NN8201 no 416 C

VERSPREIDING VAN BLOEDGROEPEN IN HET NEDERLANDSE ZWARTBONTE RUNDVEE

Een onderzoek naar de frequenties van de bloedgroepen en naar enige factoren, die de frequenties beïnvloeden

DISTRIBUTION OF BLOOD GROUPS IN THE DUTCH BLACK AND WHITE CATTLE BREED

A study on the frequencies of blood groups and on some factors influencing the frequencies

G. J. KRAAIJ

BIBLIOTHEEK
DER
LANDBOUWHOGESCHOOL
WAGENINGEN.

N08201.416

636.235.1.082.11:591.111.3:591.15

VERSPREIDING VAN BLOEDGROEPEN IN HET NEDERLANDSE ZWARTBONTE RUNDVEE

Een onderzoek naar de frequenties van bloedgroepen en naar enige factoren, die de frequenties beïnvloeden

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD
VAN DOCTOR IN DE LANDBOUWKUNDE
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS, IR. F. HELLINGA,
HOOGLERAAR IN DE CULTUURTECHNIEK,
TE VERDEDIGEN TEGEN DE BEDENKINGEN
VAN EEN COMMISSIE UIT DE SENAAT
VAN DE LANDBOUWHOGESCHOOL TE WAGENINGEN
OP WOENSDAG 18 OKTOBER 1967 TE 16.00 UUR

DOOR

G. J. KRAAIJ

H. VEENMAN & ZONEN N.V. – WAGENINGEN – 1967

STELLINGEN

I

De veronderstelling dat de Nederlandse zwartbonte rundveepopulatie in genetisch evenwicht verkeert is niet zonder meer gerechtvaardigd voor wat betreft de bloedgroep-loci; verwacht moet worden, dat ook voor andere loci niet altijd evenwicht bestaat.

Dit proefschrift

II

Uit de afwezigheid van genetisch evenwicht voor een bloedgroep-locus mag niet zonder meer geconcludeerd worden, dat er een verband bestaat tussen de door die locus bepaalde bloedgroepen en eigenschappen waarop bewust geselecteerd wordt door de fokkers.

Dit proefschrift

III

Het onderzoek naar verbanden tussen bloedgroepen en andere eigenschappen geeft genetisch beter te interpreteren resultaten wanneer deze andere eigenschappen kwalitatief dan wanneer zij kwantitatief zijn.

IV

Het door RASMUSEN en HALL beschreven verband tussen de bloedgroep M en het kalium-gehalte van de erythrocyten van schapen berust waarschijnlijk op een effect van deze bloedgroep op het mechanisme van de erythrocyten, dat het kalium-gehalte op peil houdt.

RASMUSEN, B. A. en HALL, J. G. (1964).
Association between potassium concentration and serological type of sheep red blood cells. Science **151**: 1551–1552.

V

Onderzocht dient te worden of de verschillen, die tussen individuen aangetoond worden met de methoden van de immunogenetica, ook gepaard gaan met variaties in physiologische activiteiten.

G. J. KRAAIJ
Wageningen, 18 oktober 1967

VI

Het aanleggen van een genen-voorraad door het aanhouden van koppels individuen van de bestaande hoender-rassen, zoals bepleit wordt door o.a. SCOSSIROLI, kan niet aan de daaraan gestelde verwachtingen beantwoorden.

SCOSSIROLI, R. E. (1964).
Conservation of a gene pool.
2nd European Poultry Conference, Section 5, Bologna, Italy.

VII

Ter verkrijging van een hogere melkproductie in de tropische gebieden verdient kruising van inheemse runderen met runderen uit streken met een gematigd klimaat en verder fokken met scherp geselecteerde individuen uit de F_1-generatie de voorkeur boven zuivere teelt van inheemse en geïmporteerde rassen of verdringingskruising.

VIII

De recente uitbraken van mond- en klauwzeer bij varkens in ons land wettigen de vraag of van de zijde van de met de bestrijding ervan belaste instanties niet een slagvaardiger beleid gevoerd moet worden.

IX

Mede uit hoofde van het feit dat er een tekort bestaat aan kerkelijke ambtsdragers, terwijl het kerkelijk werk steeds in omvang toeneemt, is het niet openstellen van de ambten voor de vrouw niet verantwoord.

DANKBETUIGINGEN

Het werk is tot stand gekomen in het laboratorium van de Stichting Bloedgroepen Onderzoek en in het laboratorium voor Veeteeltwetenschappen van de Landbouwhogeschool te Wageningen onder leiding van Prof. Dr. TH. STEGENGA.

Mijn promotor, Prof. Dr. TH. STEGENGA, ben ik zeer zeer erkentelijk voor zijn adviezen en voor de zakelijke en vlotte wijze, waarop hij mijn werk geleid en beoordeeld heeft.

Veel uit de talrijke discussies, die Dr. J. BOUW met mij over dit onderwerp gevoerd heeft, en veel van zijn suggesties zijn zowel in de hoofdlijnen als in de details van dit proefschrift terug te vinden. Ik ben hem zeer dankbaar voor alle tijd en moeite, die hij de laatste jaren aan mij besteed heeft.

Prof. Dr. R. PRAKKEN ben ik dank verschuldigd voor zijn gedetailleerde kritiek na lezing van een deel van het manuscript.

Dr. Ir. J. H. VAN DER VEEN heeft mij van advies gediend bij de aanvang van het onderzoek en heeft het manuscript kritisch gelezen, waarvoor ik hem dankbaar ben.

Voor de op- en aanmerkingen, die Dr. Ir. R. D. POLITIEK gemaakt heeft na lezing van het manuscript, ben ik hem dankbaar.

Het Bestuur van de Stichting Bloedgroepen Onderzoek en de Rijksveeteeltconsulent voor de Kunstmatige Inseminatie wil ik mijn dank betuigen voor het afstaan van gegevens en voor de ruime faciliteiten, die mij geboden zijn bij het verzamelen ervan.

De Heren C. BUYS en J. POSTMA ben ik erkentelijk voor hun medewerking bij de selectie van het materiaal.

De dames mevr. B. VAN DRUTEN-KRUIZE, mevr. E. HAAK-VAN DEN BRINK en mej. E. M. NIJMAN dank ik voor het typen van het manuscript en de heren P. VAN DRUTEN en W. HEYE voor het vervaardigen van de tekeningen.

De dames mevr. J. A. HOFMAN-SCHOUTEN en Dra. A. A. VAN DER DOES-VAN DER ZWAN ben ik erkentelijk voor de adviezen over en de correcties van het taalgebruik.

INHOUD

ALGEMENE INLEIDING 1

1. BLOEDGROEPEN-ONDERZOEK BIJ RUNDEREN 3

1.1. Inleiding 3
1.2. Methoden en definities 5
1.2.1. Immunisaties 5
1.2.2. Antiserum – antilichamen 6
1.2.3. De winning van bloedserum en erythrocyten 6
1.2.4. Hemolyse-test 6
1.2.5. Complement 7
1.2.6. Agglutinatie-test 7
1.2.7. Titraties 7
1.2.8. Absorpties 8
1.2.9. Reagens 8
1.2.10. Bloedgroep-factor 8
1.2.11. Locus - gen - allel 9
1.2.12. Bloedgroep 9
1.2.13. Bloedgroep-systeem 9
1.2.14. Nomenclatuur 9
1.3. Bloedgroepen en bloedgroep-systemen bij runderen 10
1.3.1. De ontdekking van bloedgroep-factoren 10
1.3.2. Subtypen van bloedgroep-factoren 10
1.3.3. Overerving van bloedgroep-factoren 12
1.3.4. Bloedgroepen 13
1.3.5. De structuur van de bloedgroep-loci 15
1.3.6. Bloedgroep-systemen bij runderen 16
1.3.6.1. Het A-systeem 16
1.3.6.2. Het B-systeem 16
1.3.6.3. Het C-systeem 17
1.3.6.4. Het F-V-systeem 17
1.3.6.5. Het J-systeem 17
1.3.6.6. Het L-systeem 19
1.3.6.7. Het M-systeem 19
1.3.6.8. Het N-systeem 19
1.3.6.9. Het S-systeem 19
1.3.6.10. Het Z-systeem 20
1.3.6.11. Het N′-systeem 20
1.3.6.12. Het R′-S′-systeem 20
1.3.6.13. Het T′-systeem 20
1.4. Genetisch bepaalde variatie in eiwitten en enzymen 21
1.4.1. Techniek van de electroforese 21
1.4.2. Eiwit-polymorfie bij het rund 22

2. TOEPASSINGEN VAN HET BLOEDGROEPEN-ONDERZOEK 24

2.1. Inleiding 24
2.2. Ouderschapscontrole 24
2.3. Onderzoek van tweelingen 26
2.4. Onderzoek naar de achtergrond van icterus neonatorum 27
2.5. Populatie-genetisch onderzoek 28
2.6. Onderzoek naar relaties tussen bloedgroepen en andere eigenschappen . . 33
2.7. Weefsel-transplantatie 37

3. ENKELE HOOFDZAKEN UIT DE POPULATIE-GENETICA 38

3.1. Inleiding 38
3.2. De wet van Hardy en Weinberg 39
3.3. Voorwaarden voor de geldigheid van de wet van Hardy en Weinberg . . 41
3.3.1. Het begrip populatie 41
3.3.2. Grootte van populaties en 'random drift' 42
3.3.3. Paringssystemen 42
3.3.4. Selectie 43
3.3.5. Mutatie 43
3.3.6. Migratie 44
3.4. Berekening van genen-frequenties en genotypen-frequenties 45
3.4.1. Codominantie 45
3.4.2. Dominantie 46

4. ONDERZOEK NAAR GENETISCH EVENWICHT OP DE BLOEDGROEP-LOCI BIJ RUNDEREN 49

4.1. Inleiding 49
4.1.1. Uitgangspunten en doelstelling van het onderzoek 49
4.1.2. Algemene opmerkingen over het gebruikte materiaal 50
4.2. Materiaal en algemene opmerkingen over de methoden 53
4.3. Het F-V-systeem 55
4.3.1. Methoden 55
4.3.1.1. Berekening van de genen-frequenties 55
4.3.1.2. Toets voor genetisch evenwicht 55
4.3.1.3. Toevalsparing 55
4.3.1.4. Selectie op bloedgroepen 56
4.3.2. Uitkomsten 56
4.3.2.1. Genen-frequenties 56
4.3.2.2. Genetisch evenwicht 58
4.3.2.3. Toevalsparing 58
4.3.2.4. Selectie 59
4.4. De systemen A, L, M en Z 60
4.4.1. Methoden 60
4.4.1.1. Berekening van de genen-frequenties 60
4.4.1.2. Toets voor genetisch evenwicht 60
4.4.1.3. Toevalsparing 60
4.4.1.4. Selectie 61
4.4.2. Uitkomsten 62
4.4.2.1. Berekening van de genen-frequenties 62
4.4.2.2. Genetisch evenwicht 64
4.4.2.3. Toevalsparing van de ouderdieren 65
4.4.2.4. Selectie 66
4.5. Het B-systeem 68
4.5.1. Methoden 68
4.5.1.1. Berekening van de genen-frequenties 68
4.5.1.2. Genetisch evenwicht 68
4.5.1.3. Selectie 69
4.5.2. Uitkomsten 69
4.5.2.1. Genen-frequenties 69
4.5.2.2. Genetisch evenwicht 72
4.5.2.3. Selectie 72
4.6. Conclusies 74

5. NADER ONDERZOEK NAAR ENIGE FACTOREN, DIE DE GENEN-FREQUENTIES BEINVLOEDEN 75

5.1. Inleiding 75
5.2. Onderzoek naar de frequentie en de overdracht van ouders op nakomelingen van het gen voor de bloedgroep A bij stieren met dochters 75
5.2.1. Inleiding 75
5.2.2. Materiaal 75
5.2.3. Methoden 76
5.2.4. Uitkomsten 76
5.2.4.1. Genen-frequenties 77
5.2.4.2. Toevalsparing 78
5.2.4.3. Selectie 78
5.2.5. Conclusies 79
5.3. Het verband tussen bloedgroepen en vruchtbaarheid van stieren 79
5.3.1. Inleiding 79
5.3.2. Materiaal 79
5.3.3. Methoden 80
5.3.4. Uitkomsten 80
5.3.5. Conclusies 81
5.4. Onderzoek naar het verloop van de genen-frequenties over een aantal jaren 81
5.4.1. Inleiding 81
5.4.2. Materiaal 82
5.4.3. Methoden 82
5.4.4. Uitkomsten 82
5.4.5. Conclusies 86
5.5. Onderzoek naar de oorzaken van verschillen in genen-frequenties tussen groepen dieren binnen de populatie 87
5.5.1. Inleiding 87
5.5.2. De afstamming van stieren met 1 en met 5 zoons 87
5.5.2.1. Materiaal en methoden 87
5.5.2.2. Uitkomsten 88
5.5.3. De afstamming van koeien 89
5.5.3.1. Materiaal en methoden 89
5.5.3.2. Uitkomsten 89
5.5.4. Verschillen in genen-frequenties tussen werkgebieden van K.I.-verenigingen 90
5.5.4.1. Materiaal en methoden 90
5.5.4.2. Uitkomsten 91
5.5.5. Verschillen in genen-frequenties tussen bedrijven 93
5.5.5.1. Materiaal en methoden 93
5.5.5.2. Uitkomsten 94
5.5.6. Conclusies 94

6. DISCUSSIE 95

6.1. De plaats en de structuur van de bloedgroepen 95
6.2. Het begrip genetische polymorfie 95
6.3. Het genetisch evenwicht 97
6.4. De genen-frequenties 98
6.5. Toevalsparing 101
6.6. Selectie 103
6.7. De structuur van de populatie 106
6.8. Conclusies 108

SAMENVATTING 110

SUMMARY 115

GERAADPLEEGDE LITERATUUR 120

Dit proefschrift verschijnt ook als
Mededelingen Landbouwhogeschool Wageningen 67–12 (1967

ALGEMENE INLEIDING

De ontwikkeling die de studie van de bloedgroepen bij dieren heeft doorgemaakt sinds 1900, heeft geleid tot het ontstaan van een aparte tak van de genetica: de immunogenetica. Tussen 1940 en 1950 heeft in de Verenigde Staten de belangrijkste ontwikkeling plaats gevonden met name in het bloedgroepenonderzoek bij runderen. Nadien heeft dit onderzoek zich ook uitgebreid tot andere landen en is het bloedgroepen-onderzoek bij andere diersoorten geïntensiveerd.

Aanvankelijk behoorde tot het immunogenetisch onderzoek alleen de studie van de bloedgroepen. Na 1950 is hier ook bijgekomen de studie van de erfelijk bepaalde veelvormigheid van eiwitten en enzymen in het dierlijk lichaam, hoewel dit strikt genomen behoort tot de chemogenetica.

De genetische bepaalde verscheidenheid in bloedgroepen, eiwitten en enzymen is groot. Bij het rund zijn nu meer dan 25 loci op de chromosomen bekend, welker allelen deze verscheidenheid veroorzaken.

Op meerdere van deze loci komen series multiple allelen voor. Van het bloedgroep-systeem B van het rund zijn zelfs enige honderden allelen bekend.

Het feit dat de bloedgroepen erfelijk bepaald zijn, heeft belangrijke consequenties voor de toepassingen van de immunogenetica in de praktijk en in het veeteeltkundig onderzoek. Voor verder genetisch onderzoek bij de landbouwhuisdieren kunnen de bloedgroepen van grote betekenis worden.

Van de ruim 25 loci bij het rund, die nu door de immunogenetica bestudeerd kunnen worden, zijn de meeste onafhankelijk van elkaar. Zij liggen verspreid over meerdere chromosomen. De genen, die de bloedgroepen bepalen, kunnen bij verder genetisch onderzoek dienst doen als 'marker-genes', doordat zij een gedeelte van een chromosoom markeren. Tegelijk met de bloedgroep-genen worden andere genen, die ermee gekoppeld zijn, overgedragen van ouders op nakomelingen. Studies binnen families kunnen uitwijzen welke bloedgroepen met welke andere eigenschappen gekoppeld zijn.

Als vastgesteld is, welke bloedgroepen een dier van elk van zijn ouders gekregen heeft, kan met een bepaalde mate van waarschijnlijkheid vastgesteld worden, welke eigenschappen het nog meer van deze ouders gekregen heeft. De grootte van de waarschijnlijkheid hangt af van het overkruisingspercentage. Deze kwestie wordt interessant als het gaat om eigenschappen, die alleen aan een volwassen individu of alleen bij een van de twee geslachten waar te nemen zijn. Bij jonge individuen zou dan voorspeld kunnen worden, welke eigenschappen zij op latere leeftijd zullen gaan vertonen en overerven op hun nakomelingen.

Voorts moet aan de mogelijkheid gedacht worden, dat de bloedgroepen zelf een rol spelen in de stofwisseling. De genen die de bloedgroepen bepalen, kunnen ook een pleiotrope werking hebben en dus tevens andere eigenschappen van de individuen beïnvloeden of bepalen.

Het belang van het onderzoek naar het verband tussen bloedgroepen en andere eigenschappen is evident als het gaat over eigenschappen als produktie

van melk, vlees en wol, vruchtbaarheid, gevoeligheid voor ziekten en dergelijke. Deze studies staan in veel landen in de belangstelling en er verschijnen regelmatig publikaties over dit onderwerp. Bij bestudering van deze publikaties wordt duidelijk, dat de kwestie van dergelijke relaties ingewikkelder blijkt te zijn dan aanvankelijk verondersteld werd. Dit wordt ten dele veroorzaakt door de aard van de bovengenoemde eigenschappen. Quantitatieve eigenschappen met een lage erfelijkheidsgraad lenen zich veel moeilijker voor deze onderzoekingen dan qualitatieve eigenschappen.

Selectie op een genetisch bepaalde eigenschap veroorzaakt een doorbreking van het genetisch evenwicht en verandering in de genen-frequenties. Met behulp van methoden ontleend aan de populatie-genetica, kan nagegaan worden of een populatie in genetisch evenwicht is dan wel of er veranderingen in genenfrequenties optreden van generatie op generatie.

Bestaat er een verband tussen bloedgroepen en andere eigenschappen waarop geselecteerd wordt, hetzij direct door pleiotrope werking van de genen die de bloedgroepen bepalen, hetzij indirekt door koppeling tussen de bloedgroepgenen en de genen die de eigenschap in kwestie bepalen, dan zal een dergelijk verband met de methoden van de populatie-genetica aan te tonen zijn.

In een rundvee-populatie oefenen ook andere factoren dan selectie op produktie-eigenschappen invloed uit op de genetische samenstelling. Er zijn meerdere criteria waarop geselecteerd wordt. In dit verband moet ook gewezen worden op de pyramidevormige structuur van een rundvee-populatie. Enkele fokbedrijven aan de top leveren stieren, die hun invloed via zoons en kleinzoons uitoefenen op de hele populatie. De genen van dergelijke stieren raken door de hele populatie verspreid.

De vraagstelling is nu: ten eerste, in hoeverre geeft de verdeling van de bloedgroepen in de populatie een beeld van de samenstelling van deze populatie en ten tweede, komen de factoren die van invloed zijn op deze samenstelling en daar veranderingen in teweeg kunnen brengen, tot uiting in verschuivingen in de verdeling van de bloedgroepen. In het eerste deel van het onderzoek (hoofdstuk 4) zal nagegaan worden of de bloedgroep-loci in de Nedelandse zwartbont rundvee-populatie in genetisch evenwicht zijn. Daartoe worden de frequenties van de bloedgroep-genen berekend bij stieren, koeien en hun nakomelingen en deze frequenties onderling vergeleken. De stieren zijn ingedeeld in 2 groepen naar hun aantallen voor de fokkerij bestemde zonen, waardoor een vergelijking mogelijk is tussen de topstieren en de minder vooraanstaande stieren. Voorts zal daarbij onderzocht worden of de dieren met betrekking tot de bloedgroepen al dan niet volgens toeval gepaard worden en er al dan niet selectie op de bloedgroep-genen optreedt.

In het tweede deel van het onderzoek (hoofdstuk 5) zal eerst nader ingegaan worden op de verschillen en afwijkingen, die in het eerste deel gevonden zijn. Daarna zal de invloed van de toepassing van de kunstmatige inseminatie op de genen-frequenties in de populatie gedemonstreerd worden. Tenslotte zal de invloed van de vooraanstaande fokbedrijven en van enkele stieren op de genetische samenstelling van de populatie besproken worden.

1. BLOEDGROEPEN-ONDERZOEK BIJ RUNDEREN

1.1. INLEIDING

Het bloedgroepen-onderzoek bij de mens en bij verschillende diersoorten is begonnen omstreeks het jaar 1900 met de ontdekking van LANDSTEINER, dat het bloedserum van sommige mensen in staat is de erythrocyten van anderen te doen samenklonteren. Deze ontdekking is van groot belang geworden voor de toepassing van bloedtransfusies bij de mens.

De ontdekking van VON DUNGERN en HIRSZFELD (1910) en van BERNSTEIN (1924), dat de bloedgroep-factoren A, B en O van de mens erfelijk bepaald zijn en te beschouwen zijn als eenheden, die de wetten van MENDEL volgen, plaatste het bloedgroepen-onderzoek nog meer in de belangstelling. In die tijd waren maar enkele erfelijk bepaalde eigenschappen bekend bij mensen en dieren. Door het bloedgroepen-onderzoek is dit aantal aanzienlijk uitgebreid.

In de ontwikkeling van het bloedgroepen-onderzoek bij landbouwhuisdieren zijn 2 fasen te onderscheiden; de eerste fase gaat van omstreeks 1900 tot 1940 en het begin van de tweede ligt rond 1940.

De eerste fase van het bloedgroepen-onderzoek bij landbouwhuisdieren sluit aan op de ontdekking van het bestaan van bloedgroepen bij de mens door LANDSTEINER (1900, 1901). Hij vond, dat in het bloedserum van mensen 2 soorten antilichamen voorkomen. Deze worden aangeduid met anti-A en anti-B. Op grond van de reacties van deze 2 antilichamen met de erythrocyten kunnen de mensen ingedeeld worden in 4 groepen:

1. mensen met erythrocyten, die reageren met anti-A; in het bloedserum komt anti-B voor;
2. mensen met erythrocyten, die reageren met anti-B; in het bloedserum komt anti-A voor;
3. mensen met erythrocyten, die reageren met anti-A en anti-B; in het bloedserum komen geen antilichamen voor;
4. mensen met erythrocyten, die niet reageren met de antilichamen anti-A en anti-B; in het bloedserum komen beide antilichamen voor.

De antilichamen komen normaal in het serum voor, d.w.z. zonder dat er opzettelijke immunisaties hebben plaatsgevonden.

Latere onderzoekingen hebben nog meer variaties aangetoond in het ABO-systeem. Bovendien zijn nu bij de mens veel meer bloedgroep-systemen bekend. Voor een overzicht over het bloedgroepen-onderzoek bij de mens moet verwezen worden naar RACE en SANGER (1962).

Verschillende onderzoekers hebben nagegaan of ook in het bloedserum van dieren antilichamen voorkomen, die gericht zijn tegen de erythrocyten van soortgenoten.

OTTENBERG en FRIEDMANN (1911) vonden bij sommige runderen antilichamen in het bloedserum, die de erythrocyten van een aantal andere runderen agglutineren. SCHERMER en OTTE (1953) en TOLLE (1960) beschreven in

totaal 16 verschillende, normaal voorkomende antilichamen bij het rund.

HADDA en ROSENTHAL (1913) vermeldden, dat bij enkele kippen antilichamen voorkomen, die de erythrocyten van sommige andere kippen hemolyseren.

BIALOSUKNIA en KACZKOWSKI (1924) vonden normaal voorkomende antilichamen in het bloedserum van bepaalde schapen, die de erythrocyten van sommige andere schapen doen agglutineren.

HIRSZFELD en PRZESMYCKI (1923) beschreven bij paarden een systeem overeenkomstig met het ABO-systeem van de mens. PODLIACHOUK (1957) toonde 10 verschillende, normaal voorkomende antilichamen aan bij het paard.

SZYMANOWSKI e.a. (1936) en SZENT-IVANY en SZABO (1954) hebben bij varkens 4 verschillende normaal voorkomende antilichamen aangetoond.

Men neemt aan, dat de normaal voorkomende antilichamen reageren met specifieke structuren aan het oppervlak van de erythrocyten. Deze structuren worden antigenen genoemd. Een verbinding van antilichamen met de corresponderende antigenen kan leiden tot agglutinatie of lysis van de erythrocyten.

In bijna alle hiervoor genoemde gevallen kon aangetoond worden, dat de aanwezigheid van de antigenen erfelijk bepaald is.

Bij het bloedgroepen-onderzoek bij dieren wordt tegenwoordig weinig aandacht geschonken aan de normaal voorkomende antilichamen. Dit heeft verschillende redenen. In het algemeen zijn de normaal voorkomende antilichamen weinig frequent, zodat grote aantallen dieren onderzocht moeten worden om ze te vinden. Bovendien is de concentratie van deze antilichamen in het bloedserum meestal laag en variabel. Hierdoor kan het voorkomen, dat bij sommige dieren de antilichamen de ene keer wel en de andere keer niet aan te tonen zijn.

Het bloedgroepen-onderzoek bij landbouwhuisdieren heeft in de tweede fase, die begint omstreeks 1940, een hoge vlucht genomen. Een belangrijke oorzaak hiervan is, dat een betere methode is ingevoerd, waarbij antilichamen opgewekt worden door immunisaties met erythrocyten. Met deze immuun-antilichamen is een groter verscheidenheid aan antigenen aan te tonen en de concentratie van deze antilichamen is hoger dan het geval is met de normaal voorkomende antilichamen.

BORDET (1898) spoot erythrocyten van een dier (de donor) in bij een dier van een andere soort (de receptor). Hij verkreeg daardoor antilichamen, die de erythrocyten van de donor en van andere dieren van dezelfde soort hemolyseren.

EHRLICH en MORGENROTH (1900) immuniseerden een geit met bloed van een andere geit. In het bloedserum van de geïmmuniseerde geit kwamen daarop antilichamen voor, die de erythrocyten van de donor en van sommige andere geiten hemolyseerden. Deze onderzoekers trokken uit hun proefnemingen de conclusies, dat de erythrocyten van een individu meerdere antigenen bezitten en dat het van de receptor afhangt of en tegen welke antigenen van de erythrocyten van de donor antilichamen gevormd worden.

TODD en WHITE (1910) kwamen bij hun onderzoek met runderen tot de conclusie, dat immunisaties met erythrocyten een grote verscheidenheid aan antilichamen in het serum van de receptor kunnen teweeg brengen. Uit de resultaten

van hun onderzoek kregen ook zij de indruk, dat de antigenen erfelijk bepaald zijn.

LANDSTEINER en MILLER (1924) waren de eersten, die immunisaties met kippenbloed verrichtten om antilichamen tegen bloedgroepen bij kippen op te wekken.

De grote stoot tot de ontplooiing van het bloedgroepen-onderzoek bij dieren is echter gegeven door IRWIN en zijn medewerkers in Wisconsin, U.S.A. IRWIN (1932) begon een consequent en systematisch opgezet onderzoek bij duiven, dat leidde tot de ontdekking van een aantal antigenen, die erfelijk bepaald zijn.

Dit onderzoek van IRWIN is de aanleiding geweest om na te gaan of ook bij andere diersoorten een verscheidenheid bestaat van antigenen aan het oppervlak van de erythrocyten. FERGUSON (1941) en FERGUSON e.a. (1942) zetten een dergelijk onderzoek op bij runderen.

Na 1940 heeft het onderzoek met immuun-antilichamen algemeen toepassing gevonden bij het bloedgroepen-onderzoek bij landbouwhuisdieren. Nagenoeg alle moderne onderzoekingen op dit gebied worden met behulp van deze methode verricht.

In dit hoofstuk zal nu eerst worden ingegaan op de methoden en de terminologie van het moderne bloedgroepen-onderzoek (1.2.). Daarna zal, aan de hand van de literatuur, de huidige stand van zaken bij het bloedgroepen-onderzoek bij runderen beschreven worden (1.3.). Hierbij zal de nadruk vallen op de genetisch bepaalde variatie in bloedgroepen. Tenslotte zal enige aandacht geschonken worden aan de genetisch bepaalde variatie in eiwitten en enzymen, die aangetoond kan worden met behulp van electroforese (1.4.).

1.2. METHODEN EN DEFINITIES

1.2.1. *Immunisaties*

De antilichamen, waarmee de bloedgroep-antigenen in vitro kunnen worden aangetoond, worden opgewekt door erythrocyten van een dier (de donor) parenteraal in te brengen bij een ander dier (de receptor).

Aanvankelijk werd door FERGUSON (1941) en FERGUSON e.a. (1942) bij runderen een hoeveelheid van 1 liter bloed, dat met een isotonische citraatoplossing onstolbaar gemaakt is, intraveneus ingebracht in de receptor. Tegenwoordig worden hoeveelheden van ongeveer 50 ml (of nog minder) gewassen, d.w.z. van plasma-bestanddelen gezuiverde, erythrocyten intramusculair of subcutaan geïnjecteerd. BOUW (1965) geeft een gedetailleerd overzicht over de methoden van immuniseren.

De immunisaties worden met kortere of langere tussenpozen herhaald totdat de concentratie van de antilichamen (de titer) in het serum van de receptor voldoende hoog geacht wordt.

Behoren de donor en de receptor tot dezelfde diersoort, dan spreekt men van iso-immunisaties; behoren zij tot verschillende soorten, dan spreekt men van hetero-immunisaties.

1.2.2. *Antiserum – antilichamen*

Het bloedserum van een geïmmuniseerd dier kan antilichamen bevatten, die gericht zijn tegen de erythrocyten van de donor en van andere dieren.

Een antiserum is bloedserum, dat antilichamen bevat.

Antilichamen zijn stoffen, die met de substanties, waardoor zij opgewekt zijn (de antigenen), een verbinding kunnen aangaan. De tegen de erythrocyten opgewekte antilichamen kunnen de erythrocyten afbreken (hemolyseren) of doen samenklonteren (agglutineren).

1.2.3. *De winning van bloedserum en erythrocyten*

Wanneer bloedserum gewonnen moet worden, wordt bloed afgenomen van een dier en enige uren bij kamertemperatuur bewaard. In deze tijd stolt het bloed en trekt het stolsel zich samen. Het serum wordt uitgedreven en kan dan afgeschonken worden. In veel gevallen wordt eerst nog gecentrifugeerd om het serum zo helder mogelijk te krijgen en het stolsel nog meer samen te drukken, waardoor het serum, dat zich nog in het stolsel bevindt, ook uitgedreven wordt. Bloedserum kan goed bewaard worden in bevroren toestand bij temperaturen van omstreeks –20°C.

Voor de winning van erythrocyten wordt bloed van een dier opgevangen en onstolbaar gemaakt met een isotonische oplossing van natriumcitraat of met heparine. Door centrifugeren worden de erythrocyten van het plasma gescheiden en het plasma wordt verwijderd. Om het laatste plasma dat zich tussen de erythrocyten bevindt te verwijderen, worden de erythrocyten gesuspendeerd in een physiologische zoutoplossing en opnieuw gecentrifugeerd, waarna het mengsel van plasma en zoutoplossing verwijderd wordt. Deze bewerking is het wassen van de erythrocyten. Het wassen wordt herhaald tot de wasvloeistof na het centrifugeren helder blijft.

Onstolbaar gemaakt bloed kan enige tijd bewaard worden in een koelkast bij +4°C zonder dat er omzettingen plaatsvinden, die storend zijn voor het onderzoek.

1.2.4. *Hemolyse test*

De aanwezigheid van hemolyserende antilichamen (hemolysinen) wordt in vitro als volgt aangetoond.

Twee druppels antiserum worden samengebracht met een druppel van een 2% erythrocyten-suspensie en intensief gemengd. Het mengsel wordt gedurende een half uur geïncubeerd bij omstreeks 27°C. Daarna wordt een druppel konijneserum, dat complement bevat (zie 1.2.5.), toegevoegd en intensief gemengd met de erythrocyten-suspensie en het antiserum. Na ongeveer 1½ uur wordt afgelezen in hoeverre reactie heeft plaatsgevonden.

Heeft een sterke reactie plaatsgevonden tussen de antilichamen en de erythrocyten, dan zijn de erythrocyten uiteengevallen en de inhoud van het buisje, waarin de reactie is uitgevoerd, is helder rood gekleurd door het vrijgekomen hemoglobine. Heeft er geen reactie plaatsgevonden, dan zijn de erythrocyten

intact gebleven en vormen een bezinksel op de bodem van het buisje. De vloeistof is niet rood gekleurd. Tussen deze beide uitersten ligt een scala van onvolledige reacties. Bij de beoordeling van de sterkte van de reacties wordt gelet op de hoeveelheid bezonken erythrocyten en de intensiteit van de rode kleur van de bovenstaande vloeistof. Een duidelijk beeld hiervan is gegeven door NEIMANN-SØRENSEN (1958), waarbij de beoordeling van de sterkte van de reacties gedemonstreerd wordt aan de hand van een kleurenfoto. Als regel worden de volledige reacties aangeduid met 4. Heeft er geen reactie plaatsgevonden, dan wordt dit aangeduid met 0. De sterkten van onvolledige reacties worden beoordeeld met 3^+, 3, 2, 1, spoor en 0^+.

1.2.5. *Complement*

In de hemolyse-test is complement nodig. De lysinen binden zich aan de antigenen, maar zonder complement komt het niet tot lysis.

Complement komt voor in het bloedserum van alle dieren. Bij de meeste diersoorten is echter de concentratie van het complement in het serum laag en is het complement onstabiel. Bij bewaring op kamertemperatuur van het serum verliest het complement zijn activiteit.

In het bloedserum van cavia's en konijnen komt het complement voor in hoge concentratie. Bij de meeste lysis-reacties wordt dan ook bloedserum van deze dieren als bron voor het complement gebruikt.

Complement is een samengestelde stof. Het bestaat uit een aantal componenten, waarvan er enkele thermolabiel zijn. Bij verwarming van het serum tot 56 °C worden de thermolabiele factoren gedenatureerd, waardoor het complement onwerkzaam wordt.

1.2.6. *Agglutinatie test*

De aanwezigheid van agglutinerende antilichamen (agglutininen) in een antiserum wordt in vitro als volgt aangetoond. Eén à twee druppels van een antiserum worden gemengd met 1 druppel van een erythrocyten-suspensie. Zijn er agglutininen aanwezig, dan komt dit tot uiting in de samenklontering van de erythrocyten.

De sterkte van de reacties wordt beoordeeld naar de grootte en het aantal van de klonten en de hoeveelheid vrije erythrocyten. De sterkte van de reacties wordt ook hier gewaardeerd met een cijfer, waarbij een volledige reactie aangeduid wordt met 5. Heeft er geen reactie plaatsgevonden, dan wordt dit weergegeven met 0. De onvolledige reacties worden gewaardeerd met de tussenliggende cijfers.

1.2.7. *Titraties*

De sterkte van een antiserum wordt gemeten aan de grootste verdunning van het antiserum, waarbij het nog volledige reacties geeft. Deze verdunning heet de titer van het antiserum.

Bij het onderzoek wordt een nieuw gewonnen antiserum meestal getitreerd; er wordt een reeks verdunningen met een physiologische keukenzout-oplossing

gemaakt. De meest gebruikelijke verdunningsreeks is: onverdund, 1/2, 1/4, 1/8 enz. Al deze verdunningen worden in een hemolyse- of agglutinatie-test getoetst met erythrocyten van een aantal dieren, waaronder zo mogelijk de donor. Bij verder onderzoek wordt de optimale verdunning van een serum gebruikt.

1.2.8. *Absorpties*

In een antiserum komen vaak antilichamen voor, die gericht zijn tegen verschillende antigenen. Om uit een dergelijk polyvalent antiserum een specifiek gericht of monovalent antiserum te bereiden is het nodig de niet gewenste antilichamen te verwijderen. Dit wordt bereikt door aan het polyvalente antiserum erythrocyten van één of enkele dieren toe te voegen, die antigenen bezitten waartegen de niet gewenste antilichamen gericht zijn. De ongewenste antilichamen binden zich aan de antigenen van deze erythrocyten. Als de antilichamen hemolysinen zijn treedt er geen hemolyse op zolang er geen complement toegevoegd wordt. De met antilichamen beladen erythrocyten worden door centrifugeren uit het serum verwijderd.

Door telkens erythrocyten met andere combinaties van antigenen voor de absorpties te gebruiken, kan een polyvalent antiserum gesplitst worden in evenveel monovalente antisera als er verschillende soorten van antilichamen in voorkomen.

De meest gebruikte werkwijze is, dat gelijke hoeveelheden antiserum en erythrocyten gemengd worden. Het mengsel wordt 1 uur bij kamertemperatuur bewaard en daarna gescheiden door centrifugeren. Deze procedure kan een of enkele malen herhaald worden met hetzelfde antiserum en met telkens nieuwe erythrocyten van hetzelfde dier of van andere dieren tot alle ongewenste antilichamen verwijderd zijn.

1.2.9. *Reagens*

Een reagens is een antiserum, dat antilichamen bevat die gericht zijn tegen één enkele bloedgroep-factor (zie 1.2.10.). Een reagens is dus door middel van absorpties niet in verschillende componenten te ontbinden.

De kenmerkende eigenschap van een reagens is, dat de erythrocyten van alle dieren, die met dit antiserum reageren, door middel van absorpties alle reactiviteit van het serum tegen zichzelf en tegen alle andere ermee reagerende erythrocyten wegnemen.

Absorpties met erythrocyten, die niet met een reagens reageren, veranderen de reactiviteit en de specificiteit van dat reagens niet.

1.2.10. *Bloedgroep-factor*

Een bloedgroep-factor of antigene factor is een bestanddeel van het stroma van de erythrocyten, dat de produktie van antilichamen opwekt wanneer de erythrocyten in het lichaam van een daarvoor geschikte receptor gebracht worden. Aan het stroma van de erythrocyten komen meerdere antigene factoren voor.

Een bloedgroep-factor wordt aangetoond door de reactie met een reagens.

1.2.11. *Locus – gen – allel*

Onder een locus wordt verstaan een bepaalde plaats op een chromosoom; een locus is te beschouwen als een soort kadastrale aanduiding.

Onder een gen zal hier worden verstaan de functionele, erfelijke eenheid, die gelegen is op een locus. Bestaan er van een gen verschillende alternatieve vormen, dan spreekt men van allelen.

Bij recent genetisch onderzoek is gebleken, dat bij sommige loci overkruising kan optreden binnen de locus, of dat een deel van een gen kan muteren. De betreffende genen blijken dus uit scheidbare onderdelen te bestaan. Men spreekt in dergelijke gevallen wel van een complex gen, respectievelijk een complexe locus.

Voor recente beschouwingen over de begrippen locus en gen zij verwezen naar VAN ARKEL (1965) en PRAKKEN (1966).

1.2.12. *Bloedgroep*

Een bloedgroep of antigeen bestaat uit één of meer bloedgroep-factoren.

Van genetisch standpunt bezien kan een bloedgroep beschouwd worden als een antigeen, waarvan de aanwezigheid aan het oppervlak van de erythrocyten van een dier bepaald wordt door een gen of een genen-complex.

1.2.13. *Bloedgroep-systeem*

Een bloedgroep-systeem wordt gedefinieerd als de verzameling bloedgroepen, die genetisch bepaald zijn door de allelen van een gen.

1.2.14. *Nomenclatuur*

Een bloedgroep-systeem en de daarmee overeenkomende locus worden aangeduid met dezelfde hoofdletter.

Bij het rund wordt een antigene factor of bloedgroep-factor aangeduid met een hoofdletter, waaraan een accent-teken of een cijfer toegevoegd kan zijn.

Een bloedgroep wordt bij runderen aangegeven met de letter van het systeem, waaraan de letters van de factoren waaruit deze groep bestaat, toegevoegd worden op de volgende manier:

A_{A_1H}, $B_{GY_2E'_1Q'}$, B_{I_2}, F_F enz.

Een allel wordt aangegeven met de letter van de locus, waaraan de notatie van de bloedgroep op de volgende manier is toegevoegd:

A^{A_1H}, $B^{GY_2E'_1Q'}$, B^{I_2}, F^F enz.

Het genotype op een bepaalde locus van een individu wordt dan geschreven als $B^{GY_2E'_1Q'} / B^{I_2}$ (of eenvoudiger $GY_2E'_1Q' / I_2$). Is de genetische informatie niet voldoende om het genotype van een individu vast te stellen, dan worden alleen de aangetoonde factoren genoteerd.

Het teken '–' wordt gebruikt om aan te geven, dat er geen reactie plaatsgevonden heeft met de gebruikte reagentia. Dit '–' teken wordt op dezelfde manier gebruikt als de notatie voor de bloedgroepen en allelen, dus: B_- en B^-.

1.3. Bloedgroepen en bloedgroep-systemen bij runderen

1.3.1. *De ontdekking van bloedgroep-factoren*

Ferguson (1941) immuniseerde runderen met runderbloed; in de meeste gevallen spoot hij bloed van een dochter in bij de moeder. De verkregen antisera analyseerde hij in hemolyse-testen. Na absorpties met erythrocyten van dieren die met de antisera reageerden, verkreeg hij 7 verschillende reagentia.

Ferguson e.a. (1942) bereidden, op deze wijze doorgaande, nog 23 reagentia die elk een bloedgroep-factor van runder-erythrocyten aantonen. In enkele gevallen gebruikten zij als receptoren konijnen in plaats van runderen.

Stormont (1950) bereidde nog 6 nieuwe reagentia.

De antigene factoren werden in de volgorde waarin de reagentia voor deze factoren bereid zijn, aangeduid met de letters van het alfabet. De eerst aangetoonde factor werd A genoemd, de tweede B, enz. Toen al de letters van het alfabet gebruikt waren, is men opnieuw begonnen, waarbij aan de letters een accent-teken is toegevoegd. Bij de jongste ontwikkelingen van het onderzoek zijn nu al letters met 2 accent-tekens ingevoerd.

Dit notatie-systeem is in zoverre willekeurig en inefficiënt, dat er geen serologisch of genetisch verband behoeft te bestaan tussen factoren, die met opeenvolgende letters benoemd zijn of tussen factoren, die met dezelfde letter worden aangeduid maar met of zonder accent-teken.

Bij de uitbreiding van het onderzoek naar andere landen en andere rassen worden regelmatig nieuwe factoren gevonden. Dank zij de goede samenwerking tussen de laboratoria in de verschillende landen kan een uniforme nomenclatuur gehandhaafd worden.

Een overzicht over de factoren, die met internationaal aanvaarde reagentia kunnen worden aangetoond, is gegeven in tabel 1.4.

1.3.2. *Subtypen van bloedgroep-factoren*

Uit het werk van Stormont (1950) is gebleken, dat een aantal bloedgroepfactoren een gecompliceerde structuur bezit. Dergelijke factoren zijn opgebouwd te denken uit 2 (of meer) delen, die serologisch en genetisch verwant zijn. Het ene deel is alleen aantoonbaar met het overeenkomstige reagens als ook het tweede deel aantoonbaar is, terwijl het tweede deel aangetoond kan worden ook zonder dat het eerste deel aantoonbaar is. Dit kan het best verduidelijkt worden met een voorbeeld.

Stormont (1950) noemde het eerst de factor T met 2 subtypen, T_1 en T_2, die aangetoond worden met de reagentia anti-T_1 en anti-T_2. Het subtype T_1 reageert met de reagentia anti-T_1 en anti-T_2 en het subtype T_2 reageert alleen met anti-T_2. Voor het aantonen van T_1 is een reactie met anti-T_2, dus de aanwezigheid van het subtype T_2, vereist. De factor T_1 zou meer logisch aangeduid kunnen worden als $T_{1\cdot 2}$, omdat deze aangetoond wordt door de reacties met de 2 reagentia anti-T_1 en anti-T_2. Het reagens anti-T_2 heeft een bredere specificiteit dan het reagens anti-T_1, omdat het met de erythrocyten van meer dieren reageert.

Analoog, maar meer gecompliceerd is de situatie met de factoren O en E',

waarvan volgens STORMONT (1950) 3 subtypen bestaan, die aangetoond worden met de reagentia anti-O_1, anti-O_2 en anti-O_3, respectievelijk met anti-E'_1, anti-E'_2 en anti-E'_3. Erythrocyten met de factor O_1 reageren met alle 3 de reagentia; die met de factor O_2 reageren met anti-O_2 en anti-O_3 en de erythrocyten met de factor O_3 reageren alleen met anti-O_3. De factor O_1 kan dus opgebouwd gedacht worden uit 3 serologische specificiteiten, nl. O_3, O_2 en O_1, de factor O_2 uit O_3 en O_2 en de factor O_3 alleen uit O_3. Het reagens anti-O_3 reageert met alle O-positieve erythrocyten; anti-O_2 reageert met cellen met O_2 en O_1 en anti-O_1 reageert alleen met de O_1-positieve erythrocyten. Voor de factor E′ geldt precies hetzelfde.

De hier beschreven factoren worden lineaire subtypen genoemd, omdat het meest gecompliceerde subtype, dat is het subtype met het laagste rangnummer

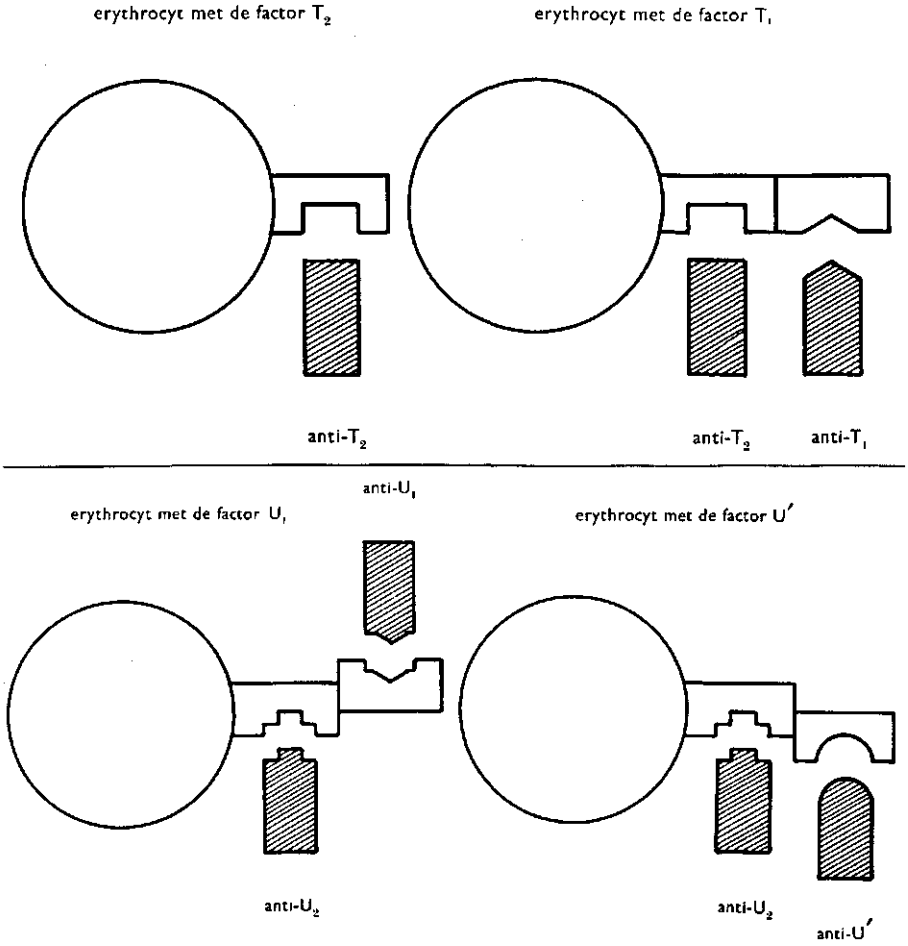

Fig. 1.1. Schematische voorstelling van subtypen van bloedgroep-factoren.
boven: Lineaire subtypen met de overeenkomstige antilichamen.
onder: Niet-lineaire subtypen met de overeenkomstige antilichamen.

(T_1 en O_1), als het ware opgebouwd is uit de minder gecompliceerde, waaraan een serologische specificiteit is toegevoegd.

Voorts zijn ook niet-lineaire subtypen bekend. STONE en MILLER (1961) beschreven een reagens, dat reageert met de erythrocyten met de factor U_2, die niet de factor U_1 bezitten. Zij noemden dit reagens anti-U'. Deze zelfde samenhang tussen subtypen komt ook voor bij de factor M. MILLER e.a. (1962) beschreven een reagens, dat reageert met erythrocyten met de factor M_2 en niet met de factor M_1. Dit antiserum noemden zij anti-M'.

Figuur 1.1. geeft een schematische voorstelling van de lineaire en de niet-lineaire subtypen.

Door het werk van GROSCLAUDE en MILLOT (1963) en GROSCLAUDE (1965a,c) zijn in het S-systeem bij runderen meer en ook ingewikkelder niet-lineaire samenhangen tussen de factoren van dit systeem bekend geworden. Deze auteurs pasten hun nomenclatuur aan deze vindingen aan. Zo noemden zij het reagens anti-U_2, dat reageert met factoren van het S-systeem, anti-(U_1U'), waarbij het tussen haakjes geplaats zijn aanduidt, dat dit reagens reageert met erythrocyten met de factoren U_1 en U', maar niet door absorpties te scheiden is in componenten.

BOUW (1965) heeft aangetoond, dat met name voor de factoren O en E' naast lineaire ook niet-lineaire subtypen voorkomen. BOUW (1958) had al eerder aannemelijk gemaakt dat de factoren O en A', die oorspronkelijk als aparte factoren zijn beschreven, in feite niet-lineaire subtypen zijn.

