



UPPSALA
UNIVERSITET

En genetikers syn på arter, typer och raser

Svenska kennelklubbens årsmöte 2022

Carl-Johan Rubin, PhD

IMBIM, Uppsala Universitet

Min forskning

- Forskare vid Uppsala Universitet
- Som doktorand studerade benskörhet med höns som modell
- Fortsatte med genetikstudier i domesticerade djur
- Teknik för storskalig sekvensering av DNA/RNA etablerades
- Jobbat/drivit projekt inom:
 - Evolution
 - Sjukdomsgenetik
 - Geneditering
 - Mappning av gener som ligger bakom olika drag



Min forskning

Evolutionary genomics in
aquaculture species



Evolutionary genomics
studies in other species



Effects of natural selection on beak shapes in Darwin's finches. As a consequence of adaptation to new environments beaks evolved to be advantageous in new niches.

Min forskning: Missbildning i ponnier

Skeletär atavism leder till fullt utvecklade ulna and fibula hos Shetland ponnier¹

Autosomalt recessivt nedärvd²

Observerad i Sverige sedan mitten av 1990-talet.
Bärrarfrekvens uppskattad till 18% hos Shetland ponnier (Thyreen, 1994).

Vi sekvenserade hela arvsmassan från 6 missbildade ponnier och 50 kontrollhästar

Vi visade att atavism orsakas av deletioner över / i genen SHOX

Utvecklade gen-diagnostiskt test för att möjliggöra informerade avelsbeslut



1. **JG Speed:** The British Veterinary Journal 1958:18-22.
2. **WA Hermans:** Neth J vet Sci. 1970, 3(1):55-63.

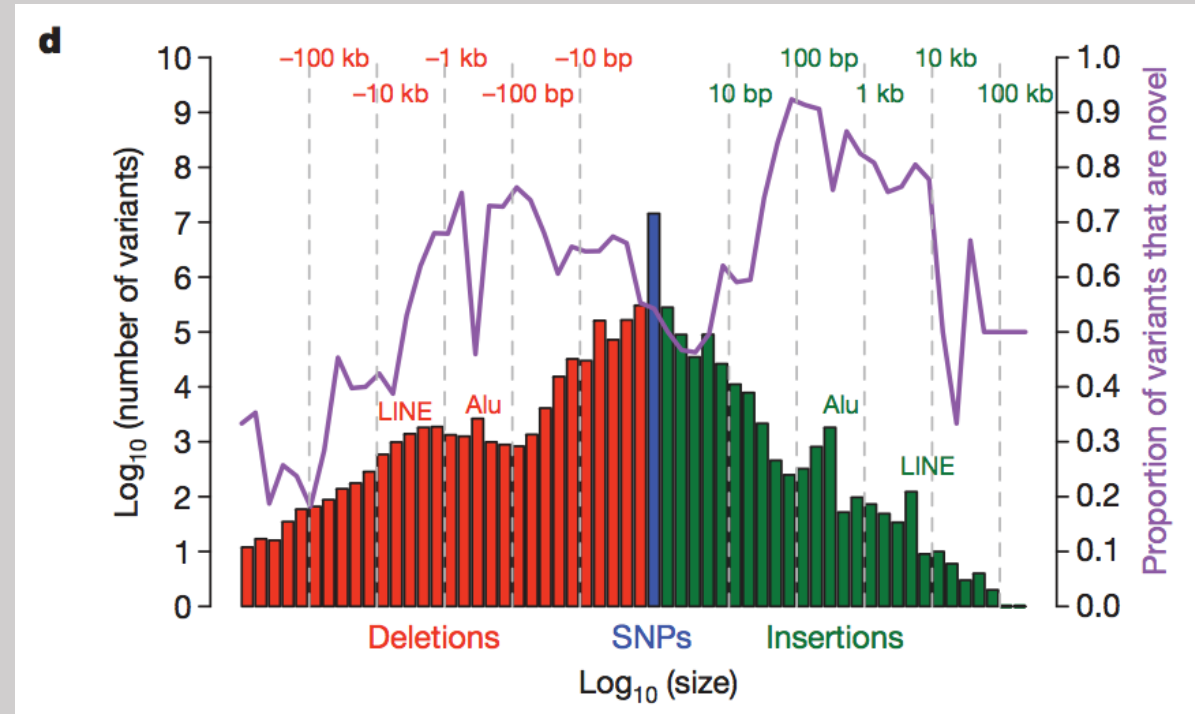
Genetisk variabilitet

Genetisk variation existerar i flera former, från utbyte av en enskild bas till stora strukturella varianter

- SNP: Single nucleotide polymorphism **A / G**
- Insertioner / deletioner: flertalet baser saknas finns **AGTCCT / A**
- CNV: variation i kopiaantal av sekvens **ACAGACAG / ACAG**
- Inversioner: Sekvens som inverteras **GGGAAA / AAAGGG**
- Nukleotiddiversitet (π) är ett mått på genetisk variabilitet. π är medelskillnaden mellan två kopior av arvsmassan, hos människa är den ca 0.1%

Allel1
Allel2

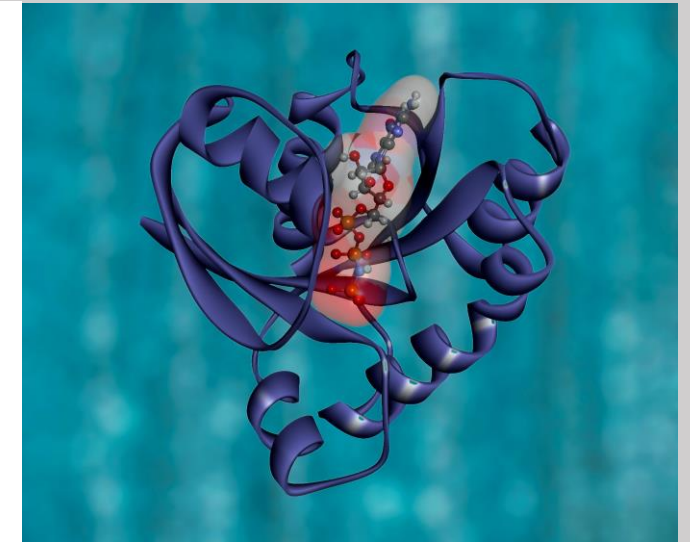
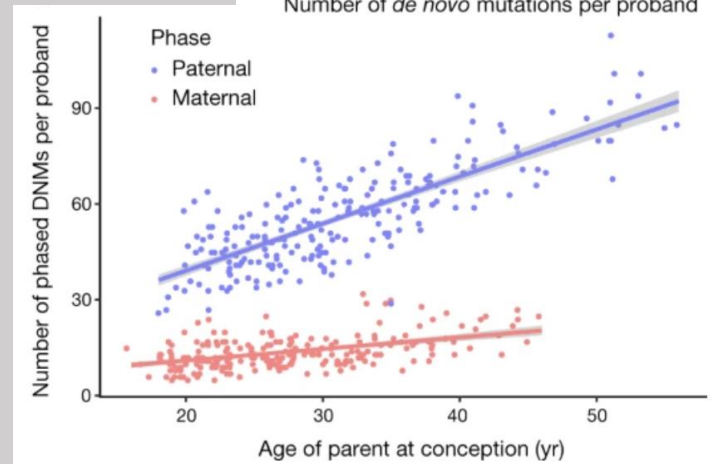
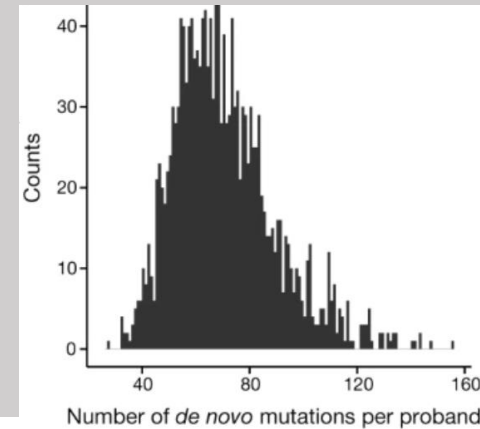
Frekvens och storlek av genetisk variation i människa



