzoek stelden onderzoekers zich ook al voortdurend de vraag: kunnen we bloedgroepen als genetische merkers voor nog meer doeleinden gebruiken dan alleen afstammingscontrole?

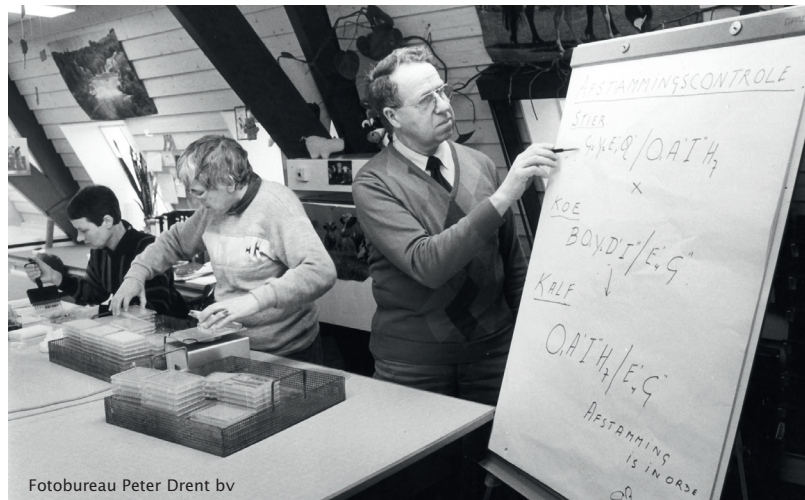
Gebruikte bloedgroepsystemen

Er zijn enkelvoudige bloedgroepsystemen met één of meerdere varianten. Ze berusten op allelen van hetzelfde gen dat op één van de chromosomen ligt; bijvoorbeeld het R/S-systeem met twee aantoonbare varianten R' en S'. Er zijn ook meervoudige



C. Buys

Bloedmonsters waren de basis voor het onderzoek



Fotobureau Peter Drent bv

Kees Buys licht de afstammingscontrole toe

systemen met meerdere varianten: ze berusten op allelen van verschillende genen die nauw gekoppeld op één chromosoom liggen en als één geheel, één zogenaamd haplotype, overerven. Voorbeelden van meervoudige systemen zijn

Tabel 1 – Bloedgroepsystemen en positie antigene factoren

bloedgroep-systeem	chromosoom	antigenen (factoren)/aantal haplotypen
L	3	L en _
Z	10	Z en _
J	11	J en _
B	12	> 300
A	15	A ₁ , A ₂ , H en _
R	16	R' en S'
F	17	F, V, FN' en VN'
C	18	> 100
T	19	T' en _
S	21	SH', H', SH'S" en SU ₁
M	23	M en _

het B-, C- en S-systeem. In deze systemen komen veel verschillende haplotypen voor en daarom zijn ze heel informatief in het afstammings- en populatiegenetisch onderzoek.

Op dit moment wordt het bloedgroepenonderzoek voor afstammingscontrole niet meer routinematig uitgevoerd. In de overgangsfase naar de DNA-merkers is er vrijwel geen vergelijkend onderzoek uitgevoerd, zodat het niet mogelijk is om resultaten van deze twee methoden te vergelijken. Tabel 1 geeft een overzicht van de bloedgroepsystemen, het chromosoom waar de DNA-code voor het bloedgroepsysteem gepositioneerd is en het aantal verschillende allelen of haplotypen.

Wat zijn DNA-merkers?

De genen en chromosomen bestaan uit DNA. In onderzoek van dit DNA is ontdekt dat de chromosomen genen bevatten die leiden tot de productie van een eiwit. Een

antigeen op een rode bloedcel is zo'n eiwit. Chromosomen bestaan ook uit grote stukken DNA waar we de functie nog niet precies van kennen, maar die wel een variabele samenstelling laten zien. Variatie in dit DNA kan in laboratoria wel geanalyseerd worden en vormt de basis voor een genetische merker. Genetische merkers zijn variabele stukken DNA die herkend worden en die aangeven welke variant van een gen dat codeert voor een eiwit, welk allel op dat chromosoom aanwezig is. Deze merker en het allel erven samen over.