1.3.3. *Overerving van bloedgroep-factoren*

Door FERGUSON (1941), FERGUSON e.a. (1942) en STORMONT (1950) en anderen is de hypothese opgesteld, dat de aanwezigheid van een bloedgroep-factor aan het stroma van de erythrocyten veroorzaakt wordt door de aanwezigheid van een gen, waarbij de aanwezigheid van een bloedgroep-factor dominant is over de afwezigheid ervan. Deze hypothese is getoetst met materiaal, bestaande uit stieren, koeien en hun nakomelingen, die getest zijn met de betreffende reagentia.

Is de hypothese correct en het materiaal voldoende groot, dan moeten uit ouders, die beide een bepaalde factor bezitten, nakomelingen geboren worden met en zonder deze factor in een verhouding, die groter dan of gelijk aan 3:1 is. Uit ouders waarvan een van beide de factor bezit en de ander niet, worden nakomelingen verwacht met en zonder de factor in een verhouding groter dan of gelijk aan 1:1. Uit ouders die beide de factor niet bezitten, kunnen volgens

TABEL 1.1. Overerving van de bloedgroep-factor A (ontleend aan FERGUSON, 1941).

fenotype van de ouders	aantal ouderparen	nakomelingen met de factor A	nakomelingen zonder de factor A
A × A	41	47	5
A × –	24	15	13
– × –*	22	0	24

* '–' betekent: bezit de factor niet

deze hypothese alleen nakomelingen geboren worden die de factor niet bezitten. Deze laatste combinatie van ouders is het beste criterium voor de hypothese, omdat maar één type nakomelingen verwacht wordt, nl. zonder de factor.

De toets voor de hypothese wordt geïllustreerd met tabel 1.1., betreffende de overerving van de factor A.

De hypothese van dominante overerving is voor alle bekende factoren getoetst en geldig bevonden.

Voor de overerving van de subtypen van factoren geldt hetzelfde principe, maar wordt het bestaan van meer dan 2 allelen gepostuleerd. De subtypen met de laagste rangnummers (de meest gecompliceerde subtypen) zijn dominant over de subtypen met de hogere rangnummers. Het subtype T_1 is dominant over het subtype T_2. Uit ouders, waarvan beide of één van beide het subtype T_1 bezitten, kunnen nakomelingen geboren worden met T_1, met T_2 of zonder de factor T. Uit ouders, waarvan beide of een van beide het subtype T_2 bezitten en geen van beide T_1, kunnen nakomelingen geboren worden met T_2 of zonder de factor T, maar niet met T_1. Uit ouders zonder de factor T kunnen alleen nakomelingen zonder de factor T geboren worden.

In tabel 1.2., die ontleend is aan STORMONT (1950) is een overzicht gegeven over de mogelijkheden, die zich voordoen bij de overerving van een factor met 3 subtypen.

TABEL 1.2. Overerving van de subtypen van de bloedgroep-factor E′ (ontleend aan STORMONT, 1950).

fenotype van de ouders	aantal nakomelingen met het fenotype:			
	E'_1	E'_2	E'_3	–
$E'_1 \times E'_1$	62	9	3	3
$E'_1 \times E'_2$	6	5	4	1
$E'_1 \times E'_3$	42	1	16	15
$E'_1 \times -$	29	0*	3	21
$E'_2 \times E'_2$	0	2	1	0*
$E'_2 \times E'_3$	0	3	6	0*
$E'_2 \times -$	0	2	1	3
$E'_3 \times E'_3$	0	0	55	14
$E'_3 \times -$	0	0	59	30
$- \times -$	0	0	0	34

* Dat in deze categorieën geen nakomelingen gevonden zijn, is het gevolg van de relatief kleine aantallen dieren in het onderzoek. Bij uitgebreider onderzoek zijn deze typen nakomelingen wel gevonden.

1.3.4. *Bloedgroepen*

Spoedig na ontdekking van de antigene factoren en de wijze van overerving van deze factoren bleek, dat niet alle factoren onafhankelijk van elkaar worden overgeërfd. STORMONT e.a. (1945) namen waar, dat de factoren B, G en K serologisch en genetisch verwant zijn. De factor K kon alleen aangetoond worden als de factoren B en G beide aanwezig waren. De factoren B en G kunnen samen of afzonderlijk voorkomen bij een dier. STORMONT e.a. vonden 5 fenotypen:

BGK, BG, B, G en geen BGK ('–'). De factoren-combinaties BK, GK en K alleen kwamen in hun materiaal niet voor. De factor K is dus te beschouwen als een subtype van de factoren B en G samen.

In hetzelfde rapport van STORMONT e.a. is ook beschreven dat de factoren B, G en K tezamen een erfelijk bepaalde eenheid vormen en beschouwd kunnen worden als bepaald te zijn door 1 allel. Heeft een dier de combinatie van de factoren B, G en K, dan heeft de helft van de nakomelingen ook deze combinatie en de andere helft niet, tenzij het ouderdier homozygoot is voor deze combinatie.

Hierna beschreven STORMONT e.a. (1951), dat ook een aantal andere factoren samen met de factoren B, G en K zich als een genetisch bepaalde eenheid gedragen. Er zijn ook factoren en combinaties van factoren, die als een genetische eenheid beschouwd kunnen worden, waarin de factoren B, G en K niet voorkomen en die alternatief zijn ten opzichte van deze. STORMONT e.a. stelden de hypothese op, dat er een bepaalde locus op de chromosomen is, waarmee deze factoren corresponderen; deze locus noemden zij de B-locus. De allelen die op deze locus voorkomen, bepalen de aanwezigheid van de factoren-combinaties. Dergelijke combinaties van factoren worden bloedgroepen genoemd. Sommige bloedgroepen worden aangetoond door de reactie met slechts één reagens.

In hetzelfde artikel beschreven STORMONT e.a. (1951) ook een aantal factoren, die door een andere locus bepaald worden. Deze factoren vormen ook genetisch bepaalde combinaties. De locus wordt C-locus genoemd.

Een en ander wordt gedemonstreerd in tabel 1.3., die ontleend is aan IRWIN (1956). In de linker kolom van deze tabel zijn de factoren, behorend tot het B-systeem, van een aantal stieren vermeld. In de volgende kolommen zijn weergegeven de combinaties van deze factoren zoals die gevonden zijn bij de nakomelingen en de aantallen nakomelingen met deze combinaties. In de rechter kolom is het genotype van de stieren geschreven, zoals dat is afgeleid uit hun nakomelingen.

TABEL 1.3. Verdeling van de bloedgroep-factoren van het B-systeem in bloedgroepen bij nakomelingen van enige stieren (naar IRWIN, 1956).

B-factoren, voorkomend bij de stieren (fenotype)	nakomelingen				genotype van de stieren op de B-locus
	bloedgroep	aantal	bloedgroep	aantal	
$BGIO_1T_2Y_2A'$	$BGIO_1T_2A'$	25	O_1Y_2A'	23	$BGIO_1T_2A'/O_1Y_2A'$
$BO_2A'E'_3J'K'$	$BO_2A'E'_3$	35	$O_3J'K'$	32	$BO_2A'E'_3/O_3J'K'$
$BO_1Y_2D'J'K'$	$BO_1Y_2D_1$	26	$O_3J'K'$	24	$BO_1Y_2D'/O_3J'K'$
$BGKE'_2$	$BGKE'_2$	23	G	27	$BGKE'_2/G$
$BGO_1Y_2E'_1$	BO_1	15	$GY_2E'_1$	23	$BO_1/GY_2E'_1$
$BGKY_2E'_1$	$BGKE'_2$	14	$GY_2E'_1$	15	$BGKE'_2/GY_2E'_1$
$GY_2E'_1$	$GY_2E'_1$	19	–	13	$GY_2E'_1/-$

Er zijn op dit moment bij het rund 13 verschillende bloedgroep-systemen internationaal aanvaard. Binnen ieder systeem zijn een aantal bloedgroepen bekend,

TABEL 1.4. Overzicht over de bloedgroep-systemen bij het rund en over de factoren, die tot deze systemen behoren.

systeem	factoren
A	A_1 A_2 D_1 D_2 H Z′
B	B_1 B_2 G_1 G_2 I_1 I_2 K O_1 O_2 O_3 O_x P_1 P_2 Q
	T_1 T_2 Y_1 Y_2 A'_1 A'_2 B′ D′ E'_1 E'_2 E'_3 F′ G′
	I′ J'_1 J'_2 K′ O′ P′ Q′ Y′ B″ G″
C	C_1 C_2 C_3 E R_1 R_2 W X_1 X_2 L′ C′
F-V	F_1 F_2 V_1 V_2
J	J O_c
L	L
M	M_1 M′
N	N
S	S H′ H″ U U′ U″
Z	Z_1 Z_2
N′	N′
R′- S′	R′ S′
T′	T′

bestaande uit 1 of meer bloedgroep-factoren. In tabel 1.4. zijn de 13 systemen met de daarbij behorende factoren weergegeven.

1.3.5. *De structuur van de bloedgroep-loci*

Meende men aanvankelijk dat een complex van bloedgroep-factoren genetisch bepaald wordt door een enkel allel, nieuwere vindingen hebben aannemelijk gemaakt, dat deze hypothese herziening behoeft. Door verschillende auteurs is melding gemaakt van uitzonderingen op de boven besproken regel omtrent de overerving van de bloedgroepen van het B-systeem. Samenvattingen van de literatuur over dit onderwerp zijn gegeven door BOUW e.a. (1964) en GREEN (1966).

In sommige gevallen komt bij een nakomeling een bloedgroep voor, die bestaat uit een deel van de factoren die een van de beide bloedgroepen van de ene ouder vormen. BOUW e.a. vermeldden een stier met de B-groep $B_{I_1OJ'K'O'}$. Bij een nakomeling van deze stier is de groep $B_{OJ'K'O'}$ gevonden, die ontstaan moet zijn uit de groep van de vader. In een ander geval bleek bij een nakomeling een groep voor te komen, die bestaat uit factoren van beide B-groepen van een van de ouders. Een stier met de groepen B_{I_1} en $B_{I'}$ gaf aan twee van zijn nakomelingen de combinatie $B_{I_1I'}$.

NASRAT (1965) vond overeenkomstige verschijnselen bij de overerving van bloedgroepen van het C-systeem bij runderen.

Deze resultaten maken aannemelijk, dat de B- en C-locus bij runderen samengestelde loci zijn, bestaande uit een aantal nauw gekoppelde loci die elk een of enkele antigene factoren bepalen. De eenvoudigste hypothese voor de verklaring van de onregelmatigheden in de overerving is dan, dat er overkruising optreden kan binnen de gecompliceerde loci. Volgens STORMONT (1965) en NASRAT (1965) zijn er echter ook andere verklaringen mogelijk: duplicatie, deficiëntie of mutatie.

1.3.6. *Bloedgroep-systemen bij runderen*

In de literatuur zijn nu meer dan 50 factoren beschreven, die volgens de officiele nomenclatuur benoemd zijn. Van een aantal van deze factoren zijn subtypen bekend. Tabel 1.4. geeft een overzicht van de factoren en de systemen. In dit deel zal elk bloedgroep-systeem kort besproken worden.

1.3.6.1. Het A-systeem

Een recente beschrijving van het A-systeem is te vinden bij STORMONT (1962). De volgende factoren en factoren-combinaties komen voor: A_1, D, H, A_1D, A_2D, A_1H, DH, A_1DH, A_1DZ' en A_2DH. De bloedgroep A_H is alleen gevonden bij zebu's.

De factor Z' biedt een interessant aspect, omdat deze alleen gevonden wordt in bepaalde rassen en niet in andere. STORMONT (1962) noemt een hypothetische grens in Europa die loopt van Zuid-Engeland, via Noord-Frankrijk tot ten zuiden van Turijn en Milaan. Bij runder-rassen die hun oorsprong hebben ten noorden van deze grens, komt de factor Z' niet voor en bij rassen ten zuiden van deze grens wèl.

LARSEN (1966) heeft bij de Deense Jersey's gevonden, dat de A-locus gekoppeld is met de Hb-locus, waardoor de polymorfie van het hemoglobine bepaald wordt.

1.3.6.2. Het B-systeem

De eerste uitvoerige beschrijving van het B-systeem bij runderen is van STORMONT, OWEN en IRWIN (1951). Het B-systeem is het meest gecompliceerde van alle bloedgroep-systemen bij het rund. Het omvat de meeste bloedgroepfactoren en het grootste aantal bloedgroepen. Er zijn zeker enige honderden bloedgroepen (en dus ook allelen) van het B-systeem bekend.

Door deze grote variatie is het B-systeem van grote waarde bij de toepassingen van het bloedgroepen-onderzoek. Hoe meer groepen (en dus allelen) er in een bepaald systeem bestaan, hoe kleiner de kans wordt dat 2 individuen dezelfde groepen bezitten. Dit is van groot belang bij de identificatie van individuen en bij ouderschapscontrole.

In verschillende runder-rassen komen bloedgroepen van het B-systeem voor, die niet of met een zeer lage frequentie voorkomen in andere rassen. Zo zijn er voor bijna elk ras een of meer B-groepen die vrijwel alleen in dat ras voorkomen en wel met betrekkelijk hoge frequenties.

Verder zijn er een groot aantal B-groepen, die in alle rassen en in het algemeen met een lage frequentie voorkomen (BOUW, 1964 a,b).

Voor een accurate vaststelling van de B-groepen is het van groot belang, dat een volledige set reagentia gebruikt wordt. Sommige groepen verschillen van elkaar in de reactie van slechts één reagens. Is dit reagens niet beschikbaar, dan kunnen deze groepen niet van elkaar onderscheiden worden. Dit maakt ook een vergelijking van de literatuur-gegevens moeilijk.

Lijsten van B-groepen, voorkomend in de West-Europese runder-rassen zijn gepubliceerd door RENDEL (1958d) in Zweden, BRAEND (1959) in Noorwegen,

NEIMANN-SØRENSEN (1958) in Denemarken, BUSCHMANN (1962) en ERHARD en SCHMID (1964) in Duitsland, BOUQUET (1966a) in België en KRAAY en BOUW (1964) in Nederland. De B-groepen, voorkomend in een aantal rassen in de U.S.A., zijn beschreven door STORMONT (1959). De meest frequente groepen in het zwartbonte veeras zijn verzameld in tabel 2.2. (volgend hoofdstuk) en in tabel 4.16. (eigen onderzoek).

1.3.6.3. Het C-systeem

Het C-systeem is ook gecompliceerd, maar hierin kunnen minder factoren en bloedgroepen onderscheiden worden dan in het B-systeem. De eerste beschrijving van het C-systeem is gegeven door STORMONT e.a. (1951). Over de groepen van het C-systeem en de verdeling van deze groepen in de verschillende rassen is niet zoveel bekend als van het B-systeem, omdat de groepen veel moeilijker van elkaar te onderscheiden zijn. Dit wordt veroorzaakt door het betrekkelijk kleine aantal factoren en de hoge frequentie, waarin de meeste van deze factoren voorkomen.

Een aantal C-groepen voorkomend bij de belangrijkste Noord-Amerikaanse runder-rassen zijn beschreven door STORMONT (1962). Een overzicht over de C-groepen van de Nederlandse rassen en de frequentie, waarin zij voorkomen, is gegeven door NASRAT e.a. (1964).

1.3.6.4. Het F-V-systeem

STORMONT (1952) heeft het F-V-systeem beschreven als een systeem met 2 antigene factoren, die genetisch bepaald zijn door 2 alternatieve allelen. Er zijn dus 3 genotypen mogelijk: F/F, F/V en V/V. De allelen zijn codominant, dus in heterozygote dieren is de expressie van beide allelen waarneembaar aan het fenotype.

STORMONT (1962) heeft een overzicht over de recente ontwikkelingen in de kennis van het F-V-systeem gegeven. Van de factor F zijn nu 2 subtypen bekend, F_1 en F_2, die aangetoond worden met de reagentia anti-F_1 en anti-F_2. Er zijn ook 2 reagentia bekend, anti-V_1 en anti-V_2, die de subtypen V_1 en V_2 van de factor V aantonen. Bovendien is een reagens bekend, dat anti-V_3 genoemd wordt en dat reageert met de subtypen V_1, V_2 en F_2.

Volgens STORMONT (1962) komt het conventionele anti-F reagens overeen met anti-F_1 en het conventionele anti-V reagens met anti-V_2.

1.3.6.5. Het J-systeem

Het J-systeem is in serologisch en genetisch opzicht anders dan de overige bloedgroep-systemen bij het rund.

Antilichamen tegen de factor J worden niet bereid door immunisaties, zoals het geval is met de meeste andere reagentia. Het anti-J is een normaal voorkomend antilichaam bij runderen. De concentratie van deze antilichamen verschilt tussen individuen en binnen individuen tussen jaargetijden. STONE (1956) vond de hoogste concentratie van anti-J in de periode augustus-oktober en de laagste in december-maart bij dieren op het noordelijk halfrond. Bij dieren op

het zuidelijk halfrond komt de hoogste concentratie voor in de periode december-maart en de laagste in augustus-oktober.

Het antigeen J (de J-substantie) is in de eerste plaats een bestanddeel van het bloedserum en komt niet bij alle dieren voor. Tussen dieren bestaan grote verschillen in de concentratie van de J-substantie in het bloedserum.

STORMONT (1949) vond, dat de J-substantie van het serum bij sommige dieren opgenomen wordt aan de erythrocyten. Deze dieren bezitten dan de bloedgroep J. De opname van de J-substantie door de erythrocyten vindt plaats in de eerste weken na de geboorte.

De concentratie van de J-substantie aan de erythrocyten verschilt ook van dier tot dier. Deze concentratie kan zo laag zijn, dat de cellen niet door anti-J reagentia gehemolyseerd worden. PATEL en STONE (1957) vonden sommige dieren met erythrocyten, die niet gehemolyseerd worden door anti-J. De erythrocyten van deze dieren absorbeerden echter wel de antilichamen uit een anti-J reagens, mits deze erythrocyten in grote overmaat ten opzichte van de hoeveelheid serum gebruikt werden. STONE (1962a) heeft een uitvoerige discussie over de opname van de J-substantie door de erythrocyten gegeven.

De voornaamste moeilijkheid bij het onderzoek naar de aanwezigheid van de bloedgroep J is dan ook volgens STORMONT (1962) het verkrijgen van reagentia die een scherp onderscheid mogelijk maken tussen J-positieve en J-negatieve dieren.

Op grond van hun bevindingen deelden STONE en IRWIN (1954) de dieren in in 3 groepen:

J^{cs}-dieren, met de J-substantie in het bloedserum en aan de erythrocyten;
J^{s} -dieren, met de J-substantie alleen in het bloedserum;
J^{a} -dieren, die de J-substantie niet bezitten; bij sommige van deze dieren komt anti-J in het bloedserum voor.

Volgens deze onderzoekers zijn er 3 allelen, J^{cs}, J^{s} en J^{a} in volgorde van afnemende dominantie. CONNEALLY e.a. (1962) toonden aan, dat er meerdere J^{cs}- en J^{s}-allelen zijn, die de verschillende concentraties van de J-substantie in het serum en aan de erythrocyten bepalen.

In het serum opgelost komt bij runderen een stof voor, die in staat is te reageren met de antilichamen tegen de bloedgroep factor O van het schaap. Dit wordt aangetoond door runderserum, dat deze substantie bevat, te mengen met een anti-O reagens voor schapen. Hierdoor wordt dit reagens inactief. SPRAGUE (1958) noemde deze substantie O_c en toonde aan, dat deze serologisch en genetisch tot het J-systeem van runderen behoort.

THATCHER en KIDDY (1965) vonden, dat er koppeling bestaat tussen de J-locus en de locus, die de polymorfie van de β-lactoglobulinen bepaalt. Zij berekenden een overkruisingspercentage van omstreeks 20%.

Door NEIMANN-SØRENSEN e.a. (1954) is aangetoond, dat er een opvallende serologische overeenkomst bestaat tussen de bloedgroep J van het rund, A van de mens en R van het schaap. Het anti-J van runderen reageert met de factor A van de mens en R van het schaap. Ook de bloedgroep A van het varken vertoont overeenkomst met de bloedgroep J van het rund. ANDRESEN (1962,

1963) gebruikte anti-J van runderen om de factor A bij varkens aan te tonen.

Onderzoek naar de chemische samenstelling van de J-substantie is uitgevoerd door BEDNEKOFF e.a. (1958). Zij kwamen tot de conclusie dat de J-substantie een glycoproteïne is. Meer verfijnd onderzoek van THIELE en URBASCHEK (1966) toonde aan, dat het reactieve deel van de J-substantie voorkomt in de glycerofosfatide-fractie van bloedserum. Het belangrijkste deel hiervan zou kunnen zijn α-glycol.

1.3.6.6. Het L-systeem

STORMONT (1951) rapporteerde, dat de factor L onafhankelijk is van de andere toen bekende systemen. De aanwezigheid van de factor L is dominant over de afwezigheid ervan. Er zijn 3 genotypen mogelijk: L/L, L/– en –/– en 2 fenotypen: L-positief en L-negatief.

1.3.6.7. Het M-systeem

Door RENDEL (1958a) is vastgesteld, dat de bloedgroep M tot een onafhankelijk systeem behoort. MILLER e.a. (1962) vermeldden 2 niet-lineaire subtypen van de factor M, nl. M_1 en M'. Er zijn nu 3 allelen bekend: M^{M_1}, $M^{M'}$ en M^- en 4 fenotypen: M_1 (genotypisch M_1/M_1 of M_1/–), M' (genotypisch M'/M' of M'/–), M_1M' (genotypisch M_1/M') en M-negatief (genotypisch –/–).

1.3.6.8. Het N-systeem

MILLER (1961, 1966) beschreef de factor N als behorend tot een onafhankelijk nieuw systeem. De genotypen zijn: N/N, N/– en –/– en de fenotypen: N-positief en N-negatief.

1.3.6.9. Het S-systeem

Het S-systeem is de laatste jaren sterk in de belangstelling gekomen. STORMONT e.a. (1961), GROSCLAUDE en MILLOT (1963) en GROSCLAUDE (1965 a,c) hebben onderzoek verricht naar de serologie en de genetica van dit systeem. Moeilijkheden bij de interpretatie van de gegevens, verzameld door deze onderzoekers, vloeien vooral voort uit de gecompliceerde serologische samenhang van de factoren van het S-systeem onderling.

GROSCLAUDE (1965a) beschikte over de meest uitgebreide set reagentia die factoren van het S-systeem aantonen. Hij had 8 'primaire' reagentia met behulp waarvan hij 15 bloedgroepen kon onderscheiden in enkele Franse runder-rassen. In een latere publikatie beschreef GROSCLAUDE (1965c) nog 2 groepen van het S-systeem. Primaire reagentia zijn reagentia, die slechts één bloedgroep-factor aantonen. Verder beschreef hij enkele antisera die 2 of meer antigene factoren aantonen, maar die niet door absorpties te scheiden zijn. Deze noemde hij 'secundaire' antilichamen. Deze secundaire antilichamen zijn te verklaren door een niet-lineaire subtype-relatie aan te nemen tussen de factoren, die aangetoond worden door deze antilichamen. Deze relatie is toegelicht in 1.3.2. Het daar genoemde reagens anti-(U_1 U'), ook wel genoemd anti-U_2, is zo een secundair antilichaam.

Door deze nieuwe ontwikkelingen is het noodzakelijk gebleken de nomen-

clatuur van het S-systeem te wijzigen, wat gebeurd is op een congres van de European Society for Animal Bloodgroup Research in 1966.

1.3.6.10. Het Z-systeem

STORMONT (1952) heeft aangetoond, dat de factor Z behoort tot een systeem, dat onafhankelijk is van de andere bekende systemen. Er zijn 3 genotypen: Z/Z, Z/– en –/– en 2 fenotypen: Z-positief en Z-negatief. Het is mogelijk om reagentia te bereiden, die onderscheid maken tussen Z/Z en Z/– individuen.

STORMONT (1962) beschreef 2 subtypen van de factor Z, nl. Z_1 en Z_2. Daardoor is het aantal bekende allelen van de Z-locus uitgebreid tot 3, nl. Z^{Z_1}, Z^{Z_2} en Z^-.

1.3.6.11. Het N'-systeem

BOUW e.a. (1965) beschreven een experimenteel reagens anti-H_5, dat door hen ontwikkeld is uit een antiserum bereid in België. De factor H_5, die door dit reagens aangetoond wordt, behoort niet tot een van de bekende systemen.

In Frankrijk is door GROSCLAUDE een experimenteel reagens ontwikkeld, anti-F_4. In vergelijkingstesten geven anti-H_5 en anti-F_4 identieke reactiepatronen; zij tonen dus dezelfde factor aan. Deze factor wordt nu volgens de officiële nomenclatuur aangeduid met N'.

De mogelijkheid, dat de F-V-locus en de N'-locus koppeling vertonen, kan niet uitgesloten geacht worden (GROSCLAUDE, 1966).

1.3.6.12. Het R'-S'-systeem

MILLER (1961, 1966) heeft gevonden, dat de 2 factoren R' en S' genetisch onderling dezelfde verhouding hebben als de factoren F en V. Zij worden bepaald door 2 alternatieve allelen. Er zijn 3 genotypen bekend: R'/R', R'/S' en S'/S'.

MILLER (1966) vermoedde, dat er nog een 3e allel bestaat, dat een groep bepaalt die reageert met anti-R' én anti-S'. In sommige rassen, nl. Brahman en Angus, vond hij teveel dieren, die reageren met anti-R' an anti-S' en dus volgens de 2 allelen hypothese heterozygoot zijn. Hij onderzocht ook een aantal bisons, die alle reageerden met beide reagentia.

1.3.6.13. Het T'-systeem

GROSCLAUDE (1965b) maakte waarschijnlijk, dat de door hem gevonden factor T' tot een onafhankelijk, nieuw systeem behoort. Er zijn 2 allelen en 2 fenotypen bekend.

MAYALA en LINDSTRÖM (1965) beschreven een experimenteel reagens, anti-Sf-3, dat een factor aantoont, die onafhankelijk is van de bekende systemen.

Bij internationale vergelijkingen van de reagentia is geconstateerd, dat anti-T' en anti-Sf-3 identiek zijn.

De hier besproken 13 bloedgroep-systemen zijn alle tot nu toe internationaal bekende systemen bij het rund. De mogelijkheid dat dit aantal nog zal toenemen

moet niet uitgesloten geacht worden. Vooral uitbreiding van het onderzoek over steeds meer rassen zal de mogelijkheden om nieuwe factoren, nieuwe groepen in de bestaande systemen en nieuwe systemen te vinden, doen toenemen.

1.4. Genetisch bepaalde variatie in eiwitten en enzymen

1.4.1. *Techniek van de electroforese*

Van een aantal eiwitten en enzymen is bekend, dat er verschillende genetisch bepaalde vormen bestaan. Enkele van deze eiwitten en enzymen in het dierlijk lichaam zijn: hemoglobine, transferrine of β-globuline, caseïne, esterase en fosfatase.

Door Smithies (1955, 1959) is een techniek ontwikkeld, waarmee de verschillende varianten op betrekkelijk eenvoudige wijze gescheiden kunnen worden. Dit is de methode van de electroforese in zetmeel-gel media. In principe komt de methode op het volgende neer: Elektrische stroom wordt geleid door een zetmeel-gel, waarin de te onderzoeken stof aan de zijde van de kathode is gebracht. De eiwitten worden in de richting van de anode meegesleept en de verschillende componenten in een verschillend tempo. Na enige tijd wordt het elektrisch veld uitgeschakeld. De zetmeel-gel wordt vervolgens met een eiwitkleurstof behandeld, waarna de verschillende eiwit-componenten als banden zichtbaar worden, die meer of minder ver van de kathode-zijde van de gel verwijderd zijn.

Welke eiwitten gescheiden worden in componenten en de scherpte van de scheiding worden voornamelijk bepaald door de samenstelling en de pH van de buffer-oplossingen, de concentratie van het zetmeel in de gel, de stroomsterkte, de tijdsduur van de electroforese en de grootte en de elektrische lading van de eiwit-moleculen.

De enzymen worden op dezelfde wijze gescheiden als de eiwitten. Voor de kleuring wordt echter gebruik gemaakt van substraten, die specifiek door het te onderzoeken enzym gesplitst worden in stoffen die gemakkelijk aangetoond kunnen worden.

Op de loci, die de polymorfie van eiwitten en enzymen bepalen, komen in het algemeen series multiple allelen voor, d.w.z. er zijn meestal meer dan 2 genetisch bepaalde varianten van een bepaald eiwit of enzym bekend, waarvan er per individu maximaal 2 voorkomen. Een variant, bepaald door 1 allel, kan na electroferese te zien zijn als 1 band of enkele dicht bij elkaar gelegen banden, die kunnen variëren in dikte. Een transferrine-variant bij schapen bestaat uit 2 banden, een dikke en een dunne; bij het rund is een transferrine-variant zichtbaar als 4 banden, waarvan 2 dikke en 2 dunne. De verschillen tussen de verschillende varianten van een eiwit komen tot uiting in de plaats van de banden in de gel.

Ook de varianten van enzymen kunnen zichtbaar gemaakt worden als banden, die meer of minder ver van de kathode verwijderd zijn. Verschillen in dikte van de gekleurde banden wijzen vaak op verschil in activiteit van de enzymvarianten.

1.4.2. *Eiwit-polymorfie bij het rund*

Bij het rund is nu een genetisch bepaalde variatie bekend in 14 verschillende eiwitten en enzymen in het bloed en de melk. Een overzicht over de loci en de allelen is gegeven in tabel 1.5. Hier zij verder volstaan met enkele opmerkingen bij deze tabel.

TABEL 1.5. Loci en allelen, die de polymorfie van de eiwitten en enzymen bepalen in het bloed en de melk van runderen.

	locus	allelen	auteurs
bloedeiwitten:			
hemoglobine	Hb	Hb^A, H^B:	CABANNES en SERAIN (1955), BANGHAM (1957)
		Hb^C	CROCKETT e.a. (1963), CARR (1964)
		Hb^D	EFREMOV en BRAEND (1965)
		Hb^X	NAIK e.a. (1965)
transferrine of β-globuline	Tf	Tf^A, Tf^D, Tf^E	SMITHIES en HICKMANN (1958), ASHTON (1958c)
		Tf^B, Tf^F	ASHTON (1959)
		Tf^{D_1}, Tf^{D_2}	KRISTJANSSON en HICKMANN (1965)
		Tf^G	ASHTON en LAMPKIN (1964)
			OSTERHOFF en VAN HEERDEN (1965)
		Tf^H	SARTORE en BERNOCO (1966)
α_2-globuline	S_α	$S_\alpha{}^A$, $S_\alpha{}^O$	ASHTON (1958b), GAHNE (1962)
albumine	Alb	Alb^A, Alb^B,	ASHTON (1964)
		Alb^C	ASHTON en LAMPKIN (1964)
		Alb^F, Alb^S, $Alb^{S'}$, $Alb^{S''}$, $Alb^{S'''}$	CARR (1966)
post-albumine	Pa	Pa^A, Pa^B	GAHNE (1963a), ASHTON (1963)
enzymen:			
amylase	Am	Am^A, Am^B, Am^C	ASHTON (1958a, 1965a)
(thread protein)		Am^D	ASHTON (1966)
fosfatase	F	F^A, F^O	GAHNE (1963b)
esterase	Es		SARTORE, GRUNDER, STORMONT
koolzuur anhydrase	Ca	Ca^F, Ca^S	(nog niet gepubliceerd)
melkeiwitten:			
β-lactoglobuline	Lg	Lg^A, L^B:	ASCHAFFENBURG en DREWRY (1957) ASCHAFFENBURG (1964)
		Lg^C	BELL (1962)
		Lg^D	LARSEN en THYMANN (1966)
α-lactalbumine	La	La^A, La^B	BLUMBERG en TOMBS (1958)
β-caseïne	β-Cn	β-Cn^A, β-Cn^B, β-Cn^C	ASCHAFFENBURG (1961), THOMPSON e.a. (1964), ASCHAFFENBURG (1964)
		β-Cn^{A_1}, β-Cn^{A_2} β-Cn^{A_3}, β-Cn^D	GROSCLAUDE e.a. (1966)
α_s-caseïne	α_{s_1}-Cn	α_{s_1}-Cn^A α_{s_1}-Cn^B, α_{s_1}-Cn^C	KIDDY e.a. (1964), ASCHAFFENBURG (1964)
		α_{s_1}-Cn^D	GROSCLAUDE e.a. (1966)
κ-caseïne	κ-Cn	κ-Cn^A, κ-Cn^B	NEELIN (1964), SCHMIDT (1964)

Door CROCKETT e.a. (1963) en door CARR (1964) is een hemoglobine-variant gevonden, die door beiden Hb-C genoemd wordt. Er is evenwel nog geen vergelijking gemaakt om na te gaan of de 2 gevonden vormen identiek zijn. NAIK e.a. (1965) beschreven een variant Hb-X, maar lieten de mogelijkheid open dat deze gelijk is aan Hb-C.

KRISTJANSSON en HICKMANN (1965) konden door een kleine wijziging in de techniek vaststellen, dat de transferrine-component D bestaat uit 2 verschillende varianten, die weinig verschillen in loopsnelheid en bepaald zijn door 2 verschillende allelen. Deze varianten worden Tf-D_1 en Tf-D_2 genoemd.

Een uitvoerig overzicht over de kennis van de transferrinen bij runderen is gegeven door JAMIESON (1965).

De langzame α_2-globulinen vormen 1 band in de zetmeelgel. Bij sommige dieren ontbreekt deze band. Het is waarschijnlijk, dat de afwezigheid recessief is ten opzichte van de aanwezigheid van deze globuline-vorm.

Fosfatase wordt door electroforese gesplitst in enige banden. Een van deze, de A-band, kan bij sommige dieren ontbreken. De aanwezigheid van de A-band is dominant over de afwezigheid ervan.

RENDEL en GAHNE (1963) vonden een verband tussen de A-band van fosfatase en de J-substantie. De A-band komt vaker voor bij J-negatieve dieren dan bij J-positieve. De concentratie van de J-substantie in het serum is bij dieren met de A-band hoger dan bij dieren zonder de A-band.

GROSCLAUDE e.a. (1964) en KING e.a. (1965) hebben vastgesteld, dat de loci α_{s_1}-Cn en β-Cn gekoppeld zijn. GROSCLAUDE e.a. (1965, 1966) en LARSEN en THYMANN (1966) hebben vastgesteld dat de locus $\varkappa$-Cn gekoppeld is met de loci α_{s_1}-Cn en β-Cn.

2. TOEPASSINGEN VAN HET BLOEDGROEPEN-ONDERZOEK

2.1. Inleiding

De toepassingsmogelijkheden van het bloedgroepen-onderzoek, speciaal die in de praktijk van de veefokkerij, hebben in de belangstelling gestaan sinds het bloedgroepen-onderzoek betrouwbare resultaten opleverde. Bloedgroepen zijn genetisch bepaalde eigenschappen die, op een enkele uitzondering na, niet door het milieu beïnvloed worden. Door het onderzoek van Stormont e.a. (1945, 1951) is de wijze van overerven van bloedgroepen bij runderen duidelijk geworden.

Stormont (1959) heeft beklemtoond, dat een verantwoorde toepassing van het bloedgroepen-onderzoek alleen mogelijk is als er voldoende en goede reagentia beschikbaar zijn, maar ook en vooral als de resultaten van het bloedgroepen-onderzoek correct geïnterpreteerd kunnen worden in bloedgroepen en allelen. Een vereiste hiervoor is een gedegen kennis van de bloedgroepen en allelen, die in de te onderzoeken rassen voorkomen. Die kennis kan alleen verkregen worden door het onderzoeken van grote aantallen ouders-nakomelingen-combinaties. Vooral gecompliceerde systemen, als het B-systeem bij het rund, vragen hierbij veel aandacht.

Algemene beschouwingen en literatuur overzichten over de toepassingen van het bloedgroepen-onderzoek zijn o.a. te vinden bij Osterhoff en Rendel (1954), Irwin (1956), Rendel (1957a, 1962), Stormont (1959), Irwin en Stone (1961) en Bouw (1964c). In dit hoofdstuk zullen een aantal toepassingen van het bloedgroepen-onderzoek besproken worden aan de hand van de literatuur. Aangezien de literatuur over de verschillende onderwerpen vrij omvangrijk is, zal volstaan worden met een keuze hieruit.

2.2. Ouderschapscontrole

Omdat bloedgroepen erfelijk bepaald zijn, moeten bij een nakomeling bloedgroepen voorkomen, die ook bij ten minste één van de ouders aanwezig zijn.

Een uitvoerige discussie over de ouderschapscontrole, aangevuld met voorbeelden, is gegeven door Rendel (1958b) voor runderen en door Stormont en Suzuki (1965) voor paarden.

In de praktijk komt nogal eens voor dat een koe in 2 opeenvolgende tochtigheidsperioden geïnsemineerd wordt met sperma van 2 verschillende stieren. De mogelijkheid bestaat dan, dat de koe wel drachtig is geworden van de 1e inseminatie, maar daarna weer tochtig is geworden. Rendel e.a. (1962) verzamelden een groot materiaal, bestaande uit dergelijke gevallen. Aan de hand van de resultaten van het bloedgroepen-onderzoek konden zij vaststellen dat van de koeien, die geïnsemineerd zijn met sperma van 2 verschillende stieren in 2 opeenvolgende tochtigheidsperioden met een interval van 18–24 dagen, 6% drachtig is geworden van de eerste inseminatie. Is het interval tussen de 2 inseminaties korter, dan wordt het percentage koeien, drachtig na de 1e inseminatie hoger.

Bij het gebruik van het bloedgroepen-onderzoek voor het controleren van de afstamming moet wel rekening gehouden worden met de uitzonderingen op en de bijzonderheden van de regels van de overerving van de bloedgroepen. RASMUSEN (1964) heeft aangetoond, dat bij varkens de bloedgroep A kan voorkomen, zonder dat deze bij de ouders voorkomt. Hetzelfde is door RENDEL e.a. (1954) aangetoond voor de bloedgroep R van het schaap. BOUW e.a. (1964) en vele anderen (zie GREEN, 1966) hebben aangetoond, dat in het B-systeem van runderen veranderingen kunnen optreden, terwijl NASRAT (1965) dit heeft aangetoond voor het C-systeem. De meest waarschijnlijke verklaring hiervoor is overkruising, waardoor bij de nakomelingen niet dezelfde groepen voorkomen als bij de ouders (zie 1.3.5.). RASMUSEN (1963) heeeft een dergelijk geval gevonden in het E-systeem bij varkens.

Bij runderen verdienen die gevallen van ouderschapscontrole extra aandacht, waarbij een van de ouders een tweeling-dier is. De reden hiervan zal uiteengezet worden in 2.3.

Het ouderschapsonderzoek berust op het principe van uitsluiting. Komt bij een nakomeling een bloedgroep voor die bij geen van de vermeende ouders voorkomt, dan is dat in het algemeen een reden om een van die ouders uit te sluiten. Daar tegenover staat, dat als de bloedgroepen van de nakomeling ook bij de ouders voorkomen, dit geen bewijs is voor de juistheid van de afstamming. Dit wordt toegelicht met de volgende voorbeelden (zie tabel 2.1.).

TABEL 2.1. Twee voorbeelden van de toepassing van het bloedgroepen-onderzoek bij ouderschapscontrole.

			voorbeeld I									
systeem	A	B	C	F-V	J	L	M	S	Z	N'	R'-S'	T'
kalf	–/–	$I_1OJ'K'O'/Q'$	C_1E/X_1	F/V	–/–	–/–	–/–	H'/	–/–	–/–	S'/S'	–/–
moeder	–/–	$BOY_2A'E'_2G'P'Q'H_4/I_1OJ'K'O'$	RW/X_1	F/F	–/–	–/–	–/–	S/	–/–	–/–	S'/S'	–/–
stier 1	–/–	$I'H_4/Q'$	$C_1E/$	F/F	–/–	–/–	–/–	H'/	–/–	–/–	S'/S'	–/–
stier 2	A_2/–	Q'/Q'	C_1E/C_1EW	F/V	–/–	–/–	–/–	H'/	–/–	–/–	S'/S'	–/–
			voorbeeld II									
systeem	A	B	C	F-V	J	L	M	S	Z	N'	R'/S'	T'
kalf	–/–	$GY_2E'_1Q'/Y_2D'G'I'Q'H_4$	$C_1E./C_2WC'$	F/V	–/–	–/–	–/–	S/	–/–	–/–	S'/S'	–/–
moeder	–/–	$I_2/Y_2D'G'I'Q'H_4$	$C_1E./RW$	F/V	–/–	–/–	–/–	S/	–/–	–/–	S'/'S'	–/–
stier 1	–/–	$GY_2E'_1Q'/E'_2$	C_2WH_6/C_2WC'	F/F	–/–	–/–	M/–	H'/	–/–	–/–	S'/'S	–/–
stier 2	–/–	$GY_2E'_1Q'/H_4$	$C_1.X_2/C_2WC'$	F/F	–/–	L/–	M/–	H'/	–/–	–/–	S'/S'	–/–

In voorbeeld I heeft het kalf de groepen Q', C_1E, V en H', die niet bij de moeder voorkomen en die het dus van de vader gekregen moet hebben. De groepen Q', C_1E en H' komen bij beide mogelijke vaders voor; alleen de groep V komt niet bij stier 1 voor en wel bij stier 2. Stier 2 kan dus de vader van het kalf zijn en stier 1 niet.

Het tweede voorbeeld laat zien, dat een oplossing als in het eerste voorbeeld niet altijd mogelijk is. Een van beide stieren in dit voorbeeld kan slechts de vader van het kalf zijn, hoewel beide stieren bloedgroepen hebben, die het kalf

ook heeft en die het niet van de moeder geërfd heeft. Het kalf moet de groepen $GY_2E'_1Q'$ en C_2WC' van de vader gekregen hebben. Beide stieren bezitten deze groepen en geen van beide kan dus als vader van het kalf uitgesloten worden.

De frequentie van dergelijke onoplosbare gevallen is een maat voor de doeltreffendheid van het bloedgroepen-onderzoek. Met de ter beschikking staande reagentia kan meer dan 95% van de dubieuze gevallen in Nederland tot een oplossing gebracht worden (BOUW, 1966, mondelinge mededeling). Als ook de eiwit-polymorfie in de beschouwing betrokken wordt, wordt dit percentage nog hoger.

2.3. ONDERZOEK VAN TWEELINGEN

Het bloedgroepen-onderzoek kan een van de middelen zijn om vast te stellen of tweelingen een-eiig dan wel twee-eiig zijn. Hebben tweelingen verschillende bloedgroepen, dan zijn zij twee-eiig. Hebben zij dezelfde bloedgroepen, dan kunnen zij een-eiig zijn. Een uitvoerige beschrijving van het tweeling-onderzoek bij runderen is gegeven door RENDEL (1958c).

Bij het onderzoek blijkt evenwel, dat ook twee-eïige tweelingen vaak gelijke testresultaten geven; volgens IRWIN en STONE (1961) komt dit voor bij 90% van deze tweelingparen. Volgens STORMONT (1959) verdient in die gevallen vooral het B-systeem de aandacht. In veel gevallen geven de testresultaten aanleiding tot de veronderstelling van de aanwezigheid van meer dan 2 groepen van het B-systeem. De verklaring hiervan is gegeven door OWEN (1945). Bij rundertweelingen komt in veel gevallen in het embryonale stadium anastomose van de bloedvaten voor in de vruchtvliezen. In een vroeg embryonaal stadium zouden delen van de weefsels, die de erytrocyten gaan vormen, uitgewisseld worden tussen de tweelingen. Elk lid van de tweeling zou dan erythrocyten gaan vormen met de bloedgroepen, die overeenkomen met het eigen genotype en erythrocyten met bloedgroepen overeenkomstig met het genotype van de partner. De verhouding van de proporties van de beide typen erythrocyten is in beide individuen ongeveer gelijk, maar kan tussen tweelingparen sterk verschillen. Het verschijnsel van het voorkomen van 2 soorten erythrocyten wordt bloedgroepenmozaïek genoemd.

Reagentia die factoren aantonen, die genetisch maar bij één van de twee individuen behoren, hemolyseren bij beide individuen slechts een deel der erythrocyten en laten de overige intact. Deze reagentia geven dus onvolledige reacties, wat bij het testen van tweelingen kenmerkend is voor twee-eiigheid. Met deze reagentia kan nagegaan worden hoe de verhouding van de aantallen erythrocyten met de verschillende bloedgroepen is en kunnen de 2 typen erythrocyten gescheiden worden. De intact gebleven cellen kunnen dan opnieuw getest worden met enige reagentia, die zwakke reacties gaven en daarmee kunnen dan de beide genotypen worden vastgesteld. Hiermee is nog niet vastgesteld welk genotype bij welk lid van het tweelingpaar behoort. Dit kan pas uitgemaakt worden door nakomelingen van de tweelingen te onderzoeken.

Mozaïeken treden alleen op bij bloedgroepen en andere bestanddelen van

de erythrocyten als hemoglobine (STORMONT e.a., 1964). In de serumbestanddelen treden geen mozaïeken op.

De bloedgroep J vertoont geen mozaïek, omdat de J-substantie een bestanddeel is van het bloedserum en na de geboorte pas opgenomen wordt aan de erythrocyten (STORMONT, 1949). Tussen leden van een tweelingpaar kunnen verschillen in de concentratie van de J-substantie aangetoond worden.

De verhouding van de 2 typen erythrocyten in een individu kan zeer uiteenlopende waarden aannemen van 50:50 tot 90:10 en nog groter. Het kan voorkomen, dat een van de tweelingen onderzocht wordt op bloedgroepen, zonder dat bekend is, dat het een tweelingdier is. Bij een zeer ongelijke verdeling van de 2 typen erythrocyten kan het voorkomen, dat een bloedgroepen-mozaïek niet opgemerkt wordt in de test. Is het meest voorkomende celtype dat van de partner, dan kan in dat geval aan dat dier een verkeerd bloedgroepen-patroon toegeschreven worden. Komt zo een dier voor in een ouderschapsonderzoek, dan zou het ten onrechte als ouder uitgesloten kunnen worden.

Als bij een rundertweeling van gescheiden geslacht vaatanastomose is opgetreden in utero, is de vrouwelijke partner meestal steriel. Een bloedgroepenmozaïek is het gevolg van vaatanastomose en kan dus gebruikt worden om op jonge leeftijd vast te stellen of het vaarskalf een kwee is. BOUW (1966, mondelinge mededeling) heeft evenwel uitzonderingen op deze regel gevonden. In enkele gevallen vertoonde een koe bloedgroepen-mozaïek en bleek zij bij navraag bij de eigenaar een lid van een tweeling van gescheiden geslacht te zijn, terwijl zij toch vruchtbaar was.

2.4. ONDERZOEK NAAR DE ACHTERGROND VAN ICTERUS NEONATORUM

Bij varkens en paarden komt het voor, dat bij de pasgeboren dieren in ernstige mate afbraak van de erythrocyten optreedt tengevolge waarvan zij sterven.

BRUNER e.a. (1949) en ANDRESEN e.a. (1965) wekten bij biggen dit ziektebeeld experimenteel op door drachtige zeugen in te spuiten met bloed van de beer, waardoor zij gedekt waren. In het bloedserum van de zeug en in het colostrum waren antilichamen tegen bloedgroep-factoren van de beer aanwezig in hoge concentraties. Zij verklaarden het dan bij de biggen optredende ziektebeeld als volgt. De antilichamen worden door de biggen opgenomen met het colostrum, geresorbeerd door de darmwand en komen terecht in de bloedsomloop. Daar reageren zij met de erythrocyten van die biggen, die de factoren, waartegen de antilichamen gericht zijn, van de vader geërfd hebben.

Het is nu wel zeker, dat sommige praktijkgevallen van icterus bij jonge biggen te verklaren zijn door reacties van antilichamen met bloedgroep-factoren (ANDRESEN en BAKER, 1963; ANDRESEN e.a., 1965).

Ook bij paarden komen dergelijke gevallen voor van hemolytische icterus of iso-erythrolysis neonatorum. De verklaring is ook hier, dat door de moeder antilichamen gevormd kunnen worden tegen bloedgroep-factoren, die de foetus van de vader geërfd heeft en die niet bij de moeder voorkomen. Deze anti-

lichamen komen via het colostrum bij het veulen en worden opgenomen in de bloedcirculatie (COOMBS e.a., 1948; BRUNER e.a., 1950).

KIDDY e.a. (1958) trachtten experimenteel icterus neonatorum op te wekken bij kalveren door dragende koeien in te spuiten met bloed van de stier, waardoor zij gedekt waren. In het bloedserum en in de melk van 6 van de 8 proefdieren kwamen antilichamen voor in hoge concentraties, die reageerden met de erythrocyten van de stier en van de kalveren. In het bloedserum van de kalveren konden ook antilichamen aangetoond worden, nadat deze colostrum hadden opgenomen. Deze antilichamen waren reactief met erythrocyten van de stier, maar niet met die van de kalveren. Er werd bij de proefkalveren een iets versnelde bloedafbraak waargenomen in de eerste 5 levensdagen in vergelijking met onbehandelde controledieren, maar dit leidde niet tot uiterlijk waarneembare verschijnselen van icterus.

RENDEL (1957b) heeft getracht bij schapen experimenteel icterus neonatorum op te wekken door dragende ooien in te spuiten met bloed van de ram, waardoor zij gedekt waren. Aan de geboren lammeren konden uitwendig geen verschijnselen van deze ziekte waargenomen worden.

Nader onderzoek bij varkens en paarden zal moeten leren of het bloedgroepen-onderzoek gebruikt kan worden voor de preventie van icterus neonatorum. Als in hoofdzaak bloedgroepen-antagonisme in een of enkele systemen de oorzaak is, zoals bij het Rhesus-systeem van de mens het geval is, dan kan het zin hebben ouderdieren door middel van bloedgroepen-onderzoek te testen op combinatie-geschiktheid.