A map of human genome variation from population-scale sequencing, Nature, 2010

Genetisk variabilitet – *de-novo* variation

- Varje individ bär på nya mutationer, *de-novo* mutationer som inte nedärvs från föräldrarnas arvsmassa utan som bildas i föräldrarnas könsceller.
- Hos människa 1.2×10^{-8} mutationer per baspar per generation (~ 40 st) eller 1.35 och 0.32 mutationer per år av faderns och moderns ålder *
- Kan bli existerande variation om den förs vidare till nästa generation
- Källan till all genetisk variation



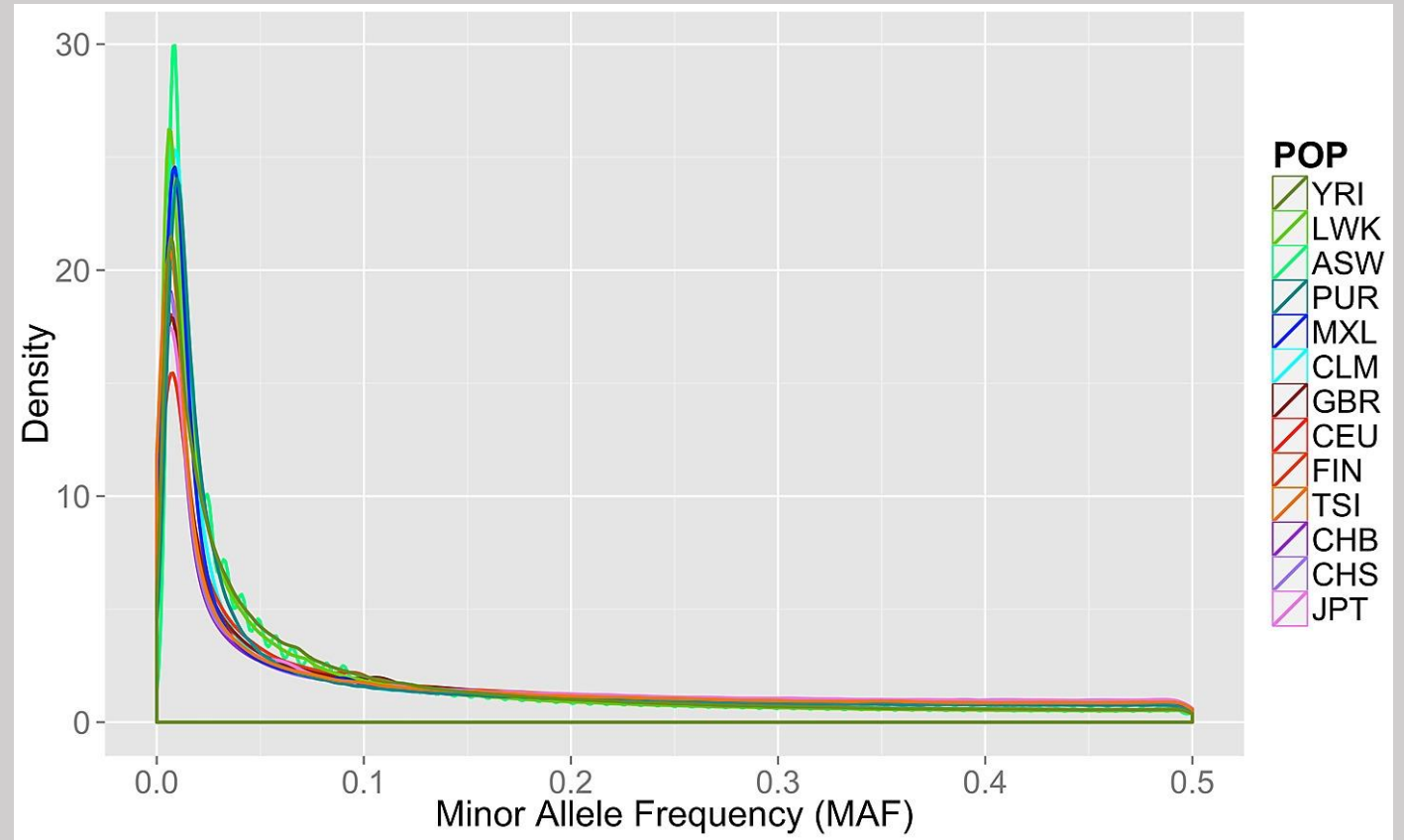
National cancer institute, Unsplash

Jonsson, Nature volume 549, pages519–522 (2017)

* Kessler, January 21, 2020, 117 (5) 2560-2569

Genetisk variabilitet – redan existerande variation

- Historiska mutationer som etablerat sig som genetisk variation i en population
- Hos människa finns det största flertalet i mycket låg frekvens i populationen



Human genetisk variabilitet

Nivån av genetisk variabilitet kvarstår länge efter flaskhals

Utanför Afrika:

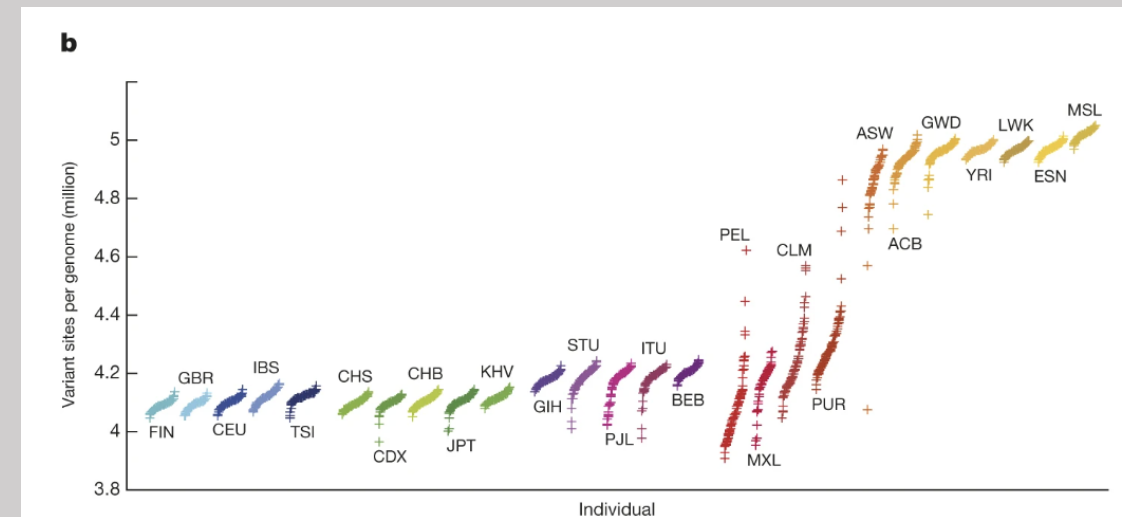
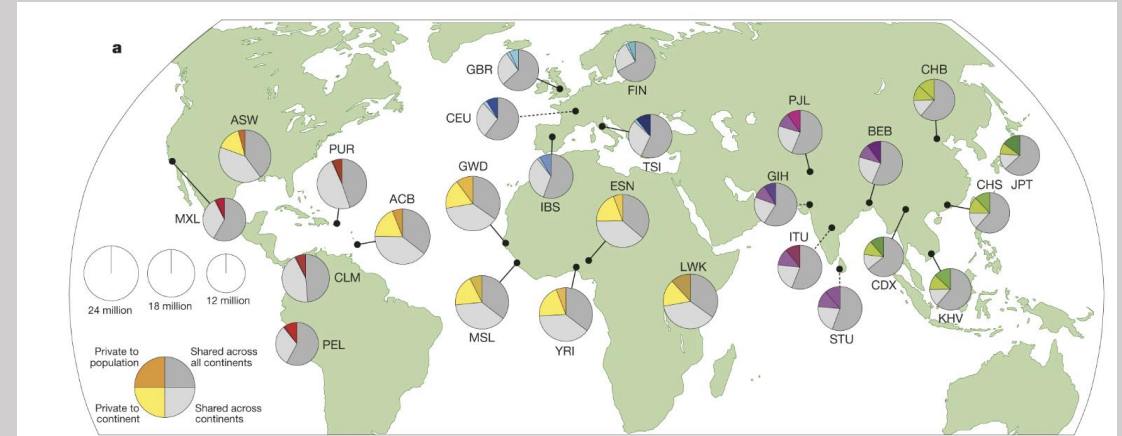
~ 4 miljoner varianter per individ

~ 12 miljoner varianter per population

Afrika:

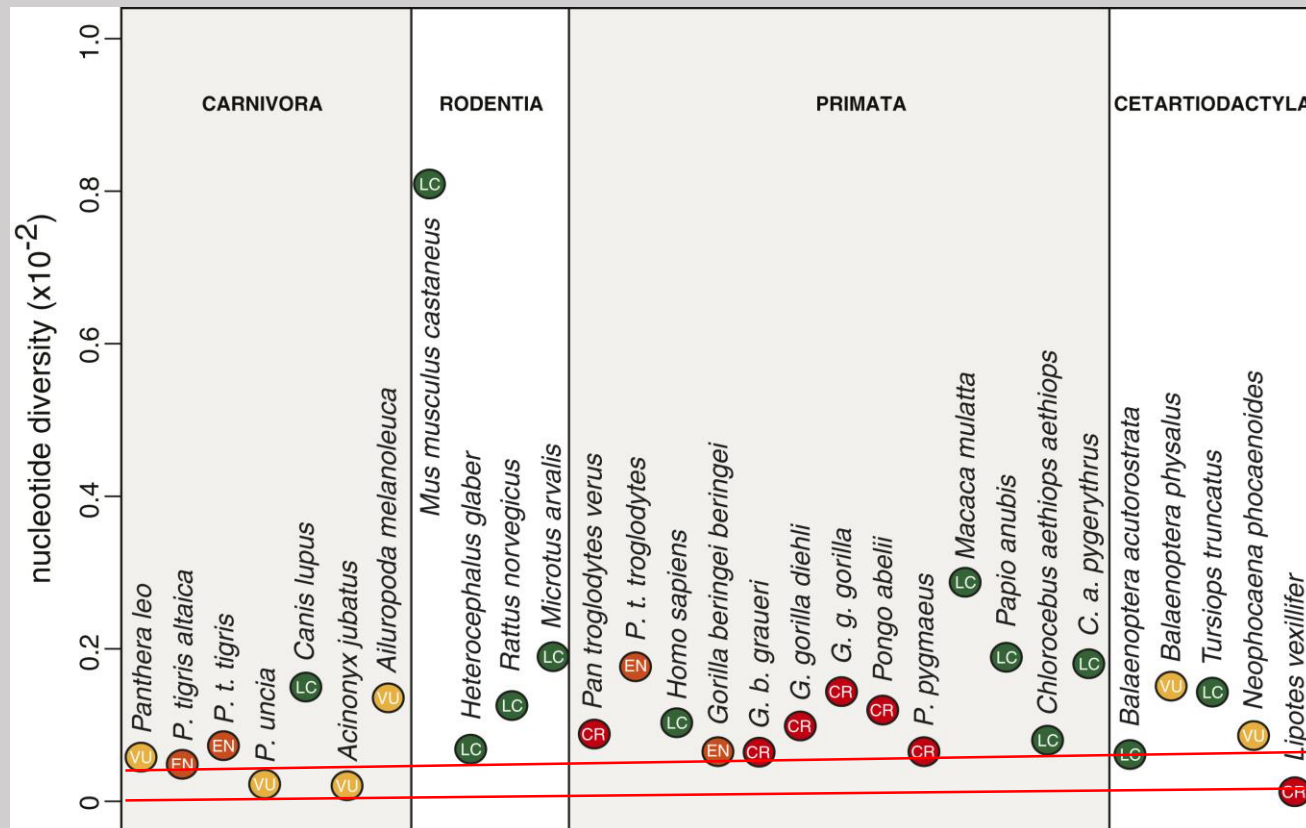
~ 5 miljoner varianter per individ

~ 24 miljoner varianter per population



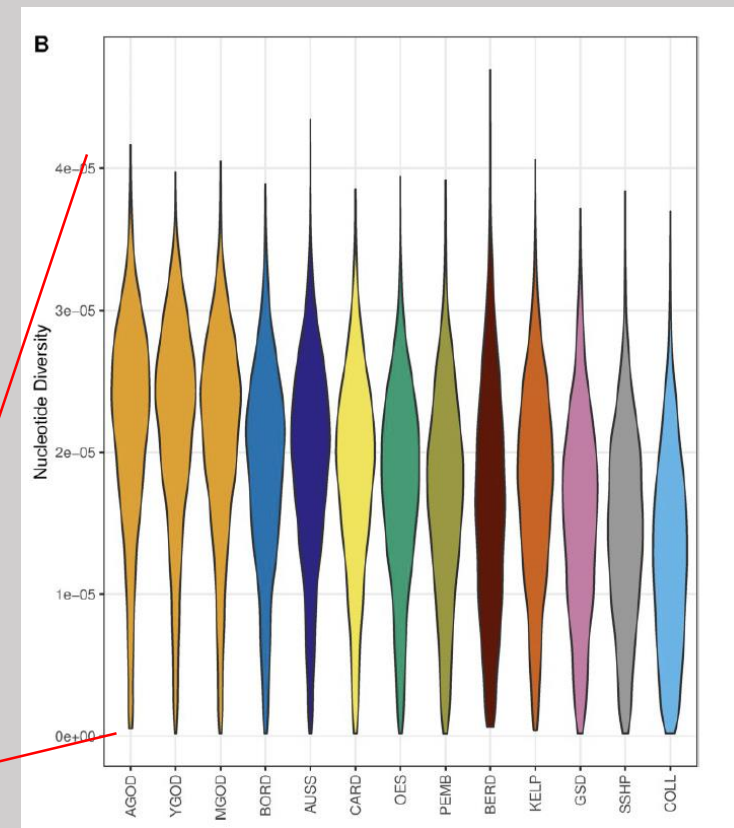
1000 Genomes consortium, A global map of human genetic variation, Nature volume 526, pages68–74 (2015)