Recombinatie in het DNA

Genetische merkers voor gewenste eigenschappen zijn goed bruikbaar in de fokkerij mits ze op het chromosoom dicht bij de genen liggen die verantwoordelijk zijn voor de gewenste eigenschappen. Die afstand is belangrijk omdat er bij de vorming van eicellen en zaadcellen de zogenaamde

Recombinatie en het ontstaan van een nieuw haplotype

Op chromosoom 12 liggen wel twintig verschillende genen voor antigene factoren in een vaste volgorde naast elkaar die samen het B-systeem vormen. De twintig antigene factoren komen echter lang niet alle twintig bij elk dier voor. Eén of meerdere genen (coderend voor antigene factoren) die in een dier voorkomen, vormen samen een B-bloedgroep een zogenaamd haplotype van genen dat in die combinatie gezamenlijk overerft.

Door recombinaties, overkruisingen tussen de chromosomen van één paar tijdens de meiose (de vorming van eicellen en zaadcellen), kunnen nieuwe combinaties van antigene factoren ontstaan die een nieuw haplotype vormen. Komt een dergelijk nieuw haplotype, bijvoorbeeld dus een nieuwe B-groep, in een fokdier voor dat veel gebruikt wordt, dan kan deze B-groep zich sterk verspreiden in een ras.

Hiernaast staat een schematische weergave van een recombinatie in het B-systeem die in 1968 is vastgesteld in een moeder van een MRIJ-stier. In dit schema zijn de twee chromosomen van de moeder (rood en groen gekleurd) en de vader (paars en

blauw) uitgebeeld en is aangegeven welke chromosomen de stier van zijn vader en moeder heeft gekregen.

De zoon heeft dus het rode chromosoom uit een eikel van de moeder gekregen en het blauwe uit een spermacel van de vader. In de zoon kon echter de factor I' niet

terugggevonden worden en hij bleek dit later ook niet aan zijn kalveren door te geven. De nieuwe groep, het nieuwe haplotype $BO_1Y_2D'I''$ is ontstaan door recombinatie uit de groep $BO_1Y_2D'I'$. De moeder heeft dus ook een eikel gevormd met de nieuwe groep $G''I'$.

De vaste volgorde in het B-systeem is:

—Q—Y₂—G—D'—G'—G''—F'—F'₁—BKP'—I₁—J'—K'—I₂—O₁—O₃A—I''—I'—

Chromosomenpaar van de moeder

—Y₂—D'—B—O₁—I'—I''—

overkruising →

—G''—

Chromosomenpaar van de vader

—B—O₁—I'—

—G'—G''—F'—O_xO'—

Chromosomenpaar van de zoon (MRIJ-stier)

—Y₂—D' ————— B—O₁ — I'—

—G'—G''—F'— O_xO'—

recombinatie kan optreden. Recombinatie of overkruising is een proces waarin de chromosomen van een chromosomenpaar breken en stukken van het ene chromosoom worden ingebouwd in het andere en omgekeerd. Een chromosoom bevat daaraan een nieuwe combinatie van allelen.

De mate waarin recombinatie tussen twee genen op een chromosoom kan plaatsvinden, hangt af van de afstand tussen de

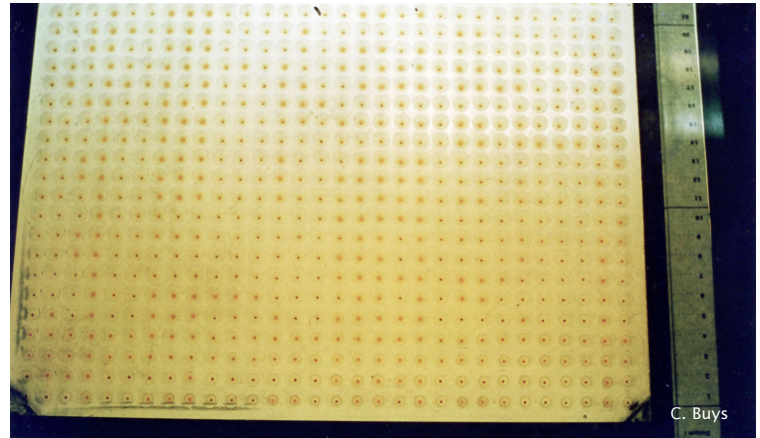
genen. Bij de vorming van een nieuwe generatie kan een bestaande koppeling verbroken worden. In het bloedgroepenonderzoek is verschillende malen een dergelijke recombinatie vastgesteld, bijvoorbeeld in het B-systeem (zie kader). Binnen dit systeem zijn ongeveer twintig posities (factoren) op chromosoom 12 bekend die verantwoordelijk zijn voor de productie van een antigeen.