2.5. POPULATIE-GENETISCH ONDERZOEK

Genen-frequenties kunnen een indicatie vormen voor de genetische samenstelling van een populatie. Als 2 (of meer) populaties verschillen in genetische samenstelling, zal dat tot uiting komen in verschillen in genen-frequenties tussen deze populaties.

Worden loci met multiple allelen beschouwd, dan is naast de frequentie van de allelen ook van belang te weten welke allelen in de populaties voorkomen en welke niet. In verwante populaties zullen in het algemeen dezelfde allelen voorkomen in vergelijkbare frequenties, terwijl in onverwante populaties veel meer verschillende allelen voorkomen.

Bloedgroepen kunnen een hulpmiddel zijn bij vergelijkingen binnen en tussen rassen. Er is een grote verscheidenheid aan bloedgroepen en zij zijn genetisch bepaald. Vooral het B-systeem van runderen met de grote serie multiple allelen levert een goede bijdrage in de vergelijkingen. Er zijn nu een groot aantal rassen in veel landen op bloedgroepen onderzocht, waarbij ook berekeningen van de genen-frequenties uitgevoerd zijn. Uit de literatuur zijn gegevens verzameld en bijeen gebracht in tabel 2.2. en figuur 2.1. en 2.2.

In tabel 2.2. zijn de gegevens verzameld over de frequenties van de B-groepen van zwartbonte runderen in verschillende landen. Deze tabel is samengesteld uit gegevens van STORMONT (1959) uit de U.S.A., van NEIMANN-SØRENSEN (1958)

TABEL 2.2. Frequenties (%) van de meest voorkomende bloedgroepen van het B-systeem bij zwartbonte runderen in verschillende landen.

code nr.	fenogroep	U.S.A.	Denemarken	Zweden	Nederland	België
B 39	$GY_2E'_1$	21	12	16	10	11
B 22	$BO_1Y_1A'E'_3G'$	3	11	13	6	3
B 3	B_2O_1	4	1	*	1	13
B 16	BO_1Y_2D'	4	2	4	3	4
B 85	E'_1	3	1	1	*	2
B 68	PI'	*	3	*	*	*
B 89	I'	3	19		10	2
B 35	GO_1Y_2	*	1		*	1
	E'_3		4		10	1
B 24	$BGKO_xY_2A'O'$	*			10	3
B 62	$O_3J'K'O'$	6			*	*
B 92	O_xA'	*			*	6
B 177	$BO_3A'I'$		2	1	2	
B 101	O_xY_2A'	*			*	2
B 45	O_1	*			*	1
B 140	GO_1			5		2
	$Y_2D'E'_1$		3	4		
B 84	$O_xD'E'_3G'O'$	6			*	
B 46	O_1A'	5	*			
	$Y_2E'_3G'Y'$				*	5
B 90	$O_xE'_3O'$	3				*
B 121	$I_1O_3J'K'O'$				*	3
B 12	$BGKO_xE'_1F'O'$	2				1
B 224	$O_xY_2D'E'_1O'$				2	1
B 17	$BO_2A'E'_3G'$	1				*
B 93	$O_xA'O'$	*				1
	$D'E'_3$			8		
	$BGKYA'$			8		
B 87	$O_xE'_3$	6				
	$BGKOY_2A'$		4			
B 25	$BGKO_xA'E'_3O'$	3				
b	–	15	28	30	4	23
B 202	I_2				23	
	H_4				7	*

* Bloedgroep komt voor in frequentie lager dan 1%.

uit Denemarken, van Rendel (1958d) uit Zweden, van KRAAY en BOUW (1964) uit Nederland en van BOUQUET (1966a) uit België. Deze tabel is zo samengesteld dat een groep, die in 1 van de 5 genoemde publikaties aangegeven is met een frequentie van 1% of meer en ook in 1 of meer van de andere publikaties vermeld wordt, in de tabel is opgenomen. De groepen, die in 1 van de 5 publikaties

vermeld zijn met een frequentie van 3% of meer en niet in de andere, zijn ook opgenomen. Een moeilijkheid bij de vergelijkingen is, dat niet overal met dezelfde reagentia getest wordt. De notatie van de groepen is ook niet overal dezelfde.

De overeenkomst tussen de frequenties van de B-groepen van zwartbonte runderen in de diverse landen komt duidelijk tot uiting in het feit, dat de meeste groepen, die in alle 5 landen voorkomen, een hoge frequentie vertonen. Vooral de groepen met de codenummers B 39 en B 22 zijn in dit opzicht kenmerkend.

Het onderste deel van tabel 2.2. behoeft nadere verklaring. De groep '–' heeft in alle landen, behalve in Nederland, een zeer hoge frequentie. Onder Nederland staan 2 groepen vermeld, I_2 en H_4, die niet in de andere landen aangegeven zijn. Sinds omstreeks 1960 is in Nederland het reagens anti-I_2 in gebruik, dat een factor aantoont die met een hoge frequentie voorkomt. Dit reagens is niet bij de andere onderzoekingen gebruikt, waardoor de bloedgroep I_2 daar aangemerkt wordt als '–'. Hetzelfde geldt voor de factor H_4. Deze wordt aangetoond door een experimenteel reagens anti-H_4 dat slechts in enkele landen wordt gebruikt. De factor H_4 komt voor in combinaties met andere factoren (en is als zodanig niet vermeld in de tabel) of alleen als groep. Waren de reagentia anti-I_2 en anti-H_4 niet gebruikt in Nederland, dan zou de frequentie van '–' minstens 34% geweest zijn.

In figuur 2.1. is een vergelijking gemaakt tussen de meest frequente B-groepen bij de 3 Nederlandse runder-rassen. Deze figuur is ontleend aan BOUW (1964b). De verschillen tussen de 3 rassen zijn groter dan de verschillen tussen zwartbonte runderen in verschillende landen, aangegeven in tabel 2.1.

Figuur 2.2., ontleend aan NASRAT e.a. (1964), geeft een beeld van de frequenties van de groepen van het C-systeem bij de 3 Nederlandse rundveerassen. Het aantal groepen dat onderscheiden kan worden is kleiner dan in het B-systeem en de verschillen in de frequenties van de C-groepen tussen de rassen zijn ook minder groot, maar toch zijn ook in dit C-systeem sommige groepen kenmerkend voor het ene ras en andere voor het andere ras.

BRAEND e.a. (1962) onderzochten het IJslands rundvee op bloedgroepen. Dit vee is waarschijnlijk meer dan 1000 jaar geleden door Noorse kolonisten meegenomen naar IJsland. De overeenkomst in bloedgroepen, vooral in die van het B-systeem, tussen het IJslands vee en het Noorse bleek zeer groot. Van de 20 B-groepen, die deze onderzoekers konden vaststellen bij het IJslandse vee, komen 16 ook voor in de Noorse rassen. Deze gegevens duiden erop, dat er een grote mate van verwantschap bestaat tussen het vee in beide landen en vullen de historische gegevens over de oorsprong van het IJslandse vee aan.

De hier vermelde voorbeelden geven duidelijk de mogelijkheden aan van het bloedgroepen-onderzoek bij de studies over het ontstaan en de verwantschap van rassen. Hierbij moet evenwel bedacht worden dat er factoren zijn, die het beeld van de frequenties van de bloedgroepen sterk kunnen beïnvloeden. De belangrijkste factoren zijn inteelt en kruising. Is een ras ontstaan uit import van een klein aantal dieren, dan zal het toeval een grote rol spelen bij de verandering van de frequenties ten opzichte van het oorspronkelijke ras. Een bestaand ras

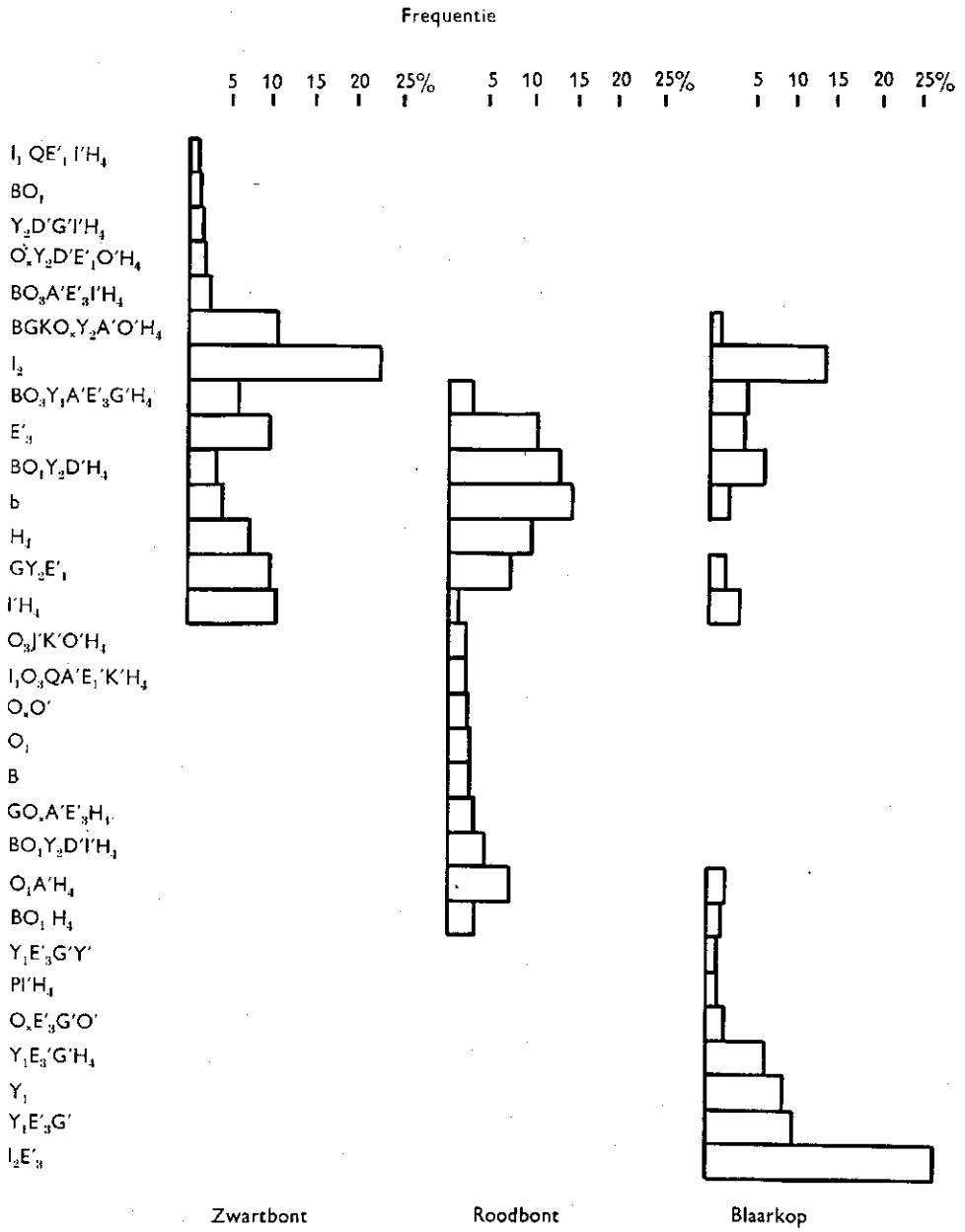

Fig. 2.1 Frequenties van de meest voorkomende bloedgroepen van het B-systeem in de 3 Nederlandse rundveerassen (naar BOUW, 1964b).

kan door toevalsinvloeden (random drift) uiteenvallen in subpopulaties met verschillende genen-frequenties (zie ook 3.3.2.).

NEIMANN-SØRENSEN (1958) en BOUQUET (1966b) hebben nagegaan of er ver-

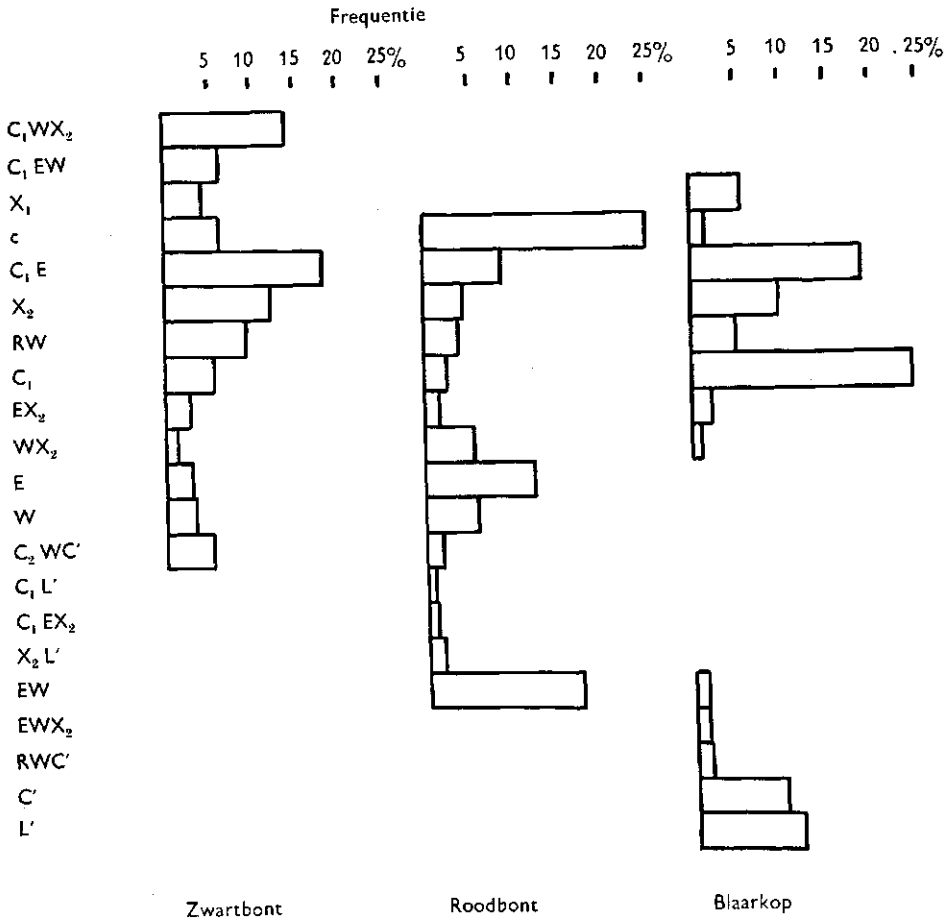

Fig. 2.2 Frequenties van de meest voorkomende bloedgroepen van het C-systeem in de 3 Nederlandse rundveerassen (naar NASRAT, KRAAY en BOUW, 1964).

band bestaat tussen de frequenties van de homozygoten en de inteelt-coefficiënt in een ras. Beiden berekenden de frequenties van de allelen van de B-locus en vergeleken de som van de kwadraten van deze frequenties met de inteelt-coefficiënt. BOUQUET vond, dat deze som van kwadraten in dezelfde richting fluctueerde als de inteelt-coëfficiënt in jaargangen stieren.

Tegen deze werkwijze kunnen enkele bedenkingen worden ingebracht. Om deze te verduidelijken zal van een eenvoudige situatie worden uitgegaan, waarbij vooruit gegrepen wordt op enkele zaken, die in hoofdstuk 3 ter sprake komen. Veronderstel in een populatie 3 genotypen AA, Aa en aa. De frequenties van de genen A en a worden weergegeven met p en q. De gemiddelde inteelt-coëfficiënt in deze populatie is weer te geven met F en kan waarden aannemen van 0 tot +1. De genotypen-frequenties worden dan volgens WRIGHT (zie LI, 1955) voorgesteld als:

$$p^2 + pqF \quad \text{AA},$$
$$2pq(1-F) \quad \text{Aa},$$
$$q^2 + pqF \quad \text{aa}.$$

Zijn de 3 genotypen te onderscheiden, dan zijn de genen-frequenties rechtstreeks af te leiden uit de genotypen-frequenties. De som van de kwadraten van de genen-frequenties is dan $p^2 + q^2$ en deze is onafhankelijk van de waarde van F, maar kan variëren met veranderingen in p en q.

Zijn er slechts 2 fenotypen te onderscheiden, dan wordt de frequentie van het gen a berekend als de wortel uit de frequentie van het recessieve type. In formule wordt dit:

$$q_1 = \sqrt{q^2 + pqF}$$

en

$$p_1 = 1 - q_1$$

In dit geval is de som van de kwadraten van de gevonden genenfrequenties, $p_1^2 + q_1^2$, afhankelijk van de waarden van F en van de werkelijke genen-frequenties p en q.

Een verandering in de waarde van deze som van kwadraten hoeft dus niet altijd het gevolg te zijn van inteelt.

2.6. Onderzoek naar relaties tussen bloedgroepen en andere eigenschappen

Sinds de opzet van het bloedgroepen-onderzoek bij landbouwhuisdieren omstreeks 1940 is steeds de vraag, of er verband bestaat tussen de bloedgroepen en andere eigenschappen van de dieren, in meer of mindere mate naar voren gekomen. Als een dergelijk verband zou bestaan, zouden de bloedgroepen hulpmiddelen bij de selectie kunnen zijn. Bloedgroepen zijn erfelijk bepaald, niet door het milieu te beïnvloeden en bij dieren op jonge leeftijd aantoonbaar.

De oorzaken van relaties tussen bloedgroepen en andere genetisch bepaalde eigenschappen kunnen zijn: *a.* pleiotrope werking van de bloedgroep-genen of *b.* koppeling van de bloedgroep-genen met genen, die de bedoelde andere eigenschappen beïnvloeden (Rendel, 1961b).

ad a: Pleiotropie is het verschijnsel dat verschillende eigenschappen door dezelfde genen bepaald worden. De relatie tussen de eigenschappen is dus stabiel en, voor zover zij niet te zeer door andere genetische- of door milieufactoren beïnvloed worden, bij alle individuen die het gen bezitten aantoonbaar. Een speciaal geval van pleiotropie zou kunnen zijn, dat een bepaalde bloedgroep-substantie een rol speelt in het metabolisme en b.v. een van de substraten is bij de vorming van een eindprodukt.

ad b: Koppeling treedt op als 2 loci dicht bij elkaar op hetzelfde chromosoom gelegen zijn. De allelen hebben dan de neiging om bij overdracht van ouders op nakomelingen bijeen te blijven in de combinaties, waarin zij bij de ouders voorkomen. De genen worden dus niet onafhankelijk van elkaar op de nakomelingen overgedragen.

Koppeling is geen absoluut verschijnsel; door overkruising kunnen nieuwe combinaties van genen ontstaan. Neem in een diploied individu 2 gekoppelde loci aan, A en B, met de allelen A_1 en A_2, B_1 en B_2. In een bepaald individu zijn de allelen A_1 en B_1 gekoppeld, liggen dus in het ene chromosoom en de allelen A_2 en B_2 zijn gekoppeld en liggen in het homologe chromosoom. De meeste nakomelingen van dit individu krijgen nu òf de combinatie $A_1 - B_1$ òf $A_2 - B_2$. De aantallen nakomelingen met de ene of de andere combinatie zijn ongeveer gelijk. Door overkruising ontstaan de beide nieuwe combinaties $A_1 - B_2$ en $A_2 - B_1$, die niet in het ouderdier voorkomen. De frequenties van de 2 nieuwe combinaties zijn gelijk en te zamen kleiner dan 50%; hoeveel kleiner hant af van de afstand tussen de 2 loci. Hoe dichter de loci bij elkaar liggen, hoe nauwer de koppeling is, des te kleiner is het overkruisingspercentage. Voor een uitvoerige bespreking van het begrip koppeling zij verwezen naar SRB e.a. (1965).

Gevallen van koppeling tussen bloedgroep-loci en loci die de eiwit-polymorfieën bepalen, zijn genoemd in hoofdstuk 1. Hier zullen een aantal onderzoekingen besproken worden, die betrekking hebben op het verband tussen bloedgroepen en exterieur-eigenschappen, vruchtbaarheid en melk- en vleesproduktie van de grote landbouwhuisdieren, waarna in het kort het onderzoek bij kippen besproken wordt.

MILLER en GREGORY (1960, 1965) hebben nagegaan of de loci voor haarkleur, kleuraftekening en het al dan niet gehoornd zijn bij runderen gekoppeld zijn met bloedgroep-loci. In een klein materiaal, bestaande uit 48 nakomelingen van een stier, die voor deze eigenschappen en voor enkele bloedgroep-loci heterozygoot is, konden zij geen aanwijzingen voor koppeling aantonen. BURGKART en SCHMID (1963) vonden geen verband tussen bloedgroepen en kleuraftekening bij nakomelingen van een Fleckvieh-stier.

MAIJALA e.a. (1964) vonden geen verband tussen een gen voor de lethale factor haarloosheid en een aantal bloedgroep-genen.

DUNLOP (1951) onderzocht of er verband bestaat tussen 11 bloedgroepfactoren van het rund en de waardering voor 3 exterieur-onderdelen. Op de 33 vergelijkingen was er 1 met een significant resultaat. Het is twijfelachtig of deze uitkomst op een werkelijk verband berust, omdat op elke 20 toetsen er 1 een significante uitkomst kan geven volgens toeval alleen. NAIR e.a. (1955) konden uit hun onderzoek ook geen duidelijke conclusies trekken over het verband tussen bloedgroepen en exterieur. ZURKOWSKI en BOUW (1966) gingen na, hoe de verdeling van de beide B-groepen van een stier over zijn ruim 700 zoons is. In een deel van dit materiaal, bij zoons die onderzocht zijn op bloedgroepen op de leeftijd waarop deze dieren op exterieur gekeurd worden voor opname in het stamboek, vonden zij een verdeling van de B-groepen, die significant afwijkt van de verwachte waarde 1:1.

Over een mogelijk verband tussen de transferrinen en de vruchtbaarheid van runderen is veel onderzoek gedaan door ASHTON en zijn medewerkers; zie ASHTON e.a. (1960), ASHTON (1961) en ASHTON en FALLON (1962). Zij vonden dat

homozygote dieren vruchtbaarder zijn dan heterozygote dieren, terwijl heterozygote nakomelingen in het algemeen groter overlevingskansen in utero hebben dan homozygote nakomelingen. In deze beschouwingen zijn alleen de genotypen AA, AD en DD opgenomen, omdat de overige een zeer lage frequentie hebben. DATTA e.a. (1965) konden evenwel geen effect van het Tf-genotype der dieren op de vruchtbaarheid aantonen.

ASHTON en FALLON (1962) vonden ook bij de ouderdieren significant meer dieren heterozygoot voor de Tf-locus dan verwacht kan worden bij de aanname van genetisch evenwicht. BOUQUET (1966a) vond hetzelfde in de Belgische rundvee rassen. GAHNE e.a. (1960), DATTA e.a. (1965) en KRAAY en OOSTERLEE (1965) vonden geen significante afwijkingen van het genetisch evenwicht op de transferrine-locus bij runderen.

Over een eventueel verband tussen bloedgroepen en de melkproductie bij runderen is veel onderzoek gedaan. Overzichten over de literatuur zijn gegeven door RENDEL (1961b) en OOSTERLEE (1964, 1965).

Interessante resultaten zijn verkregen door verschillende onderzoekers bij het onderzoek naar het verband tussen de bloedgroepen van het B-systeem BO_1Y_1D' en BO_1Y_2D', die serologisch zeer nauw verwant zijn, en het vetgehalte van de melk. NEIMANN-SØRENSEN en ROBERTSON (1961) onderzochten de invloed van de bloedgroepen, behorende tot 9 systemen, op lichaamsgewicht, leeftijd bij afkalven, tussenkalftijd, vetgehalte, melkopbrengst en melksnelheid bij vaarzen op de Deense nakomelingen proefstations. Bij het R.D.M.-ras werd alleen een significant effect gevonden van de groep BO_1Y_1D' op het vetgehalte van de melk: dieren met deze bloedgroep hebben een vetgehalte in de melk, dat gemiddeld 0.06% hoger is dan bij dieren zonder deze groep; de melkopbrengst is lager. RENDEL (1961a) vond zowel in het S.R.B.- als in het S.L.B.-ras een verhogend effect op het vetgehalte van de bloedgroep BO_1Y_2D'. In de U.S.A. vonden CONNEALLY en STONE (1965) een zelfde effect van de groep BO_1Y_2D' bij Holstein-Friesians. SMITH en PFAU (1962) konden dit effect van de groep BO_1Y_2D' niet aantonen bij Holstein-Friesians.

ASHTON e.a. (1964) vonden bij Jersey's en Shorthorns in Australië, dat dieren met het genotype Tf^D/Tf^D een hogere melkgift hebben dan dieren met Tf^A/Tf^A. Bovendien was de lactatie-periode in de eerste groep dieren 14 dagen langer dan in de 2e groep. Dieren met het genotype Tf^A/Tf^D zijn in deze opzichten intermediair. DATTA e.a. (1965) vonden ook dat dieren met het genotype Tf^D/Tf^D een hogere melkgift hebben dan andere, maar het verschil bleek zeer klein te zijn.

OSTERHOFF (1966) heeft gezocht naar een mogelijk verband tussen het transferrine-type van runderen en het aanpassingsvermogen aan extreme milieuomstandigheden. Het materiaal bestond uit dieren van het Afrikaner ras, die uitgezocht waren naar het genotype. Alleen de 3 genotypen Tf^A/Tf^A, Tf^D/Tf^D en Tf^E/Tf^E zijn opgenomen in dit materiaal. De dieren werden gedurende 3½ maand in de winter buiten geweid. Tussen de 3 genotypen waren geen verschil-

len merkbaar in gezondheidstoestand en gewichtsafname tijdens de wintermaanden en ook niet in gewichtstoename in het voorjaar.

BALTZER (1963) heeft een uitgebreid onderzoek gedaan naar het bestaan van verbanden tussen bloedgroepen enerzijds en slachtkwaliteit, groei en voederverbruik anderzijds bij varkens. Van een groot aantal vergelijkingen gaf een aantal een significant resultaat. In veel van deze gevallen bleek één factor van het M-systeem gecorreleerd te zijn met een economisch gunstig aspect van de 11 onderzochte facetten van de vleesproduktie.

STANSFIELD e.a. (1964) hebben bij schapen een uitvoerig onderzoek verricht naar het bestaan van een verband tussen bloedgroepen en groei, wolproduktie, exterieur en vruchtbaarheid. Dit onderzoek strekte zich uit over verschillende kudden en rassen in verschillende milieu's en over een aantal jaren. Uit de 4877 vergelijkingen die zij maakten, was er niet één met een constant resultaat over jaren en rassen. Alleen bleek dat dieren, heterozygoot voor een of enkele loci, hoger gewicht hadden bij het spenen en meer het vleestype vertoonden.

De resultaten van het gepubliceerde onderzoek zijn in het algemeen weinig hoopgevend voor het gebruik van de bloedgroepen bij de selectie van de dieren. NEIMANN-SØRENSEN en ROBERTSON (1961) berekenden, dat in hun materiaal de genetische variantie in vetgehalte voor niet meer dan 8% bepaald is door de bloedgroep-loci, waarvan weer het grootste deel toegeschreven kan worden aan de B-locus. De genetische variantie in melkhoeveelheid is volgens hun schatting voor ongeveer 5% bepaald door de bloedgroep-loci. Deze onderzoekers concludeerden, dat de bloedgroepen een zeer beperkte waarde hebben bij het voorspellen van de fokwaarde van een dier en, vergeleken met de gebruikelijke methoden van selectie bij de grote huisdieren, geen praktische betekenis bezitten.

Bij kippen zijn grotere effecten van de bloedgroepen op eiproduktie, vruchtbaarheid een levensvatbaarheid gevonden. Overzichten over de literatuur zijn gegeven door GILMOUR (1959), BRILES (1963) en OOSTERLEE (1965).

De eerste aanleiding tot het onderzoek naar relaties tussen bloedgroepen en produktie-eigenschappen bij kippen was het feit dat, ondanks zeer hoge inteeltcoëfficiënten in bepaalde lijnen, sommige bloedgroep-loci nog steeds uitsplitsing vertoonden. Bij een ander onderzoek werd geselecteerd op hoge eiproduktie. Hierbij bleek dat in de geselecteerde groep relatief meer dieren voorkomen, die heterozygoot zijn voor de A-locus, dan in de controle-groepen.

Sommige onderzoekers vonden dat eieren van kippen, die heterozygoot zijn voor de B-locus, of die bevrucht zijn door hanen, die heterozygoot zijn voor de B-locus, betere broeduitkomsten geven dan eieren van homozygote kippen of bevrucht door homozygote hanen.

Dat de effecten van bloedgroepen op de produktie-capaciteit bij kippen groter zijn dan die gevonden bij andere diersoorten, kan waarschijnlijk verklaard worden door het feit, dat het onderzoek bij kippen in hoofdzaak plaats

vindt in ingeteelde lijnen. Inteelt doet het aantal allelen per locus in het geval van multiple allelie afnemen en bevordert de homozygotie. Bovendien neemt bij voortgaande inteelt de 'fitness' af. Natuurlijke en kunstmatige selectie in ingeteelde lijnen zullen daarentegen de 'fitness' trachten te handhaven en daardoor juist die allelen, die het grootste gunstige effect hebben in de lijn bewaren. De loci die kleinere effecten hebben, zullen eerder gefixeerd zijn bij inteelt dan de loci met grotere effecten. Fixatie betekent, dat alle dieren in de groep voor hetzelfde gen homozygoot zijn. Een gefixeerde locus draagt dus niet meer bij tot de variatie tussen de dieren binnen de groep, waardoor de totale variatie kleiner wordt en de bijdrage van elk van de nog niet gefixeerde loci relatief groter wordt. Bij grote huisdieren vindt vrijwel geen inteelt plaats. Er bestaat daar dan ook een vrij grote genetische variatie, waardoor het effect van 1 locus op de totale variatie relatief klein is.

In een populatie met toevalsparing kan koppelingsevenwicht bestaan, d.w.z. de koppelingsfase en de afstotingsfase zijn dan even frequent. Bij de vorming van inteeltlijnen kan evenwel binnen een lijn een koppeling toevallig gefixeerd worden. Daardoor ontstaat een relatie tussen 2 eigenschappen, die in de uitgangspopulatie niet aan het licht komt.

2.7. Weefsel-transplantatie

In de moderne medische wetenschap gaat weefsel-transplantatie een steeds grotere rol spelen. Een grote moeilijkheid hierbij is, dat tengevolge van vorming van antilichamen bij de receptor het getransplanteerde weefsel vaak niet aanslaat of na enige tijd afsterft. De weefsels bezitten dus antigenen, die een immunologische reactie opwekken bij de receptor. In hoeverre de weefsel-antigenen overeenkomen met bloedgroep-antigenen wordt nader bestudeerd.

Bij kippen is gevonden, dat weefsel-transplantaties het best slagen als zij uitgevoerd worden tussen dieren met dezelfde bloedgroepen van het B-systeem (Schierman en Nordskog, 1961). De andere bloedgroep-loci bleken geen rol te spelen. Een onderzoek van Andresen en Baker (1962) bij varkens leverde geen duidelijke resultaten op. Huid-transplantaties tussen toomgenoten van hetzelfde geslacht en met dezelfde bloedgroepen, voor zover dat met de beschikbare reagentia aangetoond kon worden, bleven langer houden dan die tussen toomgenoten met verschillende bloedgroepen. De verschillen waren klein en de proef leverde in zoverre geen duidelijk resultaat, dat na enige weken alle getransplanteerde huiddelen afgestoten werden.

Op grond van literatuur-studie en eigen onderzoek kwam Hradecký (1966) tot de conclusie, dat de loci die de bloedgroepen bij varkens bepalen, andere zijn dan de loci die de weefsel-antigenen bepalen.

3. ENKELE HOOFDZAKEN UIT DE POPULATIE-GENETICA

3.1. Inleiding

De erfelijke eigenschappen zijn in hoofdzaak in 2 categoriën in te delen: de kwalitatieve en de kwantitatieve, hoewel alle overgangen daartussen ook voorkomen. Op grond van de kwalitatieve eigenschappen zijn de individuen in 2 of meer scherp van elkaar te onderscheiden klassen in te delen. De variatie is niet continu. Deze eigenschappen worden bepaald door de allelen van een of van enkele loci. Op grond van de tweede categorie, die van de kwantitatieve eigenschappen, zijn de individuen niet scherp in klassen in te delen. De variatie is continu. Elk individu bezit de eigenschap in meerdere of mindere mate. Deze eigenschappen worden verondersteld bepaald te zijn door de allelen van meerdere tot vele loci, terwijl daarnaast omgevingsinvloeden een belangrijke rol spelen bij de tot stand koming van het fenotype.

De kwalitatieve genetica bestudeert in hoofdzaak de overerving van kwalitatieve eigenschappen. Nagegaan wordt voor elke eigenschap het aantal loci en allelen, dat voor deze eigenschap bepalend is, de wijze van interactie tussen allelen van eenzelfde locus (dominantie, codominantie), de interacties tussen allelen van verschillende loci (epistasie e.d.) en koppelingen tussen loci.

Onder de kwalitatieve genetica vallen o.a. ook de immunogenetica en de chemogenetica, die zich richten op eigenschappen, die aangetoond worden met methoden ontleend aan achtereenvolgens de immunologie en de chemie.

De kwantitatieve genetica bestudeert de overerving van de kwantitatieve eigenschappen.

De populatie-genetica bestudeert in het algemeen kwalitatieve kenmerken en behalve de wijze van overerven ervan ook de verdeling van deze eigenschappen in grote groepen individuen of populaties. De verdeling van de eigenschappen wordt uitgedrukt in de frequenties van de genen en van de genotypen of de fenotypen. De genen zijn de functionele erfelijke eenheden, gelegen op de chromosomen, die een eigenschap bepalen. Het genotype is de combinatie van de allelen van een of meer loci, voorkomend bij een individu. Het fenotype of de verschijningsvorm van een individu is de waarneembare eigenschap, die bepaald is door de allelen van een of meerdere loci.

Voorts bestudeert de populatie-genetica de krachten die de verdeling van de eigenschappen bepalen en beïnvloeden. Deze krachten zijn het paringssysteem, selectie, mutatie, migratie en toevalsinvloeden of 'random drift'.

De frequenties van de genen of genotypen worden meestal uitgedrukt als relatieve frequenties. Relatieve frequenties kunnen waarden aannemen van 0 tot en met 1. De som van de relatieve frequenties van de allelen van een locus is altijd 1 evenals de som van de relatieve frequenties van de genotypen of van de fenotypen. Op deze wijze uitgedrukt zijn de relatieve frequenties tevens te beschouwen en te behandelen als kansen of waarschijnlijkheden. Door populatie-genetici wordt dan ook veelal algebra gebruikt om theorieën te formuleren of te verduidelijken.

De populatie-genetica heeft een beschrijvende, een analyserende en een voorspellende functie. Een populatie kan met betrekking tot een of enkele loci beschreven worden in termen van frequenties van genen en genotypen. Een analyse van de frequenties binnen de populatie in opeenvolgende generaties kan de krachten aan het licht brengen, die op de populatie inwerken. Uitgaande van de bestaande frequenties in een populatie en van de krachten die op de populatie inwerken, kan voorspeld worden hoe de verdeling van de genen en de genotypen in komende generaties zal zijn.

In dit hoofdstuk zal worden ingegaan op enkele hoofdzaken van de populatie-genetica voorzover deze nodig zijn voor de beschrijving van de methoden van het eigen onderzoek. Als bronnen zijn gebruikt, hoewel niet steeds weer vermeld, de boeken van LI (1955), LERNER (1958), FALCONER (1961) en PIRCHNER (1964).

3.2. DE WET VAN HARDY EN WEINBERG

Een veel gevolgde werkwijze in de populatie-genetica is het opstellen van een hypothese, ook wel model genoemd, waarmee de verdelingen van de genen en genotypen beschreven worden in termen van genen-frequenties en parameters voor de krachten, die de samenstelling van een populatie beïnvloeden. Zo een model wordt getoetst aan de werkelijkheid door een aselect monster te nemen uit de te onderzoeken populatie. In dit monster wordt de verdeling van de genotypen nagegaan en vergeleken met de verwachte verdeling.

Het fundamentele model voor de populatie-genetica is opgesteld door HARDY (1908) en WEINBERG (1908), die onafhankelijk van elkaar tot dezelfde conclusie kwamen. Dit model is nu bekend als de wet van HARDY en WEINBERG. De afleiding van deze wet gaat als volgt.

Veronderstel een locus met 2 allelen, A_1 en A_2. In een populatie kunnen met betrekking tot deze locus 3 diploïede combinaties of genotypen voorkomen: $A_1 A_1$, $A_1 A_2$ en $A_2 A_2$. De genetische samenstelling van de populatie, voor zover alleen deze locus beschouwd wordt, kan beschreven worden met de frequenties waarin deze 3 genotypen voorkomen. Stel deze relatieve genotype-frequenties op:

d voor het genotype $A_1 A_1$,
h voor het genotype $A_1 A_2$ en
r voor het genotype $A_2 A_2$,

waarbij: $d + h + r = 1$

en elk van deze 3 termen geen waarden kleiner dan 0 of groter dan 1 kan aannemen.

Bij de vorming van de gameten waaruit de nakomelingen-populatie zal ontstaan, geven individuen met de genotypen $A_1 A_1$ en $A_2 A_2$ alleen gameten met het gen A_1 of A_2 respectievelijk en die met het genotype $A_1 A_2$ geven beide typen gameten in gelijke proporties. Als er tussen de 3 verschillende typen individuen in de ouder-populatie geen verschillen in vruchtbaarheid bestaan, zullen de

gameten met het gen voor A_1 voorkomen in de frequentie p en die met A_2 in de frequentie q. De relatieve frequenties van de genen A_1 en A_2 worden als volgt afgeleid:

$$d + \tfrac{1}{2} h = p, \text{ de frequentie van het gen } A_1$$
$$r + \tfrac{1}{2} h = q, \text{ de frequentie van het gen } A_2$$

waarbij geldt: $p + q = 1$.

Deze afleiding geeft zinvolle waarden voor p en q bij elk mogelijk stel van waarden voor d, h en r.

Als de individuen in de ouder-populatie vader-moeder-combinaties vormen ongeacht hun genotype, dus geheel volgens het toeval, en als de 3 typen even vruchtbaar zijn en de 3 typen nakomelingen alle even levensvatbaar zijn, zullen de relatieve genotypen-frequenties in de nakomelingen-populatie zijn:

$$\begin{array}{ll} p^2 & A_1 A_1, \\ 2pq & A_1 A_2, \\ q^2 & A_2 A_2. \end{array}$$

Deze relatie volgt uit het feit, dat frequenties te beschouwen zijn als waarschijnlijkheden. De kans dat een willekeurig gekozen gameet het gen A_1 draagt is p; de kans dat 2 willekeurig gekozen gameten elk het gen A_1 dragen is $p \times p = p^2$, enz.

In de nakomelingen-populatie is de frequentie van het gen A_1:

$$p^2 + pq = p(p + q) = p$$

en de frequentie van het gen A_2:

$$q^2 + pq = q(p + q) = q.$$

Hieruit volgt dan, dat in de 3e generatie de frequenties van de genotypen weer zullen zijn p^2, $2pq$ en q^2, met de genen-frequenties p en q.

De wet van HARDY en WEINBERG luidt nu: in een populatie, waarin de individuen volgens toeval gepaard worden, blijven de genotypen-frequenties en dus ook de genen-frequenties constant van generatie op generatie, als er in de populatie geen selectie, mutatie of migratie optreedt en deze zo groot is, dat toevalsinvloeden verwaarloosd kunnen worden. De genotypen-frequenties zijn onder de genoemde voorwaarden een functie van de genen-frequenties alleen. De genotypen-frequenties worden verkregen door het uitwerken van het binomium

$$(p + q)^2$$

In geval van multiple allelie verandert het principe niet. De genotypen-frequenties worden dan verkregen door het uitwerken van

$$(p + q + r + s + \ldots..)^2$$

waarin p, q, r, s enz. de frequenties van de verschillende allelen voorstellen.

Een populatie, die voldoet aan de voorwaarden van de wet van HARDY en WEINBERG, waarin dus de genotypen-frequenties gelijk zijn aan p^2, $2pq$ en q^2, is in genetisch evenwicht. Elke willekeurige populatie is voor de individuele loci na één generatie toevalsparing in genetisch evenwicht.

3.3 Voorwaarden voor de geldigheid van de wet van Hardy en Weinberg

In het voorgaande zijn een aantal voorwaarden genoemd, die gesteld moeten worden aan een populatie, voordat er sprake kan zijn van genetisch evenwicht en de wet van Hardy en Weinberg opgaat. Om een goede indruk te krijgen over de mogelijkheden van en de beperkingen op de toepassing van deze wet is het nodig, deze voorwaarden goed te kennen. In dit deel zullen de factoren, die een rol spelen, achtereenvolgens besproken worden. Tevens zal aangegeven worden wat kan gebeuren als aan de voorwaarden niet wordt voldaan. Elke voorwaarde zal afzonderlijk behandeld worden en daarbij wordt dan telkens verondersteld, dat aan de andere voorwaarden is voldaan.

Vooraf moet nog een algemene opmerking gemaakt worden. Bij de beschouwingen en berekeningen over de eenvoudigste modellen van de populatiegenetica is meestal maar 1 locus betrokken. Elke conclusie die daaruit getrokken kan worden, heeft alleen betrekking op deze locus en niet op andere loci. Het is beslist onjuist om een conclusie, die volgt uit de berekening over een bepaalde locus, zonder meer van toepassing te achten op andere loci.

3.3.1. *Het begrip populatie*

Onder een populatie wordt verstaan een gemeenschap van individuen, die zich geregeld geslachtelijk en door kruisbevruchting voortplanten en die dus over een gemeenschappelijke genenvoorraad beschikken (Dobzhansky, 1951).

De populatie-genetica houdt zich niet alleen bezig met de genetische samenstelling van een populatie, maar ook met de overdracht van genen van de ene generatie op de andere.

Bij deze overdracht worden de genotypen van de ouders afgebroken en een nieuw stel genotypen wordt in de nakomelingen gevormd uit de genen, die door de geslachtscellen overgedragen zijn. In de genen, die van generatie tot generatie overgedragen worden, zit de continuïteit, maar niet in de genotypen die opgebouwd worden uit de genen (Falconer, 1961). Hieruit volgt ook de betekenis van de genen-frequenties.

Een populatie moet homogeen zijn, d.w.z. in alle geledingen dezelfde genetische samenstelling vertonen. In de praktijk komt het wel voor dat een populatie over een groot oppervlak verspreid is. Dit kan het gevolg hebben, dat deze populatie in regionale subgroepen uiteenvalt ('isolation'). De kans dat individuen binnen een subgroep met elkaar paren, is groter dan de kans dat paring plaats vindt tussen individuen uit verschillende subgroepen. Treden nu door toevallige omstandigheden, door natuurlijke selectie of door andere factoren verschillen op in de genotypen-frequenties en de genen-frequenties tussen de subgroepen, dan is de populatie niet meer homogeen. Dit komt tot uiting in het verschijnsel, dat hoewel de subgroepen afzonderlijk wel in genetisch evenwicht zijn, de populatie als een geheel niet in genetisch evenwicht is. De frequenties van de homozygoten in de totale populatie zijn groter dan p^2 en q^2 en de fre-

quentie van de heterozygoten is kleiner dan $2pq$ (LI, 1955). In dergelijke gevallen kunnen de subgroepen vaak beter als afzonderlijke populaties behandeld worden.

3.3.2. *Grootte van populaties en 'random drift'*

In een kleine populatie zullen, ook zonder dat er sprake is van selectie, mutatie en migratie, de genen-frequenties van generatie tot generatie veranderen in een niet voorspelbare richting. Deze verandering zal naar de verwachting groter zijn naarmate de populatie kleiner is. Het verschijnsel staat bekend onder de namen 'drift', 'random drift' of 'genetic drift'.

Van een statistisch standpunt bezien wordt random drift beschreven door 'sampling error' en de standaard afwijking. De gameten die de nakomelingenpopulatie vormen onder de omstandigheden van genetisch evenwicht, zijn te beschouwen als een aselecte steekproef uit alle gameten die gevormd zijn in de ouder-generatie. De samenstelling van elke steekproef kan echter iets afwijken van de werkelijke samenstelling van de populatie waaruit de steekproef genomen is. De grootte van deze afwijking wordt tot uitdrukking gebracht in de standaard afwijking van de berekende genen-frequentie.

Het gevolg van random drift is, dat er verschillen zijn tussen de genen-frequenties in opeenvolgende generaties. Vaak gaan de genen-frequenties in latere generaties steeds meer afwijken van die in de oorspronkelijke populatie. Dit zal doorgaan tot 1 allel gefixeerd is, d.w.z. een frequentie heeft van 1; het andere allel is dan verloren gegaan. Het allel met de hoogste frequentie in de oorspronkelijke populatie heeft de grootste kans om gefixeerd te worden.

3.3.3. *Paringssystemen*

Een paringssysteem is de keuze welke van de individuen met welke gepaard worden (SRB e.a., 1965).

Een van de voorwaarden voor de wet van HARDY en WEINBERG is, dat de individuen onderling geheel volgens toeval paren. De keuze van de combinaties van ouder-dieren moet onafhankelijk van hun fenotypen zijn.

Andere paringssystemen dan toevalsparing hebben geen invloed op de genen-frequenties, maar veranderen alleen de genotypen-frequenties. Andere paringssystemen zijn: inteelt, 'assortative mating', 'outbreeding' en 'disassortative mating'.

Inteelt is het paringssysteem, waarbij de partners aan elkaar verwant zijn. De kans dat 2 verwante individuen eenzelfde allel bezitten is groter dan de kans dat 2 willekeuring gekozen individuen eenzelfde allel bezitten. Inteelt leidt daardoor tot homozygotie op alle loci. Bij voortgezette inteelt valt een populatie uiteen in lijnen, waarin tenslotte de allelen gefixeerd worden.

Assortative mating is het paringssysteem, waarbij bij voorkeur individuen met hetzelfde fenotype met elkaar gepaard worden. Het effect kan zijn dat de homozygotie op één of enkele loci in de populatie toeneemt.

Outbreeding of uitteelt is de tegenhanger van inteelt. Hierbij worden individuen met elkaar gepaard, die minder met elkaar verwant zijn dan de gemiddelde

verwantschapsgraad in de populatie aangeeft. Het gevolg is dat de frequentie van de heterozygoten toeneemt en die van de homozygoten afneemt, en wel voor alle loci.

Disassortative mating, negative assortative mating of compensatieparing is het paringssysteem, waarbij juist bij voorkeur individuen met verschillend fenotype gepaard worden. Het leidt voor de betreffende loci tot toename van de frequentie van de heterozygoten.

3.3.4. *Selectie*

Onder selectie wordt in de populatie-genetica verstaan het feit, dat sommige fenotypen in het voordeel zijn boven andere voor wat betreft de kansen om te overleven en zich voort te planten (Li, 1955). Er wordt onderscheidt gemaakt tussen natuurlijke en kunstmatige selectie.

Natuurlijke selectie leidt in de richting van een optimale aanpassing van een populatie aan het milieu. Treden er veranderingen op in het milieu, dan zal een populatie zich aan het nieuwe milieu moeten aanpassen.

Onder kunstmatige selectie wordt verstaan het ingrijpen van de mens in een populatie waardoor ook bepaalde fenotypen groter kans krijgen om te overleven en zich voort te planten dan andere. In het algemeen kan gesteld worden, dat met name in de plantenteelt en de veeteelt de kunstmatige selectie streeft naar het maximale onder de heersende milieu-omstandigheden en naar uniformiteit. Om tot dit doel te geraken worden sommige fenotypen geheel of gedeeltelijk uitgeschakeld en worden voor andere de overlevings- en reproductiekansen groter gemaakt. Bovendien wordt door de mens het paringssysteem beïnvloed, zodat het meest gewenste fenotype ontstaat, en worden daardoor bepaalde gewenste genen die niet of niet in voldoende mate in een populatie aanwezig zijn, door immigratie en kruising ingebracht.

In praktijkmateriaal zal het vaak moeilijk, zo niet onmogelijk, zijn de effecten van natuurlijke en kunstmatige selectie geheel van elkaar te onderscheiden. Bij praktijkproeven zal dan ook altijd rekening gehouden moeten worden met het mogelijk effect van natuurlijke selectie.

3.3.5. *Mutatie*

Mutaties zijn plotselinge veranderingen in de structuur van het erfelijk materiaal (zie Srb e.a., 1965). Door mutatie verandert de chemische structuur en ook de werking van een gen. Deze functionele verandering komt tot uiting in het fenotype. De meest duidelijk waarneembare vormen van mutatie komen voor als een gemuteerd gen in een geslachtscel terecht komt. Als uit deze geslachtscel een nakomeling ontstaat, dragen alle cellen van de nakomeling het gemuteerde gen.

Als mutatie van eenzelfde gen geregeld voorkomt in een bepaalde frequentie, zal de mutatie de genen-frequentie veranderen. De frequentie van het oorspronkelijke gen neemt af en die van het nieuw gevormde neemt toe. Vindt ook terugmutatie plaats, d.w.z. kan het nieuw gevormde gen ook weer muteren naar de oorspronkelijke vorm, dan zal de frequentie van de genen een even-

wichtssituatie bereiken, die bepaald wordt door de frequenties van de mutatie en de terugmutatie.

Normaal is de frequentie van mutatie meestal zo laag, dat het effect op korte termijn buiten beschouwing gelaten kan worden. In experimentele populaties kan de frequentie van de mutaties beïnvloed worden. Daarbij blijkt, dat de meeste mutanten niet of verminderd levensvatbaar zijn of steriel, zodat selectie het resultaat van mutatie tegengaat. Slechts een klein percentage van de mutaties leidt tot levensvatbare individuen.

Bij populatie-genetisch onderzoek in praktijkmateriaal wordt vaak de mogelijkheid van mutatie buiten beschouwing gelaten.