Genetisk variabilitet hos olika arter och hund



Teixera, PNAS, February 19, 2021, 118 (10) e2015096118

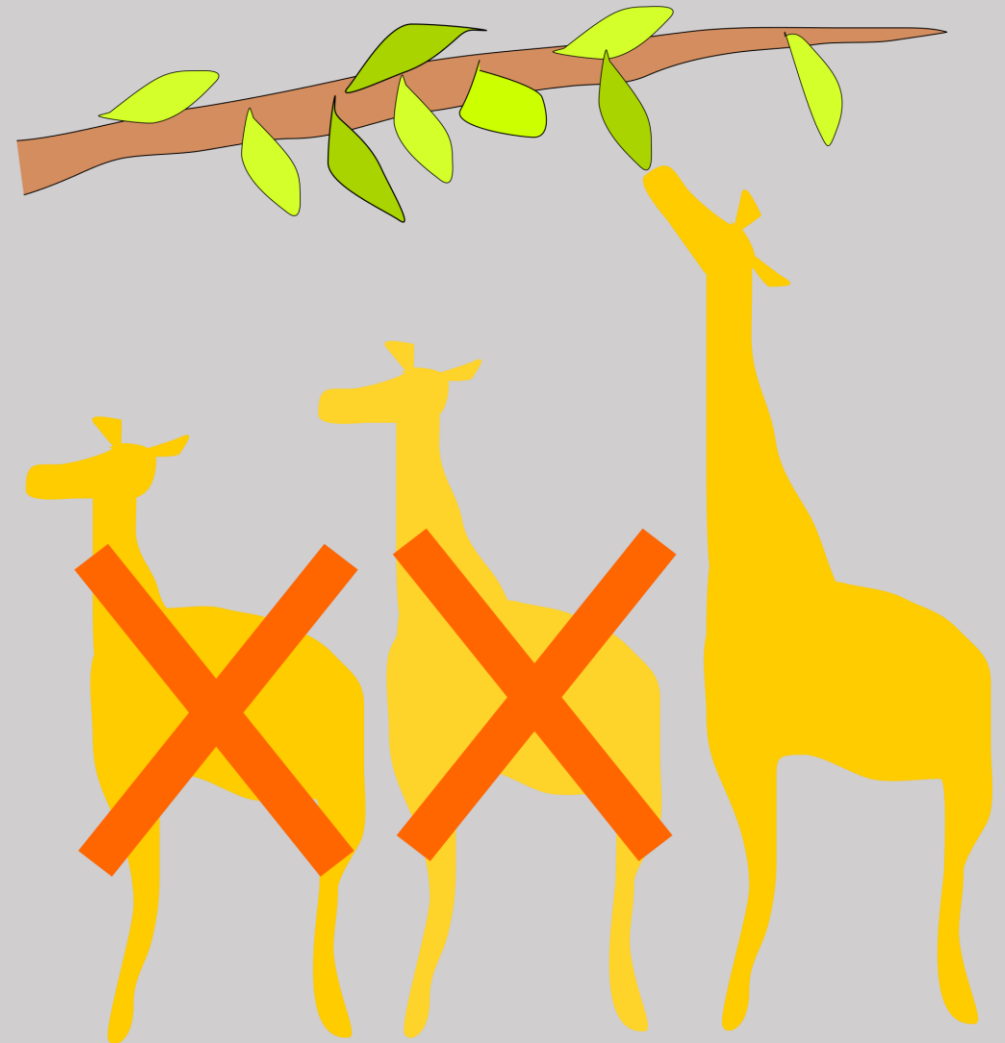
Hundraser



Barrios PLOS Genetics April 28, 2022

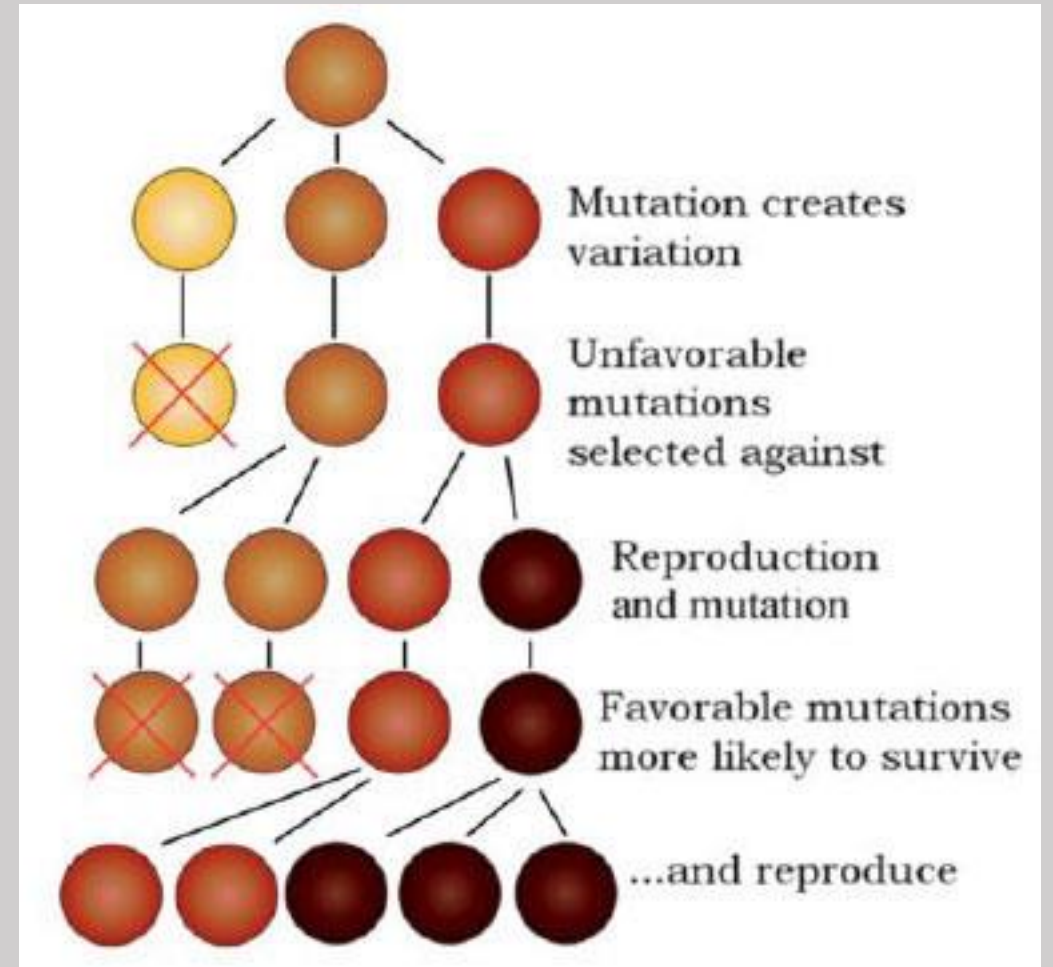
Selektion och genetisk drift

- Begreppet fitness
- *The capability of an organism to survive and reproduce. The phenotypic expression of the genotype in a particular environment determines how genetically fit an organism will be.*



Selektion

- **Positiv och negativ** selektion pågår ständigt
- **Positiv selektion:** survival of the fittest
 - Leder till anpassning
 - Över evolutionära tidsrymder kan positiv selektion leda till stora skillnader i drag
- **Negativ selektion:** death of the non fit
- **Balanserande selektion:** Ibland bra, ibland dåligt, Fitness varierar i tid och rymd.



Selektion och genetisk drift

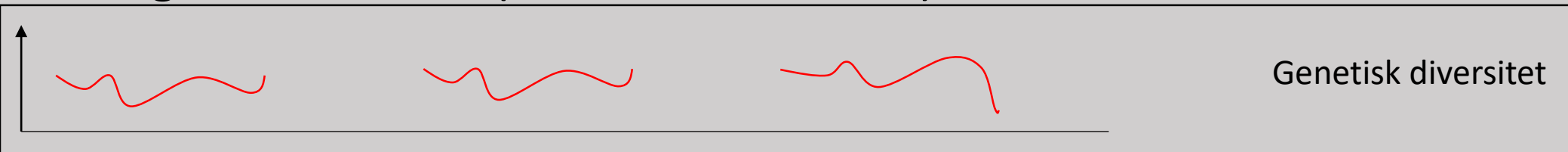
- Positiv selektion hos vilda djur:
 - Alleler som ger ökad fitness ökar i frekvens
 - Exempel: Darwinfinkars näbbar (en miljon års selektion)
- Domestiserade djur:
 - Människan bestämmer vem som ska fortplanta sig
→ fitness omdefinieras
 - Stark positiv selektion kan leda till hitchhiking
(deletär allel nedärvs tillsammans med positiv allel)



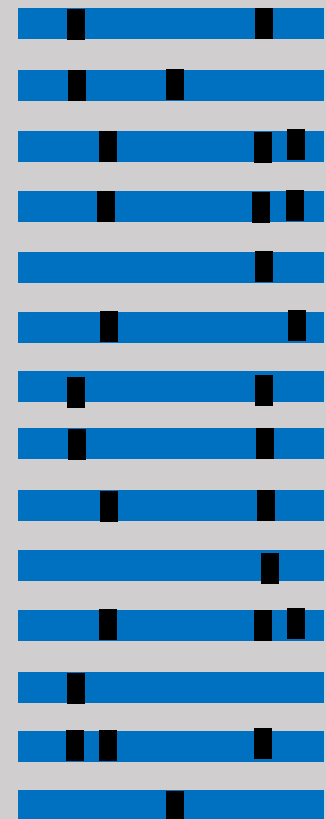
Effects of natural selection on beak shapes in Darwin's finches. As a consequence of adaptation to new environments beaks evolved to be advantageous in new niches.

Selektion och genetisk drift

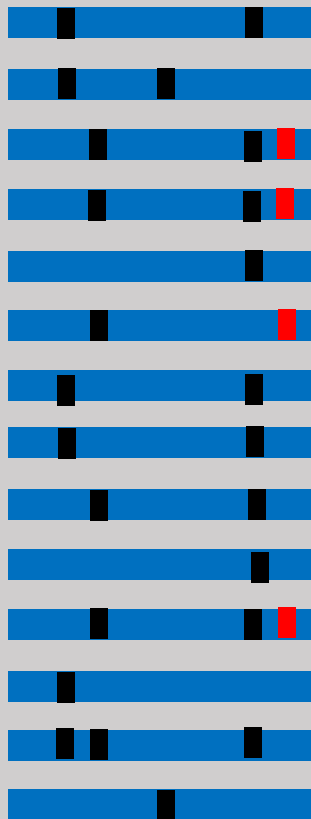
- Negativ selektion (renande selektion)



