

Wat kunnen we met structurele DNA-varianten in de fokkerij?

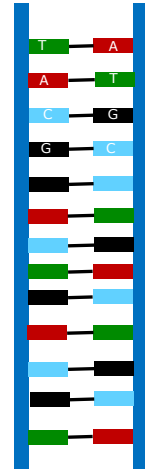
Aniek Bouwman

5-9-2023, studiedag Recente ontwikkelingen in fokkerij en genetica



Wat is structurele variatie?

- Stuk DNA verdwenen, verdubbelt, toegevoegd, verplaatst
- Variatie in DNA van minimaal 50 base paren
- Ongebalanceerd (CNV): duplicaties, deleties, inserties
- gebalanceerd: inversies, translocaties



Deletie



Inversie



Insertie



Translocatie

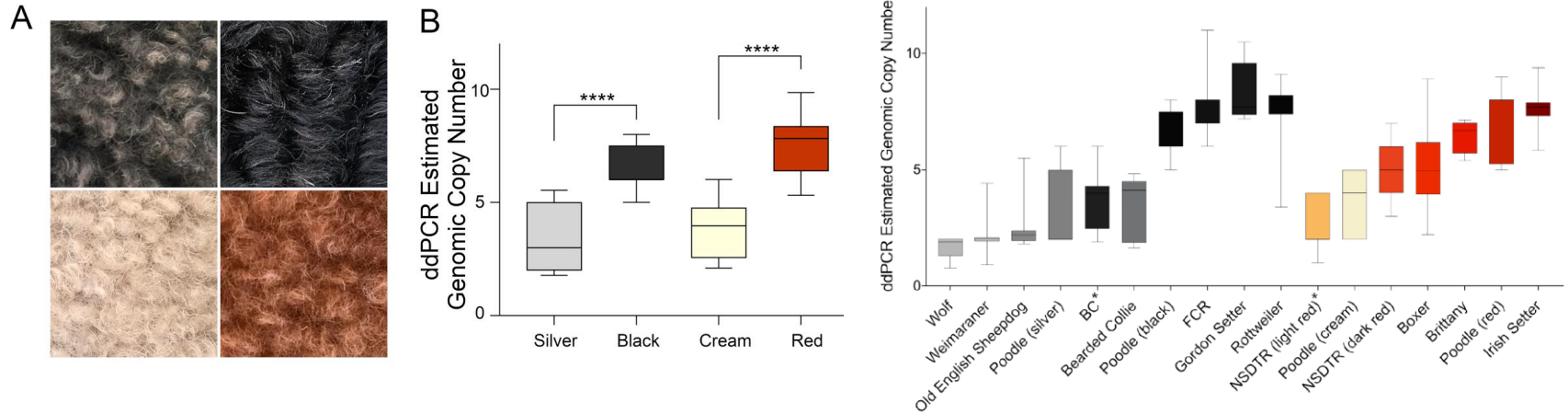


Duplicatie



Voorbeeld structurele variatie: vacht kleur

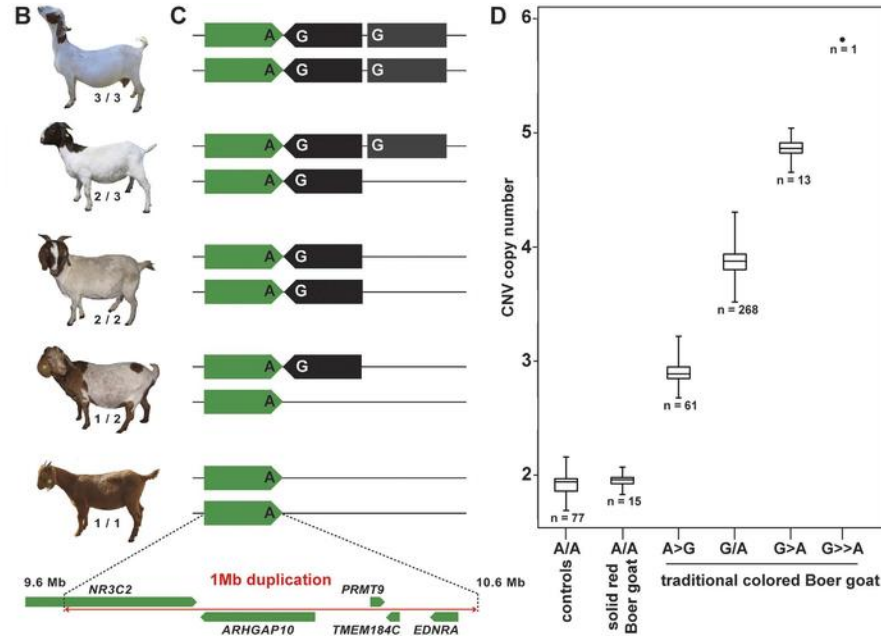
- Honden: 6kb duplicatie (152kb upstream van KITLG) verhoogt pigment intensiteit