3.3.6. *Migratie*

Onder migratie wordt verstaan, dat bepaalde individuen de populatie verlaten en naar andere populaties gaan (emigratie) of dat bepaalde individuen uit andere populaties de bestudeerde populatie binnenkomen en deelnemen aan de voortplanting (immigratie).

Emigratie kan hetzelfde effect hebben als selectie. Het vertrekkende individu heeft in de populatie minder kansen om nakomelingen te krijgen dan de individuen die in de populatie blijven. Vormen de emigrerende individuen niet een aselect monster uit de hele populatie, dan zullen door emigratie de genenfrequenties in de populatie veranderen.

Immigratie is een bekend verschijnsel in gedomesticeerde populaties. Verschillende vormen van immigratie hebben zelfs aparte benamingen als b.v. kruising en verdringingskruising. Deze teeltmaatregelen hebben tot doel de frequentie van een gewenst gen of genotype op te voeren.

Worden 2 populaties met verschillende genen-frequenties gekruist, of worden individuen uit een populatie met een andere genetische samenstelling ingevoerd en gebruikt voor de voortplanting, dan kan berekend worden dat in de nakomelingen-populatie een teveel aan heterozygoten voorkomt. Hetzelfde effect wordt ook veroorzaakt door een verschil in genen-frequenties tussen de mannelijke en de vrouwelijke individuen in een populatie. In een rundvee-populatie kan een dergelijke situatie voorkomen door verschil in selectie-intensiteit of in richting van de selectie tussen mannelijke en vrouwelijke individuen en ook door toevalsinvloeden, omdat de stieren, zeker als K.I. toegepast wordt, een kleine groep vormen in de hele populatie. Het teveel aan heterozygoten is afhankelijk van het verschil in genen-frequenties tussen de beide groepen, die met elkaar gepaard worden. ROBERTSON (1965) heeft het teveel aan heterozygoten in vergelijking tot de situatie van genetisch evenwicht in de nakomelingenpopulatie uitgedrukt als:

$$\tfrac{1}{2}(q_1 - q_2)^2$$

waarin q_1 en q_2 de frequentie van een gen in de beide ouder-populaties voorstellen.

Kruising leidt alleen tot overmaat van heterozygoten als er verschillen zijn in genen-frequenties tussen de te kruisen populaties. Bij eigenschappen die hete-

rosis vertonen, waarbij dus de fenotypische waarde van de heterozygoot groter is dan het gemiddelde van de fenotypische waarden van de beide homozygoten, kan kruising een belangrijke opbrengstverhoging teweeg brengen.

3.4. Berekening van genen-frequenties en genotypen-frequenties

Bij de berekening van de genen- en genotypen-frequenties moet rekening gehouden worden met de aard van de betrokken genen. Voor de berekening van de frequenties van dominante genen moet een andere methode gebruikt worden dan voor de berekening van de frequentie van codominante genen. De principes van de verschillende methoden zullen hier besproken worden.

3.4.1. *Codominantie*

Zijn er in een populatie 2 codominante allelen aanwezig, dan kunnen de 3 genotypen direct onderscheiden worden. In een monster van N individuen uit de populatie hebben een aantal a het genotype $A_1 A_1$, b $A_1 A_2$ en c $A_2 A_2$. Het totaal aantal allelen is $2N$. De frequenties van de allelen A_1 en A_2 worden rechtstreeks uit de genotypen verkregen door telling. De frequentie van het gen A_1 is:

$$p = (2a + b)/2N$$

en die van het gen A_2 is:

$$q = (b + 2c)/2N.$$

De standaardafwijking van de genen-frequenties is:

$$s_p = s_q = \sqrt{pq/2N} \text{ (Li, 1955).}$$

Voor deze methode van berekening van de genen-frequenties is niet vereist dat de populatie in genetisch evenwicht is. Om te toetsen of de populatie in genetisch evenwicht is, worden met behulp van de gevonden genen-frequenties de bij genetisch evenwicht verwachte aantallen individuen van elk genotype berekend als volgt:

$$\begin{array}{ll} A_1 A_1 & p^2 \times N = a', \\ A_1 A_2 & 2pq \times N = b', \\ A_2 A_2 & q^2 \times N = c'. \end{array}$$

De grootte van de verschillen tussen de gevonden en verwachte aantallen van elk genotype worden getoetst:

$$X^2 \text{ (1 g.v.v.)} = (a - a')^2/a' + (b - b')^2/b' + (c - c')/c'.$$

Deze toets kan alleen uitgevoerd worden als de verwachte aantallen gelijk aan of groter dan 5 zijn, dus $p^2 N \geqslant 5$ enz. Is aan deze voorwaarde niet voldaan, dan is er een andere methode nodig om de verwachte aantallen te berekenen: deze methode is te vinden bij Li (1955).

Deze methode van berekening van genen-frequenties is ook geldig voor meerdere allelen per locus. De toets voor het genetisch evenwicht is alleen mogelijk als het aantal fenotypen groter is dan het aantal allelen.

3.4.2. *Dominantie*

Bij dominantie zijn niet alle genotypen te onderscheiden. In het geval van 2 allelen, het ene dominant en het andere recessief, zijn er 2 fenotypen. In een monster van N individuen zijn er d met de dominante eigenschap en c met de recessieve. De genen-frequenties kunnen geschat worden uit deze gegevens alleen als de populatie in genetisch evenwicht is. In dat geval is:

$$c = q^2 \times N,$$

waaruit volgt:

$$q = \sqrt{c/N}.$$

De waarde van p volgt uit de relatie tussen p en q:

$$p + q = 1,$$

dus:

$$p = 1 - q.$$

De standaardafwijking van de genen-frequenties is:

$$s_p = s_q = \sqrt{\frac{1 - q^2}{4N}} \text{ (Li, 1955).}$$

Zijn er niet meer gegevens beschikbaar dan de aantallen individuen van de 2 fenotypen, dan is het niet mogelijk na te gaan of de populatie in genetisch evenwicht is en of de waarde van q derhalve juist geschat is. Meer informatie betreffende de verhouding van de homozygoten en de heterozygoten in het aantal dominanten kan verkregen worden als de gegevens van 2 opeen volgende generaties beschikbaar zijn.

In experimenteel materiaal kunnen daarvoor proefparingen uitgevoerd worden. De beste methode is om de dominanten te paren met de recessieven. De homozygoot dominanten geven dan alleen nakomelingen met de dominante eigenschap en de heterozygoten geven beide typen nakomelingen in de verhouding 1:1. Op grond van de nakomelingen kan het genotype van het geteste ouderdier vastgesteld worden.

In praktijkmateriaal is het meestal niet mogelijk proefparingen uit te voeren. Zijn er echter gegevens over 2 opeenvolgende generaties beschikbaar, dan is het wel mogelijk na te gaan of de hypothese van genetisch evenwicht opgaat in de ouder-populatie. Dit kan alleen gedaan worden als de nakomelingenpopulatie aan 2 voorwaarden voldoet, nl. dat de nakomelingen ontstaan zijn uit toevalsparingen en dat ze niet geselecteerd zijn.

Neem in een populatie 2 allelen A_1 en A_2 met frequenties p en q aan. Als de ouder-populatie in genetisch evenwicht is, de ouderdieren volgens toeval gepaard worden en de nakomelingen niet geselecteerd zijn, kunnen de frequenties van de nakomelingen uit de diverse combinaties van ouders weergegeven worden als in tabel 3.1. (Deze tabel is tevens een bewijs voor de wet van Hardy en Weinberg.) In de eerste kolom van deze tabel staan de genotypen-combinaties van de ouders vermeld; in de tweede kolom staan de frequenties van deze combinaties. Deze worden berekend uit de genotypen-frequenties van de vaders

TABEL 3.1. Frequenties van oudercombinaties en van de genotypen van de nakomelingen onder genetisch evenwicht zonder dominantie.

genotype van ouders	frequentie van paring	genotypen-frequenties van de nakomelingen		
		$A_1 A_1$	$A_1 A_2$	$A_2 A_2$
$A_1 A_1 \times A_1 A_1$	$p^2 \times p^2$	p^4		
$A_1 A_1 \times A_1 A_2$	$2 \times p^2 \times 2pq$	$2p^3 q$	$2p^3 q$	
$A_1 A_2 \times A_1 A_2$	$2pq \times 2pq$	$p^2 q^2$	$2p^2 q^2$	$p^2 q^2$
$A_1 A_1 \times A_2 A_2$	$2 \times p^2 \times q^2$		$2p^2 q^2$	
$A_1 A_2 \times A_2 A_2$	$2 \times 2pq \times q^2$		$2pq^3$	$2pq^3$
$A_2 A_2 \times A_2 A_2$	$q^2 \times q^2$			q^4
som	1	p^2	$2pq$	q^2

en de moeders, waarbij verondersteld is dat er tussen de vaders en moeders geen verschillen bestaan in deze frequenties, door de vermenigvuldiging:

$$(p^2, 2pq, q^2) \times (p^2, 2pq, q^2).$$

In de 3 rechter kolommen staan de frequenties van de genotypen bij de nakomelingen uit elke ouder-combinatie.

In geval van dominantie krijgt tabel 3.1. de vorm als weergegeven in tabel 3.2. De verhouding van de nakomelingen met de dominante en de recessieve eigenschap uit de 2 eerste typen van paring zijn de 'SNYDERS ratios' (LI, 1955).

TABEL 3.2. Frequenties van oudercombinaties en van de fenotypen van de nakomelingen onder genetisch evenwicht en met dominantie.

fenotype van ouders	frequentie van paring	fenotypen-frequenties van de nakomelingen	
		dominant	recessief
dom. × dom.	$p^2 (1 + q)^2$	$p^2 (1 + 2q)$	$p^2 q^2$
dom. × rec.	$2pq^2 (1 + q)$	$2pq^2$	$2pq^3$
rec. × rec.	q^4		q^4

Op basis van de genen-frequenties, zoals die geschat zijn uit de ouder-populatie, kunnen de verwachte aantallen nakomelingen van elk genotype berekend worden. De gevonden en de verwachte aantallen worden dan getoetst.

Als er een goede overeenkomst is tussen de gevonden en de verwachte aantallen, kan daaruit geconcludeerd worden dat de populatie waarschijnlijk in genetisch evenwicht is. Het is geen absoluut bewijs, omdat het genetisch evenwicht afhankelijk is van meerdere factoren, waarvan er enkele elkaars effect

ongeveer kunnen opheffen. Is er weinig overeenkomst tussen de gevonden en de verwachte aantallen, dan is kennelijk de situatie van genetisch evenwicht niet aanwezig. Aanvullende onderzoekingen zullen dan moeten aantonen door welke oorzaak het genetisch evenwicht verstoord is. De belangrijkste factoren, die het evenwicht in een rundvee-populatie kunnen verstoren zijn selectie, inteelt en het uiteenvallen in subpopulaties.

4. ONDERZOEK NAAR GENETISCH EVENWICHT OP DE BLOEDGROEP-LOCI BIJ RUNDEREN

4.1. Inleiding

4.1.1. *Uitgangspunten en doelstelling van het onderzoek*

Veranderingen in genen- en genotypen-frequenties van generatie op generatie vormen indicaties dat een populatie niet in genetisch evenwicht verkeert. Nader onderzoek kan uitsluitsel geven over de voorwaarden voor het genetisch evenwicht, waaraan niet voldaan is.

In het voorgaande hoofdstuk is uiteengezet, dat de situatie van genetisch evenwicht in een populatie per locus bezien moet worden. Een populatie verkeert al dan niet in genetisch evenwicht met betrekking tot de beschouwde loci.

Bij de landbouw-huisdieren waren niet zoveel loci bekend die gebruikt konden worden voor populatie-genetisch onderzoek. Door het bloedgroepen-onderzoek zijn de mogelijkheden hiervoor aanzienlijk uitgebreid. Vooral bij runderen is onderzoek gedaan naar genen-frequenties en genetisch evenwicht.

Er zijn bij het rund maar weinig bloedgroep-loci, die met betrekking tot het genetisch evenwicht met eenvoudige methoden getoetst kunnen worden. Alleen die loci komen hiervoor in aanmerking waar het aantal fenotypen groter is dan het aantal allelen. Deze zijn bij het rund de F-V-locus, de Z-locus, voorzover over een reagens beschikt wordt, dat onderscheid maakt tussen homozygote en heterozygote Z-positieve dieren, en de recent ontdekte R′-S′-locus. Op de B-locus is ook het aantal fenotypen groter dan het aantal allelen, maar hier is de moeilijkheid, dat er geen exacte methoden zijn om de frequentie van deze allelen te berekenen, evenals bij de loci C en S. De loci die de polymorfie van eiwitten en enzymen controleren, bieden ook goede mogelijkheden voor eenvoudige testen voor genetisch evenwicht. Veel onderzoek is met betrekking hierop al gedaan op de Tf-locus.

In de literatuur is geen eenstemmigheid over de aanwezigheid van genetisch evenwicht op de bloedgroep-loci. De meeste onderzoekingen op dit gebied wijzen wel op de aanwezigheid van genetisch evenwicht. Er zijn slechts enkele afwijkingen gepubliceerd. Stone (1962b) vond een teveel aan Z-heterozygote dieren. Bouquet (1966a) vond een teveel aan F/V-dieren en te weinig F/F- en V/V-dieren in 2 van de 5 onderzochte Belgische runderrassen. Ashton en Fallon (1962) en Bouquet (1966a) vonden op de Tf-locus een teveel aan heterozygoten. Grosclaude en Millot (1962) beschreven een afwijking van het genetisch evenwicht op de S-locus bij runderen. Gezien echter de nieuwere ontwikkelingen in de kennis van deze locus is het de vraag of de door hen gebruikte methoden wel juist zijn voor dit doel.

Bouw (1958) kwam op geheel andere gronden tot de conclusie, dat er geen genetisch evenwicht kan bestaan in een rundvee-populatie. Hij vond, dat in een tijd van omstreeks 10 jaar de frequentie van een bepaalde bloedgroep van het B-systeem toenam van minder dan 1% tot meer dan 10%. Dit kon bijna geheel

worden toegeschreven aan het intensieve gebruik van 2 stieren en hun zoons door middel van K.I. Een dergelijke situatie is ook beschreven door RENDEL (1963).

In het eigen onderzoek dat in dit hoofdstuk beschreven is, zal worden nagegaan of de loci A, B, F-V, L, M en Z in de Nederlandse zwartbont rundveepopulatie in genetisch evenwicht zijn. Voor het onderzoek naar de loci A, L, M en Z worden daarvoor geschikte methoden geïntroduceerd. Tevens is daarbij nagegaan voor deze loci of de overdracht van de genen van ouders op nakomelingen plaats vindt volgens de regel van MENDEL, die inhoudt dat beide allelen van een ouderdier evenveel kans hebben om overgedragen te worden op de nakomelingen, en of er selectie in de nakomelingen optreedt.

Bij de gebruikte methoden worden voor elk systeem de genen-frequenties berekend. Dit gebeurt voor stieren, koeien en nakomelingen afzonderlijk, waardoor eventuele verschillen tussen deze groepen dieren naar voren komen. NEIMANN-SØRENSEN (1958) en BOUQUET (1966a) vonden, dat bij stieren de frequentie van het gen voor de bloedgroep A lager is dan bij de koeien.

NEIMANN-SØRENSEN (1958) deelde zijn koeien-materiaal in 2 groepen in, koeien van topbedrijven en koeien van gewone bedrijven. Tussen deze 2 groepen toonde hij verschillen aan in de frequenties van bloedgroep-genen. Dergelijke verschillen demonstreren de invloed van fokkerij-maatregelen op de genetische samenstelling van de rundvee-populatie. In het eigen onderzoek is een dergelijk onderscheid aangebracht. Het stieren-materiaal is verdeeld in 2 groepen: stieren met veel geregistreerde mannelijke nakomelingen en stieren met weinig gerestreerde zoons. Van de stieren met veel zoons waren ten tijde van het onderzoek 5 of meer zoons onderzocht op bloedgroepen, en van de stieren met weinig zoons minder dan 5. Hierdoor zal kunnen blijken of de selectie door middel van stierenkeuze door de fokkers de frequenties van de bloedgroep-genen beïnvloedt.

Het onderzoek is beschreven in 2 hoofdstukken. In het eerste daarvan (hoofdstuk 4) wordt nagegaan of de bloedgroep-loci in genetisch evenwicht zijn; of alle genen gelijke kansen hebben bij de overdracht van ouders op nakomelingen; en of er verschillen bestaan in genen-frequenties tussen stieren, koeien en hun nakomelingen. Dit onderzoek vindt plaats in 2 groepen materiaal, nl. stieren met 5 of meer onderzochte zoons en stieren met minder dan 5 zoons. De gevallen waarin afwijkingen zijn geconstateerd, zijn aan een nader onderzoek naar de oorzaken ervan onderworpen; deze onderzoekingen zijn beschreven in hoofdstuk 5.

4.1.2. *Algemene opmerkingen over het gebruikte materiaal*

In Nederland komen 3 rundvee rassen voor:
het zwartbonte Fries-Hollandse vee (F.H.),
het roodbonte Maas-Rijn-IJssel vee (M.R.IJ.) en
het Groninger Blaarkop vee (Gr.B.).

Deze 3 rassen onderscheiden zich door kleur, kleuraftekening, lichaamsbouw en produktie-eigenschappen.

Het meest voorkomende is het F.H. ras, dat 72% van de Nederlandse veestapel omvat; het M.R.IJ. vee omvat ongeveer 26% en het Gr.B. vee 2% van de veestapel volgens de telling van het Centraal Bureau voor de Statistiek in 1963. Het totaal aantal runderen in Nederland bedroeg toen ruim 3,6 millioen.

In Nederland zijn 2 rundvee-stamboeken werkzaam. Het Friesch Rundvee Stamboek (F.R.S.) is alleen werkzaam in de provincie Friesland en schrijft dieren van het F.H. veeras in. Het Nederlandsch Rundvee Stamboek (N.R.S.) is werkzaam in de overige provincies. Het N.R.S. heeft 3 afdelingen, één voor F.H.-, één voor M.R.IJ.- en één voor Gr.B.-vee.

Bijna alle stieren die in Nederland gebruikt worden voor de voortplanting, zijn ingeschreven in de stamboeken. Van de melkkoeien is omstreeks 30% geregistreerd door de stamboeken.

Het bloedgroepen-onderzoek bij runderen is in Nederland aangevangen in 1954. In hoofdzaak worden dieren, ingeschreven in de stamboeken of geboren uit in de stamboeken ingeschreven ouders op bloedgroepen onderzocht. In tabel 4.1., overgenomen van Bouw (1964c), zijn de aantallen onderzochte dieren en de redenen voor het onderzoek weergegeven.

Tabel 4.1. Aard van het bloedgroepen-onderzoek in Nederland en aantallen onderzochte gevallen in de jaren 1955–1963.

jaar	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963
reden*									
a	4	827	242	378	503	706	675	814	704
b					46	36	2947	7507	6529
c	3	1056	468	243	300	332	1204	635	53
d				247	752	980		11	
e		81	86	92	106	95	104	80	68
f		4	14	29	35	25	34	18	19

* De verschillende redenen voor het onderzoek, aangeduid met de letters a t/m f, worden in de tekst verklaard (zie 4.1.2.).

De redenen voor aanvrage van bloedgroepen-onderzoek zijn de volgende:

a. Twijfel aan de afstamming der dieren. Dit is meestal een reden voor onderzoek als een koe in 2 opeenvolgende tochtigheidsperioden is geïnsemineerd met sperma van 2 verschillende stieren en de draagtijd korter is dan 290 dagen, gerekend vanaf de 1e inseminatie. In die geval wordt het vaststellen van het bloedgroepenpatroon van het kalf, om na te gaan welke stier de mogelijke vader is, door de stamboeken als voorwaarde gesteld aan de registratie.

b. Afstammingsonderzoek van jonge stieren. Gedurende een aantal jaren was de maatregel van stamboekzijde van kracht, dat alleen nakomelingen konden worden geregistreerd van stieren, waarvan de afstamming was geverifiëerd door middel van bloedgroepen-onderzoek. Daarom werden alle jonge stieren, die voor inschrijving in de stamboeken in aanmerking kwamen, onderzocht. Deze maatregel geldt nu alleen nog voor stieren waarvan men zoons wil laten registreren.

In deze 2 categorieën worden bloedmonsters onderzocht van het dier, waarvan de afstamming moet worden geverifiëerd, en van de vermoedelijke ouders. Na verloop van een aantal jaren was het grootste deel van de oudere stieren onderzocht, zodat in de meeste gevallen nu volstaan kan worden met het onderzoek van bloedmonsters van de moeder en de nakomeling.

c. Onderzoek van stieren om hun bloedgroepen-patroon vast te stellen. Vooral in de beginjaren van het onderzoek zijn een groot aantal K.I.- en natuurlijk dekkende stieren onderzocht. Volstaan werd met het onderzoek van een bloedmonster van de stier zelf. Als regel zijn de ouders van deze stieren niet onderzocht.

d. Steekproeven. Van de zijde van de stamboeken en de K.I.-verenigingen wordt prijs gesteld op een controle op de nauwkeurigheid van werken in de K.I.-stations en bij de uitvoering van de inseminaties. Derhalve wordt af en toe binnen het werkgebied van een K.I.-vereniging een steekproef genomen. Bloedmonsters worden genomen van een aantal kalveren en de moeders; met behulp van het bloedgroepen-onderzoek wordt nagegaan of het kalf inderdaad een nakomeling kan zijn van de opgegeven ouders.

e. Onderzoek van tweelingen op eeneiigheid. Instellingen voor onderzoek op veeteeltkundig gebied zijn geïnteresseerd in eeneiige tweelingen voor proefnemingen. Eén van de kenmerken voor eeneiigheid is een identiek bloedgroepen-patroon van de twee individuen.

f. Kwee-onderzoek. In veel gevallen is bij runderen het vrouwelijke individu van een tweeling van gescheiden geslacht onvruchtbaar. Een aanwijzing voor onvruchtbaarheid wordt gevonden als de bloedgroepen een zogenaamd mozaïek vormen.

Het materiaal dat in het laboratorium in Wageningen verzameld is, kan niet beschouwd worden als een aselecte steekproef uit de Nederlandse rundveestapel. Het betreft hier vrijwel uitsluitend onderzoek bij stamboekdieren. Een veehouder zal in het algemeen die dieren laten onderzoeken en daarvoor kosten maken, waarvan hij veel verwachting heeft. Dit zijn dus meestal dieren die afstammen van goed bekend staande vaders en moeders. Dit geldt in sterke mate voor de jonge stieren, die onderzocht worden.

Uit het hiervoor omschreven materiaal zijn selecties gemaakt, waarin het populatie-genetisch onderzoek is uitgevoerd. Bij elk deel van het onderzoek zal omschreven worden welk deel van het materiaal gebruikt is.

Als algemeen geldig voor het onderzoek dient hier vermeld te worden, dat het alleen is uitgevoerd bij dieren behorende tot het F.H.-ras. Dit ras is het grootste in aantal in Nederland en dientengevolge behoren ook de meeste op bloedgroepen onderzochte dieren tot dit ras. De genetische informatie over de bloedgroepen, in dit ras voorkomend, is in de loop der jaren aanzienlijk toegenomen vooral door onderzoek van families en hele fokstallen.

Dit F.H.-ras is des te interessanter, omdat het in veel landen voorkomt en ook veel dieren van dit ras uit Nederland geëxporteerd worden naar andere landen, waar zij dienen voor de opbouw of de verbetering van de veestapel.

De dieren die gebruikt zijn voor het onderzoek zijn in de jaren 1962 tot en met 1964 getest met de reagentia voor de volgende systemen:
A-systeem: anti-A_1 en anti-A_2. Voor het onderzoek zijn de dieren met de groepen A_1 en A_2 samengenomen en beschouwd als A-positief. Bij de dieren, die in de eerste jaren van het onderzoek getest zijn, is deze scheiding niet mogelijk, omdat toen alleen anti-A_2 beschikbaar was, dat evenwel met beide groepen reageert.

B-systeem:	anti-B, -G, -I_1, -I_2, -K, -O_1, -O, -O_3, -O_x, -P, -Q, -T, -Y_2, -A', -B', -D', -E'_1, -E'_3, -G', -I', -J', -K', -O', -Y', -H_4 -7_a, -7_b, -12.
C-systeem:	anti-C_1, -C_2, -E, -R_1, -W, -X_1, -X_2, -C', -H_6(= -C'), -L'.
F-V-systeem:	anti-F, anti-V.
J-systeem:	anti-J.
L-systeem:	anti-L.
M-systeem:	anti-M.
S-systeem:	anti-S en -U.
Z-systeem:	anti-Z.

De dieren zijn niet getest met de reagentia voor de faktoren van de systemen N, N', R'-S' en T', omdat deze reagentia pas recent ter beschikking gekomen zijn.

Het onderzoek werd uitgevoerd met de gegevens van de bloedgroep-systemen A, B, F-V, L, M en Z. De systemen C, J en S zijn buiten beschouwing gebleven. Het C-systeem levert moeilijkheden bij de opstelling van de genotypen, omdat enkele bloedgroep-factoren van het C-systeem in hoge frequentie voorkomen. Het J-systeem is buiten beschouwing gelaten, omdat de concentratie van de J-substantie kan variëren binnen individuen. Daardoor is het mogelijk, dat in een bloedgroepen-test de bloedgroep J niet aangetoond kan worden, terwijl toch de genetische aanleg voor deze bloedgroep bij het dier aanwezig is. Het S-systeem is buiten beschouwing gelaten, omdat de beschikbare genetische informatie over dat systeem onvoldoende was.

4.2. Materiaal en algemene opmerkingen over de methoden

Het materiaal, waarin het onderzoek naar het genetisch evenwicht op de bloedgroep-loci is uitgevoerd, is gekozen uit het materiaal dat in tabel 4.1. beschreven is onder b. Het bestaat uit stierkalveren, die voor het merendeel op bloedgroepen onderzocht zijn in hun eerste levensjaar. Alleen die dieren zijn gebruikt, waarvan ook beide ouders op bloedgroepen onderzocht zijn.

De geboortedata van de jonge stieren liggen tussen 1-IX-1961 en 1-IX-1963. Deze dieren zijn op bloedgroepen onderzocht in de jaren 1962 tot en met 1964. In deze jaren zijn grote aantallen van deze stierkalveren op bloedgroepen onderzocht, omdat het verplicht was, dat de afstamming van deze dieren geverifiëerd werd, alvorens er van hen nakomelingen geregistreerd konden worden. In de meeste gevallen zijn tegelijkertijd de moeders van deze dieren onderzocht. Als regel waren de vaders al eerder onderzocht.

Het feit, dat de geboortedata van de stierkalveren in een betrekkelijk korte periode vallen, biedt het voordeel, dat aangenomen mag worden, dat de selectie-criteria niet veranderd zijn in die periode. Alle stierkalveren zijn dan aan dezelfde selectie onderworpen geweest. Het feit, dat de dieren in een betrekkelijk korte periode onderzocht zijn, heeft tot voordeel, dat alle dieren met praktisch dezelfde reagentia getest zijn. Dit vergroot de vergelijkbaarheid van de bloedgroepen van de dieren, vooral in het B-systeem.

Het materiaal is met betrekking tot de vaders van de stierkalveren in 2 delen gesplitst.

a. Vaders, waarvan 1 tot en met 4 zoons zijn onderzocht op bloedgroepen. Van elk van deze stieren is 1 zoon in het materiaal opgenomen. Dit materiaal omvat 1042 stieren, 1042 koeien en 1042 zoons.

b. Vaders, waarvan 5 of meer zoons onderzocht zijn. Van elk van deze vaders zijn 5 zoons in het materiaal opgenomen. Dit materiaal omvat 266 stieren, 1330 koeien en 1330 zoons.

Het materiaal bestaat dus uit 2 generaties, waarbij in de ouder-generatie de vaders en de moeders afzonderlijk bestudeerd kunnen worden.

Om na te gaan of een populatie in genetisch evenwicht is, moeten eerst de frequenties van de allelen van de beschouwde locus berekend worden. Met behulp van deze frequenties kunnen de verwachte aantallen van elk genotype berekend worden. De verwachte aantallen worden vergeleken met de gevonden aantallen van elk genotype.

De toets voor genetisch evenwicht is alleen mogelijk als de genotypen van de dieren bekend zijn. Dit is het geval in het F-V-systeem bij de ouders en de nakomelingen. In het B-systeem zijn van bijna alle 1042 stieren met 1 zoon en 266 stieren met 5 zoons de genotypen bekend. In deze systemen is dus een goede vergelijking mogelijk. In de overige systemen is dit niet het geval.

Behalve in het F-V-systeem is bij de nakomelingen geen toets voor de aanwezigheid van genetisch evenwicht mogelijk. Bij deze nakomelingen kan echter wel een indruk verkregen worden of aan de 2 belangrijkste voorwaarden voor het genetisch evenwicht is voldaan, te weten toevalsparing van de ouders en afwezigheid van selectie.

Voor wat betreft de toevalsparing dient opgemerkt te worden, dat het bij het onderzoek gaat om paringen, die geresulteerd hebben in een zoon die op bloedgroepen onderzocht is. Alle andere paringen, succesvol of niet succesvol, in de populatie zijn dus niet beschouwd; de conclusies uit dit materiaal zijn dan ook niet zonder meer algemeen geldig.

Het begrip selectie in dit verband behoeft ook nog enige verklaring. In wezen is het niet juist om van kunstmatige selectie op bloedgroepen te spreken, want de zoons in het materiaal zijn al geselecteerd voor zij op bloedgroepen onderzocht worden. De bloedgroepen zijn dus niet als selectie-criteria gebruikt door de veefokkers. Het is mogelijk, dat er natuurlijke selectie op de bloedgroepen heeft plaats gevonden of kunstmatige selectie op eigenschappen, die gekoppeld zijn met de bloedgroepen. Dit wordt bedoeld als in het onderzoek over selectie gesproken wordt.

Voor het F-V-systeem, de systemen A, L, M en Z en voor het B-systeem worden verschillende methoden gebruikt voor de berekening van de genenfrequenties en de bestudering van het genetisch evenwicht. De bespreking van de methoden valt dus in 3 delen uiteen, evenals de weergave van de uitkomsten van het onderzoek. Terwille van de overzichtelijkheid zullen in het nu volgende de methoden en de uitkomsten achtereenvolgens behandeld worden eerst voor het F-V-systeem (4.3.), dan voor de systemen A, L, M en Z (4.4.) en tenslotte voor het B-systeem (4.5.).

4.3. Het F-V-systeem

4.3.1. *Methoden*

4.3.1.1. Berekening van de genen-frequenties

Het F-V-systeem kan beschouwd worden als een systeem met 2 allelen en 3 fenotypen. Zoals is uiteengezet in 3.5.1. kunnen in dergelijke systemen de frequenties van de genen direct worden afgeleid uit de waargenomen frequenties van de fenotypen. Zijn er op een totaal van N individuen n_1 met het fenotype F/F, n_2 met F/V en n_3 met V/V, dan is de frequentie van het gen voor de bloedgroep F:

$$p = (2n_1 + n_2)/2N$$

en die van het gen voor de bloedgroep V:

$$q = (n_2 + 2n_3)/2N = 1 - p.$$

De standaardafwijking van de genen-frequenties is dan

$$s_p = s_q = \sqrt{pq/2N}.$$

4.3.1.2. Toets voor genetisch evenwicht

Met behulp van de genen-frequenties worden de aantallen van elk genotype, verwacht als genetisch evenwicht verondersteld is, berekend als volgt:

$$\begin{aligned} p^2 \times N &\quad \text{F/F,} \\ 2pq \times N &\quad \text{F/V,} \\ q^2 \times N &\quad \text{V/V.} \end{aligned}$$

De gevonden en de verwachte aantallen voor elk fenotype worden met elkaar vergeleken; de verschillen worden getoetst met de X^2-methode.

4.3.1.3. Toevalsparing

Nagegaan kan worden of aan de voorwaarde van paring volgens toeval voldaan is. Deze is nodig voor het bestaan van genetisch evenwicht. Daarbij moet aangenomen worden, dat er geen selectie met betrekking tot de bloedgroepen van het F-V-systeem heeft plaatsgevonden tot op het moment, dat de nakomelingen op bloedgroepen onderzocht zijn. In een 3 × 3 tabel kan worden nagegaan of de F/F stieren, gepaard met F/F, F/V en V/V koeien relatief evenveel nakomelingen hebben als de F/V en V/V stieren.

4.3.1.4. Selectie op de bloedgroepen

Nagegaan moet worden of de genen van de ouders alle evenveel kans hebben om overgedragen te worden op de nakomelingen. Daartoe worden die combinaties van ouders bekeken, die nakomelingen met verschillende fenotypen geven. Uit de paring van homozygote ouders met heterozygote worden nakomelingen verwacht in de verhouding homozygoot: heterozygoot als 1:1. Uit de paringen van heterozygote ouders onderling worden nakomelingen verwacht met het ene homozygote type, het heterozygote genotype en het andere homozygote type in de verhouding 1:2:1. Afwijkingen van deze verhoudingen wijzen op selectie.

4.3.2. *Uitkomsten*

Het uitgangsmateriaal voor de berekeningen is weergegeven in tabel 4.2. De tabellen 4.3. t/m 4.7. zijn verkregen door het materiaal uit tabel 4.2. telkens anders te rangschikken.

TABEL 4.2. Aantallen stieren, koeien en zoons, gerangschikt naar het genotype op de F-V-locus.

genotype van:			materiaal:	
stieren	koeien	zoons	stieren met 1 zoon	stieren met 5 zoons
F/F	F/F	F/F	517	671
	F/V	F/F	93	148
		F/V	119	140
	V/V	F/V	14	36
F/V	F/F	F/F	84	95
		F/V	90	89
	F/V	F/F	16	24
		F/V	54	50
		V/V	23	28
	V/V	F/V	4	3
		V/V	7	11
V/V	F/F	F/V	11	16
	F/V	F/V	6	9
		V/V	3	9
	V/V	V/V	1	1
Totaal			1042	1330

4.3.2.1. Genen-frequenties

De aantallen stieren, koeien en zoons met de genotypen F/F, F/V en V/V zijn weergegeven in de tabellen 4.3. en 4.4. De aantallen zijn als volgt verkregen voor het materiaal: stieren met 1 zoon (zie tabel 4.2.).

F/F stieren met 1 zoon: $517 + 93 + 119 + 14 = 743$

F/V stieren met 1 zoon: $84 + 90 + 16 + 54 + 23 + 4 + 7 = 278$

V/V stieren met 1 zoon: $11 + 6 + 3 + 1 = 21$.

TABEL 4.3. Gevonden en verwachte aantallen stieren, koeien en zoons met de genotypen F/F, F/V en V/V en de genen-frequenties in het materiaal: stieren met 1 zoon.

genotype	aantal stieren		aantal koeien		aantal zoons	
	gev.	verw.	gev.	verw.	gev.	verw.
F/F	743	745,776	702	707,493	710	707,493
F/V	278	271,512	314	302,230	298	302,230
V/V	21	24,712	26	32,277	34	32,277
	1042		1042		1042	
freq. F	0,846	± 0,008	0,824	± 0,008	0,824	± 0,008
freq. V	0,154		0,176		0,176	

Evenzoo voor de koeien in dit materiaal:
F/F koeien: $517 + 84 + 90 + 11 = 702$
F/V koeien: $93 + 119 + 16 + 54 + 23 + 6 + 3 = 314$
V/V koeien: $14 + 4 + 7 + 1 = 26$.
En de zoons:
F/F zoons: $517 + 93 + 84 + 16 = 710$
F/V zoons: $119 + 14 + 90 + 54 + 4 + 11 + 6 = 298$
V/V zoons: $23 + 7 + 3 + 1 = 34$.

Geheel analoog worden de aantallen in tabel 4.4. verkregen uit de rechter kolom van tabel 4.2. voor de stieren met 5 zoons. Alleen moeten hier de aantallen voor de stieren door 5 gedeeld worden, omdat van elke stier 5 zoons in dit materiaal opgenomen zijn. Uit deze aantallen zijn de genen-frequenties berekend, zoals die te vinden zijn in de onderste delen van de tabellen 4.3. en 4.4. De frequentie van het gen voor de bloedgroep F is in de groep stieren met 1 zoon:

TABEL 4.4. Gevonden en verwachte aantallen stieren, koeien en zoons met de genotypen F/F, F/V en V/V en de genen-frequenties in het materiaal: stieren met 5 zoons.

genotype	aantal stieren		aantal koeien		aantal zoons	
	gev.	verw.	gev.	verw.	gev.	verw.
F/F	199	197,191	871	868,309	938	925,089
F/V	60	63,669	408	412,662	343	368,261
V/V	7	5,139	51	49,029	49	36,649
	266		1330		1330	*
freq. F	0,861	± 0,007	0,808	± 0,008	0,834	± 0,007
freq. V	0,139		0,192		0,166	

* De verschillen tussen de gevonden en verwachte aantallen zoons zijn significant; $X^2_1 = 6{,}075$, $0{,}02 > P > 0{,}001$.

$$[(743 \times 2) + 278]/2 \times 1042 = 0{,}846$$

De frequentie van het gen voor de bloedgroep F is bij de stieren significant hoger dan bij de koeien. De frequentie van dit gen is bij de stieren met 5 zoons

wat hoger dan bij de stieren met 1 zoon. De verschillen tussen de frequenties van het gen voor de bloedgroep F tussen de 2 groepen koeien en de 2 groepen zoons onderling zijn niet groot, evenals de verschillen tussen de koeien en de zoons. In het materiaal: stieren met 5 zoons ligt de frequentie van het gen voor F bij de zoons precies tussen die van de vaders en de moeders in, zoals verwacht wordt als toevalsparing en afwezigheid van selectie verondersteld worden. In het materiaal: stieren met 1 zoon is de frequentie van F bij de zoons wat lager dan verwacht wordt.

4.3.2.2. Genetisch evenwicht

In de tabellen 4.3. en 4.4. zijn ook de verwachte aantallen voor elk genotype weergegeven. Deze verwachte aantallen zijn berekend uit de genen-frequenties.

Er is een significante afwijking ($X^2 = 6{,}075$; $P < 0.02$) tussen de gevonden en verwachte aantallen zoons in het materiaal stieren met 5 zoons. Er zijn daar meer homozygoten en minder heterozygoten dan verwacht wordt. Een verklaring hiervoor kan zijn, dat de ouders niet volgens toeval gepaard zijn, maar dat gelijke genotypen meer met elkaar gepaard zijn dan ongelijke.

4.3.2.3. Toevalsparing

In de tabellen 4.5. en 4.6. is het materiaal gerangschikt voor de toets op toevalsparing van de ouders. De aantallen zijn weer afgeleid uit tabel 4.2. Er komen in het materiaal: stieren met 1 zoon, 517 zoons voor die geboren zijn uit een F/F vader en een F/F moeder; evenzo 212 zoons (93 + 119), die geboren zijn uit een F/F vader en een F/V moeder enz. De verwachte aantallen zijn tussen haakjes achter de gevonden aantallen geplaatst. De verwachte aantallen worden berekend uit de produkten van de randtotalen; in tabel 4.5. bijvoorbeeld:

$(702 \times 743):1042 = 500{,}562$
$(314 \times 743):1042 = 223{,}898$
$(702 \times 278):1042 = 187{,}290$ enz.

De vergelijkingen tussen de gevonden en de verwachte aantallen in de tabellen 4.5. en 4.6. leveren een X^2-waarde op, die in het materiaal: stieren met 5 zoons, de significantie-grens overschrijdt en in het materiaal: stieren met 1 zoon, dicht bij deze grens ligt. Dit wijst erop, dat wanneer er geen selectie in de zoons heeft plaats gehad, het niet zeker is of de ouders volgens toeval gepaard zijn.

TABEL 4.5. 3 × 3 tabel voor de toets voor toevalsparing van stieren en koeien in het materiaal: stieren met 1 zoon.

stieren	F/F	F/V	V/V	
koeien F/F	517 (500,562)	174 (187,290)	11 (14,148)	702
F/V	212 (223,898)	93 (83,774)	9 (6,328)	314
V/V	14 (18,539)	11 (6,937)	1 (0,524)	26
	743	278	21	1042

$X^2_4 = 8{,}883 \quad 0{,}10 > P > 0{,}05$

TABEL 4.6. 3 × 3 tabel voor de toets voor toevalsparing van stieren en koeien in het materiaal: stieren met 5 zoons.

stieren		F/F	F/V	V/V	
koeien	F/F	671 (651,613)	184 (196,466)	16 (22,921)	871
	F/V	288 (305,233)	102 (92,030)	18 (10,737)	408
	V/V	36 (38,154)	14 (11,504)	1 (1,342)	51
		995	300	35	1330

$X^2_4 = 11{,}175 \quad 0{,}05 > P > 0{,}02$

In tabel 4.5. en tabel 4.6. hebben de verschillen tussen de gevonden en verwachte aantallen ouder-combinaties hetzelfde teken. Dit wijst erop, dat in beide groepen van het materiaal dezelfde invloed werkzaam is op het paringssysteem. De combinaties F/F × F/F, F/V × F/V, F/V × V/V en V/V × F/V komen meer voor dan op grond van toevalsparing verwacht wordt en de overige minder. De combinatie V/V × V/V is te zeldzaam om er conclusies uit te trekken.

4.3.2.4. Selectie

In tabel 4.7. zijn de gevonden en verwachte aantallen zoons vergeleken uit die ouder-combinaties, die uitsplitsing vertonen. In alle gevallen is er een goede overeenkomst tussen de gevonden en de verwachte aantallen zoons per ouder-combinatie. In het materiaal: stieren met 1 zoon zijn er in totaal minder homozygote zoons (F/F en V/V) en meer heterozygote (F/V) dan verwacht worden, namelijk 193 tegen 216,25 F/F, 33 tegen 33,25 V/V en 273 tegen 249,5 F/V.

TABEL 4.7. Gevonden en verwachte aantallen zoons uit de combinaties van F/F-, F/V- en V/V-ouders, die uitsplitsing vertonen.

stieren	koeien	zoons	stieren met 1 zoon		stieren met 5 zoons	
			gev.	verw.	gev.	verw.
F/F	F/V	F/F	93	106,0	148	144,0
		F/V	119	106,0	140	144,0
F/V	F/F	F/F	84	87,0	95	92,0
		F/V	90	87,0	89	92,0
F/V	F/V	F/F	16	23,25	24	25,5
		F/V	54	46,50	50	51,0
		V/V	23	23,25	28	25,5
F/V	V/V	F/V	4	5,5	3	7,0
		V/V	7	5,5	11	7,0
V/V	F/V	F/V	6	4,5	9	9,0
		V/V	3	4,5	9	9,0
Totale aantallen nakomelingen met elk genotype:						
		F/F	193	216,25	267	261,5
		V/V	33	33,25	48	41,5
		F/V	273	249,50	292	303,0

In het materiaal: stieren met 5 zoons zijn deze verschillen kleiner en is de situatie precies omgekeerd, zodat er meer homozygote zoons en minder heterozygote zijn dan verwacht worden.

Er bestaat geen reden om aan te nemen, dat een van de allelen F^F of F^V een selectief voordeel heeft bij de overdracht van ouders op nakomelingen of dat er selectie heeft plaatsgevonden in de nakomelingen.

4.4. De systemen A, L, M en Z

4.4.1. *Methoden*

4.4.1.1. Berekening van de genen-frequenties

In deze systemen zijn er slechts 2 fenotypen. De genen-frequenties kunnen berekend worden onder de aanname van genetisch evenwicht. De frequentie van het recessieve gen wordt berekend als de wortel uit de relatieve frequentie van het recessief homozygote fenotype:

$$q = \sqrt{r}.$$

4.4.1.2. Toets voor genetisch evenwicht

In het materiaal: stieren met 5 zoons is voor de meeste stieren het genotype af te leiden uit de fenotypen van de zoons en van de koeien, waarmee zij gepaard zijn. Geeft een stier met de bloedgroep een nakomeling zonder de bloedgroep, dan is de stier heterozygoot. Geeft een stier met de bloedgroep alleen nakomelingen met deze bloedgroep, dan kan hij homozygoot zijn. Is een dergelijke stier gepaard met 5 koeien, die de bloedgroep niet bezitten, en hebben de 5 nakomelingen alle de bloedgroep, dan is de kans dat de stier alsnog heterozygoot blijkt te zijn:

$$P_{het.} = (\tfrac{1}{2})^5.$$

Deze kans is kleiner dan 0.05, zodat aangenomen mag worden, dat de stier homozygoot dominant is. Voor elk van de 266 stieren die de bloedgroep A, L, M of Z hebben, is op deze manier het genotype voor zover mogelijk vastgesteld. In die gevallen, waar de 5 nakomelingen in het gebruikte materiaal niet voldoende waren, omdat hun moeders ook de bloedgroep bezitten, zijn de gegevens van andere nakomelingen erbij gebruikt. In het materiaal: stieren met 1 zoon zijn deze mogelijkheden niet aanwezig.

De gevonden aantallen van elk genotype worden vergeleken met de verwachte aantallen. De verwachte aantallen worden berekend uit de genen-frequenties.

4.4.1.3. Toevalsparing

Omdat de genotypen van de ouderdieren niet altijd bekend zijn, is het niet mogelijk een exacte toets voor toevalsparing uit te voeren. Wel kan getoetst worden of de ouderparen naar hun fenotypen volgens toeval gecombineerd zijn. Daarbij wordt dus nagegaan of de stieren met de bloedgroep relatief even vaak gepaard worden met koeien met en zonder de bloedgroep als de stieren zonder de bloedgroep. Dit gebeurt met behulp van een 2 × 2 tabel.

4.4.1.4. Selectie

Als aangenomen mag worden, dat de ouders in genetisch evenwicht zijn en volgens toeval gepaard zijn en dat er geen selectie in de zoons heeft plaatsgevonden, kunnen de verwachte aantallen zoons uit elke ouder-combinatie berekend worden met behulp van de genen-frequenties bij de ouders. De basis voor deze berekeningen wordt gevormd door tabel 4.8. In deze tabel is aange-

TABEL 4.8. Genotypen-frequenties van nakomelingen uit alle mogelijke combinaties van ouders onder genetisch evenwicht.

fenotypen en genotypen van de ouders		p_v^2 A/A	$1-q_v^2$ A-pos. $2p_vq_v$ A/–				q_v^2 A-neg. q_v^2 –/–	
	genotypen nakomelingen	A/A	A/–	A/A	A/–	–/–	A/–	–/–
$1-q_m^2$ A-pos.	p_m^2 A/A	$p_v^2p_m^2$	–	$p_vq_vp_m^2$	$p_vq_vp_m^2$	–	$q_v^2p_m^2$	–
	$2p_mq_m$ A/–	$p_v^2p_mq_m$	$p_v^2p_mq_m$	$p_vq_vp_mq_m$	$2p_vq_vp_mq_m$	$p_vq_vp_mq_m$	$q_v^2p_mq_m$	$q_v^2p_mq_m$
q_m^2 A-neg.	q_m^2 –/–	–	$p_v^2q_m^2$	–	$p_vq_vq_m^2$	$p_vq_vq_m^2$	–	$q_v^2q_m^2$

nomen, dat alle genotypen bekend zijn en de populatie in genetisch evenwicht is. Bovendien is uitgegaan van verschillende genen-frequenties bij de vaders en de moeders, p_v en p_m. Is er geen onderscheid mogelijk tussen de homozygoot- en de heterozygoot-dominante genotypen, dan worden de frequenties van nakomelingen met en zonder de bloedgroep weergegeven als in tabel 4.9., die afgeleid is uit tabel 4.8.

TABEL 4.9. Fenotypen-frequenties van nakomelingen uit alle mogelijke combinaties van ouders onder genetisch evenwicht.

combinatie van de ouders		frequentie van de combinatie	frequentie van de nakomelingen	
vader	moeder		met de bloedgroep	zonder de bloedgroep
pos. ×	pos.	$(1-q_v^2)(1-q_m^2)$	$(1-q_v^2)(1-q_m^2)-p_vq_vp_mq_m$	$p_vq_vp_mq_m$
pos. ×	neg.	$(1-q_v^2)q_m^2$	$(1-q_v^2)q_m^2-p_vq_vq_m^2$	$p_vq_vq_m^2$
neg. ×	pos.	$q_v^2(1-q_m^2)$	$q_v^2(1-q_m^2)-q_v^2p_mq_m$	$q_v^2p_mq_m$
neg. ×	neg.	$q_v^2\,q_m^2$	–	$q_v^2q_m^2$

De fenotypen-frequenties van de nakomelingen, zoals die in tabel 4.9. gegeven zijn, kunnen op verschillende manieren gebruikt worden, waaruit hier een keuze gedaan is. De verhouding van de frequenties van de positieve nako-

melingen tot die van de negatieve uit negatieve ouders, afgeleid uit de onderste 2 regels van deze tabel, is:

$$\frac{q_v^2(1-q_m^2) - q_v^2 p_m q_m}{q_v^2 p_m q_m + q_v^2 q_m^2} = \frac{p_m}{q_m}$$

dus de verhouding van de genen-frequenties in de moeders. Uit het overige materiaal kan een soortgelijke verhouding geconstrueerd worden: de verhouding van de positieve tot de negatieve nakomelingen van positieve vaders. Deze verhouding wordt afgeleid uit de eerste 2 regels van tabel 4.9.:

$$\frac{(1-q_v^2)(1-q_m^2) - p_v q_v p_m q_m + (1-q_v^2)q_m^2 - p_v q_v q_m^2}{p_v q_v p_m q_m + p_v q_v q_m^2} = \frac{1 + q_v p_m}{q_v q_m}$$

Met behulp van deze verhoudingen kunnen de verwachte aantallen positieve en negatieve nakomelingen uit positieve en negatieve vaders berekend worden. Afwijkingen tussen de gevonden en de verwachte aantallen kunnen worden veroorzaakt door:

a. onjuiste schattingen van q_v en q_m, omdat de ouder-populaties niet in genetisch evenwicht zijn, en
b. selectie in de zoons ten gunste van een van beide fenotypen en
c. niet-toevalsparing van de ouders.