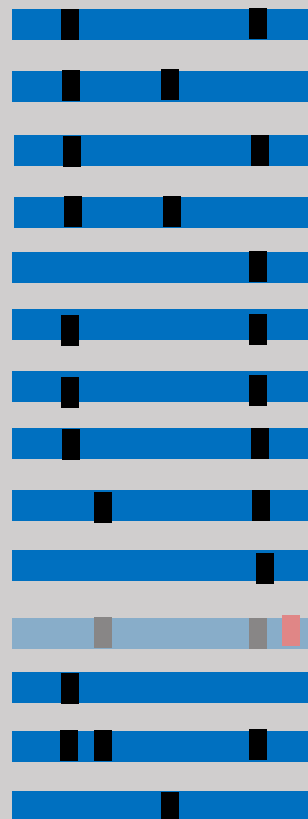
Existerande haplotyper i
14 kromosomer
(5 variabla positioner ,
10 haplotyper)



Färgade efter negativ
effekt på fitness

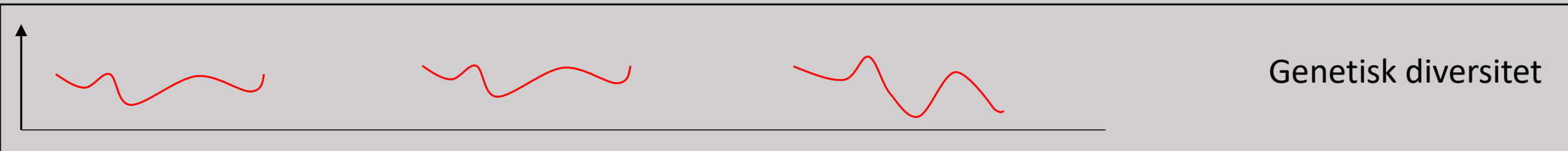


Kommande
generationer



Selektion och genetisk drift

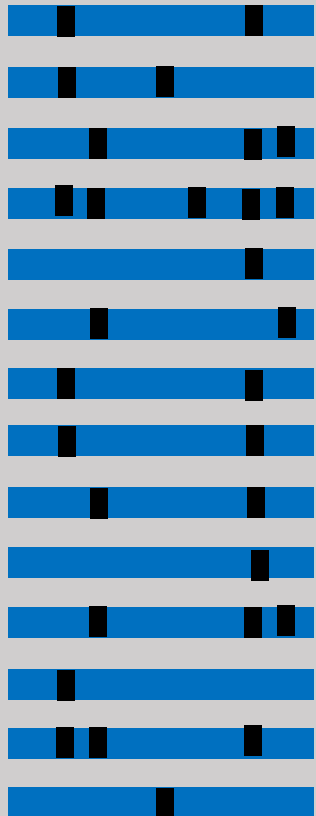
- Positiv selektion



Existerande haplotyper i
14 kromosomer
(5 variabla positioner ,
10 haplotyper)

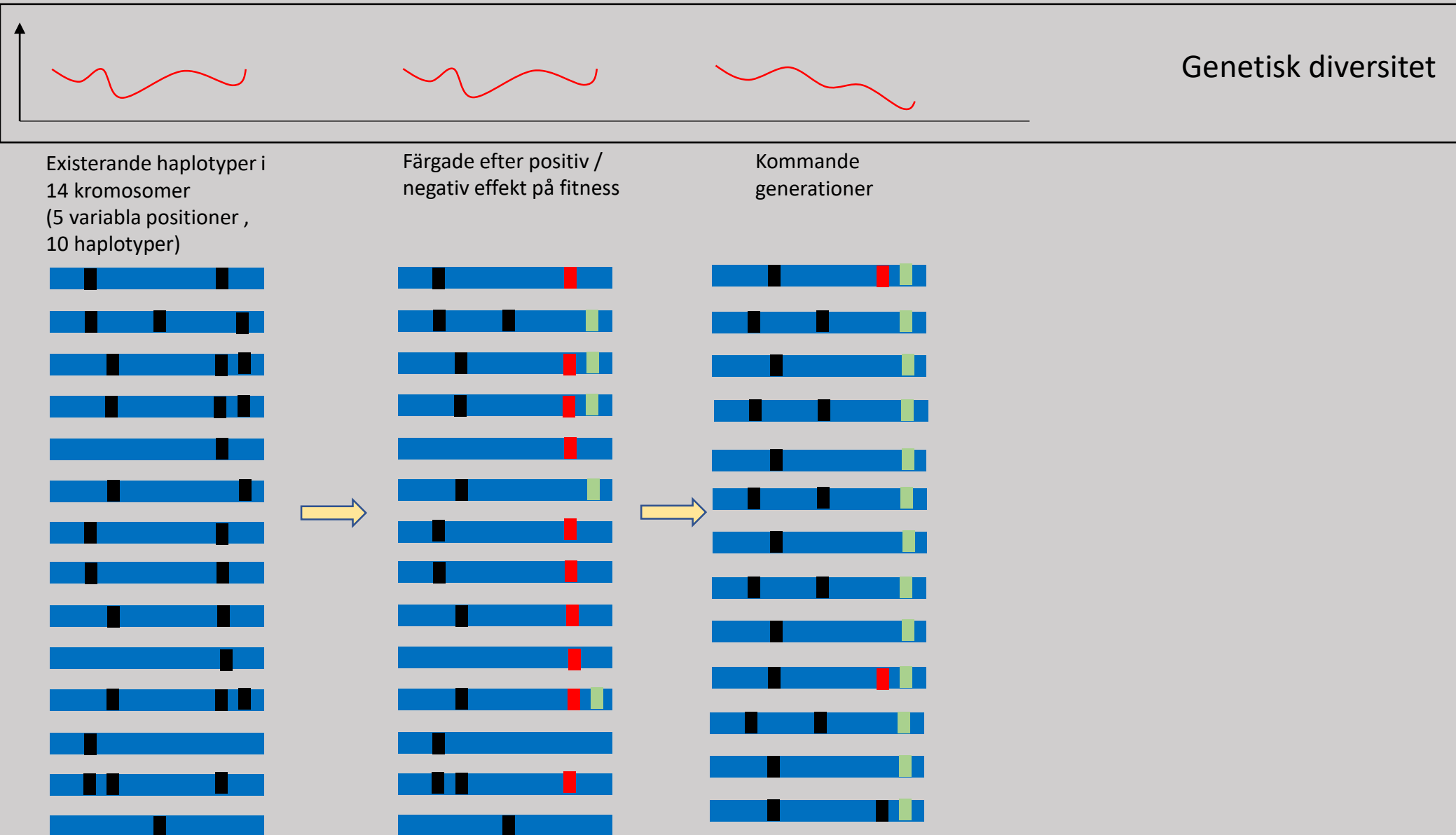
Färgade efter positiv
effekt på fitness

Kommande
generationer



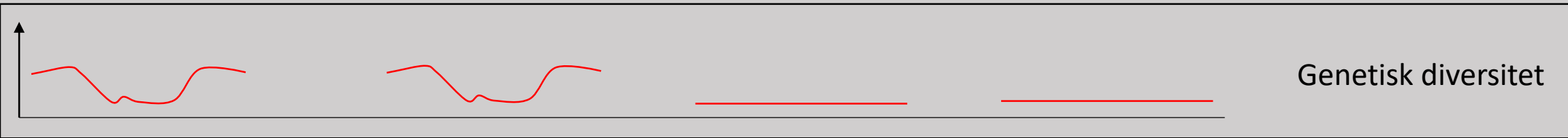
Selektion och genetisk drift

- Positiv och negativ selektion pågår samtidigt

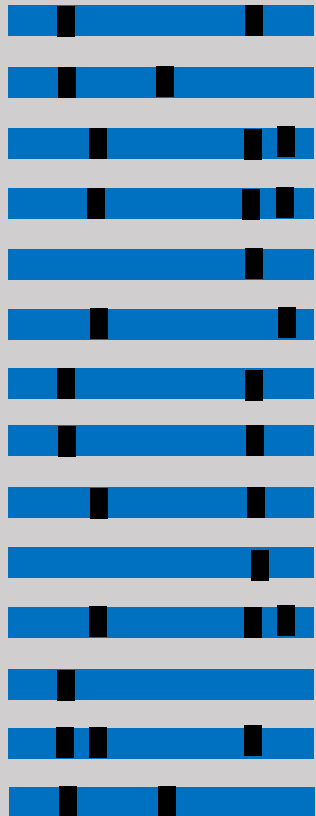


Fitnesslandskapet kan ändras

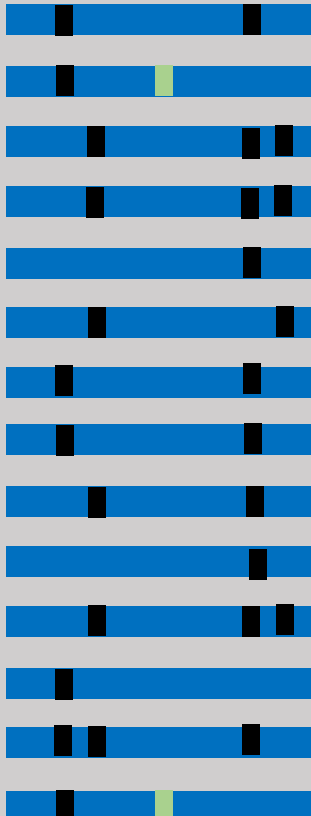
artificiell selektion



Existerande haplotyper i 14 kromosomer (5 variabla positioner, 10 haplotyper)