Bloedgroepen als merker

In het bloedgroepenonderzoek zijn vaak verbanden vastgesteld tussen bloedgroepen en gewenste eigenschappen, maar het verband was nooit krachtig genoeg om het effectief te kunnen benutten. Een bepaalde bloedgroep leek in het ras bijvoorbeeld samen te gaan met een hoog vetgehalte. Analyse wees uit dat dit terug te voeren was op een stier met een opval-



Prof. dr. Jacob Bouw, grondlegger van het bloedgroepenonderzoek



Testresultaten voor antigenen. Een wazig vlekje wijst op een positieve reactie van het antigeen

lende bloedgroep die toevallig ook een hoog vetgehalte vererfde. Na een aantal generaties was het effect weer verdwenen. Ook waren er soms fokkers met een scherp eigen fokdoel die verschillende keren stieren elders kochten die achteraf alle een specifieke bloedgroep bleken te bezitten.

Veel gewenste eigenschappen in de rundveefokkerij berusten op veel genen die verspreid op de dertig chromosomenparen liggen. Met DNA-onderzoek is het gelukt om van de elf bloedgroepsystemen te bepalen op welk chromosoom de verantwoordelijke genen liggen. Met het bepalen van de bloedgroepen van een dier en zijn ouders kun je dus ruwweg, als er geen overkruisingen zijn opgetreden, voor een derde deel van de chromosomen (en dus voor de erfelijke aanleg) vaststellen wat een dier van welke ouder aan eigenschappen heeft gekregen. Daar ligt de beperkte kracht van het bloedgroepenonderzoek voor de selectie die het moderne onderzoek met 50.000 merkers niet heeft.

Bloedgroepenonderzoek

Het bloedgroepenonderzoek bij runderen was heel effectief voor de afstammingscontrole: in vrijwel alle gevallen kon worden vastgesteld dat de opgegeven ouders inderdaad de ouders zouden kunnen zijn. Gemiddeld bleek 2 procent van de stamboekdieren een andere vader of moeder te hebben dan opgegeven was. Fouten waren veelal terug te voeren op fouten of verwisseling door de inseminator, een losgebroken stier of een eigenaar die bewust of onbewust twee kalveren verwisseld had. Met name de meervoudige B- en C-systemen zijn veel gebruikt om veranderingen in een ras aan te geven of verschillen tussen rassen duidelijk te maken.

De genetische samenstelling van een ras kan veranderen door mutatie, migratie, random drift en door selectie. Mutaties, spontane veranderingen in het DNA, zijn heel zeldzaam en zijn niet vastgesteld in het bloedgroepenonderzoek. Migratie, bijvoorbeeld door import van buitenlands

fokmateriaal, is met bloedgroepenonderzoek duidelijk aangetoond. De geïmporteerde Holstein Friesians hadden voor een deel heel andere bloedgroepen dan de FH's. Random drift, het door toeval veranderen van genfrequenties, is herhaaldelijk vastgesteld met bloedgroepenonderzoek. In de rundveefokkerij fluctueert van generatie op generatie het aantal stiervaders en het aantal zonen per vader enorm. De bloedgroepen van deze stiervaders veroorzaakten grote veranderingen in genfrequenties binnen het ras en leidden tot het verdwijnen van zeldzame bloedgroepen.

Het bloedgroepenonderzoek heeft zich dus bewezen voor de afstammingscontrole. En het bleek bruikbaar om verschillen tussen rassen en genetische verschuivingen binnen rassen aan te tonen. Tegenwoordig kunnen de grote aantallen genetische merkers gebruikt worden voor de selectie van jonge dieren. Die kracht hadden de bloedgroepen als vroege genetische merkers niet. ●