4.4.2. Uitkomsten

Het materiaal, waarop de berekeningen gebaseerd zijn, wordt gedemonstreerd in tabel 4.10. In deze tabel zijn de aantallen nakomelingen van elk fenotype uit elke combinatie van ouders weergegeven voor de systemen A, L, M en Z afzonderlijk.

4.4.2.1. Berekening van genen-frequenties

De aantallen dieren, waaruit de genen-frequenties berekend worden, zijn af te leiden uit tabel 4.10. Het aantal A-positieve stieren met 1 zoon bedraagt: 113 + 38 + 143 + 89 = 383. Het aantal A-negatieve stieren met 1 zoon is: 152 + 117 + 390 = 659. De frequentie van het allel A^- is hieruit te berekenen onder de aanname van genetisch evenwicht in deze groep stieren:

$$q_{A^-} = \sqrt{\frac{659}{383 + 659}} = 0{,}795.$$

De frequentie van het allel A is dan in deze groep:

$$p_{A^A} = 1 - 0{,}795 = 0{,}205.$$

Het aantal A-positieve koeien in het materiaal: stieren met 1 zoon bedraagt: 113 + 38 + 152 + 117 = 420 en het aantal A-negatieve: 143 + 89 + 390 = = 622. De frequentie van het allel A^A is dan in deze groep:

$$p_{A^A} = 1 - \sqrt{\frac{622}{622 + 420}} = 0{,}227.$$

TABEL 4.10. Gevonden aantallen zoons uit de fenotypen-combinaties van ouders met betrekking tot de systemen A, L, M en Z.

stieren	koeien	zoons	stieren met 1 zoon	stieren met 5 zoons
A-pos.	A-pos.	A-pos.	113	128
		A-neg.	38	50
	A-neg.	A-pos.	143	95
		A-neg.	89	117
A-neg.	A-pos.	A-pos.	152	231
		A-neg.	117	171
	A-neg.	A-neg.	390	538
L-pos.	L-pos.	L-pos.	184	232
		L-neg.	54	43
	L-neg.	L-pos.	145	179
		L-neg.	112	146
L-neg.	L-pos.	L-pos.	137	185
		L-neg.	100	138
	L-neg.	L-neg.	310	407
M-pos.	M-pos.	M-pos.	36	76
		M-neg.	12	19
	M-neg.	M-pos.	97	153
		M-neg.	99	127
M-neg.	M-pos.	M-pos.	95	120
		M-neg.	73	122
	M-neg.	M-neg.	630	713
Z-pos.	Z-pos.	Z-pos.	99	114
		Z-neg.	19	23
	Z-neg.	Z-pos.	119	120
		Z-neg.	111	128
Z-neg.	Z-pos.	Z-pos.	142	172
		Z-neg.	122	151
	Z-neg.	Z-neg.	430	622

Het aantal A-positieve zoons in dit materiaal is: 113 + 143 + 152 = 408; het aantal A-negatieve: 38 + 89 + 117 + 390 = 634. De frequentie van het allel A is dan.

$$p_A{}^A = 1 - \sqrt{\frac{634}{408 + 634}} = 0{,}220.$$

Op dezelfde manier worden de frequenties van de allelen L^L, M^M en Z^Z in dit materiaal berekend en ook de genen-frequenties in het materiaal: stieren met 5 zoons. In dit tweede materiaal moet alleen telkens het aantal stieren, zoals dat afgeleid wordt uit tabel 4.10., door 5 gedeeld worden omdat elke stier 5 keer geteld is.

De frequenties van de allelen A^A, L^L, M^M en Z^Z zijn verzameld in tabel 4.11.

TABEL 4.11. Frequenties van de genen voor de bloedgroepen A, L, M en Z bij stieren, koeien en zoons.

materiaal: stieren met 1 zoon			
gen	stieren	koeien	zoons
A^A	0,205 ± 0,009	0,227 ± 0,010	0,220 ± 0,010
L^L	0,275 ± 0,011	0,262 ± 0,010	0,256 ± 0,010
M^M	0,125 ± 0,008	0,109 ± 0,007	0,116 ± 0,007
Z^Z	0,184 ± 0,009	0,204 ± 0,009	0,191 ± 0,009

materiaal: stieren met 5 zoons			
gen	stieren	koeien	zoons
A^A	0,159 ± 0,017	0,249 ± 0,009	0,188 ± 0,008
L^L	0,259 ± 0,021	0,258 ± 0,009	0,257 ± 0,009
M^M	0,153 ± 0,016	0,136 ± 0,007	0,141 ± 0,007
Z^Z	0,157 ± 0,017	0,191 ± 0,008	0,166 ± 0,008

In het materiaal: stieren met 1 zoon is de frequentie van A^A bij de stieren significant lager dan bij de koeien; dit is ook het geval in het materiaal: stieren met 5 zoons. Ook de frequentie van A^A bij de stieren met 5 zoons is significant lager dan die bij de stieren met 1 zoon. De koeien in het materiaal stieren met 1 zoon hebben een significant lagere frequentie van het allel M^M dan de koeien in het materiaal met 5 zoons. Alle andere vergelijkingen geven geen significante verschillen tussen stieren en koeien binnen hetzelfde materiaal of tussen stieren uit beide delen van het materiaal of tussen de koeien.

De zoons van de stieren met 5 zoons hebben een significant lagere frequentie van het allel A^A dan de zoons van stieren met 1 zoon. Dit is te verklaren uit het verschil tussen de vaders. In het algemeen liggen de genen-frequenties van de zoons tussen die van de stieren en van de koeien.

4.4.2.2. Genetisch evenwicht

Van de stieren met 5 zoons met een bepaalde bloedgroep is bijna zonder uitzondering het genotype bekend uit het feit, dat zij nakomelingen zonder de bloedgroep hebben, wat dus bewijst dat zij heterozygoot zijn; of omdat zij een voldoend groot aantal nakomelingen hebben, die zonder uitzondering de bloedgroep wel hebben, waaruit met grote waarschijnlijkheid afgeleid wordt, dat zij

TABEL 4.12. Verwachte en gevonden aantallen homozygoot-dominante stieren met 5 zoons.

genotype	verwacht aantal $p^2 \times 266$	gevonden aantal	aantal waarvan genotype nog niet bekend
A^A/A^A	6,7	3	1
L^L/L^L	17,8	15	3
M^M/M^M	6,1	5	0
Z^Z/Z^Z	8,2	1	1

homozygoot zijn voor die bloedgroep. In tabel 4.12. zijn de aantallen homozygoot-dominante stieren vermeld voor de bloedgroep-systemen A, L. M en Z, en het aantal stieren, waarvan het genotype nog niet bekend is. Ter illustratie zijn daarnaast vermeld de aantallen homozygoot dominante stieren die verwacht worden op grond van de genen-frequenties. Een exacte toets voor significantie van de verschillen tussen de gevonden en de verwachte aantallen heeft weinig zin, omdat de aantallen homozygoot dominanten klein zijn en omdat er nog dieren zijn, waarvan het genotype niet bekend is. Bovendien zijn de frequenties van de genen berekend onder de veronderstelling, dat de populatie in genetisch evenwicht is. Deze tabel geeft evenwel geen aanleiding om te veronderstellen, dat er een belangrijke afwijking bestaat van het genetisch evenwicht in de stieren met 5 zoons.

Bij de stieren met 1 zoon en bij de koeien is een dergelijke vergelijking niet mogelijk omdat het aantal nakomelingen van die dieren te klein is om uitsluitsel te geven over hun genotype.

4.4.2.3. Toevalsparing van de ouderdieren

In tabel 4.13 is getoetst of de fenotypen-combinaties van de ouderdieren wel volgens het toeval verdeeld zijn. Uit tabel 4.10 is af te leiden, dat 113 + 38 = 151 keer een A-positieve stier in het materiaal: stieren met 1 zoon gepaard is met een A-positieve koe; 143 + 89 = 232 keer een A-positieve stier met een A-negatieve koe; 152 + 117 = 269 keer een A-negatieve stier met een A-positieve koe en 390 keer een A-negatieve stier met een A-negatieve koe. Op dezelfde manier zijn ook de aantallen voor de andere bloedgroep-systemen en in het materiaal: stieren met 5 zoons, zoals die zijn opgenomen in tabel 4.13., herleid uit tabel 4.10.

De uitkomsten van de toetsen wijzen uit, dat de combinatie van ouderparen onafhankelijk is van het fenotype op de loci A, L, M en Z; de waarden voor X^2 met 1 vrijheidsgraad zijn in alle gevallen kleiner dan 3,841, de grens van significantie. Dit is geen absoluut bewijs, dat de ouderdieren nu ook onafhankelijk van hun genotype combinaties vormen, dus volgens toeval paren. De mogelijkheid bestaat nog, dat binnen de groepen dieren met een bepaalde bloedgroep de homozygoten en de heterozygoten niet onafhankelijk van hun genotype onderling paren. Er kan een voorkeur bestaan voor de paring homozygoot × homozygoot en heterozygoot × heterozygoot of voor homozygoot × heterozygoot.

TABEL 4.13. Toetsen voor toevalsparing van de ouderdieren voor wat betreft de systemen A, L, M en Z.

		materiaal: stieren met 1 zoon			materiaal: stieren met 5 zoons		
	stieren	A-pos.	A-neg.		A-pos.	A-neg.	
koeien	A-pos.	151	269	420	178	402	580
	A-neg.	232	390	622	212	538	750
		390	659	1042	390	940	1330
			$X^2_1 = 0{,}196$			$X^2_1 = 0{,}927$	
	stieren	L-pos.	L-neg.		L-pos.	L-neg.	
koeien	L-pos.	238	237	475	275	323	598
	L-neg.	257	310	567	325	407	732
		495	547	1042	600	730	1330
			$X^2_1 = 2{,}367$			$X^2_1 = 0{,}335$	
	stieren	M-pos.	M-neg.		M-pos.	M-neg.	
koeien	M-pos.	48	168	216	95	242	337
	M-neg.	196	630	826	280	713	993
		244	798	1042	375	955	1330
			$X^2_1 = 0{,}217$			$X^2_1 = 0$	
	stieren	Z-pos.	Z-neg.		Z-pos.	Z-neg.	
koeien	Z-pos.	118	264	382	137	323	460
	Z-neg.	230	430	666	248	622	870
		348	694	1042	385	945	1330
			$X^2_1 = 1{,}704$			$X^2_1 = 0{,}239$	

4.4.2.4. Selectie

Tabel 4.14. geeft het resultaat van de berekeningen over de overdracht van de genen van ouders op nakomelingen. De gevonden aantallen zijn weer afgeleid uit tabel 4.10. In het materiaal: stieren met 1 zoon hebben de A-positieve stieren 113 + 143 = 256 A-positieve en 38 + 89 = 127 A-negatieve zoons. De A-negatieve stieren hebben 152 A-positieve zoons en 117 + 390 = 507 A-negatieve zoons. Geheel analoog zijn de gevonden aantallen in de andere systemen en in het materiaal: stieren met 5 zoons afgeleid.

Met behulp van de genen-frequenties uit tabel 4.11. zijn de verwachte aantallen berekend. In tabel 4.11. zijn alleen de frequenties van de allelen, die de aanwezigheid van de bloedgroepen bepalen, p_A enz., vermeld. De frequenties van de alternatieve allelen, q_A enz., zijn dan af te leiden uit de algemene formule

$$p + q = 1 \rightarrow q = 1 - p$$

In het materiaal: stieren met 1 zoon zijn de verwachte aantallen A-pos. en A-neg. zoons van A-pos. stieren berekend uit de verhouding:

$$\frac{\text{A-pos.}}{\text{A-neg.}} = \frac{1 + q_m p_m}{q_v q_m} \qquad \frac{1 + 0{,}795 \times 0{,}227}{0{,}795 \times 0{,}773} = \frac{1{,}180}{0{,}615}$$

Het verwachte aantal A-pos. zoons van A-pos. stieren is

$$\frac{1{,}180}{1{,}180 + 0{,}615} \times (256 + 127) = 251{,}777.$$

Het verwachte aantal A-neg. zoons van A-pos. stieren is

$$\frac{0{,}615}{1{,}180 + 0{,}615} \times (256 + 127) = 131{,}223.$$

De verwachte aantallen A-pos. en A-neg. zoons van A-neg. vaders worden berekend uit de verhouding:

$$\frac{\text{A-pos.}}{\text{A-neg.}} = \frac{p_m}{q_m} = \frac{0{,}227}{0{,}773}.$$

Het verwachte aantal A-pos. zoons van A-neg. vaders is

$$0{,}227 \times (152 + 507) = 149{,}593.$$

Het verwachte aantal A-neg. zoons van A-neg. ouders is

$$0{,}773 \times (152 + 507) = 509{,}407.$$

Geheel analoog zijn de verwachte aantallen zoons berekend in de andere delen van tabel 4.14.

TABEL 4.14. Gevonden en verwachte aantallen positieve en negatieve zoons van positieve en negatieve stieren in de systemen A, L, M en Z.

fenotype van		materiaal: stieren met 1 zoon		materiaal: stieren met 5 zoons	
stieren	zoons	gevonden	verwacht	gevonden	verwacht
A-pos.	A-pos.	256	251,777	223	256,116
	A-neg.	127	131,223	167	133,884 *
A-neg.	A-pos.	152	149,593	231	234,060
	A-neg.	507	509,407	709	705,940
L-pos.	L-pos.	329	341,478	411	410,454
	L-neg.	166	153,522	189	189,546
L-neg.	L-pos.	137	143,314	185	188,340
	L-neg.	410	403,686	545	541,660
M-pos.	M-pos.	133	142,496	229	226,381
	M-neg.	111	101,504	146	148,619
M-neg.	M-pos.	95	86,982	120	129,880
	M-neg.	703	711,018	835	825,120
Z-pos.	Z-pos.	218	223,441	234	242,531
	Z-neg.	130	124,559	151	142,469
Z-neg.	Z-pos.	142	141,576	172	180,495
	Z-neg.	552	552,424	773	764,505

* $X^2_1 = 12{,}473 \quad P < 0{,}001$

De verschillen tussen de gevonden en de verwachte aantallen zoons worden getoetst met de X^2-methode. Er is in één geval een significant verschil gevonden tussen de gevonden en de verwachte aantallen. In het materiaal: stieren met 5 zoons zijn er significant minder A-pos. en meer A-neg. zoons van A-positieve vaders gevonden dan verwacht werd.

4.5. Het B-systeem

4.5.1. *Methoden*

4.5.1.1. Berekening van genen-frequenties

De methode die hier gebruikt wordt om de frequenties van de allelen van de B-locus te berekenen, is eerder beschreven door Kraay en Bouw (1964). Deze methode is eenvoudiger dan de methodes beschreven door Neimann-Sørensen (1958) en Braend (1963), terwijl de uitkomsten volledig vergelijkbaar zijn met die van de andere methoden, wat is aangetoond door Bouquet (1966a).

De dieren worden ingedeeld in 2 groepen: 1. dieren met bekend genotype en 2. dieren, waarvan alleen het fenotype bekend is, dat wil zeggen: van deze dieren is 1 allel bekend en het tweede is daaraan gelijk of recessief ten opzichte ervan. De genen-frequenties worden in eerste instantie berekend alleen uit die dieren, waarvan het genotype bekend is, door de allelen te tellen. Van de dieren in de tweede groep moet het fenotype herleid worden tot genotype, door aan de hand van de genen-frequenties in de eerste groep een bewerking uit te voeren in dit deel van het materiaal. Voor elke fenotype wordt een lijstje gemaakt van de mogelijke genotypen, door na te gaan welke allelen recessief zijn ten opzichte van het ene bekende allel. Als aangenomen wordt dat deze recessieve allelen in deze groep met dezelfde frequentie voorkomen als in de groep met bekende genotypen, kunnen de aantallen van elk fenotype herleid worden tot aantallen genotypen. Een voorbeeld zal dit verduidelijken. Veronderstel dat er n dieren met het fenotype I_2 zijn. De mogelijke genotypen zijn B^{I_2}/B^{I_2} en B^{I_2}/B^{-}. Als de frequentie van B^{I_2} in de eerste groep berekend is als a, en die van B^{-} als b, dan zijn de n fenotypen I_2 te herleiden tot de genotypen

$$\frac{a}{a+b} \times n \; B^{I_2}/B^{I_2} \text{ en}$$

$$\frac{b}{a+b} \times n \; B^{I_2}/B^{-}.$$

Als alle fenotypen op deze manier herleid zijn tot genotypen, dan wordt de genen-frequentie in het hele materiaal definitief berekend door alle allelen te tellen.

4.5.1.2. Genetisch evenwicht

Uitgaande van de genen-frequenties kunnen de verwachte aantallen van elk genotype berekend worden. Deze berekeningen zijn alleen zinvol in de 2 groepen stieren, omdat daar bijna alle genotypen bekend zijn, zodat een vergelijking van de gevonden en de verwachte aantallen mogelijk is.

De verwachte aantallen homozygoten worden berekend uit

$$p^2 \times N$$

en de verwachte aantallen heterozygoten uit

$$2pq \times N,$$

waarin p en q de frequenties van de betreffende genen voorstellen en N het totaal aantal dieren is.

4.5.1.3. Selectie

Van de 2 allelen, die een ouderdier heeft, wordt er één overgedragen op de nakomeling en de andere niet. Als een bepaald allel geen selectief voordeel heeft boven andere allelen, dan heeft elk allel 50% kans om overgedragen te worden op de nakomeling. Wordt de overdracht van genen van een ouder-populatie op een nakomelingen-populatie onderzocht, dan mag verwacht worden, dat elk allel in de ouder-populatie evenveel malen wel als niet overgedragen wordt op de nakomelingen.

Van de stieren en koeien in het beschikbare materiaal zijn alle heterozygote dieren met een bekend genotype genomen en van deze groepen is nagegaan hoeveel malen een bepaald allel is overgedragen op de nakomelingen en hoeveel malen niet.

4.5.2. *Uitkomsten*

4.5.2.1. Genen-frequenties

Het uitgangsmateriaal, gerangschikt naar genotype of fenotype is verzameld in tabel 4.15. De meest frequente allelen zijn in dit materiaal opgenomen. De overige zijn samengenomen en beschouwd als 'rest'. Van de minder frequente allelen is het allel B^- wel in de berekeningen opgenomen, omdat het van belang is bij de herleiding van de fenotypen tot genotypen. Het allel B^- is recessief ten opzichte van alle allelen.

TABEL 4.15. Aantallen stieren, koeien en zoons, gerangschikt naar de genotypen en fenotypen op de B-locus.(Van de stieren zijn naast de gevonden aantallen ook de aantallen vermeld, die verwacht worden als verondersteld is, dat de populatie in genetisch evenwicht verkeert).

	stieren met 1 zoon				stieren met 5 zoons			
	stieren		koeien	zoons	stieren		koeien	zoons
	gev.	verw.			gev.	verw.		
$I_2/BGKO_xY_2A'O'H_4$	69	65,89	33	48	17	16,64	40	78
$/I'H_4$	54	54,05	34	43	18	15,65	44	65
$/GY_2E'_1$	56	48,90	58	56	8	13,53	67	61
$/E'_3$	61	56,62	51	53	12	17,20	60	78
$/H_4$	38	37,06	23	32	18	10,86	30	30
$/BO_1Y_1A'E'_3G'H_4$	25	31,40	31	36	8	5,78	36	39
$/BO_1Y_2D'H_4$	5	6,69	5	8	1	0,85	22	22
$/BO_1A'E'_3I'H_4$	15	12,35	17	13	8	3,38	27	20
/–	10	13,38	10	24	1	1,55	11	9
/rest	66	58,68	112	80	12	17,48	128	114

Vervolg tabel 4.15.

	stieren met 1 zoon				stieren met 5 zoons			
	stieren		koeien	zoons	stieren		koeien	zoons
	gev.	verw.			gev.	verw.		
$BGKO_xY_2A'O'H_4/I'H_4$	29	28,01	11	32	7	6,97	12	19
$/GY_2E'_1$	24	25,34	13	16	7	6,03	11	32
$/E'_3$	21	29,34	16	11	7	7,66	16	18
$/H_4$	17	19,21	1	10	6	4,83	1	10
$/BO_1Y_1A'E'_3G'H_4$	26	16,27	16	12	2	2,57	10	10
$/BO_1Y_2D'H_4$	2	3,47	2	4	1	0,38	6	5
$/BO_1A'E'_3I'H_4$	11	6,40	1	8	1	1,51	13	6
/–	5	6,94	4	5	1	0,69		1
/rest	26	30,41	27	28	12	7,78	32	35
$I'H_4/GY_2E'_1$	20	20,79	17	20	5	5,67	23	22
$/E'_3$	21	24,07	14	20	8	7,20	17	28
$/H_4$	9	15,76	1	4	5	4,55		5
$/BO_1Y_1A'E'_3G'H_4$	17	13,35	8	9	2	2,42	22	18
$/BO_1Y_2D'H_4$	4	2,85	3			0,35	6	2
$/BO_1A'E'_3I'H_4$	7	5,25	3	3	1	1,42	2	7
/–	7	5,69	3	4	1	0,65	3	4
/rest	20	24,95	22	28	6	7,32	23	36
$GY_2E'_1/E'_3$	19	21,78	4	11	9	6,23	14	26
$/H_4$	21	14,26	6	12	1	3,93	6	15
$/BO_1Y_1A'E'_3G'H_4$	9	12,08	8	18	2	2,09	25	11
$/BO_1Y_2D'H_4$	6	2,57	11	7		0,31	3	5
$/BO_1A'E'_3I'H_4$	4	4,75	6	11		1,23	13	3
/–	3	5,15	4	3		0,56	2	2
/rest	24	22,57	31	27	13	6,33	48	32
E'_3/H_4	14	16,51	10	11	1	5,00	12	24
$/BO_1Y_1A'E'_3G'H_4$	9	13,89	5	5	4	2,66	9	7
$/BO_1Y_2D'H_4$	3	2,98	6	2		0,39	9	3
$/BO_1A'E'_3I'H_4$	3	5,50		3	2	1,56	2	5
/–	7	5,96	5	12	2	0,71	2	9
/rest	27	26,13	33	33	11	8,05	44	58
$H_4/BO_1Y_1A'E'_3G'H_4$	5	9,15	2	6	2	1,68		8
$/BO_1Y_2D'H_4$	2	1.95	1		1	0,25	3	3
$/BO_1A'E'_3I'H_4$	1	3,60		3		0,98		2
/–	3	3,90		2		0,45	1	1
/rest	13	17,11	4	16	3	5,08	11	25
$BO_1Y_1A'E'_3G'H_4/BO_1Y_2D'H_4$	1	1,65		1		0,13	3	1
$/BO_1A'E'_3I'H_4$	3	3,05	3	2		0,52	6	3
/–	1	3,31		4		0,24		2
/rest	17	14,49	21	22	2	2,70	31	18

Vervolg tabel 4.15.

	stieren met 1 zoon				stieren met 5 zoons			
	stieren		koeien	zoons	stieren		koeien	zoons
	gev.	verw.			gev.	verw.		
$BO_1Y_2D'H_4/BO_1A'E'_3I'H_4$	1	0,65	1			0,08	1	
/–		0,70	4	2		0,04	1	1
/rest	2	3,09	13	8		0,40	23	7
$BO_1A'E'_3I'H_4$/–		1,28	1	1		0,14		2
/rest	3	5,60	7	7	1	1,58	9	11
–/rest	11	6,18	8	7	1	0,73	5	5
som	877		730	843	230		945	1063
I_2/I_2	42	63,57	1	42	19	18,68		55
$BGKO_xY_2A'O'H_4/BGKO_xY_2A'O'H_4$	9	17,07	1	6	1	3,70		6
$I'H_4/I'H_4$	7	11,49		4	3	3,28		12
$GY_2E'_1/GY_2E'_1$	2	9,40		2	3	2,45		10
E'_3/E'_3	7	12,61		6	4	3,96		11
H_4/H_4	6	5,40		2	2	1,58		2
$BO_1Y_1A'E'_3G'H_4/BO_1Y_1A'E'_3G'H_4$	3	3,88		1		0,45		4
$BO_1Y_2D'H_4/BO_1Y_2D'H_4$		0,18				0,01		1
$BO_1A'E'_3I'H_4/BO_1A'E'_3I'H_4$		0,60		1		0,15		2
–/–		0,70	1			0,03	5	
rest/rest	12	13,54	36	23	2	4,09	48	40
som	88		39	87	34		53	143
I_2/onbekend	17		75	27			92	25
$BGKO_xY_2A'O'H_4$/onbekend	12		18	10			19	7
$I'H_4$/onbekend	10		13	6			16	12
$GY_2E'_1$/onbekend	6		36	16			38	18
E'_3/onbekend	13		17	7	1		34	15
H_4/onbekend	2		3	1			6	6
$BO_1Y_1A'E'_3G'H_4$/onbekend	7		34	12			31	7
$BO_1Y_2D'H_4$/onbekend	2		3	2			10	
$BO_1A'E'_3I'H_4$/onbekend	3		20	8			15	12
rest/onbekend	5		54	23	1		71	22
som	77		273	112	2		332	124
som totaal	1042		1042	1042	266		1330	1330

De frequenties van de belangrijkste B-allelen in stieren, koeien en zoons zijn verzameld in tabel 4.16. Opvallend is de grote mate van overeenkomst van de frequenties tussen de stieren met 1 zoon en de stieren met 5 zoons. Ook tussen de beide groepen koeien is een sterke overeenkomst in genen-frequenties.

TABEL 4.16. Frequenties van een aantal B-allelen bij stieren, koeien en zoons.

allel	stieren met 1 zoon			stieren met 5 zoons		
	stieren	koeien	zoons	stieren	koeien	zoons
I_2	0,247	0,250	0,253	0,265	0,242	0,254
$BGKO_xY_2A'O'H_4$	0,128	0,074	0,096	0,118	0,064	0,089
$I'H_4$	0,105	0,069	0,087	0,111	0,068	0,095
$GY_2E'_1$	0,095	0,102	0,100	0,096	0,101	0.096
E'_3	0,110	0,101	0,095	0,122	0,107	0,121
H_4	0,072	0,032	0,054	0,077	0,035	0,056
$BO_1Y_1A'E'_3G'H_4$	0,061	0,067	0,063	0,041	0,069	0,050
$BO_1Y_2D'H_4$	0,013	0,024	0,016	0,006	0,035	0,019
$BO_1A'E'_3I'H_4$	0,024	0,030	0,030	0,024	0,034	0,029
–	0,026	0,032	0,037	0,011	0,022	0,017
rest	0,114	0,194	0,156	0,124	0,196	0,167
'onbekend'	0,002	0,026	0,011	0,004	0,027	0,008

Tussen stieren en koeien bestaan enkele verschillen in de frequenties van de B-allelen. De allelen $B^{BGKO_xY_2A'O'H_4}$, $B^{I'H_4}$ en B^{H_4} komen meer frequent voor bij de stieren dan bij de koeien. Daarentegen is bij de koeien het allel $B^{BO_1Y_2D'H_4}$ meer frequent dan bij de stieren. De weinig voorkomende allelen, samen genomen in de groep 'rest', vormen bij de koeien een groter gedeelte van het totaal dan bij de stieren.

Het aantal 'onbekende' allelen, dus de allelen die door hun alternatieve allelen overheerst worden, is bij de koeien groter dan bij de stieren. Van de stieren is namelijk veel vaker het genotype bekend, omdat van de stieren meer nakomelingen onderzocht zijn dan van de koeien. Bovendien zijn van veel stieren de vader en moeder of alleen de vader onderzocht, waardoor de genetische informatie over deze stieren ook groter wordt.

4.5.2.2. Genetisch evenwicht

In tabel 4.15 zijn ook de verwachte aantallen stieren met de verschillende genotypen vermeld. De gevonden en verwachte aantallen van elk heterozygoot genotype in deze tabel stemmen goed overeen. De gevonden en verwachte aantallen homozygoten in de stieren met 1 zoon stemmen minder goed overeen. Dit komt door het betrekkelijk grote aantal dieren, waarvan het genotype niet bekend is. Voor een deel zijn dit homozygoten en verder komen daaronder nog diverse heterozygote typen voor. In de stieren met 5 zoons is de overeenstemming in de homozygoten veel beter. In deze groep zijn ook maar 2 stieren waarvan het genotype niet bekend is.

4.5.2.3. Selectie

In tabel 4.17 is aangegeven hoe vaak een bepaald allel in de groepen stieren en koeien is overgedragen op de zoons. Voor dit onderzoek zijn alleen de heterozygote stieren en koeien, waarvan beide allelen bekend zijn, gebruikt. De totaal aantallen kloppen niet helemaal met de aantallen heterozygoten met 2 bekende

allelen uit het bovenste deel van tabel 4.15; zij zijn iets kleiner. Dit wordt veroorzaakt door het feit, dat niet in alle gevallen bekend is, welk allel van de ene ouder op de nakomeling is overgedragen. Dit komt voor, als de vader en de moeder dezelfde allelen bezitten, of als beide allelen van de ene ouder recessief zijn ten opzichte van het allel, dat de zoon van de andere ouder gekregen heeft.

TABEL 4.17. Aantal malen, dat een bepaald allel door de ouders is overgedragen op de zoons en aantal malen, dat dit niet gebeurd is.

	stieren met 1 zoon				stieren met 5 zoons			
	van stieren		van koeien		van stieren		van koeien	
	naar de zoon	niet naar de zoon	naar de zoon	niet naar de zoon	naar de zoon	niet naar de zoon	naar de zoon	niet naar de zoon
I_2	208	183	180	186	262	239	214	238
$BGKO_xY_2A'O'H_4$	103	125	57	65	149	155	66	74
$I'H_4$	92	92	55	57	135	121	74	74
$GY_2E'_1$	89	91	75	81	101	119	101	109
E'_3	75	98	77	63	137	119	101[2]	72
H_4	64	55	29	18	88	89	33	29
$BO_1Y_1A'E'_3G'H_4$	55	57	41	52	44[1]	65	66	76
$BO_1Y_2D'H_4$	12	14	19	27	6	9	37	40
$BO_1A'E'_3I'H_4$	24	22	20	19	31	32	32	41
–	29[3]	13	38[3]	1	10	11	24[3]	1
rest	104	105	128	150	150	154	180	174

[1] $X^2_1 = 4{,}05 \quad 0{,}05 > P > 0{,}02$
[2] $X^2_1 = 4{,}86 \quad 0{,}05 > P > 0{,}02$
[3] zie tekst.

Uit tabel 4.17 blijkt, dat in de meeste gevallen de gevonden aantallen goed overeenstemmen met de verwachting, dat de allelen een even grote kans hebben om wel als om niet aan de nakomeling overgedragen te worden. Er zijn enkele uitzonderingen. In het materiaal: stieren met 5 zoons is het allel $B^{BOY_1A'E'_3G'H_4}$ significant vaker niet dan wel overgedragen op de zoons. Zo is ook door de koeien in dit materiaal het allel $B^{E'_3}$ meer wel dan niet overgedragen op de zoons. Hiervoor is geen verklaring te vinden. Er moet echter bedacht worden, dat 1 op de 20 toetsen een significant resultaat kan geven door toeval alleen.

Wel is te verklaren, dat het allel B^- schijnbaar meer overgedragen wordt aan de nakomelingen, dan de alternatieve allelen in dit materiaal. Het allel B^- is recessief ten opzichte van alle andere B-allelen. Van een dier dat dit allel bezit, wordt op grond van de test-resultaten alleen het fenotype bekend; het genotype kan bekend worden als er voldoende informatie is over de ouders en/of de nakomelingen van dat dier. Draagt dit dier het dominante allel over op de nakomeling, dan geeft dit geen uitsluitsel over het genotype.

In het algemeen geldt, dat wanneer een recessief allel overgedragen wordt op een nakomeling, het genotype van de ouder bekend zal worden, als dit recessieve

allel niet recessief is ten opzichte van het allel dat de nakomeling van de andere ouder heeft gekregen. In die gevallen, waar het dominante allel van de ene ouder en het allel dat de nakomeling van de andere ouder krijgt zo verschillend zijn, dat er geen andere allelen dan B^- te vinden zijn, die recessief zijn ten opzichte van beide, kan besloten worden, dat het recessieve allel, dat de ene ouder overgedragen heeft het allel B^- is.

In het hier bewerkte materiaal zijn die ouderdieren met het allel B^-, waarvan het genotype niet bekend is geworden, niet opgenomen in de studie over de overdracht van de genen van ouders op nakomelingen. Alleen als het genotype bekend werd, omdat het allel B^- overgedragen is, zijn de dieren opgenomen in de berekening. Dit verklaart waarom ogenschijnlijk het allel B^- vaker wel is overgedragen dan niet.

Dit verschijnsel doet zich niet voor bij de stieren met 5 zoons. Omdat van deze stieren veel nakomelingen bekend zijn, is hun genotype veel beter bekend.

4.6. Conclusies

1. In het algemeen zijn er geen verschillen tussen stieren en koeien in frequenties van de genen, die de bloedgroepen bepalen.

   Uitzonderingen zijn gevonden in de volgende systemen:

   In het A-systeem is de frequentie van het gen A^A bij de stieren lager dan bij de koeien. De frequentie van het gen A^A is bij de stieren met 5 zoons lager dan bij de stieren met 1 zoon.

   In het B-systeem is gevonden, dat de frequenties van de allelen $B^{BGKO_xY_2A'O'H_4}$, $B^{I'H_4}$ en B^{H_4} bij de stieren hoger zijn dan bij de koeien. De frequentie van het allel $B^{BO_1Y_3D'H_4}$ is bij de koeien hoger dan bij de stieren.

   In het F-V-systeem hebben de stieren een hoger frequentie van het allel F^F dan de koeien.

   In het materiaal: stieren met 1 zoon is de frequentie van M^M bij de koeien lager dan die bij de koeien uit het materiaal: stieren met 5 zoons.
2. Voor zover het mogelijk was een toets uit te voeren voor genetisch evenwicht in de stieren en in de koeien, leverde deze toets geen significante resultaten. Alleen in de zoons van stieren met 5 zoons is een significante afwijking van het genetisch evenwicht geconstateerd in het F-V-systeem.
3. In het algemeen kan gesteld worden, dat de stieren en de koeien met betrekking tot de bloedgroep-systemen A, F-V, L, M en Z volgens toeval gepaard worden. Een afwijking is gevonden in het F-V-systeem bij de stieren met 5 zoons en de daarbij behorende koeien. Een verklaring daarvoor ligt mogelijk in het feit, dat de populatie niet homogeen is voor het F-V-systeem, maar bestaat uit subpopulaties met verschillende genen-frequenties.
4. In de meeste onderzochte gevallen kon niet geconstateerd worden, dat een bepaald gen een selectief voordeel heeft bij overdracht van ouders op nakomelingen.

   In het A-systeem is echter gevonden, dat de A-positieve stieren met 5 zoons meer A-negatieve en minder A-positieve zoons hebben dan verwacht wordt.

5. NADER ONDERZOEK NAAR ENIGE FACTOREN, DIE DE GENEN-FREQUENTIES BEINVLOEDEN

5.1. Inleiding

In het voorgaande hoofdstuk is een onderzoek beschreven naar onder andere de frequenties van de genen, die de aanwezigheid van de bloedgroepen bepalen. Daarbij is aan de hand van methoden, ontleend aan de populatie-genetica, nagegaan of de rundvee-populatie in genetisch evenwicht verkeert. Is een populatie in genetisch evenwicht, dan blijven de genen-frequenties en de genotypen-frequenties constant van generatie op generatie (zie Falconer, 1961). Behoudens een enkele uitzondering, waarvoor ook een verklaring gegeven kon worden, is geen afwijking van het genetisch evenwicht geconstateerd op de beschouwde loci in de onderzochte populatie.

Dat er in de rundvee-populatie toch krachten een rol spelen, die mede de genen-frequenties beïnvloeden, blijkt uit de resultaten van het onderzoek in het bloedgroep-systeem A. De frequentie van deze bloedgroep is bij de stieren lager dan bij de koeien en bij de stieren met 5 of meer zoons weer lager dan bij de stieren met minder dan 5 onderzochte zoons. Een nader onderzoek naar de aard en het gevolg van deze factoren zal in dit hoofdstuk beschreven worden. Daarbij zal eerst worden nagegaan of dergelijke verschillen ook aantoonbaar zijn in materiaal bestaande uit stieren met dochters.

De verschillen in genen-frequenties kunnen een gevolg zijn van de gevolgde methoden in de veefokkerij of van natuurlijke en kunstmatige selectie. Door middel van kunstmatige inseminatie kunnen stieren uit bepaalde bloedlijnen of fokstallen een grotere invloed uitoefenen op de genetische samenstelling van de rundveepopulatie dan andere. Er zal in dit hoofdstuk een onderzoek beschreven worden naar de invloed van dergelijke stieren op de genen-frequenties.

5.2. Onderzoek naar de frequentie en de overdracht van ouders op nakomelingen van het gen voor de bloedgroep A bij stieren met dochters

5.2.1. *Inleiding*

In hoofdstuk 4 is een onderzoek beschreven naar de frequentie van de bloedgroep A bij stieren, koeien en hun zoons. Tevens is nagegaan of het gen voor de bloedgroep A evenveel kans heeft als het alternatieve allel om overgedragen te worden van de ouders op nakomelingen. Daarbij is gevonden, dat er een verschil bestaat in genen-frequenties tussen stieren en koeien en dat in een gedeelte van het materiaal er een teveel is aan zoons zonder de bloedgroep A.

In dit deel zal nu nagegaan worden of deze verschijnselen zich ook voordoen bij stieren, koeien en hun vrouwelijke nakomelingen.

5.2.2. *Materiaal*

Het materiaal dat voor dit onderzoek gebruikt is, bestaat uit vrouwelijke kalveren, geboren in de jaren 1960 tot en met 1963. Voor al deze dieren is bloed-

groepen-onderzoek aangevraagd, omdat niet met zekerheid te zeggen was, wie de vader van deze kalveren was. In de meeste gevallen waren 2 stieren aan te wijzen als de mogelijke vader; soms meer dan 2. Alleen die gevallen zijn in dit materiaal opgenomen, waarvan met zekerheid alle voor het vaderschap in aanmerking komende stieren op 1 na konden worden uitgesloten met behulp van het bloedgroepen-onderzoek.

Het totaal aantal vader-moeder-dochter-combinaties bedraagt 1632. Een groot deel van de stieren heeft 2 of meer dochters in dit materiaal. In het materiaal stieren met zoons kon een onderscheid gemaakt worden tussen stieren met weinig zoons, waarvan er 1 opgenomen was, en stieren met veel zoons, waarvan er per stier 5 opgenomen waren. Een dergelijke onderscheid zou in dit materiaal van stieren met dochters het aantal koeien en dochters te zeer beperken. De samenstelling van dit materiaal is gegeven in tabel 5.1.

TABEL 5.1. Aantallen A-pos. en A-neg. stieren met hun dochters.

aantal dochters per stier	aantal A-pos. stieren	aantal dochters	aantal A-neg. stieren	aantal dochters
1	163	163	318	318
2	54	108	88	176
3	20	60	55	165
4	12	48	17	68
5	6	30	8	40
6	3	18	13	78
7	5	35	7	49
8	2	16	6	48
9			6	54
10	3	30	3	30
11	1	11	1	11
12	1	12		
13			1	13
14			1	14
15			1	15
22			1	22
	270	531	526	1101

5.2.3. *Methoden*

Voor de berekening van de genen-frequenties, de toets voor toevalsparing van stieren en koeien en selectie in de nakomelingen zijn dezelfde methoden gebruikt als in het materiaal: stieren met zoons. Deze methoden zijn beschreven in 4.4.1.

5.2.4. *Uitkomsten*

Het materiaal is in 2 delen gesplitst, stieren met 1 of 2 dochters en stieren met 3 of meer dochters. In tabel 5.2. is dit materiaal ingedeeld naar de fenotypen van stieren, koeien en dochters.

TABEL 5.2. Gevonden aantallen dochters uit de fenotypen-combinaties van ouders met betrekking tot het systeem A.

stieren	koeien	dochters	stieren met 1 of 2 dochters	stieren met 3 of meer dochters
A-pos.	A-pos.	A-pos.	103	101
		A-neg.	15	18
	A-neg.	A-pos.	81	78
		A-neg.	72	63
A-neg.	A-pos.	A-pos.	108	144
		A-neg.	77	105
	A-neg.	A-neg.	309	358
			765	867

5.2.4.1. Genen-frequenties

In tabel 5.3. zijn de genen-frequenties van stieren, koeien en dochters vermeld.

TABEL 5.3. Frequentie van het gen voor de bloedgroep A bij stieren, koeien en dochters.

materiaal	stieren	koeien	dochters
stieren met 1 of 2 dochters	0,193 ± 0,012	0,232 ± 0,011	0,214 ± 0,011
stieren met 3 of meer dochters	0,167 ± 0,021	0,241 ± 0,011	0,208 ± 0,010

De frequentie van het gen voor de bloedgroep A bij de stieren is berekend uit het werkelijke aantal stieren, zoals dat is gegeven in tabel 5.1. De aantallen stieren, zoals die af te leiden zijn uit tabel 5.2. zijn de aantallen stieren, gewogen naar hun aantallen dochters. Als er een verschil bestaat in het gemiddeld aantal dochters per stier tussen de A-pos. en de A-neg. stieren, dan zouden de genen-frequenties berekend uit de aantallen in tabel 5.2., niet de werkelijke waarden voor de groepen stieren aangeven.

Uit tabel 5.1. zijn de gemiddelde aantallen dochters per A-pos. en A-neg. stier te berekenen, zoals is aangegeven in tabel 5.4. Uit deze tabel volgt, dat er

TABEL 5.4. Gemiddeld aantal dochters per A-pos. en A-neg. stier.

materiaal	fenotype	aantal stieren	aantal dochters	gemiddeld aantal dochters per stier
stieren met 1 of 2 dochters	A-pos.	217	271	1,25
	A-neg.	406	494	1,22
stieren met 3 of meer dochters	A-pos.	53	260	4.91
	A-neg.	120	607	5,06

tussen de A-neg. en A-pos. stieren met 1 of 2 dochters geen verschil is in het gemiddeld aantal dochters per stier. Ook bij de stieren met 3 of meer dochters is een dergelijk verschil niet aanwezig in dit materiaal.

Uit het voorgaande moet nu volgen, dat er geen wezenlijk verschil bestaat tussen de frequenties van het gen A^A, berekend uit de actuele aantallen stieren of uit de gewogen aantallen stieren. In het materiaal: stieren met 1 of 2 dochters is de frequentie uit de gewogen aantallen stieren uit tabel 5.2. 0,196 tegenover 0,193 berekend uit de actuele aantallen. In het materiaal stieren met 3 of meer dochters is de gewogen frequentie van het gen A^A 0,164 tegenover de actuele frequentie van 0,167.

Hieruit volgt, dat de frequentie van het gen A^A bij de stieren met 3 of meer dochters lager is dan bij de stieren met 1 of 2 dochters; dit verschil is niet sigfinicant. De A-positieve stieren hebben gemiddeld evenveel dochters als de A-negatieve stieren.

De frequentie van het gen A^A is bij de stieren lager dan bij de koeien. Dit verschil is significant in het materiaal stieren met 3 of meer dochters.

5.2.4.2. Toevalsparing

Uit tabel 5.5. volgt, dat de combinaties van stieren en koeien onafhankelijk zijn van het fenotype.

TABEL 5.5. Toets voor toevalsparing van de ouderdieren.

stieren met 1 of 2 dochters					stieren met 3 of meer dochters				
	stieren	A-pos.	A-neg.			stieren	A-pos.	A-neg.	
koeien	A-pos.	118	185	303	koeien	A-pos.	119	249	368
	A-neg.	153	309	462		A-neg.	141	358	499
		271	494	765			260	607	867
		$X^2_1 = 2{,}716$					$X^2_1 = 1{,}680$		

5.2.4.3. Selectie

In tabel 5.6. zijn de gevonden aantallen A-positieve en A-negatieve dochters van A-positieve en A-negatieve stieren vergeleken met de verwachte aantallen. De verschillen zijn niet significant.

TABEL 5.6. Gevonden en verwachte aantallen A-pos. en A-neg. dochters van A-pos. en A-neg. stieren.

fenotype van		stieren met 1 of 2 dochters		stieren met 3 of meer dochters	
stieren	dochters	gevonden	verwacht	gevonden	verwacht
A-pos.	A-pos.	184	177,111	179	170,076
	A-neg.	87	93,889	81	89,924
A-neg.	A-pos.	108	110,162	144	146,287
	A-neg.	386	383,838	463	460,713

De verwachte aantallen zijn berekend, uitgaande van 3 premissen: a. de ouder-populaties zijn in genetisch evenwicht; b. de stieren en koeien zijn ge-

paard volgens toeval; c. er is geen selectie op het gen A^A. De hier vermelde resultaten maken aannemelijk, dat aan deze 3 voorwaarden voldaan is. Er bestaat alleen de mogelijkheid dat aan 2 of 3 van de voorwaarden tegelijk niet voldaan is, maar dat de afwijkingen elkaar opheffen.

5.2.5. *Conclusies*

1. De frequentie van het gen A^A is bij de stieren lager dan bij de koeien, waarschijnlijk door selectie na het tijdstip van bloedgroepen-onderzoek (zie 6.4.).
De stieren met 3 of meer dochters in dit materiaal hebben een lagere frequentie tie van A^A dan de stieren met 1 of 2 dochters; dit verschil is niet significant.
2. Er is geen directe aanwijzing, dat de populaties van stieren en koeien niet in genetisch evenwicht zijn.
3. Er is geen aanwijzing te vinden in dit materiaal, dat de stieren en de koeien niet onafhankelijk van de aanwezigheid of afwezigheid van de bloedgroep A gepaard zijn.
4. Er is in dit materiaal geen aanleiding te vinden om te veronderstellen, dat in de nakomelingen selectie wordt uitgeoefend op het gen A^A vóór het tijdstip van het bloedgroepen-onderzoek.
5. Uit vergelijking van de tabellen 4.11 en 5.3. volgt, dat in de nakomelingen geen grote verschillen bestaan tussen stierkalveren en koekalveren in de frequentie van het gen A^A.

5.3. Het verband tussen bloedgroepen en vruchtbaarheid van stieren

5.3.1. *Inleiding*

Een van de voorwaarden voor genetisch evenwicht is, dat alle individuen gemiddeld evenveel nakomelingen hebben. Verschillen tussen individuen in aantallen nakomelingen kunnen worden veroorzaakt door verschillen in fertiliteit, door selectie en toeval. In een grote populatie zullen toevallige verschillen vrijwel geen invloed hebben op de genetische samenstelling van de populatie.

Fertiliteit en selectie kunnen wel de genetische samenstelling van een populatie veranderen. Dit is het geval als individuen met een bepaald genotype of met een bepaald allel meer of minder vruchtbaar zijn dan andere of als in de nakomelingen van deze individuen meer of minder scherp geselecteerd wordt dan in die van andere. De selectie kan zowel natuurlijk als kunstmatig zijn.

In dit deel zal nu worden nagegaan of dieren met een bepaalde bloedgroep meer of minder vruchtbaar zijn dan andere dieren. Het onderzoek zal zich bepalen tot stieren, die gebruikt worden voor kunstmatige inseminatie, omdat van deze stieren betrouwbare gegevens over de vruchtbaarheid bestaan.

5.3.2. *Materiaal*

Van alle K.I.-stieren in Nederland wordt bijgehouden hoeveel inseminaties met sperma van deze stieren worden verricht. Tevens wordt nagegaan hoeveel van de geïnsemineerde koeien drachtig zijn geworden. De vruchtbaarheid van

een stier wordt dan uitgedrukt in de verhouding van het totaal aantal inseminaties met sperma van deze stier tot het aantal koeien, dat drachtig is geworden. Deze verhouding is het efficiëntie-getal.

De gegevens van de stieren worden centraal bijeengebracht op het bureau van de Rijksveeteeltconsulent voor de Kunstmatige Inseminatie. Voor dit onderzoek mocht vrij van deze gegevens gebruik gemaakt worden.

Uit het beschikbare materiaal is een selectie gemaakt. Alleen de gegevens van zwartbonte stieren zijn verzameld per K.I.-vereniging, en wel die gegevens, die betrekking hebben op de eigen vereniging. In geringe mate wordt wel eens in een K.I.-vereniging gebruik gemaakt van sperma van stieren van andere verenigingen. Deze gegevens zijn niet in de beschouwing opgenomen, evenmin als de inseminaties met diepvries-sperma en die met sperma van stieren, waarvan minder dan 100 inseminaties per jaar uitgevoerd zijn. In de praktijk blijkt dikwijls, dat in deze gevallen het efficiëntie-getal vrij sterk afwijkt van de normale waarde.

De gegevens over het boekjaar 1961 zijn in de berekeningen opgenomen.

5.3.3. *Methoden*

De stieren zijn ingedeeld in groepen en per groep is uit het totaal aantal inseminaties en het totaal aantal drachtige koeien het gemiddelde efficiëntie-getal berekend.

De stieren zijn ingedeeld in groepen naar het bloedgroep-systeem. Voor het A-systeem zijn de stieren ingedeeld in 2 groepen: A-positieve en A-negatieve stieren en analoog voor de systemen L, M en Z. Het gemiddeld efficiëntie-getal van de A-positieve en van de A-negatieve stieren is berekend en analoog is gehandeld in de andere systemen.

Voor het F-V-systeem zijn de stieren ingedeeld in 3 groepen: stieren met de genotypen F/F, F/V en V/V.