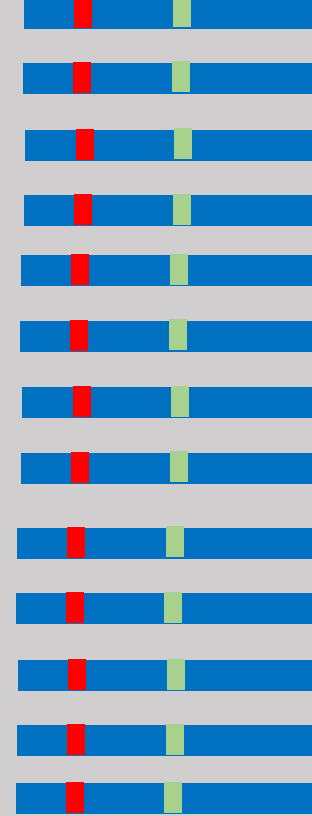
Färgade efter positiv effekt på drag (hård selektion e.g. avel)



Kommande generationer



Färgade efter negativ effekt på drag i ny miljö / patogentryck etc

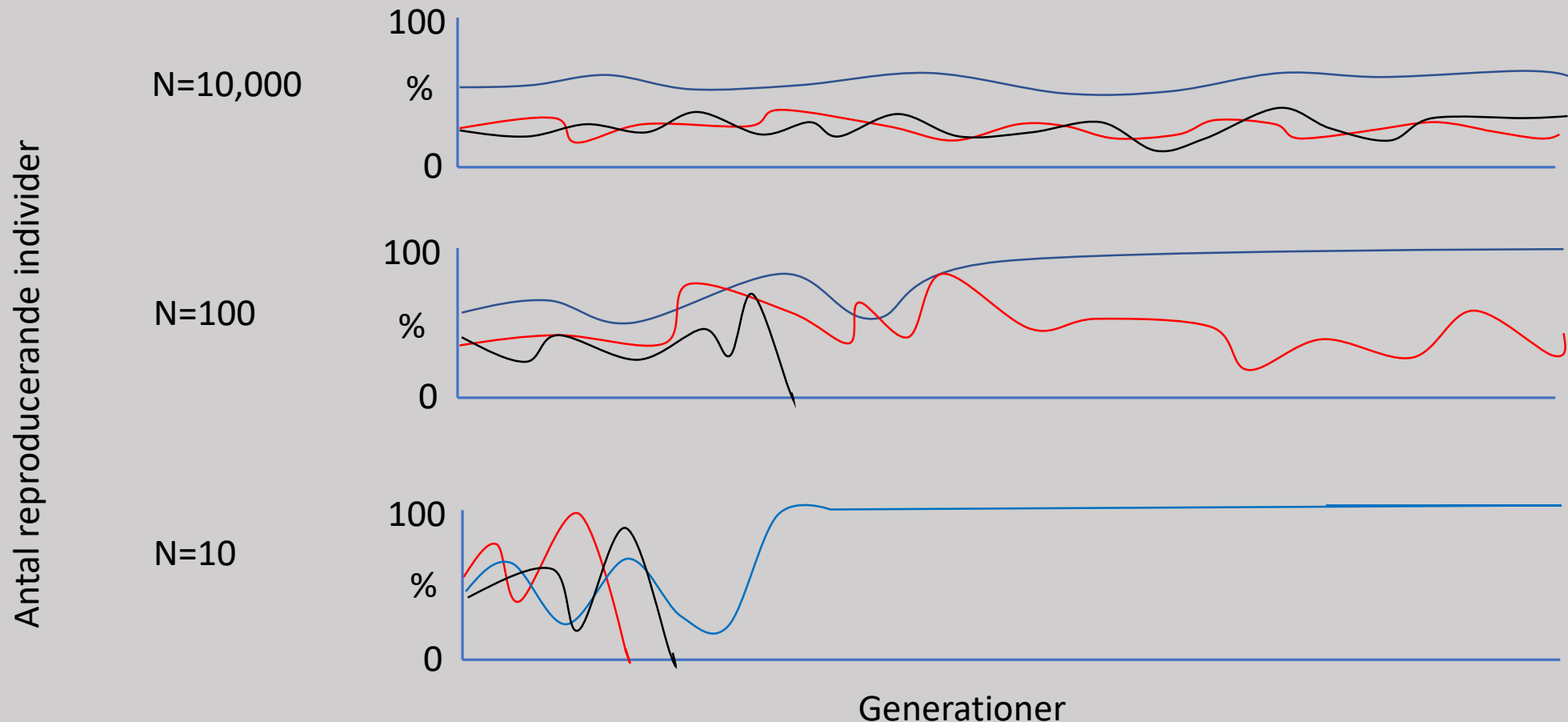


Stark positiv selektion kan leda till hitchhiking (deletär allel nedärvs tillsammans med positivt selekterad allel)

Selektion och genetisk drift

— Allel lokus 1
— Allel lokus 2
— Allel lokus 3

- Genetisk drift (Genetisk variation försvinner när en allel fixeras)



Flaskhalseffekten

- Drastiskt minskande antal fortplantande individer i en population kan leda till en genetisk flaskhals
- Genetisk variation går förlorad
- Till skillnad från positiv och negativ selection förloras variation över hela arvsmassan

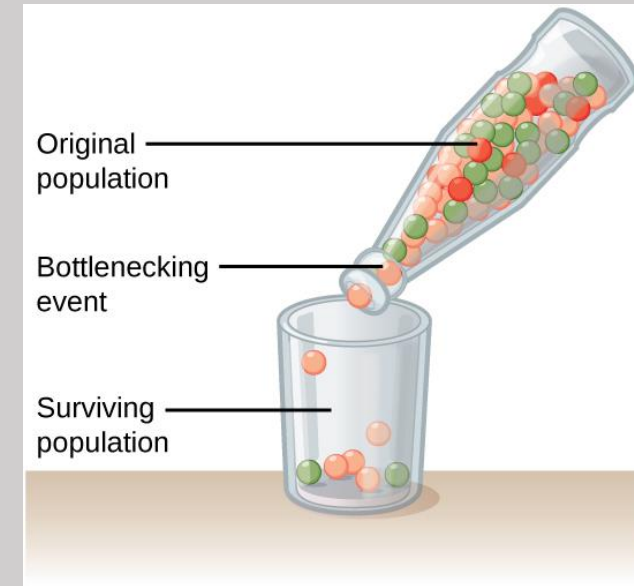
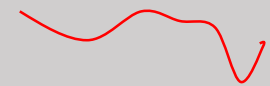