Weich et al., 2020. Pigment Intensity in Dogs is Associated with a Copy Number Variant Upstream of KITLG. 10.3390/genes11010075

Voorbeeld structurele variatie: vacht kleur

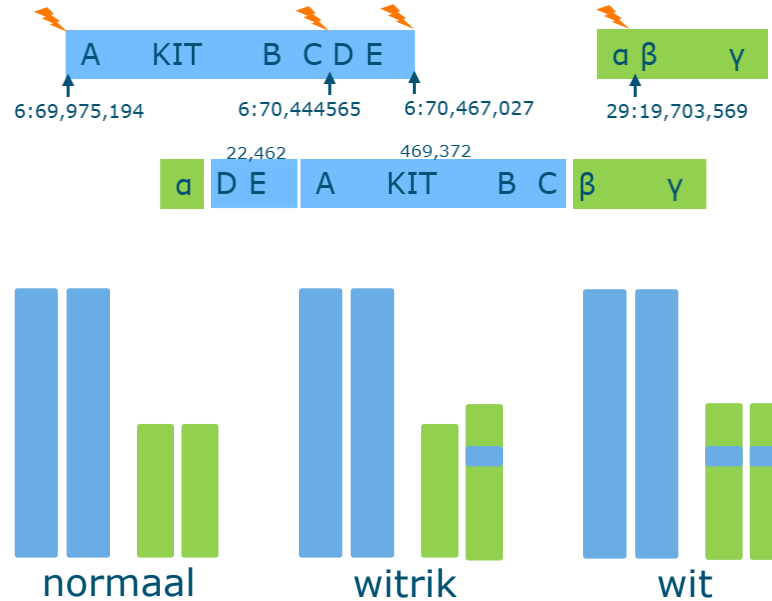
- Boergeit 1Mb duplicatie leidt tot minder pigment



Menzi et al., 2016. Genomic amplification of the caprine EDNRA locus might lead to a dose dependent loss of pigmentation. 10.1038/srep28438

Voorbeeld structurele variatie: vacht kleur

- Aalstreep wordt veroorzaakt door 492kb translocatie inclusief KIT



Durkin et al., 2012. Serial translocation by means of circular intermediates underlies colour sidedness in cattle. [10.1038/nature10757](https://doi.org/10.1038/nature10757)



Waarom is structurele variatie belangrijk?

- Door lengte kans groot dat genen worden beïnvloed
 - Gen expressie verhoogt/verlaagt, gen functie veranderd
- Positieve, negatieve of neutrale effecten
 - Immuun genen vaak baat bij duplicaties (bijv MHC)
 - Vroege sterfte en misvormingen vaak door deleties

Waarom is structurele variatie belangrijk?