In het B-systeem zijn de stieren ingedeeld naar het bezit van een bepaalde B-groep. Alle stieren met de groep I_2 zijn samengenomen, evenals die met de groep $BGKO_xY_2A'O'H_4$, E'_3, $GY_2E'_1$, $I'H_4$ of H_4, ongeacht de andere B-groep, die zij bezitten. Een stier met het genotype $B^{I_2}/B^{E'_3}{}_1$ bijvoorbeeld is tweemaal opgenomen, eenmaal onder I_2 en eenmaal onder E'_3.

5.3.4. *Uitkomsten*

De uitkomsten van dit onderzoek zijn verzameld in tabel 5.7.

Het gemiddelde efficiëntie-getal van alle stieren is 1,681. De gemiddelden van de verschillende groepen wijken heel weinig daarvan af. De grootste afwijking is te vinden bij de stieren met het genotype F^V/F^V. Het aantal stieren in deze groep is echter klein.

Deze uitkomsten geven aan, dat er bij de stieren geen grote effecten van de bloedgroepen op de vruchtbaarheid bestaan.

Met de gevolgde methode kunnen alleen effecten van de bloedgroep zelf of van het gen, dat de bloedgroep bepaalt, de zogenaamde pleiotrope effecten, op de vruchtbaarheid worden aangetoond. De andere mogelijkheid van een ver-

TABEL 5.7. Totaal aantal inseminaties, totaal aantal drachtige koeien, gemiddelde efficientiegetallen en aantallen drachtige koeien per stier van groepen K.I.-stieren, ingedeeld naar hun bloedgroepen.

	aantal stieren	totaal aantal inseminaties	totaal aantal drachtige koeien	gemiddeld efficientie-getal	gemiddeld aantal drachtige koeien
Totaal	732	1200482	714233	$1,68^{1}$	976
A-pos.	278	453901	268937	$1,68^{2}$	967
A-neg.	454	746581	445296	$1,67^{7}$	981
F/F	552	914562	542602	$1,68^{6}$	983
F/V	166	269037	161801	$1,66^{3}$	975
V/V	14	16883	9830	$1,71^{7}$	702
L-pos.	329	520760	314311	$1,65^{7}$	955
L-neg.	403	679722	399922	$1,70^{0}$	992
M-pos.	196	343171	202825	$1,69^{2}$	1035
M-neg.	536	857311	511408	$1,67^{6}$	954
Z-pos.	248	393158	234682	$1,67^{5}$	946
Z-neg.	484	807324	479551	$1,68^{3}$	991
I_2	265	487295	288269	$1,69^{0}$	1088
$BGKO_xY_2A'O'H_4$	132	266855	160066	$1,66^{7}$	1213
E'_3	133	234639	139683	$1,68^{0}$	1050
$GY_2E'_1$	106	197473	116087	$1,70^{1}$	1095
$I'H_4$	98	190482	112801	$1,68^{9}$	1151
H_4	71	129177	77467	$1,66^{8}$	1091

band tussen bloedgroepen en vruchtbaarheid, koppeling tussen de bloedgroep locus en één van de loci, die de vruchtbaarheid van stieren bepalen, kan met deze methode niet ontdekt worden. Als er evenwel een dergelijke koppeling zou bestaan, dan wijzen deze uitkomsten uit, dat de populatie in koppelingsevenwicht verkeert.

5.3.5. *Conclusie*

De uitkomsten van het onderzoek wijzen uit, dat er geen invloed van de bloedgroepen op de vruchtbaarheid aantoonbaar is bij de K.I.-stieren. Er mag dan ook worden verwacht, dat verschillen in vruchtbaarheid tussen stieren geen belangrijke verschuivingen in de frequenties van de bloedgroepen zullen veroorzaken.

5.4. ONDERZOEK NAAR HET VERLOOP VAN DE GENENFREQUENTIES OVER EEN AANTAL JAREN

5.4.1. *Inleiding*

In de paragrafen 4.4. en 5.2. is vastgesteld, dat ook bij de Nederlandse zwartbonte runderen de frequentie van de bloedgroep A bij de stieren lager is dan bij de koeien. Dit is al eerder vastgesteld in Denemarken door NEIMANN-SØRENSEN (1958) en in België door BOUQUET (1966a). Bovendien is nu vastgesteld, dat bij de stieren, waarvan 5 of meer zoons op bloedgroepen onderzocht

zijn, (en dit zijn in het algemeen de invloedrijke stieren) de frequentie van de bloedgroep A lager is dan bij de stieren met minder dan 5 onderzochte zoons.

Op grond van deze waarnemingen kan de hypothese opgesteld worden, dat de frequentie van de bloedgroep A in de hele populatie zal afnemen. De stieren vormen een scherper geselecteerde groep dan de koeien. Het is dus denkbaar, dat het gen voor de bloedgroep A op een of andere wijze een ongewenst effect heeft en dientengevolge uitgeselecteerd wordt. Is dit het geval, dan zal de frequentie van het gen A^A afnemen.

5.4.2. *Materiaal*

a. *Stieren.* Voor dit onderzoek is gebruik gemaakt van de gegevens van stieren, die goedgekeurd zijn door de stamboeken. De stieren zijn ingedeeld naar hun geboortejaar. Bovendien is een scheiding gemaakt tussen stieren, opgenomen in het F.R.S. en stieren opgenomen in het N.R.S. De aantallen stieren per groep zijn weergegeven in tabel 5.8.

TABEL 5.8. Aantallen N.R.S.- en F.R.S.-stieren, ingedeeld naar geboortejaren.

geboortejaren	aantal N.R.S.-stieren	aantal F.R.S.-stieren
voor 1951	139	53
1951–1952	194	79
1953–1954	270	119
1955–1956	286	180
1957–1958	418	310
1959–1960	1021	662
	2328	1403

b. *Koeien.* Van de op bloedgroepen onderzochte koeien, die opgenomen zijn in het N.R.S., is een deel geselecteerd voor dit onderzoek. De koeien zijn ingedeeld naar stamboeknummer. Van elk honderdduizendtal zijn de eerste 300 op bloedgroepen onderzochte koeien gebruikt voor dit onderzoek. Deze 300 vormen geen aaneengesloten serie. In de groep koeien met stamboeknummer in de 200.000 heeft de koe met het hoogste nummer in dit materiaal 289.533; in de groep 300.000 lopen de nummers tot 331.341, evenzo 400.000 tot 412.914, 500.000 tot 508.641, 600.000 tot 607.470 en 700.000 tot 711.042.

In de serie 600.000 tot 720.000 zijn bovendien uit elk tienduizendtal 300 onderzochte koeien genomen.

5.4.3. *Methoden*

In elke groep dieren is de frequentie van de allelen A^A, F^V, L^L, M^M en Z^Z berekend volgens de methoden beschreven in 4.3. en 4.4.

5.4.4. *Uitkomsten*

In figuur 5.1. is het verloop uitgezet van de frequenties van de allelen A^A, F^V, L^L, M^M en Z^Z in N.R.S. stieren, ingedeeld naar geboortejaren; in figuur 5.2. is

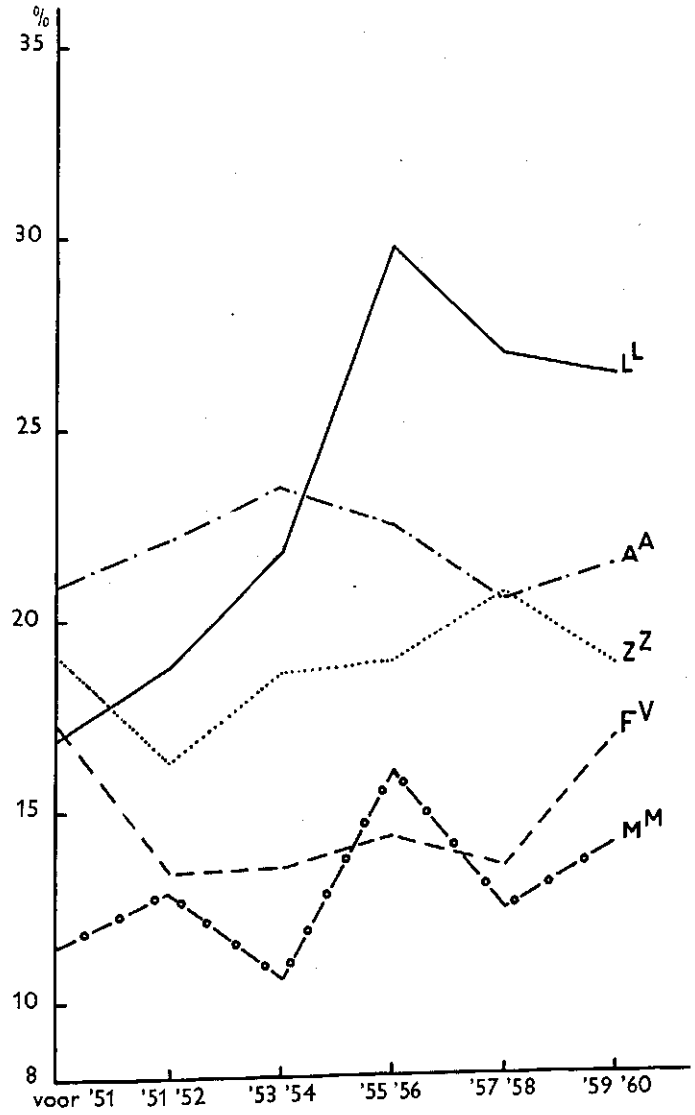

Fig. 5.1 Verloop van de genen-frequenties bij N.R.S.-stieren, ingedeeld naar geboortejaren.

hetzelfde uitgebeeld voor de F.R.S. stieren. In beide groepen is geen aanwijzing te vinden, dat de frequentie van het gen A^A afneemt. De fluctuaties in de frequentie zijn aanzienlijk in het F.R.S. materiaal, waarschijnlijk ten gevolge van de kleine aantallen. In het N.R.S. materiaal fluctueert de frequentie van A^A binnen nauwe grenzen.

De frequentie van M^M neemt toe met de geboortejaren in het N.R.S.- en het

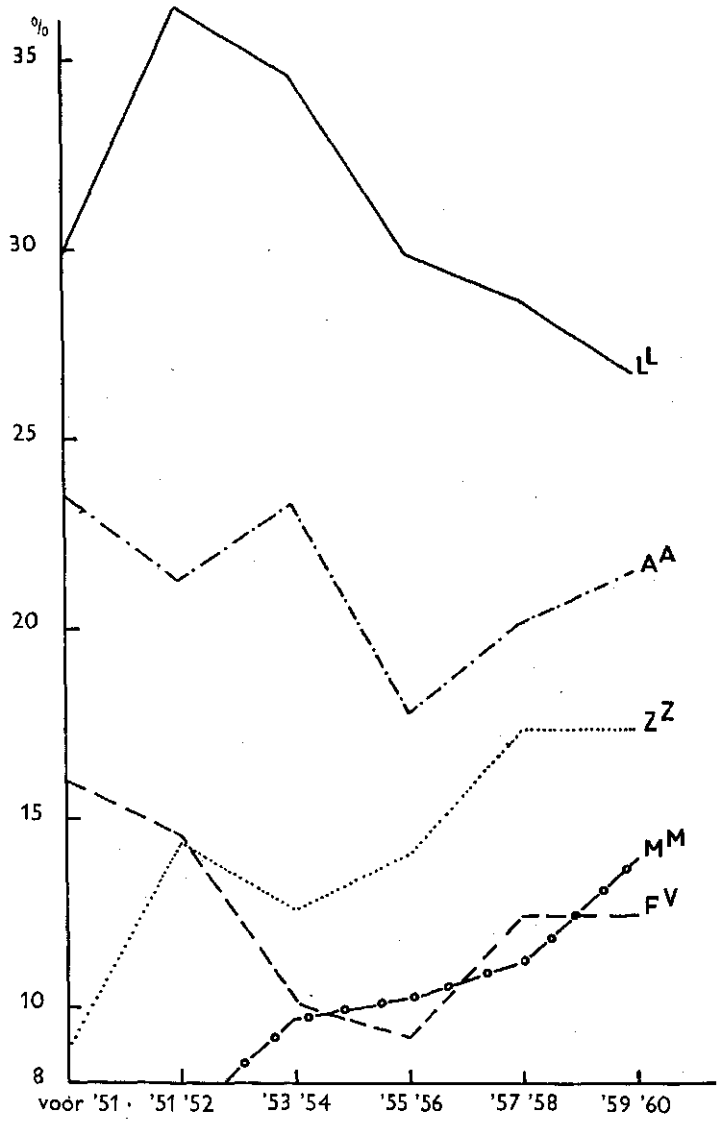

Fig. 5.2 Verloop van de genen-frequenties bij F.R.S.-stieren, ingedeeld naar geboortejaren.

F.R.S.-materiaal. In het F.R.S.-materiaal neemt ook de frequentie van Z^Z toe, terwijl die van F^V iets afneemt. De frequentie van het allel L^L vertoont de grootste variatie. In het N.R.S.-materiaal is er eerst een sterke stijging, gevolgd door een kleine afname. In het F.R.S.-materiaal is er een sterke afname van de frequentie van L^L.

In het koeien-materiaal is de variatie in frequenties van de genen tussen de

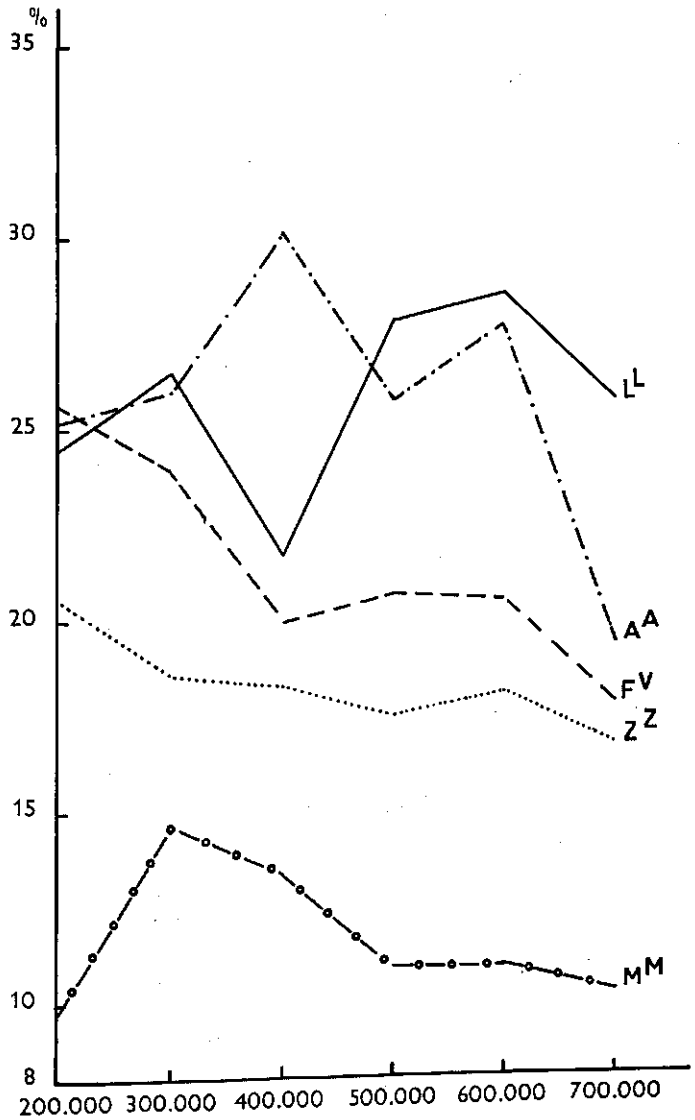

Fig. 5.3 Verloop van de genen-frequenties bij N.R.S.-koeien, ingedeeld naar stamboeknummer.

groepen groter dan bij de stieren, zoals te zien is in figuur 5.3. De frequenties van F^V, M^M en Z^Z nemen af. De frequenties van A^A en L^L vertonen de grootste schommelingen.

Opvallend is het grote verschil in frequentie van het allel A^A tussen koeien met nummers in de 600.000 en koeien met nummers in de 700.000. Om na te gaan of dit verschil toevallig is of niet, zijn van elk tienduizendtal tussen 600.000

en 720.000 300 koeien genomen en is in deze groepen de frequentie van het allel A^A berekend. De uitkomsten zijn verzameld in tabel 5.9. Uit deze tabel volgt, dat er tussen de groepen aanzienlijke verschillen bestaan. Er is geen tendens tot afname van de frequentie van het allel A^A te bemerken in dit materiaal.

TABEL 5.9. De frequentie van het gen voor de bloedgroep A in koeien met stamboeknummers tussen 600.000 en 720.000.

Stamboeknummers	aantal koeien	frequentie
600.000–610.000	300	0,278
610.000–620.000	300	0,217
620.000–630.000	300	0,252
630.000–640.000	300	0,226
640.000–650.000	300	0,219
650.000–660.000	300	0,234
660.000–670.000	300	0,240
670.000–680.000	300	0,217
680.000–690.000	300	0,202
690.000–700.000	257	0,238
700.000–710.000	300	0,194
710.000–720.000	199	0,253
	3456	0,229

Het verschil in frequentie van het gen voor de bloedgroep A tussen stieren en koeien is in dit materiaal niet zo groot als in het materiaal: stieren met zoons, dat in hoofdstuk 4 beschreven is. De gemiddelde frequentie van het gen A^A bij de koeien in dit materiaal is ongeveer gelijk aan die van de koeien uit het materiaal: stieren met zoons, nl. omstreeks 0,23–0,25. De gemiddelde frequentie van het gen A^A bij de stieren is in dit materiaal ongeveer 0,21.

Er bestaat een verschil tussen het stieren-materiaal, dat in dit hoofdstuk gebruikt is en dat in hoofdstuk 4 gebruikt is. In het hier beschreven onderzoek zijn alle onderzochte stieren opgenomen, die geboren zijn in de betreffende jaren. De stieren zijn opgenomen in dit materiaal, ongeacht hun aantallen nakomelingen. Het zijn zowel natuurlijk dekkende als K.I.-stieren. In het stierenmateriaal van hoofdstuk 4 zijn alleen stieren opgenomen, waarvan zoons op bloedgroepen onderzocht zijn en dus naar alle waarschijnlijkheid ook ter keuring aan de stamboeken aangeboden zijn. Dit stieren-materiaal is dus sterker geselecteerd, omdat niet van alle stieren zoons worden aangeboden voor de stamboekkeuring.

5.4.5. *Conclusies*

Tussen groepen stieren, ingedeeld naar geboortejaren en tussen groepen koeien, ingedeeld naar stamboeknummers, zijn soms grote verschillen in genenfrequenties aantoonbaar. De frequentie van het gen voor de bloedgroep A vertoont geen neiging tot afname.

De frequentie van A^A is in het hier gebruikte stieren-materiaal hoger dan bij de stieren, waarvan zoons op bloedgroepen onderzocht zijn.

5.5. ONDERZOEK NAAR DE OORZAKEN VAN VERSCHILLEN IN GENEN-FREQUENTIES TUSSEN GROEPEN DIEREN BINNEN DE POPULATIE

5.5.1. *Inleiding*

In het voorgaande zijn herhaaldelijk verschillen in genen-frequenties geconstateerd tussen groepen dieren. In hoofdstuk 4 is een verschil beschreven in de frequentie van het gen, dat de bloedgroep A bepaalt, tussen stieren, waarvan meer dan 5 zoons op bloedgroepen onderzocht zijn en stieren, waarvan minder dan 5 zoons onderzocht zijn. De stieren, waarvan meer dan 5 zoons onderzocht zijn, behoren tot de vooraanstaande stieren in de fokkerij. De meeste vooraanstaande dieren behoren tot slechts enkele bloedlijnen en fokfamilies en zijn daarom vrij nauw verwant. De minder vooraanstaande dieren hebben vaak een wijdere genetische achtergrond in dit opzicht. In dit hoofdstuk zal nagegaan worden of uit de afstamming van de stieren met 5 zoons en die met 1 zoon een verklaring gevonden kan worden voor het verschil in frequentie van A^A tussen deze groepen.

In 5.4. zijn verschillen in genen-frequenties beschreven tussen groepen koeien, ingedeeld naar stamboeknummer. In het materiaal koeien met stamboeknummers tussen 600.000 en 720.000 kwamen grote fluctuaties voor, zoals is weergegeven in tabel 5.9. De koeien met stamboeknummers tussen 600.000 en 720.000 zijn geboren in een betrekkelijk korte periode van 3 à 4 jaar, hoewel er enkele uitzonderingen zijn. De op bloedgroepen onderzochte koeien zijn alle stiermoeders. Het is dus waarschijnlijk, dat zij als groep aan dezelfde selectie-criteria onderworpen zijn. De verschillen, zoals die gevonden zijn in tabel 5.9., wijzen er ook niet op dat zij toegeschreven moeten worden aan selectie. Deze fluctuatie wijst meer in de richting van toevalsinvloeden.

Er bestaan verschillen in genen-frequenties tussen verschillende gebieden. BOUW (1958) geeft hiervan een sprekend voorbeeld. De frequentie van de bloedgroep V is in de provincie Noord-Holland veel hoger dan in de rest van Nederland. Ook door KRAAY en BOUW (1964) zijn dergelijke verschillen tussen fokgebieden aangetoond. Deze verschillen tonen aan, dat de populatie niet homogeen is. In het nu volgende zullen verschillen in genen-frequenties tussen gebieden en binnen gebieden tussen opeenvolgende jaren gedemonstreerd worden. De bedoelde gebieden zijn de werkgebieden van verschillende K.I. verenigingen.

Als er tussen bepaalde gebieden al verschillen in genen-frequenties zijn, dan mag verwacht worden, dat er tussen bedrijven zeker ook verschillen bestaan. Binnen bedrijven wordt meestal gewerkt met enkele koeien-families en weinig stieren. Toevalsinvloeden zullen daar dan een grote rol gaan spelen.

Dit onderzoek bestaat uit verschillende onderdelen. Voor elk van deze delen is ander materiaal gebruikt en zijn verschillende methoden toegepast. Het materiaal, de methoden en de uitkomsten zullen daarom voor elk onderdeel afzonderlijk vermeld worden.

5.5.2. *De afstamming van stieren met één en met vijf zoons*

5.5.2.1. Materiaal en methoden

In hoofdstuk 4 is materiaal beschreven bestaande uit stieren, waarvan minder

dan 5 op bloedgroepen onderzochte zoons geboren zijn in de periode sept. 1961 t/m sept. 1963 en uit stieren met meer dan 5 onderzochte zoons, die in dezelfde periode geboren zijn. Er waren 266 stieren met 5 of meer zoons en 1042 stieren met minder dan 5 zoons. Van de 266 stieren met 5 of meer zoons is nagegaan wie de vader, vaders-vader en moeders-vader zijn en of deze al of niet de bloedgroep A bezitten. Uit de 1042 stieren met minder dan 5 zoons zijn er 266 willekeurig genomen en van deze 266 is ook de afstamming nagegaan en hoeveel van de vaders en grootvaders wel en hoeveel niet de bloedgroep A hebben.

5.5.2.2. Uitkomsten

De uitkomsten van dit onderzoek zijn vermeld in de tabellen 5.10 en 5.11. De aantallen vaders en grootvaders van de stieren, waarvan minder dan 5 zoons onderzocht zijn, zijn verzameld in tabel 5.10. Van de 266 stieren die in dit onder-

TABEL 5.10. Aantallen vaders en grootvaders van de stieren met 1 zoon, gerangschikt naar hun fenotype, en de aantallen zoons.

	aantal vaders	aantal stieren	gemiddeld aantal stieren per vader	significantie van het verschil*
vaders:				
A-pos.	42	67	1,6	$X^2_1 = 1{,}873$
A-neg.	72	160	2,2	$0{,}20 > P > 0{,}10$
onbekend	38	39	1,0	
totaal	152	266	1,8	
vaders-vaders:				
A-pos.	16	32	2,0	$X^2_1 = 6{,}232$
A-neg.	30	147	4,9	$0{,}02 > P > 0{,}01$
onbekend	39	87	2,2	
totaal	85	266	3,1	
moeders-vaders				
A-pos.	32	52	1,6	$X^2_1 = 0{,}242$
A-neg.	47	88	1,9	$0{,}70 > P > 0{,}50$
onbekend	112	126	1,1	
totaal	191	266	1,4	

* Berekend uit de aantallen stieren en vaders, resp. grootvaders in 2 × 2 tabellen.

zoek opgenomen zijn, hebben er 39 een vader die niet op bloedgroepen onderzocht is; 160 hebben een A-negatieve vader en 67 hebben een A-positieve vader. De stieren zijn in zekere mate met elkaar verwant; er zijn minder vaders dan stieren. De 67 stieren met een A-positieve vader hebben 42 vaders en de 160 met een A-negatieve vader hebben samen 72 vaders. Het gemiddeld aantal stieren per A-positieve vader is niet significant verschillend van het gemiddeld aantal stieren per A-negatieve vader, zoals is aangegeven in de laatste kolom van deze tabel.

Het gemiddeld aantal stieren, afstammend van A-positieve vaders-vaders is

significant kleiner dan dat afstammend van A-negatieve vaders-vaders. Het verschil in gemiddeld aantal kleinzoons tussen A-positieve en A-negatieve moeders-vaders is niet significant in het materiaal van de minder vooraanstaande stieren.

In tabel 5.11. zijn de uitslagen vermeld van dezelfde berekeningen in het

TABEL 5.11. Aantallen vaders en grootvaders van de stieren met 5 zoons, gerangschikt naar hun fenotype, en de aantallen zoons.

	aantal vaders	aantal stieren	gemiddeld aantal stieren per vader	significantie van het verschil*
vaders:				
A-pos.	35	59	1,7	$X^2_1 = 4{,}075$
A-neg.	62	176	2,8	$0{,}05 > P > 0{,}02$
onbekend	26	31	1,2	
totaal	123	266	2,2	
vaders-vaders:				
A-pos.	14	23	1,6	$X^2_1 = 9{,}118$
A-neg.	29	151	5,2	$0{,}01 > P > 0{,}001$
onbekend	33	92	2,8	
totaal	76	266	3,5	
moeders-vaders:				
A-pos.	27	39	1,4	$X^2_1 = 4{,}136$
A-neg.	32	89	2,8	$0{,}05 > P > 0{,}02$
onbekend	94	138	1,5	
totaal	153	266	1,7	

* Zie tabel 5.10.

materiaal van de vooraanstaande stieren, waarvan 5 of meer zoons onderzocht zijn op bloedgroepen. De A-positieve vaders, vaders-vaders en moeders-vaders hebben significant minder stieren tot zoon, resp. kleinzoon, dan de A-negatieve.

In het hele materiaal is dus aan te tonen, dat A-negatieve stieren meer nakomelingen hebben dan A-positieve. Er is een selectie ten gunste van de A-negatieve stieren, waarvan zoons aangehouden worden voor de fokkerij.

5.5.3. *De afstamming van koeien*

5.5.3.1. Materiaal en methoden

Van 300 koeien met stamboeknummers tussen 600.000 en 610.000 en van 300 koeien met stamboeknummers tussen 680.000 en 690.000 (zie tabel 5.9.) is nagegaan, wie de vaders zijn en of deze vaders al of niet de bloedgroep A bezitten. Van omstreeks 90% van deze koeien was ten tijde van het onderzoek de vader bekend in het laboratorium. Voor de overige 10% is niet meer nagegaan wie de vader was.

5.5.3.2. Uitkomsten

De uitkomsten van de berekeningen zijn gegeven in tabel 5.12. Er zijn 273

koeien met S.-nr. tussen 600.000 en 610.000. In dit materiaal komen 124 koeien voor met een A-pos. vader en 104 met een A-neg. vader. Van de 265 koeien met S.-nr. tussen 680.000 en 690.000 hebben er 78 een A-pos. vader en 144 een A-negatieve.

De A-positieve vaders hebben hier niet minder dochters dan de A-negatieve.

TABEL 5.12. Aantallen A-pos. en A-neg. vaders van koeien met stamboeknummers tussen 600.000 en 610.000 en tussen 680.000 en 690.000.

materiaal	fenotype v. d. vaders	aantal vaders	aantal koeien	gemiddeld aantal koeien per vader
koeien met	A-pos.	45	124	2,8
S.nr. tussen	A-neg.	58	104	1,8
600.000 en 610.000	onbekend	41	45	1,1
		144	273	1,9
koeien met	A-pos.	43	78	1,8
S.nr. tussen	A-neg.	83	144	1,7
680.000 en 690.000	onbekend	35	43	1,3
		161	265	1,6

In de groep koeien met de hoge frequentie voor het gen A^A, dus dieren met S.-nr. tussen 600.000 en 610.000, stammen er meer af van A-positieve vaders en minder van A-negatieve dan in de groep koeien met de lage frequentie voor het gen A^A (S.-nr. van 680.000–690.000). Als in de beide groepen de genen-frequenties bij de vaders, gewogen naar hun aantallen dochters, worden berekend, komen daaruit de volgende waarden:

vaders van koeien met S.-nr. tussen 600.000 en 610.000: frequentie van A^A:

$$1 - \sqrt{\frac{104}{124 + 104}} = 0{,}32;$$

vaders van koeien met S.-nr. tussen 680.000 en 690.000: frequentie van A^A:

$$1 - \sqrt{\frac{144}{78 + 144}} = 0{,}19.$$

Dit verschil in genen-frequenties tussen de groepen vaders verklaart grotendeels het verschil in genen-frequenties tussen de groepen koeien.

5.5.4. *Verschillen in genen-frequenties tussen werkgebieden van K.I.-verenigingen*

5.5.4.1. Materiaal en methoden

Voor dit onderzoek is gebruik gemaakt van de gegevens van K.I.-verenigingen, verzameld door het Rijksveeteeltconsulentschap voor de Kunstmatige Inseminatie. Van elke K.I.-stier is opgegeven hoeveel koeien per jaar drachtig geworden zijn na inseminatie met sperma van dit dier.

Met behulp van deze gegevens is het percentage van de kalveren nagegaan, dat een bepaalde bloedgroep van de vaders geërfd heeft. Deze berekeningen zijn uitgevoerd per K.I.-vereniging over 2 opeenvolgende boekjaren. Daarbij is aan-

genomen, dat het percentage levend geboren kalveren voor elke stier even groot is. Eveneens is verondersteld, dat de bloedgroep-genen van de stieren uitsplitsen volgens de wetten van MENDEL, zodat binnen een bloedgroep-systeem 50% van de nakomelingen het ene allel krijgt van de vader en 50% het alternatieve allel.

De K.I.-verenigingen waarin dit onderzoek is uitgevoerd, zijn zodanig gekozen, dat uit een aantal provincies 2 grote verenigingen met aan elkaar grenzende werkgebieden in het materiaal voorkomen (met uitzondering van de provincie Limburg).

Deze K.I.-verenigingen zijn:

Friesland:	Knijpe e.o.	te Oranjewoud,
	Stellingwerf	te Nijeholtpade,
Drente:	Coop. Landbouwbank	te Meppel,
	Coop. Ver. voor K.I. 'Midden Drenthe' G.A.	te Beilen,
Overijssel:	Coop. K.I.-ver. Twenthe	te Almelo,
	De Samenwerking	te Hellendoorn,
Noord-Holland:	Alkmaar e.o.	te Stompetoren,
	Hollands Noorden	te Schagerbrug,
Zuid-Holland,	Gouda e.o.	te Gouda,
	De Horizon	te Zoetermeer,
Limburg:	Zuid-Limburg	te Wijnandsrade.

De berekeningen zijn uitgevoerd met de gegevens over de boekjaren 1961 en 1962, zodat binnen en tussen verenigingen vergelijkingen kunnen worden gemaakt. Het onderzoek strekt zich uit over de bloedgroep-systemen A, B, F-V, L, M en Z.

5.5.4.2. Uitkomsten

In tabel 5.13. zijn de percentages van de verwachte kalveren, die een bepaald bloedgroep-gen van hun vader krijgen, vermeld. Deze percentages zijn berekend uit het aantal koeien, dat drachtig is geworden van deze stieren.

De wijze van berekenen zal met een voorbeeld worden toegelicht. In de K.I.-vereniging Knijpe zijn 11764 koeien in het jaar 1961 drachtig geworden na kunstmatige inseminatie. Van de gebruikte stieren hadden 5 het genotype A^A/A^-. Van deze 5 stieren zijn achtereenvolgens 2974, 603, 456, 463 en 522, in totaal 5018 koeien drachtig geworden. Aangenomen wordt, dat de helft van het aantal kalveren, dat geboren zal worden uit deze koeien, van de vader het gen A^A gekregen heeft en de andere helft het gen A^-. De nakomelingen van de overige stieren krijgen van de vader alleen het gen A^-. Van de 11764 verwachte kalveren zullen er dus 2509 het gen A^A van de vader krijgen; dit is 21,3%.

De frequenties in tabel 5.13. zijn dus de frequenties van de genen, die de nakomelingen van de vaders krijgen. Dit is maar de helft van de genen, die bij de nakomelingen voorkomen. De andere helft komt van de moeders. Uit deze tabel kan een indruk verkregen worden over het ontstaan en voorkomen van verschillen in genen-frequenties tussen geografisch verschillende streken.

Per K.I.-vereniging zijn de gegevens over 2 opeenvolgende boekjaren ver-

TABEL 5.13. Percentage van de kalveren, verwacht binnen de werkgebieden van een aantal K.I.-verenigingen

provincie	Friesland				Drenthe				Overijssel	
K.I.-vereniging	Knijpe		Stellingwerf		Meppel		Beilen		Hellendoorn	
boekjaar	1961	1962	1961	1962	1961	1962	1961	1962	1961	1962
allel										
A^A	21,3	22,4	20,0	25,7	20,8	10,4	28,8	32,4	9,6	4,3
F^F	82,6	84,4	94,7	92,5	83,6	87,3	87,9	83,9	95,0	88,7
L^L	20,7	20,7	40,8	35,0	37,8	27,7	17,7	19,7	26,3	19,7
M^M	8,0	8,8	1,1	3,2	4,3	4,7	17,6	8,7	16,1	22,1
Z^Z	10,1	5,1	21,7	14,4	18,4	16,7	15,4	21,9	7,1	4,4
B^{I_2}	44,4	37,2	21,4	20,7	22,7	22,9	20,8	28,2	26,4	30,9
$B^{BGKOxY_2A'O'H_4}$	8,7	9,1	29,3	27,6	16,3	17,1	21,6	12,9	20,5	19,1
$B^{I'H_4}$	3,9	5,4	11,7	11,6	14,1	12,0	1,5	3,2	1,7	7,7
$B^{GY_2E'_1}$	2,0	4,8	3,8	2,8	8,1	3,5	15,0	10,6	3,4	1,4
$B^{E'_3}$	9,4	8,1	4,8	3,7	1,7	2,6	8,9	7,4	5,4	6,2
B^{H_4}	2,6	3,6	5,4	5,0	15,7	23,8	11,1	11,5	8,9	13,4
$B^{BO_1A'E'_3G'H_4}$	1,9	4,9	5,1	6,1	1,6	2,1	9,0	5,8	3,8	3,4
$B^{BO_1Y_2O'H_4}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$B^{BO_1A'E'_3I'H_4}$	0	0	0	0,9	1,3	0	4,7	11,0	9,2	7,4
overige	27,1	25,1	18,4	21,5	17,3	14,7	7,4	6,2	9,1	8,1
onbekend	0	1,8	0	0	1,2	1,2	0,2	3,2	11,6	2,4
aantal stieren	16	15	16	23	21	25	16	19	14	13
aantal drachtige koeien	11764	12092	18689	19284	60170	60464	23073	24270	13059	13279

meld, zodat ook een indruk verkregen wordt uit tabel 5.13. over de variaties van de frequenties van de bloedgroep-genen in de tijd.

De K.I.-verenigingen met aaneengrenzende gebieden, waartussen in bepaalde bloedgroep-systemen verschillen in genen-frequenties van 10% of meer bestaan zijn de volgende:

Knijpe–Stellingwerf F^F, L^L, Z^Z, B^{I_2}, $B^{BGKOxY_2A'O'H_4}$,
Meppel–Beilen A^A, L^L, M^M, $B^{I'H_4}$,
Hellendoorn–Almelo: L^L, M^M, Z^Z, $B^{BGKOxY_2A'O'H_4}$, $B^{I'H_4}$, $B^{E'_3}$,
Sijbekarspel–Stompetoren: L^L, M^M, $B^{BGKOxY_2A'O'H_4}$, $B^{GY_2E_1'}$, $B^{E'_3}$, $B^{BO_1Y_1A'E'_3G'H_4}$,
Zoetermeer–Gouda: F^F, Z^Z, B^{I_2}, $B^{E'_3}$, $B^{BO_1Y_1A'E'_3G'H_4}$.

De K.I.-verenigingen, waarin tussen de boekjaren verschillen in genen-frequenties van meer dan 10% zijn waargenomen zijn:

Meppel: A^A, L^L
Zoetermeer: Z^Z
Wijnandsrade: A^A

Verschillen van 5 tot 10% in de genen-frequenties tussen boekjaren zijn gevonden in de volgende K.I.-verenigingen:

Knijpe: Z^Z, B^{I_2}
Stellingwerf: A^A, L^L, Z^Z

met een bepaald bloedgroep-gen van de vaders.

Overijssel		Noord-Holland				Zuid-Holland				Limburg	
Almelo		Sijbekarspel		Stompetoren		Zoetermeer		Gouda		Wijnandsrade	
1961	1962	1961	1962	1961	1962	1961	1962	1961	1962	1961	1962
10,1	12,4	29,9	23,7	32,0	31,0	26,7	28,6	21,1	22,1	20,9	31,8
100,0	95,4	77,9	82,5	79,8	76,8	98,3	98,0	86,2	84,0	84,7	89,9
4,5	7,4	25,9	28,4	35,7	41,8	27,9	24,3	17,3	21,2	19,3	20,6
35,1	27,0	11,4	14,3	0	3,4	5,6	13,3	6,8	6,7	13,5	14,2
15,3	17,4	16,9	8,5	9,4	11,6	15,1	4,7	27,5	28,8	11,9	4,6
32,8	25,6	25,2	22,5	27,3	23,7	28,5	35,5	17,4	18,0	31,6	38,7
0,9	4,6	12,2	19,3	3,7	7,4	17,4	17,6	22,9	23,1	10,1	11,1
15,8	12,4	4,5	4,0	0	0	0	0	5,5	8,3	2,2	0,9
6,3	7,2	3,7	3,8	21,5	21,7	8,0	13,7	15,9	12,5	9,2	3,2
19,7	21,4	6,9	9,8	24,8	20,9	0	0	14,2	16,0	22,9	16,5
4,0	3,1	5,3	7,3	0	0	1,7	2,0	3,6	5,6	5,8	8,5
10,3	11,7	11,8	4,6	0	0	26,3	25,7	1,9	2,1	4,8	8,5
0	0	0,8	0,6	4,7	3,9	0	0	0	0	0	0
7,3	6,7	0	0	4,7	7,7	8,1	0	0	0	0	0
2,9	7,2	29,6	28,0	13,3	14,7	10,0	5,5	14,1	9,7	10,6	9,0
0	0	0	0	0	0	0	0	4,5	4,7	2,9	3,6
12	15	19	18	8	9	9	8	12	12	20	22
606	11819	17825	17232	7945	7905	8846	8704	15755	15234	20586	19956

Meppel: B^{H_4}
Beilen: M^M, Z^Z, B^{I_2}, $B^{BGKO_XY_2A'O'H_4}$, $B^{BO_2A'E'_3I'H_4}$
Hellendoorn: A^A, F^F, L^L, M^M, $B^{I'H_4}$
Almelo: M^M, B^{I_2},
Sijbekarspel: A^A, Z^Z, $B^{BGKO_XY_2A'O'H_4}$, $B^{BO_3Y_1A'E'_3G'H_4}$
Stompetoren: L^L
Zoetermeer: M^M, B^{I_2}, $B^{GY_2E'_1}$
Wijnandsrade: F^F, Z^Z, B^{I_2}, $B^{GY_3E'_1}$, $B^{E'_3}$.

De verschillen in de frequenties van de B-allelen zijn kleiner dan die in de overige systemen. In het B-systeem zijn een groot aantal allelen bekend, waarvan de meeste een lage frequentie hebben. De kans, dat in deze allelen grote frequentie-veranderingen voorkomen is klein.

5.5.5. *Verschillen in genen-frequenties tussen bedrijven*

5.5.5.1. Materiaal en methoden

Van een aantal vooraanstaande fokbedrijven in de provincie Friesland is nagegaan hoeveel dieren op bloedgroepen onderzocht zijn. Per bedrijf is het percentage dieren met de bloedgroepen A, L, M en Z berekend. De frequenties van de allelen van het F-V-systeem en van een aantal van het B-systeem zijn berekend.

5.5.5.2. Uitkomsten

De uitkomsten zijn verzameld in tabel 5.14.

TABEL 5.14. Percentage dieren met de bloedgroepen A, L. M en Z en frequenties van de allelen F en V en van een aantal allelen van het B-systeem binnen 6 Friese fokbedrijven.

Bedrijf	1	2	3	4	5	6
aantal onderzochte dieren	287	270	234	218	156	147
percentage dieren met A	26,5	4,1	33,8	34,4	34,0	51,7
percentage dieren met L	34,5	29,3	38,9	23,9	70,5	51,0
percentage dieren met M	15,0	42,6	30,8	44,0	40,4	30,6
percentage dieren met Z	21,6	34,8	38,5	16,5	12,8	21,1
frequentie van F^F	88,7	93,5	94,2	85,1	99,0	98,0
frequentie van F^V	11,3	6,5	5,8	14,9	1,0	2,0
frequentie van B^{I_2}	20,7	14,3	25,6	15,4	41,0	12,9
frequentie van $B^{E'_3}$	3,7	15,2	1,5	44,3	3,8	19,0
frequentie van $B^{I'H_4}$	13,6	31,7	4,5	6,7	4,2	21,8
frequentie van $B^{BGKO_XY_2A'O'H_4}$	24,7	1,5	12,6	6,0	6,7	2,7
frequentie van $B^{GY_3E'_1}$	0,5	12,8	9,6	10,3	10,6	1,0
frequentie van $B^{BO_1YA'E'_3G'H_4}$	8,4	0,4	19,2	2,1	5,1	6,1
frequentie van $B^{BO_1A'E'_3I'H_4}$	0,9	0,7	12,0		3,8	3,4
frequentie van B^{OH_4}		4,4	1,7	0,7	0,6	0,7
frequentie van B^{H_4}	12,2	12,4		1,6	1,9	
frequentie van $B^{BGKO_XE'_2O'H_4}$			0,2			24,5
frequentie van $B^{B_1I_3Y_2E'_3G'}$			1,5			
frequentie van $B^{O_XY_2D'E'_1O'H_4}$			0,6		8,7	0,3
frequentie van B^{GO_1}		0,4	1,3	4,8		

De variatie in het percentage A-positieve dieren op deze fokbedrijven is het grootst en loopt van 4,4 tot 51,7%. Ook in de andere systemen bestaan aanzienlijke verschillen.

5.5.6. *Conclusies*

A-negatieve stieren hebben gemiddeld meer zoons en kleinzoons, die voor de fokkerij bestemd zijn, dan A-positieve stieren.

Het verschil in frequentie van het gen A^A tussen stieren met 1 zoon en stieren met 5 zoons (zie hoofdstuk 4) is gedeeltelijk te verklaren uit het feit, dat de stieren met 5 zoons in meer gevallen afstammen van A-negatieve vaders en moedersvaders dan stieren met 1 zoon.

Het verschil in frequentie van A^A tussen groepen koeien kan grotendeels verklaard worden door verschillen in frequentie van het gen A^A tussen de vaders van deze groepen koeien.

De populatie is niet homogeen. Er bestaan tussen gebieden en tussen bedrijven verschillen in genen-frequenties. Tussen dieren, geboren in opeenvolgende jaren, kunnen ook verschillen in genen-frequenties optreden. Deze verschillen kunnen grotendeels verklaard worden door verschillen in genen-frequenties tussen de vaders van deze dieren.

6. DISCUSSIE

6.1. De plaats en de structuur van de bloedgroepen

In hoofdstuk 1 zijn de bloedgroepen gedefinieerd als erfelijk bepaalde substanties met antigene eigenschappen, voorkomend aan de erythrocyten. Deze definitie is voortgekomen uit de praktijk van het bloedgroepen-onderzoek. Later onderzoek heeft iets geleerd over de plaats waar zij zich bevinden en over de chemische structuur ervan.

Bloedgroepen zijn waarschijnlijk bestanddelen van de stromata van de erythrocyten. Royal e.a. (1953) en Patras en Stone (1960) hebben aangetoond, dat met stromata van runder-erythrocyten, antilichamen gericht tegen bloedgroep-factoren van deze erythrocyten, geabsorbeerd kunnen worden.

Over de stromata is nog weinig bekend. Dukes (1955) vermeldt twee theorieën over de vorm van de stromata. Volgens sommigen is het stroma een blaasje, waarin zich het hemoglobine bevindt en volgens anderen is het te beschouwen als een sponsachtige massa, waartussen zich het hemoglobine bevindt.

Onderzoek naar de chemische samenstelling van de stromata van runder-erythrocyten heeft geleerd, dat polysacchariden een belangrijk bestanddeel ervan zijn (Royal e.a., 1953; Uhlenbruck en Schmid, 1962). De bloedgroepsubstantie J, die in het serum voorkomt en door de erythrocyten kan worden opgenomen, is volgens Thiele en Urbaschek (1966) een glycerofosfatide. Onderzoek naar de samenstelling van de antigenen van het ABO-systeem van de mens heeft aangetoond, dat deze antigenen polysacchariden zijn. De specificiteit wordt bepaald door een of twee suikermoleculen aan het einde van de polysaccharide-keten (Boyd, 1962; Race en Sanger, 1962).

Over de functie van de bloedgroepen aan de erythrocyten is nog niets bekend. Het meest waarschijnlijke is, dat zij iets te maken hebben met de vorm en de stofwisseling van de erythrocyten. Verder biochemisch en physiologisch onderzoek naar de bloedgroepen zal hierover misschien meer kunnen leren.

Het tot nu toe meest bestudeerde facet van de bloedgroepen is hun erfelijk bepaald zijn. Hierop berusten de meeste toepassingen van het bloedgroepenonderzoek.

6.2. Het begrip genetische polymorfie

Een van de meest opvallende kenmerken van de bloedgroepen is de grote verscheidenheid. Behalve een groot aantal loci, die alle van invloed zijn op de structuur van de stromata, zijn op de meeste loci meer dan twee allelen bekend. Deze multiple allelie is bij runderen wel het meest uitgesproken op de B-locus.

Dergelijke loci met multiple allelen komen bij allerlei organismen voor en geven aanleiding tot een genetisch bepaalde veelvormigheid. Het verschijnsel is uitvoerig beschreven door Ford (1961, 1965). Hij verstaat onder de genetische veelvormigheid 'het naast elkaar voorkomen in hetzelfde gebied van twee of meer discontinue vormen van een soort (species) in zodanige proporties, dat

de minst voorkomende vorm niet zonder meer door herhaalde mutatie in stand gehouden kan worden'. Hij zegt er uitdrukkelijk bij, dat rassen en eigenschappen met continue variatie buiten deze definitie vallen.

Toegepast op de bloedgroep-loci betekent het begrip genetische polymorfie, dat binnen een ras de verscheidenheid aan bloedgroepen binnen een systeem alleen gehandhaafd kan worden als de allelen een bepaalde selectieve waarde hebben. Door mutatie kunnen nieuwe allelen ontstaan, maar die zullen zich alleen dan door de populatie verspreiden als zij een bepaald selectief voordeel hebben.

Zogenaamde neutrale genen bestaan niet in dit concept. FISHER (1930) heeft al aangetoond, dat genen, die door mutatie ontstaan en geen selectieve waarde hebben, dus neutraal zijn, slechts een geringe kans hebben om zich in een populatie te verspreiden.

De genen hebben niet alleen gunstige effecten. Volgens FORD (1965) hebben alle of bijna alle genen een pleiotrope werking, zodat zij verschillende en vaak ver van elkaar staande eigenschappen beïnvloeden. Een gen kan op een eigenschap in gunstige zin inwerken en op een andere in ongunstige. Dit maakt aannemelijk, dat in een populatie de frequentie van een gen bepaald wordt door de balans van de ongunstige en gunstige effecten van dat gen. In de evenwichtssituatie hebben alle genen de optimale frequentie.

De belangrijkste factor, waardoor de polymorfie in stand wordt gehouden, is de superioriteit in aanpassing van de heterozygoten (FORD, 1965). Deze superioriteit hoeft maar gering te zijn om al dit effect te hebben. Na het moment van selectie zijn er meer heterozygoten, dan op grond van de wet van HARDY en WEINBERG verwacht mogen worden. Bij sommige onderzoekingen naar het verband tussen bloedgroepen en andere eigenschappen van dieren is dit ook gevonden. Volgens ASHTON (1965b) is de Tf-locus van runderen een voorbeeld van een genetische polymorfie, die in gebalanceerd evenwicht is.

Verschillende onderzoekers nemen aan, dat een verandering in milieu een verschuiving van de genen-frequenties veroorzaakt. In sommige gevallen is dit ook aangetoond. Onderzoek met de bloedgroepen van mensen en dieren heeft uitgewezen, dat dit niet het geval behoeft te zijn. NIJENHUIS (1961, 1965) heeft bij de mens gevonden, dat het milieu geen invloed heeft op de frequenties van de bloedgroep-genen. Hij toonde aan, dat de genen-frequenties sterk verschillen tussen volken, levend in eenzelfde gebied als bijvoorbeeld tropisch Afrika of tropisch Amerika. Anderzijds hebben Indianen, levend in Noord-, Midden- en Zuid-Amerika sterk overeenkomstige genen-frequenties. NIJENHUIS (1965) spreekt daarom over het genetisch milieu, dat bepalend is voor de genenfrequenties. De frequenties van de bloedgroep-genen worden bepaald door het ras en niet door het milieu waarin het ras voorkomt. In populaties, die ontstaan zijn door kruisingen, komen geheel nieuwe genen-frequentie-patronen voor, die niet het gemiddelde behoeven te zijn van die van de uitgangspopulaties.