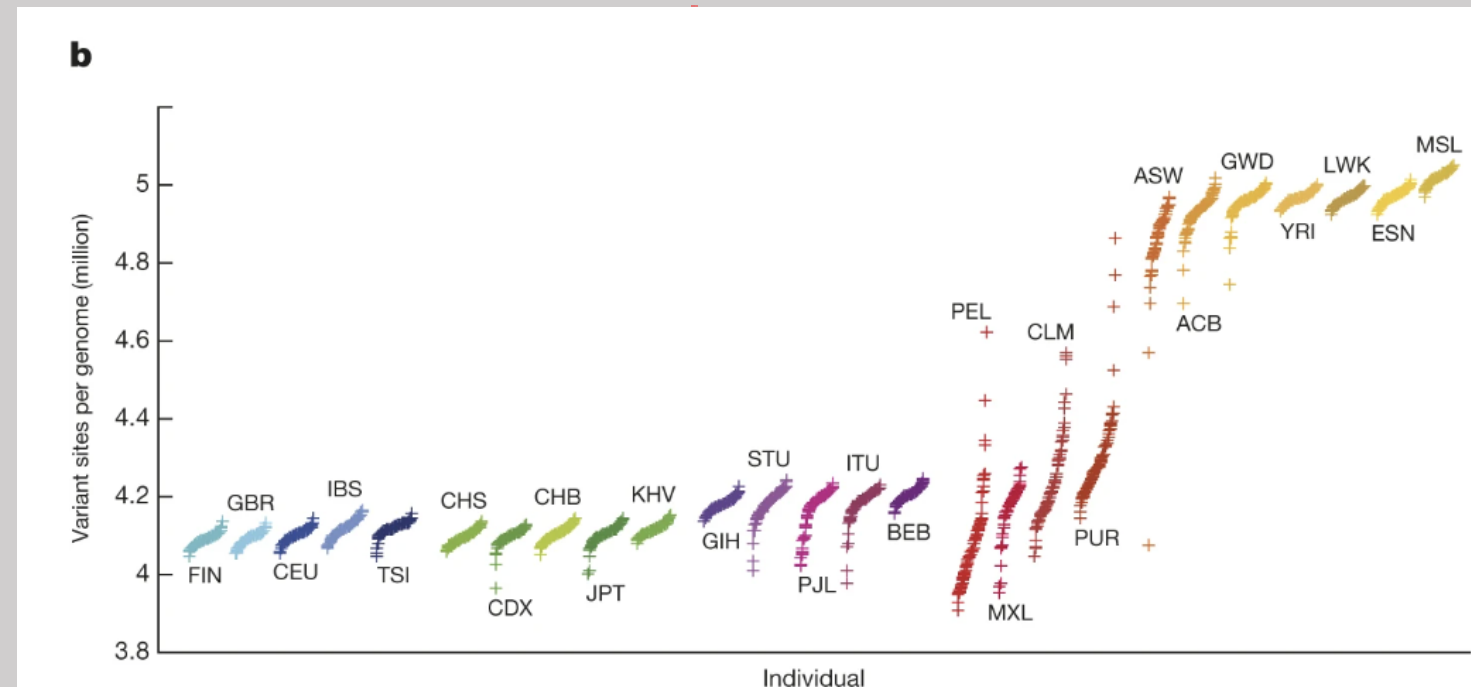
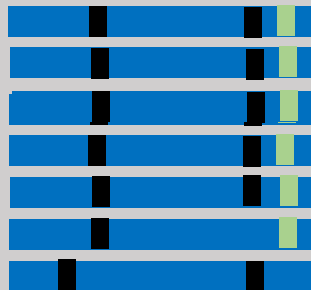
Bild från Wikimedia commons



Positiv selektion

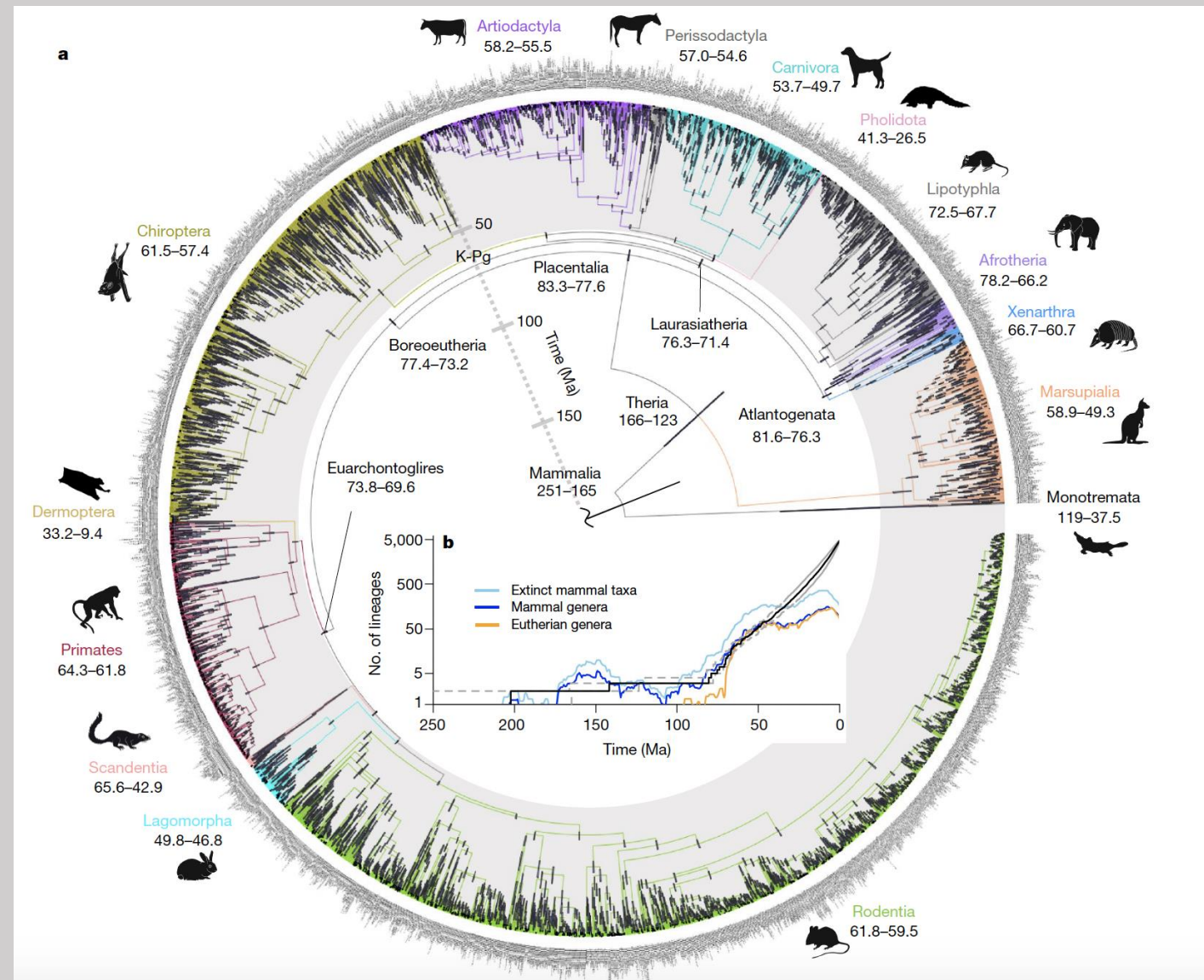


Flaskhals / genetisk drift



Däggdjurens utveckling och artbildning – tidsperspektiv

- Däggdjurens ursprung har daterats till för 166-251 miljoner år sedan
- Carnivora uppstod för ca 50 miljoner år sedan
- De senaste ca 80 miljonerna åren har antalet arter av däggdjur ökat kraftigt

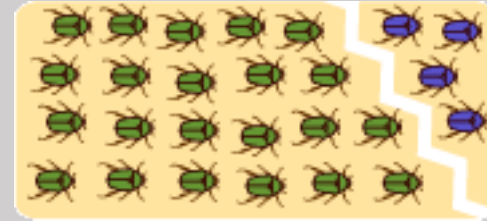


Artbildning och geografisk isolation

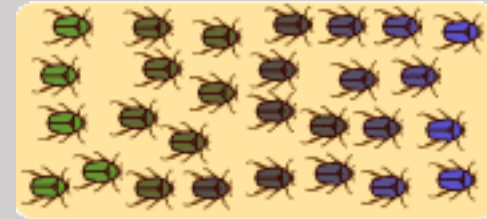
Allopatrisk: Strikt geografisk isolation



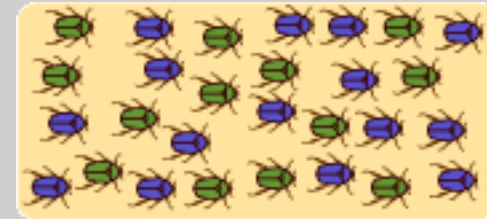
Peripatrisk: Ny art från geografisk ytterkant av population