- Vroege sterfte en misvormingen vaak door deleties

A Deletion in the Bovine *FANCI* Gene Compromises Fertility by Causing Fetal Death and Brachyspina

Carole Charlier , Jorgen Steen Agerholm, Wouter Coppieters, Peter Karlskov-Mortensen, Wanbo Li, Gerben de Jong, Corinne Fasquelle, Latifa Karim, Susanna Cirera, Nadine Cambisano, Naima Ahariz, Erik Mullaart, Michel Georges, Merete Fredholm 




Published: August 29, 2012 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043085>




A 50-kb deletion disrupting the *RSPO2* gene is associated with tetradysmelia in Holstein Friesian cattle

Doreen Becker, Rosemarie Weikard, Christoph Schulze, Peter Wohlsein & Christa Kühn 


[Genetics Selection Evolution](#) 52, Article number: 68 (2020) | [Cite this article](#)

Detection of a Frameshift Deletion in the *SPTBN4* Gene Leads to Prevention of Severe Myopathy and Postnatal Mortality in Pigs

 Martijn F. L. Derks^{1*}  Barbara Harlizius²  Marcos S. Lopes^{2,3}  Sylvia W. M. Greijdanus-van der Putten⁴  Bert

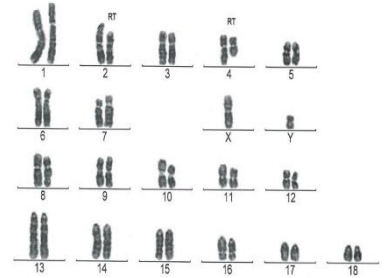
Dibbitts¹  Kimberley Laport¹  Hendrik-Jan Megens¹  Martien A. M. Groenen¹

A 0.5-Mbp deletion on bovine chromosome 23 is a strong candidate for stillbirth in Nordic Red cattle

Goutam Sahana^{1*} , Terhi Iso-Touru², Xiaoping Wu¹, Ulrik Sander Nielsen³, Dirk-Jan de Koning⁴, Mogens Sandø Lund¹, Johanna Vilkki² and Bernt Guldbbrandtsen¹

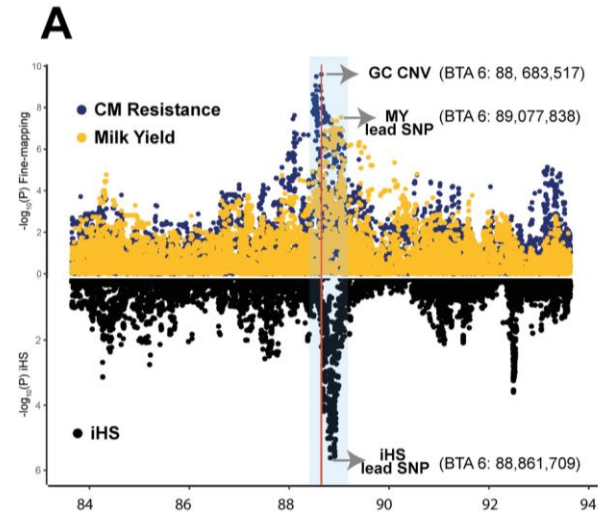
Hoe kun je structurele variatie aantonen?

- Karyotypering
 - balanced en unbalanced, grote SVs (>5Mbp)
- SNP chips (intensiteit data)
 - Unbalanced, grote SVs (min 3 SNPs)
 - Indien SV bekend: SNPs in/rond SV op SNP chip
- Whole genome sequencing
 - balanced en unbalanced, alle maten, exacte locatie breekpunt
 - Long reads voor complexe SV



Onderzoek structurele variatie

- Voorheen vooral case-control studies
- Dmv sequentie data beter in staat om SV genome wide op te sporen
- Link met complexe/economische kenmerken
 - Grote datasets nodig
 - Toevoegen aan genomic selection?
- Hoe ontstaan (nieuwe) structurele varianten?



Gebruik in de fokkerij

- Bekende varianten bepalen mbv SNP of PCR test
- Genomische test voor dragerschap voor parings advies
 - Kleurvererving door structurele variatie
 - Genetische defecten door structurele variatie
- Toekomst: toevoegen aan genomische voorspellingen?
 - Verbetering in nauwkeurigheid?

Samenvatting

Structurele variatie impact op functie genen

Tot voor kort case-control studies

Met sequentie data genoom wijd te detecteren

Bestuderen impact op complexe kenmerken