Onderzoek bij runderen heeft overeenkomstige resultaten opgeleverd. JAMIESON (1966) bestudeerde de frequenties van de genen van de Tf-locus in een

groot aantal rassen binnen en buiten het Verenigd Koninkrijk. Runderrassen in een zelfde gebied, als bijvoorbeeld Ayrshire, Aberdeen Angus en Highland in Schotland hebben uiteenlopende frequenties van de allelen Tf^A, Tf^{D1}, TF^{D2} en Tf^E. Daarentegen hebben dieren van hetzelfde ras, maar in verschillende landen en onder verschillende klimaatsomstandigheden als regel sterk overeenkomstige frequentie-patronen. In dit verband kan ook tabel 2.1. genoemd worden, waaruit blijkt dat bij de zwartbonten in verschillende landen een aantal bloedgroep-genen in vergelijkbare frequenties voorkomen. Verschillen tussen groepen van dezelfde oorsprong worden waarschijnlijk veroorzaakt door toevalsfactoren, vooral wanneer een groep ontstaan is uit een klein aantal dieren.

6.3. Het genetisch evenwicht

Volgens de theorie blijft een genetische polymorfie bestaan zolang heterozygoten zich beter aanpassen dan homozygoten. Dit komt dan tot uiting in een teveel aan heterozygoten en een tekort aan homozygoten in vergelijking met de aantallen, die verwacht worden op grond van de wet van Hardy en Weinberg. De superioriteit van de heterozygoten behoeft echter maar gering te zijn om een bepaalde selectiedruk op de homozygoten te compenseren in een systeem met multiple allelen. Het zal daarom in praktijk-materiaal niet eenvoudig zijn een dergelijke afwijking van het genetisch evenwicht aan te tonen. Bovendien spelen in praktijk-materiaal andere factoren een rol, die ook de situatie van genetisch evenwicht beïnvloeden. Het eigen onderzoek is een analyse van een aantal van deze factoren.

In het F-V-systeem is een exacte toets voor de aanwezigheid van het genetisch evenwicht mogelijk. De resultaten vermeld in de tabellen 4.3. en 4.4. wijzen uit, dat er in het algemeen geen aanleiding is om te veronderstellen, dat de populatie niet in evenwicht is op de F-V-locus. De afwijking die gevonden is bij de zoons van de stieren met 5 zoons, kan verklaard worden uit het afwezig zijn van toevalsparing bij de ouders. Hierbij moet evenwel opgemerkt worden, dat tussen de stieren en koeien een verschil bestaat in de frequentie van F^F (zie 6.4.). Een dergelijk verschil leidt tot een teveel aan heterozygoten in de nakomelingen (Robertson, 1965), een tegengesteld effect dus. Het teveel aan heterozygoten kan uitgedrukt worden als: $\frac{1}{2}(q_1 - q_2)^2$. Bij de betrekkelijk kleine verschillen in genen-frequenties die gevonden zijn, is het teveel aan heterozygoten te verwaarlozen.

In de systemen A, B, L, M en Z is geen exacte toets mogelijk, omdat niet alle genotypen bekend zijn. Alleen bij de stieren met 5 zoons zijn de genotypen voldoende nauwkeurig bekend om een vergelijking te maken tussen de gevonden en verwachte aantallen (tabel 4.12. en 4.15.). Deze vergelijking wekt de indruk, dat de veronderstelling van genetisch evenwicht in dit stieren-materiaal gerechtvaardigd is. In deze systemen zijn de genen-frequenties, waaruit de verwachte aantallen berekend zijn, berekend onder aanname dat de populatie in evenwicht is. Een goede overeenkomst tussen de gevonden en de verwachte aantallen indi-

viduen van elk genotype is dan een maat voor de betrouwbaarheid van de berekende genen-frequenties in dat materiaal.

Voor wat betreft de nakomelingen is nagegaan of aan twee belangrijke voorwaarden voor genetisch evenwicht, toevalsparing van de ouders en afwezigheid van selectie, voldaan is. Op elk van deze voorwaarden zal in het volgende dieper ingegaan worden. Hier zij volstaan met de constatering, dat in het algemeen geen reden bestaat om aan te nemen dat in dit materiaal aan deze voorwaarden niet voldaan is.

6.4. De genen-frequenties

In het algemeen zijn er geen grote verschillen in frequenties van de bloedgroepgenen tussen de verschillende groepen dieren in het materiaal: stieren met 1 of met 5 zoons, koeien en zoons.

Door Bouw (1958) is aangetoond, dat de zwartbont rundvee-populatie niet homogeen is voor de verdeling van de allelen van het F-V-systeem. Hij vond, dat in de provincie Noord-Holland de frequentie van F^F lager is dan in de rest van Nederland, nl. 71 % tegen ca. 88 %. Dit verschil kon hij toeschrijven aan het feit dat de stieren met Noordhollandse afstamming een lagere frequentie van F^F hebben dan de stieren met Friese afstamming binnen de provincie Noord-Holland. Dit verschil werkt ook door in het hier onderzochte materiaal. Uit de figuren 5.1. en 5.2. blijkt, dat er tussen N.R.S.- en F.R.S.-stieren een verschil bestaat in de frequentie van F^V. Deze is bij de N.R.S.-stieren iets hoger dan bij de F.R.S.-stieren en dus is de frequentie van F^F lager.

Tussen stieren en koeien bestaat ook een duidelijk verschil in de frequentie van F^F en F^V. Uit de tabellen 4.3. en 4.4. en de figuren 5.1., 5.2. en 5.3. volgt, dat de frequentie van F^F bij de stieren hoger is dan bij de koeien. Bouquet (1966a) vond in 4 van de 5 onderzochte Belgische rassen bij de stieren een hogere frequentie van F^F dan bij de koeien; alleen bij het vee van Midden- en Hoog-België was het andersom. Neimann-Sørensen (1958) vond ook bij stieren een hogere frequentie van F^F dan bij koeien van het Rode Deense ras.

Het feit dat dergelijke verschillen in verschillende rassen is geconstateerd, zou kunnen wijzen op selectie. Als er evenwel selectie bestaat ten gunste van het allel F^F, wat afgeleid kan worden uit het feit dat dit allel meer voorkomt bij de sterk geselecteerde stieren dan bij de koeien, dan rijst toch de vraag, waarom dit allel niet een frequentie van 100 % bereikt heeft. Aangenomen moet dan worden, dat er bij de koeien een zekere selectie bestaat ten gunste van het allel F^V. In het A-systeem zijn soortgelijke verschijnselen gevonden en zijn er meer gegevens bekend. De discussie over verschillend gerichte selectie-verschijnselen in stieren en koeien zal daar voortgezet worden.

In het A-systeem zijn er verschillen in genen-frequenties tussen de groepen stieren onderling en tussen de stieren en de koeien. In de figuren 5.1. en 5.2. zijn de gegevens verzameld van alle op bloedgroepen onderzochte stieren, ongeacht hun gebruik in de fokkerij. Bij deze stieren is de frequentie van A^A iets hoger dan

20%. Uit tabel 4.11. volgt, dat deze frequentie bij de stieren met 1 zoon ongeveer 20% is en bij de stieren met minstens 5 onderzochte zoons 16%. Bij de meest vooraanstaande stieren in de fokkerij is dus de frequentie van A^A het laagst.

Een verklaring hiervoor is niet eenvoudig te geven. Er zullen in het volgende twee hypothesen opgesteld worden en voor zover mogelijk getoetst.

a. De mogelijkheid bestaat, dat de vooraanstaande stieren ook wat betreft exterieur of anderszins de beste zijn en dat de bloedgroep A gecorreleerd is met een eigenschap waarop geselecteerd wordt.

Een mogelijk verband tussen de bloedgroep en de vruchtbaarheid, waardoor A-negatieve stieren meer nakomelingen zouden hebben dan de A-positieve is niet waarschijnlijk. Uit tabel 5.7. volgt, dat het efficiëntie-getal van A-positieve stieren bijna gelijk is aan dat van A-negatieve.

b. Ook bestaat de mogelijkheid, dat de topstieren een vrij nauw verwante groep vormen en uit slechts enkele families of lijnen bestaan. Als in een of enkele van deze families de frequentie van de groep A lager is dan in de andere, dan kan dit een vrij grote invloed hebben op dit betrekkelijk kleine materiaal. Argumenten voor deze redenering zijn te vinden in tabel 5.10. en tabel 5.11. Het percentage vaders en grootvaders, dat de bloedgroep A niet bezit, is bij de stieren met 5 zoons groter dan bij de stieren met 1 zoon. In dit verband is ook tabel 5.14. interessant. Het daar genoemde bedrijf 2 heeft de grootste invloed op de zwartbont-fokkerij en op dit bedrijf komen bijna geen dieren voor met de bloedgroep A.

Een gevolg van het feit, dat de frequentie van A^A bij vooraanstaande stieren lager is dan bij andere, zou kunnen zijn, dat de frequentie van de bloedgroep A in de gehele populatie afneemt. Dit is evenwel niet geconstateerd in het daartoe opgezette onderzoek, waarvan de resultaten zijn weergegeven in de figuren 5.1., 5.2. en 5.3. Het kan daarom zijn, dat het gevonden verschil in frequentie van A^A tussen de beide groepen stieren iets is wat voor het eerst voorkomt in dit materiaal: stieren met zoons. Een andere mogelijkheid is, dat er een tegengesteld gerichte kracht is, die de frequentie op peil houdt. Het is een betrekkelijk klein gedeelte van het stieren-materiaal, waarin de frequentie zo laag is met evenwel een tamelijk grote invloed. Een geringe selectie-druk in de andere richting in het numeriek veel grotere koeien-materiaal zal voldoende zijn om een eventuele afname in de frequentie tegen te gaan.

Uit tabel 4.11. blijkt dat de frequentie van A^A bij de jonge stieren omstreeks 20% ligt (nl. 22% bij de zoons van de weinig gebruikte stieren en 18,8% bij die van veelgebruikte stieren). Uit tabel 5.3. blijkt, dat de frequentie van A^A bij vaarskalveren ongeveer 21% is. Er is dus bijna geen verschil in de frequentie tussen stierkalveren en vaarskalveren. Ook de frequentie van A^A bij de stieren met 1 onderzochte zoon (tabel 4.11.) en bij de stieren met 1 of 2 onderzochte dochters (tabel 5.3.) ligt omstreeks de 20%. Alleen bij de stieren met meer nakomelingen, vrouwelijke of mannelijke, ligt deze frequentie lager. Bij de koeien is deze gemiddeld wat hoger (zie de tabellen 4.11., 5.3. en figuur 5.3.).

Als het verschil in frequentie tussen stieren en koeien niet een eenmalig ver-

schijnsel is, dat alleen in dit materiaal voorkomt, dan moet aangenomen worden, dat dit verschil door selectie ontstaat. Dat wil dan zeggen, dat bij de hoog gewaardeerde stieren de afwezigheid van de bloedgroep A een selectief voordeel is. Bij de minder hoog gewaardeerde stieren is dit dan niet of in mindere mate het geval, omdat de frequentie bij deze stieren op het niveau ligt van de nog betrekkelijk weinig geselecteerde groep stierkalveren. Bij de koeien zou juist de aanwezigheid van de bloedgroep A voordelig zijn, omdat bij deze de frequentie hoger is dan bij de vaarskalveren. Hierbij dient opgemerkt te worden, dat de in het materiaal opgenomen koeien bijna uitsluitend stiermoeders zijn en derhalve een vrij sterk geselecteerde groep vormen.

Voor een verklaring van de verschillen tussen stieren en koeien in het A-systeem en in het F-V-systeem zal daarom een anders gericht onderzoek opgezet moeten worden dan hier gedaan is. Van een groot aantal op bloedgroepen onderzochte ouderparen zal nagegaan moeten worden hoeveel A-positieve en A-negatieve zoons en dochters geboren worden, en hoeveel met de bloedgroep F/F, F/V of met V/V. Daarbij zullen de genen-frequenties van de vaders, de moeders, de zoons en de dochters vergeleken moeten worden. Voorts zal nagegaan moeten worden welke dieren in het stamboek worden opgenomen en welke niet en of er van bepaalde vaders meer nakomelingen opgenomen worden dan van andere.

Een aspect dat mede op selectie op de bloedgroep A kan wijzen, is het feit dat het hier beschreven verschil in frequentie tussen stieren en koeien ook geconstateerd is in een aantal buitenlandse rassen. NEIMANN-SØRENSEN (1958) vond in het Rode Deense vee bij stieren een frequentie van A^A van omstreeks 18%, terwijl die bij de koeien ruim 30% bedroeg. BOUQUET (1966a) vond in de vijf Belgische rassen verschillen tussen stieren en koeien variërend van 1 tot 24%. In alle gevallen hadden de stieren een lagere frequentie van A^A dan de koeien.

De frequentie van het gen M^M is bij de stieren met vijf zoons hoger dan bij de minder gebruikte stieren. Uit tabel 5.14. volgt, dat in sommige Friese fokbedrijven de frequentie van de bloedgroep M hoger is dan het landelijk gemiddelde. Uit figuur 5.2. blijkt, dat er in Friesland een zekere toename is van de frequentie van deze bloedgroep. Tussen de koeien uit het materiaal: stieren met 5 zoons en stieren met 1 zoon is ook een verschil in frequentie van de bloedgroep M, zoals is af te lezen uit tabel 4.11. Hiervoor is waarschijnlijk geen andere verklaring te geven dan toevalsinvloeden.

Uit de figuren 5.1., 5.2. en 5.3. blijkt, dat in sommige groepen van het materiaal de frequenties van bepaalde bloedgroepen sterk kunnen schommelen. De grootste variatie is wel gevonden in de frequentie van het gen L^L. Aangenomen moet worden, dat toevalsinvloeden hierbij een grote rol spelen. Dit blijkt nog duidelijker uit tabel 5.9., waarin de frequentie van A^A is weergegeven voor groepen koeien met opklimmend stamboeknummer. Tussen ogenschijnlijk gelijkwaardige groepen koeien bestaan soms grote verschillen in genen-frequenties. Uit tabel 5.12. volgt, dat een groot deel van deze verschillen is terug te voeren op de afstamming van de koeien.

De verschillen in genen-frequenties tussen stieren en koeien zijn niet groot in het B-systeem. De B-groep $BGKO_xY_2A'O'H_4$ komt bij de stieren meer voor dan bij de koeien. BOUW (1958) heeft aangetoond, dat deze groep voornamelijk door de stier Anna's Adema 30587 F.R.S. is verspreid. Onder de stieren komen relatief meer nakomelingen voor van deze stier dan onder de koeien. Uit tabel 4.16. volgt ook, dat de B-groepen $I'H_4$ en H_4 iets meer voorkomen bij de stieren dan bij de koeien. In bepaalde invloedrijke stierenfamilies komen deze beide groepen vrij vaak voor en dit verklaart wel het verschil. Waarom de groep $BO_1Y_2D'H_4$ bij de koeien zoveel meer voorkomt dan bij de stieren is niet duidelijk. Merkwaardig is wel, dat juist deze groep in de publicaties van RENDEL (1961a) en van NEIMANN-SØRENSEN en ROBERTSON (1961) genoemd wordt in verband met een hoog vetgehalte in de melk (zie ook 2.6.).

ZURKOWSKI en BOUW (1967) hebben het verloop van de frequenties van een aantal B-groepen nagegaan in jaargangen stieren. Bij de meeste B-groepen waren er wel fluctuaties, maar in het algemeen was er geen tendens tot toenemen of afnemen van de frequenties. Alleen de groep $BGKO_xY_2A'O'H_4$ vertoonde een sterke toename bij stieren geboren tussen 1950 en 1958; daarna was deze groep constant.

6.5. TOEVALSPARING

Het in hoofdstuk 4 gebruikte materiaal laat geen exacte toets voor het paringssysteem toe, omdat in dit materiaal verschillende invloeden tegelijkertijd werken.

In de eerste plaats moet nagegaan worden of alle ouderdieren even vruchtbaar zijn. In de praktijk is het geen uitzondering dat, als een koe niet drachtig is geworden na één inseminatie, sperma van een andere stier gebruikt wordt als de koe weer tochtig is. Bestaat er nu een verband tussen een bloedgroep en de vruchtbaarheid van stieren, dan zou daardoor geen toevalsparing meer plaats kunnen vinden. Uit tabel 5.7. volgt, dat er geen grote verschillen bestaan in efficiëntie-getallen tussen stieren, die ingedeeld zijn naar het bezit van bepaalde bloedgroepen. Het is dus niet waarschijnlijk, dat verschillen in vruchtbaarheid tussen stieren een afwijking van de toevalsparing ten opzichte van de bloedgroepen zullen veroorzaken.

In de tweede plaats bestaat de mogelijkheid, dat nakomelingen met een bepaald genotype minder levensvatbaar dan andere zijn of om andere redenen uitgeselecteerd worden. Bepaalde genotypen kunnen slechts uit bepaalde oudercombinaties ontstaan. In het onderzoek is uitgegaan van ouders en nakomelingen, die op bloedgroepen onderzocht en ook geselecteerd zijn. Is in de nakomelingen een bepaald genotype in zekere mate uitgeselecteerd, dan moet dit blijken uit het feit, dat bepaalde ouder-combinaties minder vaak voorkomen dan verwacht wordt. In 6.6. zal nader ingegaan worden op selectie onder de nakomelingen.

In tabel 4.13. zijn de toetsen voor toevalsparing voor de systemen A, L, M en Z weergegeven. Geen van de 8 toetsen leverde een significant resultaat. Ook

in tabel 5.5. is geen afwijking gevonden van de verwachte aantallen ouder-combinaties in het A-systeem.

In het F-V-systeem is in het materiaal: stieren met 5 zoons een significante afwijking van toevalsparing gevonden. In het materiaal: stieren met 1 zoon gaat de afwijking in dezelfde richting, maar is minder groot (zie de tabellen 4.5. en 4.6.). Deze afwijking kan verklaard worden uit het feit, dat de populatie niet homogeen is voor de verdeling van de bloedgroepen F en V. Dit is al ter sprake gekomen in 6.4. In dit materiaal komen de ouder-combinaties F/F × F/F, F/V × F/V en F/V × V/V, dus in het algemeen de gelijksoortige, vaker voor dan de andere.

Voor de afwijkingen in het F-V-systeem is nog een andere verklaring denkbaar, nl. bloedgroep-antagonisme tussen moeder en nakomeling. Zoals is uiteengezet in 2.4. kan een moederdier antilichamen vormen tegen bloedgroepfactoren, die het foet wel en de moeder niet bezit. Bij het rund zullen deze antilichamen waarschijnlijk alleen via het colostrum de nakomeling bereiken.

In het F-V-systeem, met twee allelen en drie genotypen, zou dit antagonisme hierop neerkomen, dat alleen homozygote moeders antilichamen kunnen vormen tegen een factor van hun heterozygote nakomelingen. Deze nakomelingen zouden dientengevolge in het nadeel zijn ten opzichte van andere, waardoor bepaalde ouders-nakomeling-combinaties minder vaak voorkomen dan normaliter verwacht mag worden.

Een bloedgroep-antagonisme zou de resultaten van de toets op toevalsparing kunnen beïnvloeden. De volgende ouder-combinaties leveren heterozygote nakomelingen uit homozygote moeders:

moeders ×	vaders
F/F	F/V
F/F	V/V
V/V	F/F
V/V	F/V

In de tabellen 4.5. en 4.6. blijken de eerste 3 hier genoemde combinaties juist die te zijn, waarvan het gevonden aantal kleiner is dan het verwachte. Alleen bij de 4de combinatie, moeders met V/V × vaders met F/V, die trouwens ook weinig voorkomt in dit materiaal, is deze situatie omgekeerd. De gegevens uit de tabellen 4.5. en 4.6. zouden dus kunnen pleiten voor een bloedgroep-antagonisme in het F-V-systeem.

Er zijn evenwel ook argumenten aan te voeren, die dit niet bevestigen. Alleen heterozygote individuen kunnen te lijden hebben van bloedgroep-antagonisme. Bijgevolg moet er dan een tekort aan heterozygoten verwacht worden. In de tabellen 4.3. en 4.4. is in 6 groepen dieren het genetisch evenwicht op de F-V-locus getoetst. In slechts 1 geval is een significante afwijking van de evenwichtssituatie gevonden. Bij de zoons van de veelgebruikte stieren zijn er te weinig heterozygoten.

Uit homozygote moeders, gepaard met heterozygote vaders worden homozygote en heterozygote nakomelingen verwacht in de verhouding 1:1. Als er nu bloedgroep-antagonisme optreedt, zullen er meer homozygote en minder hete-

rozygote nakomelingen uit deze ouder-combinaties verwacht worden. Uit tabel 4.7. blijkt, dat uit vaders met F/V en moeders met F/F nakomelingen met F/F en met F/V gevonden zijn in gelijke aantallen. Uit vaders met F/V en moeders met V/V worden te weinig heterozygote nakomelingen gevonden. Worden de nakomelingen uit deze ouder-combinatie in beide delen van het materiaal samen genomen, dan zijn er 7 nakomelingen met F/V en 18 met V/V gevonden, terwijl de verwachte aantallen 12,5 en 12,5 zijn. Het verschil tussen deze gevonden en verwachte aantallen is significant. De absolute aantallen zijn evenwel klein.

In de systemen A, L, M en Z zou een bloedgroep-antagonisme tot uiting kunnen komen in de combinatie van stieren met de bloedgroep en koeien zonder de bloedgroep. Daaruit moeten dan te weinig nakomelingen met de bloedgroep voorkomen in het materiaal, dat gepresenteerd is in de tabellen 4.10. en 5.1. Geheel analoog met de redenering voor het F-V-systeem zou bloedgroep-antagonisme ook in deze systemen een afwijking van toevalsparing veroorzaken. Uit de tabellen 4.13. en 5.5. blijkt, dat er geen afwijking van toevalsparing voorkomt.

Bloedgroep-antagonisme zou ook de verhouding van de nakomelingen met en zonder de bloedgroep uit de combinatie van stieren met en koeien zonder de bloedgroep wijzigen in die zin, dat er te veel nakomelingen met en te weinig zonder de bloedgroep voorkomen. Uit de tabellen 4.14. en 5.6. volgt, dat er een goede overeenstemming is tussen de gevonden en de verwachte aantallen nakomelingen met en zonder de bloedgroep van vaders met de bloedgroep. Een uitzondering moet evenwel gemaakt worden voor de zoons van de veelgebruikte A-positieve stieren (tabel 4.14.). Het daar geconstateerde verschil zou inderdaad verklaard kunnen worden door bloedgroep-antagonisme. Maar dan is niet te verklaren, waarom deze afwijking niet voorkomt in het materiaal: stieren met 1 zoon, of in het materiaal: stieren met dochters.

6.6. Selectie

De in de praktijk belangrijkste factor, die het genetisch evenwicht kan verstoren, is selectie. Door selectie treden veranderingen op in de genen- en in de genotypen-frequenties. In hoofdstuk 4 is nagegaan in hoeverre selectie de verdeling van de genen van de ouders over de nakomelingen beïnvloedt. Daarbij is het uitgangspunt, dat zonder selectie de 2 allelen van een ouderdier gelijke kansen hebben om in de nakomelingen voor te komen. Er zijn verschillende fasen in de levensloop van een individu te onderscheiden, waarin selectie plaatsvindt.

Het is in de eerste plaats denkbaar, dat er al selectie optreedt op de geslachtscellen, waaruit een individu moet ontstaan. Een zaadcel of een eicel, die een bepaald allel dragen, zouden misschien minder kans hebben om te bevruchten of bevrucht te worden dan die cellen die het alternatieve allel dragen. In dit verband kan bijvoorbeeld gedacht worden aan antigenen van de spermacellen, die een immunologische reactie oproepen in de vrouwelijke geslachtsorganen, waardoor de bevruchtingskansen verminderen. Voor een literatuuroverzicht over dit onderwerp zij verwezen naar Katsh (1959). Over de vraag of de bloedgroep-antigenen van het rund ook voorkomen aan de zaadcellen is geen een-

stemmig antwoord te vinden in de literatuur. DOCTON e.a. (1952) beweerden, dat de bloedgroep-antigenen wel aan de zaadcellen voorkomen, maar onderzoek van SCHMID (1960) kon dit niet bevestigen.

ASHTON en FALLON (1962) vonden in hun materiaal een effect van de transferrine-locus op de vruchtbaarheid van stieren. Zij konden daarvoor geen verklaring geven.

Uit het onderzoek, beschreven in 5.3. en tabel 5.7., is geen verband tussen een aantal bloedgroepen en de vruchtbaarheid van stieren af te leiden. De gemiddelde efficiëntie-getallen van groepen stieren, ingedeeld naar de bloedgroepen, variëren slechts weinig. Over een mogelijk verband tussen bloedgroepen en vruchtbaarheid van koeien is geen nader onderzoek uitgevoerd.

Een ander aspect van de selectie die al optreedt bij de ouders, is het feit dat niet alle stieren even vaak gebruikt worden. Dit is de reden, waarom het materiaal in hoofdstuk 4 ingedeeld is in 2 groepen en binnen de groepen per stier evenveel nakomelingen genomen zijn. Daardoor is het mogelijk binnen elk van de 2 groepen een eventueel selectie-effect op de bloedgroepen te bestuderen. Verschillen tussen de groepen kunnen indicaties zijn voor een selectief gebruik van de stieren.

In het voorgaande (6.4.) is al gesproken over het verschil in frequentie van de bloedgroep A tussen stieren met 5 zoons en die met 1 zoon. In de groep stieren, waarvan minstens 5 zoons op bloedgroepen onderzocht zijn, is de frequentie van A^A lager dan bij de stieren, waarvan minder dan 5 zoons onderzocht zijn (zie tabel 4.11.).

Uit de gegevens, verzameld in tabel 5.3. en 5.7. kunnen ook aanwijzingen verkregen worden over een eventueel selectief gebruik van stieren met bepaalde bloedgroepen. Daartoe is in tabel 5.7. de laatste kolom toegevoegd met de gemiddelde aantallen drachtige koeien per stier. Voor wat betreft de enkelvoudige systemen zijn de verschillen in het algemeen niet zo groot. Alleen de 14 stieren met het genotype F^V/F^V hebben gemiddeld een aanzienlijk lager aantal drachtige koeien dan de stieren met F^F/F^F of F^F/F^V. De stieren met de bloedgroep M hebben een hoger aantal dan die zonder de bloedgroep. De stieren met de in deze tabel opgenomen B-groepen hebben gemiddeld een hoger aantal drachtige koeien dan het totaal gemiddelde over alle stieren. Dit houdt in dat, wanneer andere B-groepen in de beschouwing opgenomen worden, er waarschijnlijk ook groepen stieren zullen zijn met eenzelfde bepaalde bloedgroep en een lager gemiddeld aantal drachtige koeien. Voortgezet onderzoek over meerdere jaren zal moeten aantonen of dergelijke verschillen systematisch zijn, en derhalve de genen-frequenties blijvend beïnvloeden, of toevallig.

Het onderzoek naar de veranderingen in genen-frequenties over een aantal jaren is in dit opzicht ook vermeldenswaard. Uit de figuren 5.1., 5.2., en 5.3. konden geen duidelijke tendenzen opgemaakt worden (zie ook 6.4.).

Selectie kan ook aangrijpen op de nakomelingen, zowel prenataal als postnataal. Dit komt voor als bepaalde genotypen meer gevoelig zijn voor ziekten en dergelijke dan andere of als bepaalde genotypen qua exterieur beter zijn dan

andere. Deze vorm van selectie is de meest gecompliceerde in het materiaal: stieren met zoons, omdat in de praktijk een aantal factoren bepalen of een stierkalf aangehouden wordt of niet en of het aangeboden zal worden voor de stamboekkeuring.

Voorts kan in dit verband nog de mogelijkheid van bloedgroep-antagonisme tussen moeders en nakomelingen vermeld worden als een oorzaak van selectie op bepaalde genotypen. In 2.4. en in 6.5. is hierop al ingegaan. In 6.5. wordt het genoemd als een mogelijke verklaring voor afwijkingen, die gevonden zijn in het F-V-systeem.

Tenslotte zij nog gewezen op het feit, dat er in eerste aanleg meer stierkalveren dan vaarskalveren ontstaan. Embryonale sterfte komt evenwel meer voor bij stierkalveren dan bij vaarskalveren, zodat bij de geboorte de geslachtsverhouding ongeveer 1:1 is. Dus prenataal worden stieren al scherper geselecteerd dan koeien. Of dit verschijnsel mede een oorzaak kan zijn voor de verschillen in genen-frequenties tussen stieren en koeien is nog niet onderzocht.

In het materiaal: stieren met zoons in hoofdstuk 4 is nagegaan of de gevonden aantallen nakomelingen met een bepaald fenotype in overeenstemming zijn met de verwachte aantallen. Afwijkingen kunnen ontstaan door het paringssysteem van de ouders of door selectie. Uit het onderzoek is gebleken, dat in dit materiaal het paringssysteem waarschijnlijk toevalsparing is. Alleen in het F-V-systeem is daarvan een afwijking gevonden. Uit het voorgaande is gebleken, dat er geen verschillen in vruchtbaarheid zijn bij de stieren, die de genotypen-frequenties in hun nakomelingen beïnvloeden. Selectief gebruik van de stieren is uitgesloten door van elke stier evenveel nakomelingen in het onderzoek te betrekken, nl. 1 of 5. Verschillen tussen de gevonden en verwachte aantallen zoons kunnen dus grotendeels toegeschreven worden aan selectie in deze zoons.

In het F-V-systeem kunnen de verwachte aantallen nakomelingen rechtstreeks berekend worden zonder eerst de genen-frequenties te berekenen of toevalsparing te veronderstellen. Uit tabel 4.7. blijkt, dat er geen grote verschillen zijn.

Ook in het B-systeem kan rechtstreeks nagegaan worden of selectie optreedt op de B-groepen in de nakomelingen. Er zijn enkele significante afwijkingen gevonden, maar de mogelijkheid dat deze door toeval veroorzaakt zijn, kan niet uitgesloten worden.

De toets voor selectie in de nakomelingen in de systemen A, L, M en Z is meer gecompliceerd. Voor de berekening van de verwachte aantallen nakomelingen zijn de genen-frequenties in de ouders nodig. Om deze te berekenen moet aangenomen worden dat de ouder-populaties in genetisch evenwicht zijn. Bovendien moet aangenomen worden dat de ouders volgens toeval gepaard zijn. In het voorafgaande zijn geen redenen gevonden om deze veronderstellingen onjuist te achten.

Uit tabel 4.14. blijkt, dat alleen in het materiaal: stieren met 5 zoons en daar alleen nog in het A-systeem een afwijking tussen de gevonden en de verwachte aantallen zoons gevonden is. Onder de zoons van A-positieve stieren zijn er meer A-negatieve en minder A-positieve dan verwacht worden.

Uit de oorspronkelijke gegevens in tabel 4.10. kan al afgeleid worden, dat hier een afwijking bestaat. Als verondersteld wordt, dat de A-positieve ouders heterozygoot zijn dan worden daaruit A-positieve en A-negatieve nakomelingen geboren in de verhouding 3:1,

$$A/- \times A/- \rightarrow (^1/_4\ A/A + 2/4\ A/-) + {}^1/_4\ -/-.$$

Er zijn echter ook homozygoot A-positieve ouders. Deze geven alleen nakomelingen met de bloedgroep A, zodat de verhouding in de nakomelingen groter wordt dan 3:1. De gevonden aantallen in tabel 4.10. zijn 128 en 50, dus een verhouding kleiner dan men zou mogen verwachten.

Evenzo worden uit de paringen van A-positieve stieren met A-negatieve koeien, A-positieve en A-negatieve nakomelingen verwacht in een verhouding groter dan 1:1. In tabel 4.10. blijkt die verhouding echter te zijn 95:117.

De verhouding 128:50 kan niet veroorzaakt worden door een bepaald paringssysteem. Het relatief hoogste aantal A-negatieve nakomelingen uit A-positieve vaders en moeders wordt verkregen door heterozygoten met heterozygoten en homozygoten met homozygoten te paren. In dat geval is de verhouding in de nakomelingen toch altijd nog groter dan 3:1. Ook de verhouding 95:117 kan niet door een bepaald paringssysteem veroorzaakt worden. De kleinste verhouding is 1:1, als alleen heterozygote stieren met A-negatieve koeien gepaard worden.

Als mogelijke verklaringen blijven over selectie en toeval. Als A-negatieve zoons meer levensvatbaar zijn of hoger gewaardeerd worden door de veehouders dan de A-positieve, dan is niet in te zien waarom dit zich niet zou manifesteren in het materiaal: stieren met 1 zoon. Bovendien doet zich deze afwijking voor alleen bij zoons van A-positieve stieren en niet bij die van de A-negatieve. Ook de veronderstelling van selectie in de geslachtscellen van de ouderdieren ligt om deze redenen niet voor de hand. Onderzoek in ander, vergelijkbaar materiaal zal moeten uitwijzen of deze afwijkingen systematisch of toevallig zijn. In het materiaal: stieren met dochters, beschreven in 5.2., is ook geen afwijking gevonden in het A-systeem.

6.7. De structuur van de populatie

Uit het populatie-genetisch onderzoek in hoofdstuk 4 is al enigszins naar voren gekomen, dat de populatie niet homogeen is. De frequentie van het gen F^F is in een bepaald gebied lager dan in andere. In dit verband is ook te noemen de gelaagdheid van de stierenstapel voor wat betreft de frequentie van het gen A^A.

Het onderzoek beschreven in 5.5. is rechtstreeks gericht op de genetische samenstelling van de populatie. Het meest opmerkelijke resultaat is weergegeven in tabel 5.13. In deze tabel zijn de genen-frequenties van de stieren in een aantal K.I.-verenigingen verzameld en gewogen naar hun aantal verwachte nakomelingen in de betreffende jaren. Tussen K.I.-verenigingen met aaneengrenzende gebieden bestaan soms grote verschillen in de frequenties van bepaalde genen. Ook binnen K.I.-verenigingen kunnen tussen jaren aanzienlijke veranderingen

optreden. Deze verschillen zijn geheel te verklaren uit het gebruik van de stieren. Van sommige stieren worden veel inseminaties verricht en van andere weinig. Door de kleine aantallen stieren per K.I.-vereniging speelt ook het toeval een rol. In sommige K.I.-verenigingen worden bij voorkeur stieren uit een bepaalde familie of uit een bepaald fokbedrijf gebruikt.

In de koeien-populaties in de werkgebieden zullen ook van jaar tot jaar veranderingen in de genen-frequenties optreden. Deze veranderingen zijn waarschijnlijk niet zo groot als die in de stieren-populatie. De genen in de koeien zijn voor de helft afkomstig van de vaders. De verschillen tussen de vadergroepen worden dus gehalveerd in de jaargangen nakomelingen. De moeders van de nakomelingen zijn van verschillende jaargangen waardoor verschillen in de frequenties van de genen, die de nakomelingen van de moeders krijgen, in zekere mate genivelleerd worden. Anderzijds zal selectie ook in de koeien-populatie van invloed zijn op de genen-frequenties. Van bepaalde stieren wordt een hoger percentage dochters aangehouden dan van andere. Bovendien zal de bruikbaarheidsduur van de dochters van goede stieren langer zijn dan die van andere.

Tussen kleinere eenheden zullen de verschillen in genen-frequenties nog groter worden. Hiervan geeft tabel 5.14. een indruk. Voor de systemen A, L, M en Z zijn niet de genen-frequenties vermeld maar de fenotypen-frequenties, omdat niet nagegaan kan worden of er binnen de bedrijven genetisch evenwicht is. In het B-systeem zijn van de meeste dieren de genotypen bekend, zodat de in tabel 5.14. vermelde genen-frequenties de werkelijke dicht benaderen. De hier gebruikte bedrijven zijn vooraanstaande fokbedrijven in Friesland. De genen van de dieren, voorkomend op deze bedrijven, hebben een ruime verspreiding gekregen in de hele Nederlandse zwartbont rundveestapel via de op deze bedrijven gefokte stieren.

Bepaalde stieren kunnen binnen een of enkele K.I.-verenigingen een grote invloed krijgen en zelfs een stempel drukken op de fokkerij in een provincie. Enkele uitzonderlijke stieren kunnen zelfs mede via hun zoons of kleinzoons landelijk of internationaal van betekenis worden. Dergelijke invloeden komen tot uiting in de verdeling en het voorkomen van bepaalde bloedgroepen.

KRAAY en BOUW (1964) hebben de frequenties van de bloedgroepen van de zwartbonten in 3 fokgebieden vergeleken. Daarbij bleek, dat de B-groep I_2 bijvoorbeeld in Drente-Overijssel een hogere frequentie heeft dan in Friesland, maar dat in Noord-Holland de frequentie ervan 10% lager is. Deze groep I_2 komt veel voor bij uit Friesland afkomstige stieren. De stier Adema 197, 22231 F.R.S. bezat ook deze groep. In Noord-Holland is de invloed van Friese stieren geringer dan in Drente-Overijssel. Het is te verwachten, dat de frequentie van deze groep snel zal toenemen in Noord-Holland, omdat nu een stier die homozygoot is voor deze groep, een vooraanstaande plaats inneemt in de fokkerij in deze provincie.

Ook bij andere groepen zijn dergelijke verschillen tussen deze fokgebieden aangetoond.

NIJENHUIS (1961) heeft geconstateerd, dat de Nederlandse bevolking niet homogeen is voor de verdeling van de bloedgroepen. Tussen gemeenten vond hij

significante verschillen in de frequenties van de genen van het ABO-systeem.

Bouw (1958) heeft aangetoond, dat de B-groep $BGKO_xY_2A'O'H_4$ sterk in frequentie is toegenomen, van 0,7 tot 11 %, in enkele generaties. Dit is veroorzaakt door het intensieve gebruik van 2 stieren. In zijn materiaal kwam deze groep meer dan 200 maal voor. In 160 gevallen was deze groep afkomstig van de stier Anna's Adema, 30587 F.R.S. en in 40 gevallen van de koe Willemke 39, 140650 F.R.S., grotendeels via haar zoon Sudhoekster Piet Eduard, 35585 F.R.S.

Rendel (1963) heeft een dergelijke situatie beschreven in het S.R.B.-ras. De genen van een bepaalde stier, die leefde van 1930 tot 1943, hebben nu een ruime verspreiding in dit ras. Naarmate de dieren in het onderzochte materiaal nauwer verwant zijn aan deze stier nemen de frequenties van de genen van deze stier toe. Merkwaardig is in dit verband dat, hoewel deze stier de groep A bezat en de groep L niet, de frequentie van A niet toenam en die van L niet afnam. De stier was homozygoot voor de bloedgroep V en de frequentie daarvan neemt ook sterk toe naarmate de dieren nauwer verwant zijn aan hem. Toch kon Rendel geen afwijking van het genetisch evenwicht aantonen in het F-V-systeem.

6.8. Conclusies

Onderzoek is uitgevoerd naar de toepassing van de bloedgroepen bij populatie-genetische studies in de rundveestapel, teneinde na te gaan of de verdeling van de bloedgroepen uitsluitsel kan geven over de factoren die de genetische samenstelling van de populatie bepalen.

Uit het onderzoek is gebleken dat de zwartbont rundvee-populatie in Nederland met betrekking tot de verdeling van de bloedgroepen niet homogeen is. De populatie bestaat uit delen, waartussen genetische verschillen bestaan. Er zijn verschillen in genen-frequenties tussen de fokgebieden, binnen de fokgebieden, tussen werkgebieden van K.I.-verenigingen en tussen bedrijven. Ook in de tijd treden er fluctuaties op in de genen-frequenties.

Uit het onderzoek is gebleken, dat deze verschillen veelal toegeschreven kunnen worden aan de invloed van de stieren. Door de toepassing van de kunstmatige inseminatie zijn betrekkelijk weinig stieren nodig, die elk een groot aantal nakomelingen krijgen. Toevalsinvloeden op de stierenkeuze veroorzaken daarom op korte termijn veranderingen in genen-frequenties. Ook over langere termijn treden er veranderingen op. Deze zijn toe te schrijven aan de invloed die een of enkele stieren, mede via hun mannelijke nakomelingen op de populatie hebben. Met het samenstellen van een representatief monster uit de populatie zal met deze factoren rekening gehouden moeten worden.

Uit het voorgaande volgt, dat de populatie niet in genetisch evenwicht kan zijn. Onderzoek naar het bestaan van genetisch evenwicht wees echter uit, dat in ieder geval in de stieren-populatie de meeste onderzochte loci wel in genetisch evenwicht zijn. Het is mogelijk, dat in dit materiaal de verschillen in genen-frequenties tussen de subgroepen te klein zijn om met de gebruikte methode een afwijking van het genetisch evenwicht aan te tonen.

Selectie veroorzaakt een verandering in de genen-frequenties. Als een bloedgroep-gen pleiotrope werking heeft en een eigenschap beïnvloedt, waarop geselecteerd wordt, dan is te verwachten dat er een gerichte verandering optreedt in de frequentie van dat gen. Een duidelijke toe- of afname van de frequentie van een bepaald allel over meerdere generaties is in dit materiaal niet waargenomen.

In het F-V-systeem is een verschil in genen-frequenties geconstateerd tussen stieren en koeien. Dit verschil komt ook voor bij buitenlandse runderrassen. Een zelfde verschijnsel is gevonden in het A-systeem. Op jonge leeftijd bestaat er geen verschil in frequentie van het gen A^A tussen de beide geslachten. Op oudere leeftijd ontstaat een verschil. Het is gebleken, dat stieren zonder de bloedgroep A een voorkeur genieten in de fokkerij boven andere. Bij koeien moet er selectie ten gunste van de A-positieve dieren aangenomen worden. Ook dit verschil in frequentie van A^A tussen stieren en koeien is in buitenlandse rassen geconstateerd.

SAMENVATTING

1. *Bloedgroepen-onderzoek bij runderen*

Een overzicht wordt gegeven over de technieken en de belangrijkste begrippen van het bloedgroepen-onderzoek bij landbouwhuisdieren. Het onderzoek bij het rund wordt uitgevoerd met reagentia, die meestal verkregen zijn door isoimmunisaties van runderen. Met de internationaal aanvaarde reagentia kunnen nu omstreeks 75 bloedgroep-factoren aan de erythrocyten aangetoond worden. Tussen een aantal van deze factoren bestaan serologische relaties; deze zijn de lineaire en de niet-lineaire subtypen. De factoren worden aangeduid met letters.

Het bleek, dat de bloedgroep-factoren erfelijk bepaald zijn. De aanwezigheid ervan is dominant over de afwezigheid. Later onderzoek toonde genetische relaties tussen de factoren aan. De nu bekende factoren worden ingedeeld in 13 systemen, die corresponderen met 13 loci op de chromosomen (tabel 1.4.). Binnen een systeem vormen de factoren bloedgroepen, die bestaan uit 1 of meer bloedgroep-factoren. Aanvankelijk werd verondersteld, dat elke bloedgroep bepaald wordt door één enkel allel. Recent onderzoek heeft aannemelijk gemaakt, dat de gecompliceerde bloedgroepen, die bestaan uit meerdere factoren, bepaald worden door complexe genen.

De 13 bloedgroep-systemen worden aangeduid met letters. Het R′-S′-systeem omvat 2 factoren en 2 allelen. In de systemen L, N, N′ en T′ is slechts 1 factor bekend en worden 2 allelen aangenomen. In de systemen M en Z zijn 2 factoren en 3 allelen bekend. In het F-V-systeem zijn meerdere factoren bekend, waarvan in de meeste rassen slechts 2 voorkomen, die elk door 1 allel bepaald zijn. De systemen A, B, C en S omvatten elk meerdere factoren en allelen; in het B-systeem zijn omstreeks 25 factoren en enige honderden allelen bekend.

De antigene substantie J is primair een bestanddeel van het bloedserum en kan door de erythrocyten opgenomen worden. De concentratie van de J-substantie wordt door genetische factoren bepaald. Bij dieren, die de J-substantie niet bezitten kan anti-J voorkomen. De concentratie van anti-J wordt door milieu-factoren beïnvloed.

Door middel van electroforese zijn een aantal eiwitten en enzymen in lichaamscellen en -vloeistoffen te scheiden in genetisch bepaalde varianten. Bij het rund zijn variaties gevonden in het hemoglobine, in de serumeiwitten transferrine, α_2-globuline, albumine en post-albumine, in de enzymen amylase, fosfatase, esterase en koolzuur-anhydrase en in de melkeiwitten β-lactoglobine, α-lactalbumine en α-, β- en $\varkappa$-caseïne (tabel 1.5.). De varianten van elk eiwit of enzym worden bepaald door de allelen van een locus. Tussen enkele van deze loci en enkele bloedgroep-loci zijn koppelingen aangetoond.

2. *Toepassingen van het bloedgroepen-onderzoek*

Ouderschapsonderzoek. Het ouderschapsonderzoek berust op het principe, dat elke bloedgroep van een individu ook bij minstens een van beide ouders

moet voorkomen. Komen meerdere dieren in aanmerking voor het ouderschap van een individu, dan kunnen door middel van bloedgroepen-onderzoek veelal die dieren, die niet de ouders zijn, aangewezen worden.

Tweeling-onderzoek. Eeneiige tweelingen hebben identieke en tweeeiige tweelingen hebben in het algemeen verschillende bloedgroep-patronen. Tweeëiige runder-tweelingen hebben echter vaak overeenkomstige bloedgroep-patronen, omdat in utero uitwisseling van bloedvormend weefsel tussen de tweelingen optreedt.

Bloedgroep-antagonisme. Pasgeboren paarden en varkens sterven soms kort na de geboorte aan ernstige anaemie. Tijdens de dracht kan de moeder geïmmuniseerd worden door erythrocyten van de foet. De antilichamen komen via het colostrum bij de jonggeborene, worden geresorbeerd en breken de erythrocyten van deze af.

Populatie-genetisch onderzoek. Tussen populaties en tussen rassen bestaan verschillen in de genetische samenstelling, die tot uiting komen in de frequenties van de bloedgroepen. Vergelijkingen van de frequentie-patronen kunnen een indruk geven van de mate van verwantschap van verschillende populaties (tabel 2.2. en fig. 2.1. en 2.2.).

Relaties tussen bloedgroepen en andere eigenschappen. Deze relaties kunnen berusten op pleiotrope werking van de bloedgroep-genen of op koppeling. Volgens sommige onderzoekers bestaat er een verband tussen bepaalde transferrine-vormen en de vruchtbaarheid. Een klein deel van de fenotypische variatie in melkhoeveelheid en vetgehalte zou toe te schrijven zijn aan variatie in bloedgroepen. Het onderzoek bij kippen heeft in enkele gevallen een sterker relatie aangetoond tengevolge van inteelt.

Weefsel-transplantaties. Weefsels bezitten antigenen, die bij weefsel-transplantaties een rol spelen. Onderzoek wordt uitgevoerd naar de overeenkomst tussen weefsel-antigenen en bloedgroep-antigenen.

3. *Enkele hoofdzaken uit de populatie-genetica*

Dit hoofdstuk geeft een overzicht over enkele hoofdzaken van de populatie-genetica.

Het fundamentele model in de populatie-genetica in de wet van HARDY en WEINBERG, die het verband aangeeft tussen de genotypen- en de genen-frequenties onder bepaalde voorwaarden. Deze voorwaarden zijn: een grote, homogene populatie, toevalsparing en afwezigheid van selectie, mutatie en migratie. Is aan deze voorwaarden voldaan, dan is de populatie in genetisch evenwicht.

De frequenties van de genen, die codominante eigenschappen bepalen, worden verkregen uit tellingen van de genotypen. Uit de genen-frequenties worden volgens de regel van Hardy en Weinberg de verwachte genotypen-frequenties afgeleid. De gevonden en de verwachte aantallen van elke genotype worden vergeleken. Is er een goede overeenkomst, dan is de onderzochte locus in de populatie in genetisch evenwicht.

In geval van dominantie kunnen de genen-frequenties berekend worden onder de aanname, dat er genetisch evenwicht is. Zijn de fenotypen in 2 opeenvolgende

generaties bekend, dan kunnen de genotypen van de ouders in veel gevallen afgeleid worden uit de fenotypen van de nakomelingen.

4. *Onderzoek naar het genetisch evenwicht op bloedgroep-loci bij runderen*

In de literatuur heerst geen eenstemmigheid over de aanwezigheid van genetisch evenwicht op de bloedgroep-loci bij runderen. Teneinde hiernaar onderzoek te verrichten is materiaal verzameld in het laboratorium voor bloedgroepenonderzoek in Wageningen.

Het materiaal bestaat uit stieren, koeien en hun zoons, behorend tot het zwartbonte veeras. Het materiaal is ingedeeld in 2 groepen naar het aantal zoons per vader: stieren met 5 zoons en stieren met 1 zoon. De systemen A, B, F-V, L, M en Z zijn in de beschouwingen opgenomen (tabellen 4.2., 4.10 en 4.15.).

In deze systemen zijn eerst de genen-frequenties berekend bij stieren, koeien en zoons in beide delen van het materiaal. De frequentie van het gen F^F is bij de stieren hoger dan bij de koeien. (tabellen 4.3. en 4.4.).

De frequentie van A^A is bij de stieren lager dan bij de koeien en bij de stieren met 5 zoons weer lager dan bij die met 1 zoon. Ook in het M-systeem zijn enkele verschillen in genen-frequenties tussen de verschillende groepen dieren geconstateerd (tabel 4.11.). In het B-systeem zijn enkele verschillen in frequenties tussen stieren en koeien gevonden (tabel 4.16.).

Een exacte toets voor de aanwezigheid van genetisch evenwicht is alleen mogelijk in het F-V-systeem omdat daar alle genotypen bekend zijn (tabellen 4.3. en 4.4.). De zoons van de veelgebruikte stieren zijn niet in genetisch evenwicht. In de andere systemen zijn aanwijzingen gevonden, dat althans de stieren in genetisch evenwicht zijn (tabel 4.12.).

Het materiaal biedt de mogelijkheid om na te gaan of aan 2 belangrijke voorwaarden voor genetisch evenwicht in de nakomelingen is voldaan, nl. toevalsparing van de ouders en afwezigheid van selectie. Er is geen aanwijzing gevonden, dat de ouder-combinaties afhankelijk van hun fenotype gevormd zijn. (tabellen 4.5., 4.6. en 4.13.). De aantallen nakomelingen uit de verschillende ouder-combinaties zijn in overeenstemming met de verwachting op grond van de genen-frequenties in de ouders. Een afwijking is gevonden tussen de gevonden en verwachte aantallen A-negatieve en A-positieve zoons van veelgebruikte A-positieve stieren: er zijn teveel A-negatieve zoons (tabel 4.14.).

In de overige systemen is geen aanwijzing gevonden voor selectie op de genen, die de bloedgroepen bepalen bij de nakomelingen.

5. *Nader onderzoek naar enige factoren, die de genen-frequenties beïnvloeden*

In dit hoofdstuk wordt nader ingegaan op enige factoren, die de genenfrequenties beïnvloeden. Eerst is nagegaan of de afwijkingen, die voorkomen in het A-systeem bij stieren met zoons, zich ook voordoen bij stieren met dochters. In dit materiaal is ook gevonden, dat de frequentie van A^A bij de stieren lager is dan bij de koeien. De stieren met veel dochters hebben een iets lagere frequentie van A^A dan de stieren met weinig dochters (tabel 5.3.). Er is geen aanwijzing gevonden dat het paringssysteem een ander is dan toevalsparing of

dat een van 2 allelen van het A-systeem een selectief voordeel heeft (tabellen 5.5. en 5.6.).

Een van de voorwaarden voor genetisch evenwicht is, dat alle genotypen even vruchtbaar zijn. Deze voorwaarde is getoetst in materiaal bestaande uit K.I.-stieren. De stieren zijn ingedeeld in groepen naar hun fenotypen op de loci A, L, M en Z, naar hun genotype op de F-V-locus en naar het bezit van een bepaalde B-groep. Van elke groep stieren is het gemiddeld efficiëntie-getal berekend uit de verhouding van het totaal aantal inseminaties en het totaal aantal drachtige koeien. De uitkomsten geven aan, dat de gemiddelde efficiëntiegetallen per groep betrekkelijk weinig afwijken van het totaal gemiddelde, zodat een pleiotroop verband tussen een bloedgroep-gen en de vruchtbaarheid van stieren, resulterend in selectie op deze genen, niet waarschijnlijk is (tabel 5.7.).

Als de frequentie van A^A bij stieren lager is dan bij koeien, kan een daling van deze frequentie verwacht worden. De frequenties van A^A, F^V, L^L, M^M en Z^Z zijn berekend in groepen stieren, ingedeeld naar geboortejaren en groepen koeien ingedeeld naar stamboeknummer. Er is geen afname van A^A geconstateerd; in alle systemen komen aanzienlijke fluctuaties voor (fig. 5.1., 5.2. en 5.3.).

Het verschil in frequentie van A^A tussen veel gebruikte en weinig gebruikte stieren is deels te verklaren uit verschillen in afstamming. De veel gebruikte stieren hebben naar verhouding meer A-negatieve vaders en grootvaders dan de andere (tabellen 5.10. en 5.11.).

Tussen 2 vrijwel vergelijkbare groepen koeien is een groot verschil in frequentie van A aangetoond. Een nog groter verschil is geconstateerd tussen de vaders van deze groepen koeien (tabel 5.12.).

Om na te gaan of de populatie homogeen is voor de verdeling van de bloedgroepen zijn binnen K.I.-verenigingen berekeningen over de genen-frequenties uitgevoerd. De frequenties van een aantal bloedgroep-genen in een aantal K.I.-verenigingen met aaneengrenzende werkgebieden en in 2 opeenvolgende jaren zijn vergeleken. De verschillen tussen verenigingen en die binnen verenigingen tussen jaren blijken aanzienlijk te zijn (tabel 5.13.).

Binnen 6 bekende fokbedrijven in Friesland zijn de frequenties berekend van de bloedgroep-genen bij op deze bedrijven gefokte dieren. Tussen de bedrijven bestaan grote verschillen (tabel 5.14.).

6. *Discussie*

Bloedgroepen zijn waarschijnlijk polysaccharide-bevattende bestanddelen van de stromata van de erythrocyten. Over de functie ervan is nog niets bekend. Het meest bestudeerde kenmerk van de bloedgroepen is de genetisch bepaalde verscheidenheid.

Volgens de theorie van de genetische polymorfie worden de frequenties van de bloedgroep-genen door selectie in optimale waarden gehandhaafd. Veranderingen in de frequenties zijn het gevolg van veranderingen in het milieu.

Er zijn aanwijzingen, dat ook het totale genenbezit van de populatie (het genetisch milieu) bepalend is voor het frequentie-patroon.

Een genetische polymorfie blijft in stand als de aanpassing van de heterozy-

goot beter is dan die van de homozygoten. Deze superioriteit van de heterozygoten hoeft maar gering te zijn. Er ontstaat dan een afwijking van het HARDY-WEINBERG-evenwicht. Deze afwijking is niet altijd aan te tonen, temeer omdat daarop ook andere invloeden inwerken.

De verschillen in frequenties van de genen A^A en F^F tussen stieren en koeien zijn ook geconstateerd in buitenlandse runderrassen. Een aannemelijke verklaring hiervoor kan zijn selectie, die echter bij de koeien in een andere richting werkt dan bij de stieren. Voor het aantonen van selectie op deze genen is een anders opgezet onderzoek nodig.

De afwijking van het genetisch evenwicht op de F-V-locus bij zoons van veelgebruikte stieren kan verklaard worden uit de afwezigheid van toevalsparing van de ouders.

De toets voor toevalsparing heeft waarde als aangetoond kan worden dat alle genotypen even fertiel zijn en dat er geen selectie optreedt na de bevruchting tot op het moment, dat de nakomelingen op bloedgroepen onderzocht worden.

In het F-V-systeem is een afwijking van toevalsparing geconstateerd. Deze kan veroorzaakt worden, doordat de populatie niet homogeen is voor de verdeling van de bloedgroepen van het F-V-systeem. De mogelijkheid, dat bloedgroep-antagonisme tussen moeder en foetus een verklaring kan geven voor de afwijking, wordt besproken.

Selectie kan aangrijpen in verschillende stadia van de levenscyclus van een individu. In de praktijk is de kunstmatige selectie van belang; deze is niet gericht op de bloedgroepen maar op andere eigenschappen, die misschien met de bloedgroepen gekoppeld zijn of er anderszins verband mee houden.

De Nederlandse zwartbont rundvee-populatie is niet homogeen voor de verdeling van de bloedgroepen. Tussen groepen dieren in geografisch gescheiden gebieden bestaan verschillen in genen-frequenties. Ook in de tijd treden fluctuaties in de genen-frequenties op. De veranderingen zijn grotendeels toe te schrijven aan de invloed van stieren.

SUMMARY

DISTRIBUTION OF BLOOD GROUPS IN THE DUTCH BLACK AND WHITE CATTLE BREED

A study on the frequencies of blood groups and on some factors influencing the frequencies

1. *Blood group research in cattle*

A survey is given of the techniques and the most important definitions of the blood group research in farm animals. The research in cattle is carried out with reagents, which are obtained mostly by isoimmunizations of cattle. At present about 75 blood group factors can be detected with the internationally accepted reagents. Serologic relations exist between a number of these factors: the linear and non-linear subtypes. The blood group factors are designated with letters.

It appeared, that the blood group factors are genetically determined. Their presence is dominant over their absence. Later investigations demonstrated genetic relations between the factors. The factors known at present are divided into 13 systems, corresponding with 13 loci on the chromosomes (table 1.4.). The factors within a system form blood groups consisting of 1 or more factors. Originally it was supposed, that each blood group is controlled by a single allele. Recent research has revealed, that the complicated blood groups are probably controlled by complex genes.

The 13 blood group systems are designated with letters. The R′-S′-system includes 2 factors and 2 alleles. In each of the systems L, N, N′ and T′ only 1 factor is known and the existence of 2 alleles is assumed. In the systems M and Z 2 factors and 3 alleles are known. In the F-V-system there are more factors, 2 of which are both determined by 1 allele and occur in most of the breeds. The systems A, B, C and S all include more factors and alleles; in the B-system about 25 factors and some hundreds of blood groups are known.

The antigenic substance J is primarily a component of the blood serum and can be adsorbed by the erythrocytes. The concentration of the J-substance in the serum and on the cells is genetically controlled. Animals lacking the J-substance, can have anti-J in their serum. The concentration of anti-J is influenced by environmental factors.

By means of electrophoresis a number of proteins and enzymes in the body-cells and -fluids can be divided into genetically determined variants. In cattle variations are found in the haemoglobin, in the serum proteins transferrin, α_2-globulin, albumin and post-albumin, in the enzymes amylase, phosphatase, esterase and carbonic-anhydrase and in the milkproteins β-lactoglobulin, α-lactalbumin and α-, β- and $\varkappa$-casein (table 1.5.). The variants of each protein or enzym are determined by the alleles on 1 locus.

Linkages are detected between some loci controlling blood groups and some of the protein-determining loci.

2. *Applications of the blood group research*

Parentage control. Parentage control is based on the principle that each blood group of an individual must be found in at least one of its parents. When more animals can be the parents, many times those which are not the real parents can be indicated by means of blood typing.

Twin research. Monozygous twins have identical and dizygous twins generally have different blood types. Dizygous cattle twins, however, frequently have concordant blood types, because in utero blood forming tissue is exchanged between the partners.

Blood group antagonism. Sometimes the newborns of horse and pig die of a severe anaemia soon after birth. During pregnancy the mother is immunized with erythrocytes of the fetus. The antibodies reach the newborn via the colostrum, are resorbed and break down the erythrocytes.

Population genetic investigations. Differences in the genetic composition exist between populations and between breeds; they are demonstrated in differences in the frequencies of blood groups. Comparison of the patterns of frequencies can give an impression of the degree of relationship of different populations (table 2.2.; fig. 2.1. and 2.2.).

Relations between blood groups and other characters. These relations can be based on pleiotropy of the blood group genes or on linkage. According to some authors there is a relation between certain forms of transferrin and fertility. A small part of the phenotypic variation in the amount of milk and in the fat content could be ascribed to variation in blood groups. In chickens sometimes stronger relations are found which can be explained by inbreeding.

Tissue transplantation. Tissues have antigens, which play a role in transplantation. The relations between tissue antigens and blood group antigens are being studied.

3. *Some essentials of population genetics*

This chapter gives a review of some main points of population genetics.

The fundamental model of population genetics is the law of HARDY and WEINBERG, which gives the relation between genotype frequencies and gene frequencies under certain conditions.

These conditions are: a large, homogeneous population, random mating and the absence of selection, mutation and migration. When a population has fulfilled these conditions, it is said to be in genetic equilibrium.

The frequencies of genes controlling codominant characters are obtained by counting the genotypes. From the gene frequencies the expected genotype frequencies are deduced according to the law of HARDY and WEINBERG. The observed and the expected numbers of each genotype are compared. If they agree the studied locus is in genetic equilibrium in the population.

In case of dominance the gene frequencies can be calculated under the assumption that the population is in equilibrium. When the phenotypes in 2 suc-

cessive generations are known the genotypes of the parents often can be deduced from the genotypes of the offspring.

4. *Genetic equilibrium on blood group loci of cattle*

In literature no agreement on the presence of genetic equilibrium on blood group loci of cattle is found.

To investigate this, material is collected in the laboratory for blood group research at Wageningen, Holland. This material consists of breeding bulls, cows and their sons, belonging to the black and white breed. The material is divided into 2 groups according to the number of sons per bull: bulls with 5 sons and bulls with 1 son. The loci A, B, F-V, L, M and Z are considered (tables 4.2., 4.10, and 4.15.).

In these systems first the gene frequencies are calculated in bulls, cows and sons in both parts of the material. The frequency of the gene F^F is higher in bulls than in cows (tables 4.3. and 4.4.). The frequency of A^A is lower in bulls than in cows and in the bulls with 5 sons lower than in the bulls with 1 son. Also in the M-system some differences in gene frequencies are found between the different groups of animals (table 4.11.). In the B-system some differences are found between bulls and cows (table 4.16.).

An exact proof for the presence of genetic equilibrium is possible only in the F-V-system, because all genotypes are known there directly from the blood typing test. A deviation from the equilibrium is found in the sons of the outstanding bulls (tables 4.3. and 4.4.). In the other systems an indication is found that at least the bulls are in equilibrium (table 4.12.).

In this material it is possible to test 2 important conditions for the equilibrium situation in the offspring: random mating of the parents and absence of selection.

No indication is found that the parents are mated dependent on their phenotype (tables 4.5., 4.6. and 4.13.). The numbers of offspring from the different parental combinations are compared with the expected numbers based on the gene frequencies in the parents. A deviation is found between the observed and expected numbers of A-positive and A-negative sons of outstanding A-positive bulls; there are too much A-negative offspring (table 4.14.). In the other systems no indication is found for selection on the genes controlling the blood groups of the offspring.

5. *Investigations on some factors influencing the gene frequencies*

In this chapter investigations on some factors that influence the gene frequencies are described. Firstly it is investigated whether the deviations found in the A-system by bulls with sons also can be found in bulls with daughters. In this material it is also found that the frequency of A^A in the bulls is lower than in the cows. The frequency of A^A in bulls with many daughters is somewhat lower than in bulls with few daughters (tables 5.3.). No indication is found that the mating system is not random mating or that 1 of the 2 alleles in the A-system has a selective advantage (taboes 5.5. and 5.6.).

One of the conditions for genetic equilibrium is equal fertility of all genotypes. This condition is tested in material consisting of A.I.-bulls. The bulls are classified according to their phenotype on the loci A, L, M and Z, according to their genotype on the F-V-locus and according to the presence of a certain B-group. The mean efficiency-number of each class of bulls is calculated from the ratio of the total number of inseminations and the total numbers of pregnant cows. The results show that the average efficiency-number of the groups slightly deviate from the total mean. A pleiotropic relation between blood group genes and fertility of bulls, resulting in selection on these genes, is therefore not likely (table 5.7.).

When the frequency of A^A is lower in bulls than in cows the frequency of this gene can be expected to decrease in the population. The frequencies of the genes A^A, F^V, L^L, M^M and Z^Z are calculated in groups of bulls classified according to years of birth and in groups of cows classified according to their herdbook numbers. No decrease of the frequency of A^A is found; in all systems large fluctuations occur (figures 5.1., 5.2., and 5.3.).

The difference in frequency of A^A between the outstanding and the other bulls can be explained partly with differences in descendence. The outstanding bulls have relatively more A-negative fathers and grandfathers than the other bulls (tables 5.10. and 5.11.).

Between 2 comparable groups of cows a big difference in frequency of A^A is found. An even bigger difference is found between the sires of these groups of cows (table 5.12.).

To investigate whether the population is homogeneous for the distribution of the blood groups the gene frequencies are calculated in different A.I.-associations. The gene frequencies in associations with adjacent territories and within associations between 2 successive years are compared. The differences between and within associations are rather great (table 5.13.).

The frequencies of blood group genes are calculated in the animals bred in 6 different farms in the province of Friesland. The differences between the farms are great (table 5.14.).

6. *Discussion*

Blood groups are probably polysaccharide containing elements of the stroma of the erythrocytes. Nothing is known as yet about their function. The intensively studied character of the blood groups is the genetically determined diversity.

According to the theory of genetic polymorphism frequencies of blood groups are maintained in optimal values by selection. Changes in frequencies are caused by changes in the environment. Indications are found that the total gene pool of a population (the genetic environment) also determines the pattern of frequencies.

A genetic polymorphism is maintained when the adaptive value of the heterozygotes is higher than that of the homozygotes. This heterozygote superiority, however, can be small. A deviation of the HARDY-WEINBERG equilibrium exists,

but is not always detectable, because other factors also influence the material.

The differences in frequencies of the genes A^A and F^F between bulls and cows are found in cattle breeds in other countries too. A likely explanation can be selection acting by bulls and by cows in opposite direction. To demonstrate selection on these genes a differently set up investigation is needed.

The deviation from the HARDY-WEINBERG equilibrium on the F-V-locus in sons of outstanding bulls can be explained with the absence of random mating of the parents.

The test for random mating is useful if it can be demonstrated that all genotypes are equally fertile and that there is no selection after fertilization till the offspring are tested for blood groups.

In the F-V-system a deviation from random mating is demonstrated. This deviation can be caused by the fact that the population is not homogeneous for the distribution of the blood groups of the F-V-system. The possibility is discussed that blood group antagonism between mother and fetus may be an explanation for the deviation.

Selection can act upon different stages of the life cycle of an individual. In practice the artificial selection is important; this selection is not directed against the blood groups but against other characters, that can be linked with the blood groups or are otherwise related to them.

The Dutch cattle population is not homogeneous for the distribution of blood groups. Differences in gene frequencies exist between groups of individuals in geographically separated areas; also fluctuations in time occur. For the greater part the differences are due to the influences of bulls.

GERAADPLEEGDE LITERATUUR

ANDRESEN, E. (1962). Blood groups in pigs. Ann. N.Y. Acad. Sci. **97**: 205–225.

ANDRESEN, E. (1963). 'A study of blood groups of the pig'. 229 pp. Munksgaard - Copenhagen.

ANDRESEN, E. en BAKER, L. N. (1962). Recent pig blood group research at Iowa State University. Report at the 8th animal blood group conference in Europe. Ljubljana.

ANDRESEN, E. en BAKER, L. N. (1963). Hemolytic disease in pigs caused by anti-Ba. Journ. Anim. Sci. **22**: 720–725.

ANDRESEN, E., PRESTON, K. S., RAMSEY, F. K. en BAKER, L. N. (1965). Further studies on hemolytic disease in pigs caused by anti-Ba. Am. Journ. Vet. Res. **26**: 303–309.

ARKEL, G. A. VAN (1965). Het genbegrip. In: 'Honderd jaar Mendel' p. 128–146. Pudoc, Wageningen.

ASCHAFFENBURG, R. (1961). Inherited casein variants in cow's milk. Nature **192**: 431–432.

ASCHAFFENBURG, R. (1964). Protein phenotyping by direct polyacryl-amide gel electrophoresis of whole milk. Biochim. Biophys. Acta **82**: 188–191.

ASCHAFFENBURG, R. en DREWRY, J. (1957). Genetics of the β-lactoglobulins of cow's milk. Nature **180**: 376–378.

ASHTON, G. C. (1958a). A genetic mechanism for 'thread protein' polymorphism in cattle. Nature **182**: 65–66.

ASHTON, G. C. (1958b). Lack of 'slow-alpha' proteins in some Guernsey cattle. Nature **182**: 193–194.

ASHTON, G. C. (1958c). Genetics of beta-globulin polymorphism in British cattle. Nature **182**: 370–372.

ASHTON, G. C. (1959). β-globulin alleles in some Zebu cattle. Nature **184**: 1135–1136.

ASHTON, G. C. (1961). β-globulin type and fertility in artificially bred dairy cattle. J. Reprod. Fert. **2**: 117–129.

ASHTON, G. C. (1963). Polymorphism in the serum postalbumins of cattle. Nature **198**: 1117–1118.

ASHTON, G. C. (1964). Serum albumin polymorphism in cattle. Genetics **50**: 1421–1426.

ASHTON, G. C. (1965a). Serum amylase (thread protein) polymorphism in cattle. Genetics **51**: 431–437.

ASHTON, G. C. (1965b). Cattle serum transferrins: a balanced polymorphism? Genetics **52**: 983–997.

ASHTON, G. C. (1966). Cattle serum amylase polymorphism. Report at the 10th European conference on animal blood groups and biochemical polymorphisms. Parijs.

ASHTON, G. C. en FALLON, G. R. (1962). β-globulin type, fertility and embryonic mortality in cattle. J. Reprod. Fert. **3**: 93–104.

ASHTON, G. C., FALLON, G. R. en SUTHERLAND, D. N. (1964). Transferrin (β-globulin) type and milk and butterfat production in dairy cows. J. Agric. Sci. **62**: 27–34.

ASHTON, G. C. en LAMPKIN, G. H. (1964). Serum albumin and transferrin polymorphism in East African cattle. Nature **205**: 209–210.

ASHTON, G. C., OGDEN, A. L. en FALLON, G. R. (1960). β-globulin type and conception rate in artificially bred dairy cattle. Report at the 7th International blood group conference in Europe, Edinburgh.

BALTZER, J. (1963). 'Untersuchungen über das Bestehen von Beziehungen zwischen Blutgruppenfaktoren und Daten des Schlachtkörperwertes und der Mastleistung des Schweines'. 106 pp. Thesis Göttingen.

BANGHAM, A. D. (1957). Distribution of electrophoretically different haemoglobins among cattle breeds of Great-Britain. Nature **179**: 467.

BEDNEKOFF, A. G., STONE, W. H., IRWIN, M. R. en LINK, K. P. (1958). Chemical studies on the J-substance of cattle serum. Report 10th International Congress of Genetics.

BELL, K. (1962). One-dimensional starch gel electrophoresis of bovine skim-milk. Nature **195**: 705–706.

BERNSTEIN, F. (1924). Ergebnisse einer biostatischen zusammenfassenden Betrachtung über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. Klin. Wschr. **3**: 1495–1497.

BIALOSUKNIA, W. en KACZKOWSKI, B. (1924). Recherche sur les groupes sérologiques chez les moutons. C.r. Soc. Biol. **90**: 1196–1198.

BLUMBERG, B. S. en TOMBS, M. P. (1958). Possible polymorphism of bovine α-lactalbumin. Nature **181**: 683–684.

BORDET, J. (1898). Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le serum d'animaux injectés de sang défibriné. Ann. Instit. Pasteur **12**: 688–695.

BOUQUET, Y. (1966a). 'Bloedgroepen onderzoek op Belgische rundveepopulaties'. 202 pp. Thesis Gent.

BOUQUET, Y. (1966b). Note on the indicative value of the degree of homozygosity of the B-system in cattle and its relationship with the average coefficient of inbreeding. Report at the 10th European conference on animal blood groups and biochemical polymorphisms. Parijs.

BOUW, J. (1958). 'Blood group studies in Dutch cattle breeds'. 84 pp. Thesis Utrecht. Veenman en Zn., Wageningen.

BOUW, J. (1964a). Distribution of blood groups in various cattle breeds. Report at the 5th International congress on animal reproduction and artificial insemination. Trento. Volume VII: 149–162.

BOUW, J. (1964b). De geografische verspreiding van bloedgroepen bij Nederlandse en buitenlandse rundveerassen. Voordracht gehouden voor de Nederlandse Vereniging voor Medische Geografie en Vergelijkende Pathologie.

BOUW, J. (1964c). Het bloedgroepen onderzoek bij landbouwhuisdieren in Nederland. Tijdschr. Diergeneesk. **89**: 1659–1674.

BOUW, J. (1965). Developments of blood group studies in cattle. In: J. Matoušek 'Blood groups of animals', p. 25–38. Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences. Praag.

BOUW, J., GROOT, N. DE en BUYS, C. (1965). A new blood group locus in cattle. Genetica **36**: 1–10.

BOUW, J., NASRAT, G. E. en BUYS, C. (1964). The inheritance of blood groups in the blood group system B in cattle. Genetica **35**: 47–48.

BOYD, W. C. (1962). 'Introduction to immunochemical specificity', VII + 158 pp. Interscience Publishers, John Wiley and Sons, New York, London.

BRAEND, M. (1959). 'Blood groups of cattle in Norway', 144 pp. Thesis. Skandinavisk Bladforlag.

BRAEND, M. (1963). Estimation of gene frequencies in the B-system of cattle. Immunogenetics Letter **3**: 43–48.

BRAEND, M., RENDEL, J., GAHNE, B. en ADALSTEINSSON, S. (1962). Genetic studies on blood groups, transferrins and hemoglobins in Icelandic cattle. Hereditas **48**: 264–283.

BRILES, W. E. (1963). Current status of blood groups in domestic birds. Z. Tierzüchtg. Züchtgs. biol. **79**: 371–391.

BRUNER, D. W., BROWN, R. G., HULL, F. E. en KINKAID, A.S. (1949). Blood factors and baby pig anemia. Journ. Am. Vet. Med. Ass. **115**: 94–96.

BRUNER, D. W., DOLL, E. R., HULL, F. E. en KINKAID, A. S. (1950). Further studies on hemolytic icterus in foals. Am. J. Vet. Res. **11**: 22–25.

BURGKART, M. en SCHMID, D. O. (1963). Blutgruppen und Vererbung von Farbmerkmalen beim Rind. Züchtungsk. **35**: 49–53.

BUSCHMANN, H. (1962). Blutgruppengenetische Untersuchungen an Süddeutschen Rinderrassen. Z. Tierzüchtg. Züchtgs. biol. **78**: 12–25.

CABANNES, R. en SERAIN, C. (1955). Héterogénéité de l'hémoglobine des bovidés. Identification électrophorétique de deux hémoglobines bovines. C.r. Soc. Biol. **149**: 7–10.

CARR, W. R. (1964). The haemoglobins of indigenous breeds of cattle in Central Africa. Rhod. J. Agric. Res. **2**: 93–94.

CARR, W. R. (1966). Serum albumin types in cattle. Report at the 10th European conference on animal blood groups and biochemical polymorphisms. Parijs.

CONNEALLY, P. M., PATEL, J. R., MORTON, N. E. en STONE, W. H. (1962). The J substance of cattle. VI. Multiple alleles at the J locus. Genetics **47**: 797–805.

CONNEALLY, P. M. en STONE, W. H. (1965). Association between a blood group and butterfat production in dairy cattle. Nature **206**: 115.

COOMBS, R. R. A., CROWHURST, R. C., DAY, F. T., HEARD, D. H., HINDE, I. T., HOOGSTRATEN, J. en PARRY, H. B. (1948). Haemolytic disease of new-born foals due to iso-immunization of pregnancy. J. Hyg. **46**: 403–418.

CROCKETT, J. R., KOGER, M. en CHAPMAN, H. L. (1963). Genetic variations in hemoglobins of beef cattle. J. Anim. Sci **22**: 173–176.

DATTA, S. P., STONE, W. H., TYLER, W. J. en IRWIN, M. R. (1965). Cattle transferrins and their relation to fertility and milk production. J. Anim. Sci. **24**: 313–318.

DOBZHANSKY, T. (1951). 'Genetics and the origin of species', 3rd ed., XI + 364 pp. Columbia University Press, New York.

DOCTON, F. L., FERGUSON, L. C., LAZEAR, E. J. en ELY, F. (1952). The antigenicity of bovine spermatozoa. J. Dairy Sci. **35**: 706–709.

DUKES, H. H. (1955). 'The physiology of domestic animals', 7th ed, XII + 1020 pp. Comstock Publishing Associates. Ithaca, New York.

DUNGERN, E. von en HIRSZFELD, L. (1910). Ueber Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes. Z. Immunforsch. **6**: 284–292.

DUNLOP, A. A. (1951). Type differences in blood antigens in a Guernsey herd. J. Dairy Sci. **34**: 156–166.

EFREMOV, G. en BRAEND, M. (1965). A new haemoglobin in cattle. Acta Vet. Scand. **6**: 109–111.

EHRLICH, P. en MORGENROTH, J. (1900). Ueber Hämolysine. Berl. Klin. Wschr. **37**: 453–458.

ERHARD, L. en SCHMID, D. O. (1964). Blutgruppenuntersuchungen beim Pinzgauer Rind. Züchtungsk. **36**: 290–294.

FALCONER, D. S. (1961). 'Introduction to quantitative genetics', VI + 365 pp. Oliver and Boyd. Edinburgh-London.

FERGUSON, L. C. (1941). Heritable antigens in the erythrocytes of cattle. J. Immunol. **40**: 213–242.

FERGUSON, L. C., STORMONT, C. en IRWIN, M. R. (1942). On additional antigens in the erythrocytes of cattle. J. Immunol. **44**: 147–164.

FISHER, R. A. (1930). 'The genetical theory of natural selection', XIV + 272 pp. Oxford University Press.

FORD, E. B. (1961). 'Genetics for medical students', 5th ed., 202 pp. Methuen and Co Ltd. London.

FORD, E. B. (1965). 'Genetic polymorphism', 101 pp. Faber and Faber, London.

GAHNE, B. (1962). Recent studies on serum protein polymorphism in cattle. Report at the 8th Animal blood group conference in Europe. Ljubljana.

GAHNE, B. (1963a). Inherited variations in the post-albumins of cattle serum. Hereditas **50**: 126–135.

GAHNE, B. (1963b). Genetic variation of phosphatase in cattle serum. Nature **199**: 305–306.

GAHNE, B., RENDEL, J. en Venge, O. (1960). Inheritance of β-globulins in serum and milk from cattle. Nature **186**: 907–908.

GILMOUR, D. G. (1959). Blood groups in chickens – a review. Report at the 7th International blood group conference in Europe. München.

GREEN, P. (1966). Towards a tentative map of the genetic determinants of the B blood group system of cattle. Immunogenetics Letter **4**: 188–191.

GROSCLAUDE, F. (1965a). Studies on the S blood group system in French cattle breeds. In: J. Matoušek 'Blood groups of animals'. p. 79–85. Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences. Praag.

GROSCLAUDE, F. (1965b). Note préliminaire sur un locus supplémentaire de groupes sanguins de bovins, le locus T'. Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys. **5**: 403–406.

GROSCLAUDE, F. (1965c). Mise au point sur le locus S de groupes sanguins des bovins. Immunogenetics Letter **4**: 93–94.

GROSCLAUDE, F. (1966). Note sur le mode d'hérédité d'un 'nouveau' facteur de groupes sanguins des bovins. Immunogenetics Letter **4**: 171–172.

GROSCLAUDE, F., GARNIER, J., RIBADEAU-DUMAS, B. en JEUNET, R. (1964). Etroite dépendance des loci contrôlant le polymorphisme des caséines α s et β. C.r. Acad. Sci. **259**: 1569–1571.

GROSCLAUDE, F. en MILLOT, P. (1962). Contribution à l'étude des groupes sanguins de la race Montbéliarde. Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys. **2**: 185–208.

GROSCLAUDE, F. en Millot, P. (1963). Allèles supplémentaires au locus S de groupes sanguins des bovins. Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys. **3**: 119–124.

GROSCLAUDE, F., PUJOLLE, J., GARNIER, J. en RIBADEAU-DUMAS, B. (1965). Déterminisme génétique des caséines κ du lait de vache; étroite liaison du locus κ-Cn avec les loci α s-Cn et β-Cn. C.r. Acad. Sci. **261**: 5229–5232.

GROSCLAUDE, F., PUJOLLE, J., RIBADEAU-DUMAS, B. en GARNIER, J. (1966). Analyse génétique du groupe de loci de structure synthétisant les caséines bovines. Report at the 10th European conference on animal blood groups and biochemical polymorphisms. Parijs.

HADDA, S. en ROSENTHAL, F. (1913). Studien über den Einfluss der Hämolysine auf die Kultur lebender Gewebe ausserhalb des Organismus. Z. Immunforsch. **16**: 524–548.

HARDY, G. H. (1908). Mendelian proportions in a mixed population. Science **28**: 49–50.

HIRSZFELD, L. en PRZESMYCKI, F. (1923). Isoagglutination des globules rouges chez les chevaux. C.r. Soc. Biol. **89**: 1360–1361.

HRADECKY, J. (1966). Blutgruppen und Transplantationen beim Studium des Homogenisierungsprozesses bei der Population der Schweine. Voordracht op het symposium 'Studium der Blutgruppen bei landwirtschaftlichen Nutztieren'. Tupadly, Č.S.S.R.

IRWIN, M. R. (1932). Dissimilarities between antigenic properties of red blood cells of dove hybrid and parental genera. Proc. Soc. exp. biol. med. **29**: 850–851.

IRWIN, M. R. (1956). Blood grouping and its utilization in animal husbandry. Proc. 7th Int. Congr. Animal Husb., section **2**: 7–35. Madrid.

IRWIN, M. R. en STONE, W. H. (1961). Immunogenetics and its application to livestock improvement. Germ Plasm Resources : 239–264.

JAMIESON, A. (1965). The genetics of transferrins in cattle. Heredity **20**: 419–441.

JAMIESON, A. (1966). The distribution of transferrin genes in cattle. Heredity **21**: 191–218.

KATSH, S. (1959). Immunology, fertility and infertility: a historical survey. Am. J. Obst. and Gynec. **77**: 946–956.

KIDDY, C. A., STONE, W. H., TYLER, W. J. en CASIDA, L. E. (1958). Immunological studies on fertility and sterility. I. An attempt to produce hemolytic disease in cattle by isoimmunization. Acta Haematol. **20**: 236–245.

KIDDY, C. A., JOHNSTON, J. O. en THOMPSON, M. P. (1964). Genetic polymorphism in caseins of cow's milk. I. Genetic control of α s-casein variation. J. Dairy Sci. **47**: 147–151.

KING, J. W. B., ASCHAFFENBURG, R. KIDDY, C. A. en THOMPSON, M. P. (1965). Non independent occurrence of α s and β casein variants of cow's milk. Nature **206**: 324–325.

KRAAY, G. J. en BOUW, J. (1964). Frequencies of blood groups in Dutch cattle breeds. Immunogenetics Letter **3**: 119–129.

KRAAY, G. J. en OOSTERLEE, C. C. (1965). Frequencies of transferrin alleles in Dutch cattle breeds. Immunogenetics Letter **4**: 54–57.

KRISTJANSSON, F. K. en HICKMANN, C. G. (1965). Subdivision of the allele Tf^D for transferrins in Holstein and Ayrshire cattle. Genetics **52**: 627–630.

LANDSTEINER, K. (1900). Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. Zbl. Bakt. **27**: 357–362.

LANDSTEINER, K. (1901). Ueber Agglutinationserscheinungen normalen menslichen Blutes. Wien. klin. Wschr. **14**: 1132–1134.

LANDSTEINER, K. en MILLER, C. (1924). On individual differences of the blood of chickens and ducks. Proc. Soc. exp. biol. med. **22**: 100–102.

LARSEN, B. (1966). Test for linkage of the genes controlling haemoglobin, transferrin and blood types in cattle. Yearbook of the Royal veterinary and agricultural college, Copenhagen, Denmark, p. 41–48.

LARSEN, B. en THYMANN, M. (1966). Studies on milk protein polymorphism and the interaction

of the controlling genes. Report at the 10th European conference on animal blood groups and biochemical polymorphisms. Parijs.

LERNER, I. M. (1958). 'The genetic basis of selection', XVI + 298 pp. John Wiley and sons, Inc. New York.

LI, C. C. (1955). 'Population Genetics', XI + 366 pp. The University of Chicage Press.

MAIJALA, K. en LINDSTRÖM, G. (1965). The inheritance of the new blood group factor SF 3 in cattle. Ann. Agric. Fenn **4**: 207–214.

MAIJALA, K., VAINIKAINEN, V. en LINDSTRÖM, G. (1964). On the relation between blood group genes and a lethal gene for hairlessness and prolonged gestation. Ann. Agric. Fenn **3**: 279–286.

MENDEL, G. (1866). Versuche über Pflanzen-Hybriden. Verh. Naturf. Ver. in Brünn **4**: 3–47.

MILLER, W. J. (1961). Evidence for two new systems of blood groups in cattle (Abstract). Genetics **46**: 883.

MILLER, W. J. (1966). Evidence for two new systems of blood groups in cattle. Genetics **64**: 151–158.

MILLER, W. J., BRAEND, M. en STORMONT, C. (1962). A new reagent for the M blood group system of cattle. Immunogenetics Letter **2**: 78–79.

MILLER, W. J. en GREGORY, P. W. (1960). Coat colour, pattern, horn condition and blood groups in cattle (Abstract). Genetics **45**: 1000.

MILLER, W. J. en Gregory, P. W. (1965). Coat colour, pattern, horn condition and blood groups in cattle. Immunogenetics Letter **4**: 15–19.

NAIK, S. N., SUKUMARAN, P. K. en SANGHVI, L. D. (1965). A note on blood groups and haemoglobin variants in Zebu cattle. Anim. Prod. **7**: 275–277.

NAIR, P. G., LUDWICK, T. M., LAZEAR, E. J. en FERGUSON, L. C. (1955). Preliminary report comparing cellular antigens with type defects in dairy cattle (Abstract). J. Dairy Sci. **38**: 615–616.

NASRAT, G. E. (1965). The inheritance of blood groups in the blood group system C in cattle. In: J. Matoušek 'Blood groups of animals', p. 69–74. Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences. Praag.

NASRAT, G. E., KRAAY, G. J. en BOUW, J. (1964). Frequencies of blood groups of the C-system in Dutch cattle breeds. Immunogenetics Letter **3**: 159–166.

NEELIN, J. M. (1964). Variants of κ-casein revealed by improved starch gel electrophoresis. J. Dairy Sci. **47**: 506–509.

NEIMANN-SØRENSEN, A. (1958). 'Blood groups of cattle', 177 pp. Thesis. A/S. Carl Fr. Mortensen, København.

NEIMANN-SØRENSEN, A., RENDEL, J. en STONE, W. H. (1954). The J-substance of cattle. II. A comparison of normal antibodies and antigens in sheep, cattle and man. J. Immunol. **73**: 407–414.

NEIMANN-SØRENSEN, A. en ROBERTSON, A. (1961). The association between blood groups and several production characteristics in three Danish cattle breeds. Acta Agric. Scand. **11**: 163–196.

NIJENHUIS, L. E. (1961). 'Blood group frequencies in the Netherlands, Curacao, Surinam and New Guinea; a study in population genetics'. Thesis. Publication of the Central Laboratory of the Netherlands Red Cross Blood Transfusion Service, Amsterdam.

NIJENHUIS, L. E. (1965). Blood groups and natural selection by genetical environment. Genetica **36**: 208–228.

OOSTERLEE, C. C. (1964). Verband tussen productie-eigenschappen en bloedgroepen bij dieren. Mededelingen van de veeartsenijschool van de Rijksuniversiteit van Gent **9**: 89–103.

OOSTERLEE, C. C. (1965). Some aspects of studies on the relationship between blood groups and economic characteristics in farm animals. World Review of Animal Production **2**: 21–26.

OSTERHOFF, D. R. (1966). Transferrin types and adaptability in cattle. Report at the 10th European conference on animal blood groups and biochemical polymorphisms. Parijs.

OSTERHOFF, D. R. en HEERDEN, J. A. H. VAN (1965). Tf^G-A new transferrin allele in cattle In: J. Matoušek 'Blood groups of animals', p. 311–312. Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences. Praag.

OSTERHOFF, D. R. en RENDEL, J. (1954). Die Bedeutung und praktische Anwendung der Immunogenetik. Z. Tierzüchtg. Züchtgs. biol. **63**: 1–20.

OTTENBERG, R. en FRIEDMANN, S. S. (1911). The occurrence of group agglutination in the lower animals. J. exp. med. **13**: 531–535.

OWEN, R. D. (1945). Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. Science **102**: 400–401.

PATEL, J. R. en STONE, W. H. (1957). The J-substance of cattle. IV. Evidence for the presence of J on erythrocytes as demonstrated only by antibody absorption. In: P. H. Andresen, 'Papers in dedication of his sixtieth birthday. Munksgaard, Copenhagen.

PATRAS, B. en STONE, W. H. (1960). Antigenic properties of bovine red cell stroma. (Abstract). Fed. Proc. **19**: 66.

PIRCHNER, F. (1964). 'Populationsgenetik in der Tierzucht', 210 pp. Verlag Paul Parey. Hamburg, Berlin.

PODLIACHOUK, L. (1957). 'Les antigènes des groupes sanguines des equidés et leur transmission héréditaire, 102 pp. Thesis. Parijs.

PRAKKEN, R. (1966). Hedendaagse ontwikkelingen in de genetica: Bouw en werking van de genen. Landbouwk. Tijdschr. **78**: 337–344 en 381–389.

RACE, R. R. en SANGER, R. (1962). 'Blood groups in man', 4th ed. XII + 456 pp. Blackwell Scientific Publications, Oxford.

RASMUSEN, B. A. (1963). Irregularities in transmission of E alleles in pigs. Immunogenetics Letter **3**: 31–33.

RASMUSEN, B. A. (1964). Gene interaction and the A-O-blood group system in pigs. Genetics **50**: 191–198.

RENDEL, J. (1957a). Blood groups of farm animals. A.B.A. **25**: 223–238.

RENDEL, J. (1957b). Further studies on some antigenic characters of sheep blood determined by epistatic action of genes. Acta Agric. Scand. **7**: 224–259.

RENDEL, J. (1958a). Studies of cattle blood groups. I. Production of cattle iso-immune sera and the inheritance of 4 antigenic factors. Acta Agric. Scand. **8**: 40–61.

RENDEL, J. (1958b). Studies of cattle blood groups. II. Parentage tests. Acta Agric. Scand. **8**: 131–161.

RENDEL, J. (1958c). Studies of cattle blood groups. III. Blood grouping as a method of diagnosing the zygosity of twins. Acta Agric. Scand. **8**: 162–190.

RENDEL, J. (1958d). Studies of cattle blood groups. IV. The frequency of blood group genes in Swedish cattle breeds with special reference to breed structure. Acta Agric. Scand. **8**: 191–215.

RENDEL, J. (1961a). Relationships between blood groups and the fat percentage of the milk in cattle. Nature **189**: 408–409.

RENDEL, J. (1961b). Recent studies on relationships between blood groups and production characters in farm animals. Z. Tierzüchtg. Züchtgs. biol. **75**: 97–109.

RENDEL, J. (1962). The application of blood group genetics to cattle breeding. N.A.T.O. Third summer course on organisation and evaluation of animal production in larger areas.

RENDEL, J. (1963). An example of changes in the genetic composition of a cattle breed due to one popular bull. Acta Agric. Scand. **13**: 227–238.

RENDEL, J., BOUW, J. en SCHMID, D. O. (1962). The frequency of cows served twice which remain pregnant to first service: a study of results from parentage tests. Anim. Prod. **4**: 359–367.

RENDEL, J. en GAHNE, B. (1963). Interaction between phosphatases and the J blood groups in cattle. Immunogenetics Letter **3**: 38–41.

RENDEL, J., NEIMANN-SØRENSEN, A. en IRWIN, M. R. (1954). Evidence for epistatic action of genes for antigenic substances in sheep. Genetics **39**: 396–408.

ROBERTSON, A. (1965). The interpretation of genotypic ratios in domestic animal populations. Anim. Prod. **7**: 319–324.

ROYAL, G. C., FERGUSON, L. C. en SUTTON, T. S. (1953). Bovine erythrocyte antigens. III. The isolation of blood group specific substances from erythrocytes. J. Immunol. **71**: 22–25.

SARTORE, G., GRUNDER, A. A. en STORMONT, C. (1965). Electrophoretic forms of esterase and carbonic anhydrase of cattle red cells. Geciteerd uit: Grunder, A. A., Sartore, G. en Stormont, C. (1965). Genetic variation in red cell esterases of rabbits. Genetics **52**: 1345–1353.

SARTORE, G. en BERNOCO, D. (1966). Research on biochemical polymorphisms in indigenous cattle of Piedmont. Report at the 10th European conference on animal blood groups and biochemical polymorphisms. Parijs.

SCHERMER, S. en OTTE, E. (1953). Die Blutgruppen des Rindes. Z. f. Immun. u. exp. Ther. **110**: 296–317.

SCHIERMAN, L. W. en NORDSKOG, A. W. (1961). Relationship of blood type to histocompatibility in chickens. Science **134**: 1008–1009.

SCHMID, D. O. (1960). Blood group antigens in bull spermatozoa. Report at the 7th Animal blood group conference in Europe. Edinburgh.

SCHMIDT, D. G. (1964). Starch gel electrophoresis of κ-casein. Biochim. Biophys. Acta **90**: 411–414.

SMITH, W. C. en PFAU, K. O. (1962). The utility value of blood group genes in a herd of Holstein-Friesian cattle. Report at the 8th Animal blood group conference in Europe. Ljubljana.

SMITHIES, O. (1955). Zone electrophoresis in starch gels; group variations in serum proteins of normal human adults. Biochem. Journ. **61**: 629–641.

SMITHIES, O. (1959). Zone electrophoresis in starch gels and its application to studies on serum proteins. Advanc. Protein Chem. **14**: 65–113.

SMITHIES, O. en HICKMANN, C. G. (1958). Inherited variations in the serum proteins of cattle. Genetics **43**: 374–385.

SPRAGUE, L. M. (1958). On the recognition and inheritance of the soluble blood groups property 'O_c' of cattle. Genetics **43**: 906–912.

SRB, A. M., OWEN, R. D. en EDGAR, R. S. (1965). 'General Genetics', 2nd ed., X + 557 pp. W. H. Freeman and Company, San Francisco – London.

STANSFIELD, W. D., BRADFORD, G. E., STORMONT, C. en BLACKWELL, R. L. (1964). Blood groups and their associations with production and reproduction in sheep. Genetics **50**: 1357–1367.

STONE, W. H. (1956). The J substance of cattle. III. Seasonal variation of the naturally occurring isoantibodies for the J-substance. Journ. Immunol. **77**: 369–376.

STONE, W. H. (1962a). The J-substance of cattle. Ann. N.Y. Acad. Sci. **97**: 269–280.

STONE, W. H. (1962b). The relation of human and cattle blood groups. Transfusion **2**: 172–177.

STONE, W. H. en IRWIN, M. R. (1954). The J-substance of cattle. I. Developmental and immunogenetic studies. Journ. Immunol. **73**: 397–406.

STONE, W. H. en MILLER, W. J. (1961). Naturally occurring isoantibodies of the S blood group system in cattle. Journ. Immunol. **86**: 165–169.

STORMONT, C. (1949). Acquisition of the J-substance by the bovine erythrocyte. Proc. Natl. Acad. Sci **35**: 232–237.

STORMONT, C. (1950). Additional gene-controlled antigenic factors in the bovine erythrocyte. Genetics **35**: 76–94.

STORMONT, C. (1951) Report at the 1st Conference on Bovine Blood Typing. Madison, Wisconsin.

STORMONT, C. (1952). The F-V and Z systems of bovine blood groups. Genetics **37**: 39–48.

STORMONT, C. (1959). On the applications of blood groups in animal breeding. Proc. Xth Int. Cong. Genetics Vol. **1**: 206–224.

STORMONT, C. (1962). Current status of blood groups in cattle. Ann. N.Y. Acad. Sci. **97**: 251–268.

STORMONT, C. (1965). Mammalian immunogenetics. In: S. J. Geerts: 'Genetics Today', vol. 3: 715–722. Pergamon Press Ltd.

STORMONT, C., IRWIN, M. R. en OWEN, R. D. (1945). A probable allelic series of genes affecting cellular antigens in cattle. (Abstract). Genetics **30**: 25–26.

STORMONT, C., MILLER, W. J. en SUZUKI, Y. (1961). The S-system of bovine blood groups. Genetics **46**: 541–551.

STORMONT, C., MORRIS, B. G. en SUZUKI, Y. (1964). Mosaic hemoglobin types in a pair of cattle twins. Science **145**: 600–601.

STORMONT, C., OWEN, R. D. en IRWIN, M. R. (1951). The B and C systems of bovine blood groups. Genetics **36**: 134–161.

STORMONT, C. en SUZUKI, Y. (1965). Paternity tests in horses. Cornell Vet. **55**: 365–377.

SZENT-IVANY, TH. en SZABO, S. (1954). Blood groups in pigs. Acta Vet. Acad. Scient. Hung. **4**: 429–446.

SZYMANOWSKI, Z., STETKIEWICZ, S. en WACHTER, B. (1936). Les groupes sérologiques dans le sang du porc et leur rélation avec les groupes du sang humain. C.r. Soc. Biol. **94**: 204–205.

THATCHER, W. W. en KIDDY, C. A. (1965). Associations among blood and milk polymorphisms in dairy cattle. (Abstract). J. Dairy Sci. **48**: 1558–1559.

THIELE, O. W. en URBASCHEK, B. (1966). Studies on the chemical nature of the bovine J blood group. Report at the 10th European conference on animal blood groups and biochemical polymorphisms. Parijs.

THOMPSON, M. P., KIDDY, C. A., JOHNSTON, J. O. en WEINBERG, R. M. (1964). Genetic polymorphism in caseins of cow's milk. II. Confirmation of the genetic control of β-casein variation. J. Dairy Sci. **47**: 378–381.

TODD, C. H. en WHITE, R. G. (1910). On the hemolytic immune isolysins of the o x and their relation to the question of individuality and blood relationship. J. Hyg. **10**: 185–195.

TOLLE, A. (1960). 'Die Blutgruppen des Rindes', 196 pp. Verlag M. und H. Schaper, Hannover.

UHLENBRUCK, G. en SCHMID, D. O. (1962). Ein Mucoid mit Blutgruppeneigenschaften aus Rindererythrozytenstroma. Z. f. Immun. u. exp. Ther. **123**: 466–472.

WEINBERG, W. (1908). Ueber den Nachweis des Vererbung beim Menschen. Jahresh. Ver. f. vaterl. Naturk. in Württemberg **64**: 368–382.

ZURKOWSKI, M. en BOUW, J. (1966). Changes in frequencies of blood group genes in breeding cattle. (moet nog verschijnen).