Parapatrisk: Från ett kontinuum

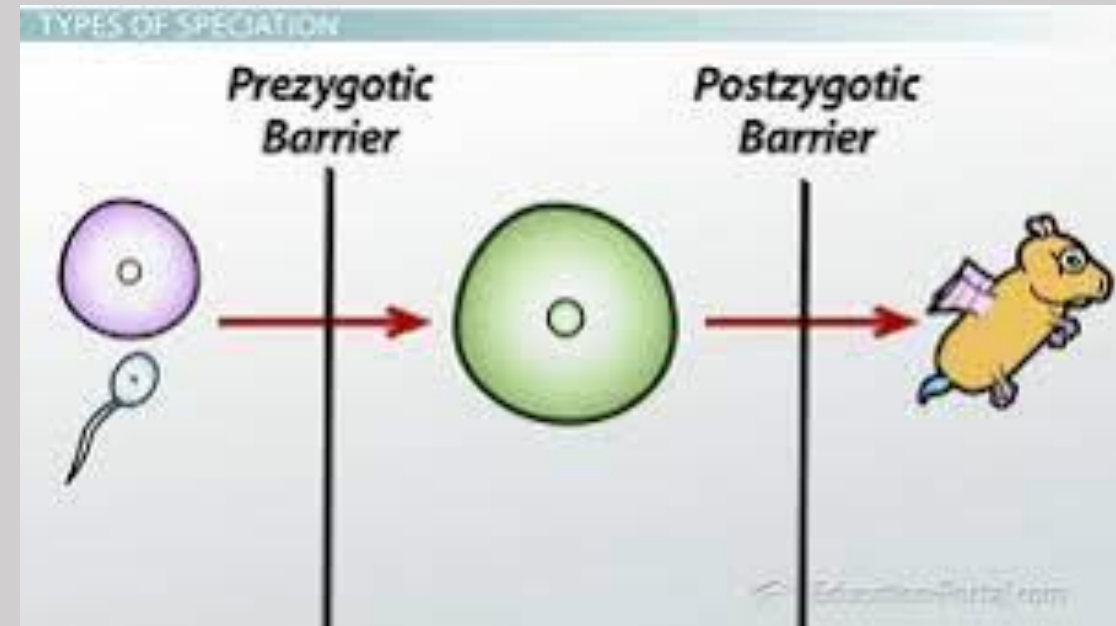


Sympatrisk: Från population som ockuperar samma habitat



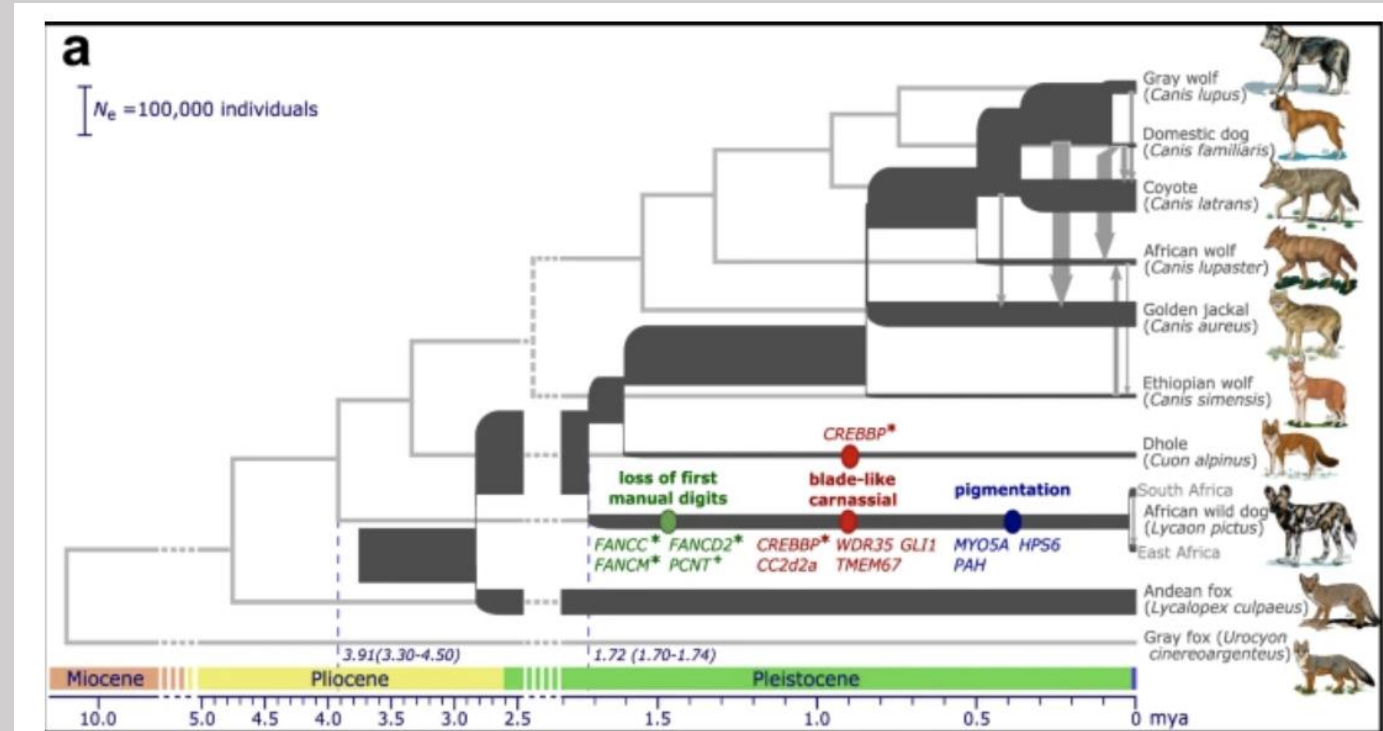
Artbarriärer

- Pre-zygotisk
 - Geografisk isolation
 - Isolerat beteende
 - Gametisk isolation
 - Temporal isolation
 - Mekanisk isolation (inkompatibla genitalier)
- Post-zygotisk
 - Sterilitet hos hybrider (Tiger/lejon)
 - Inviabilitet hos hybrider



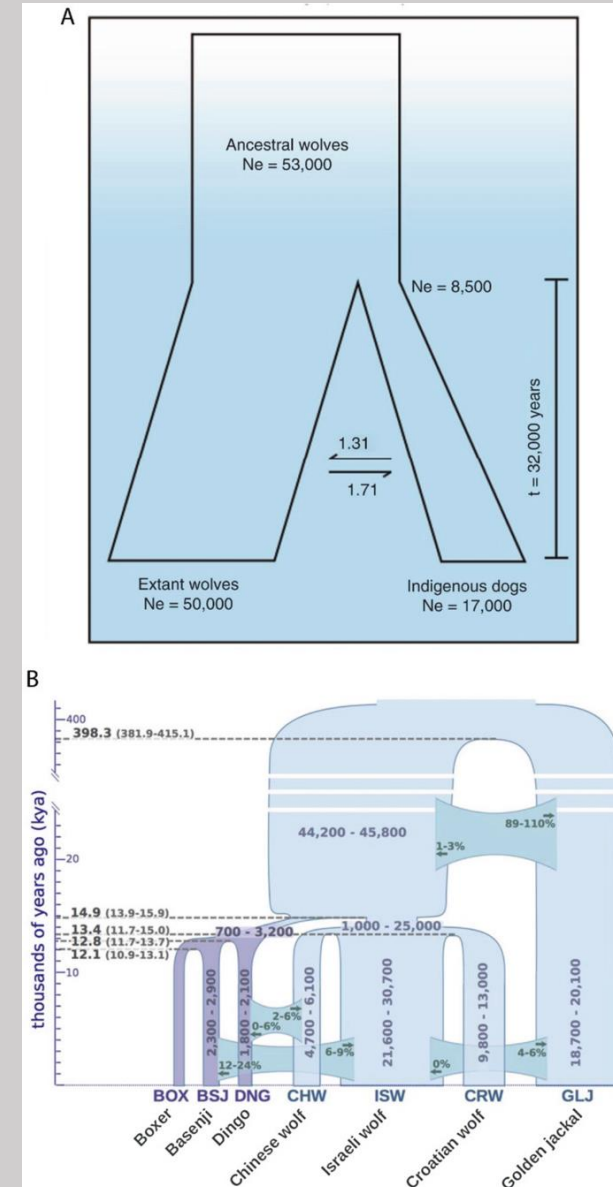
Canidae artbildning – tidsperspektiv

- De flesta nu levande arter inom Canidae utvecklades under de senaste 5 miljoner åren
- Prärievarg separerades från *C. lupus* för ca 500,000 år sedan



Canidae artbildning – tidsperspektiv

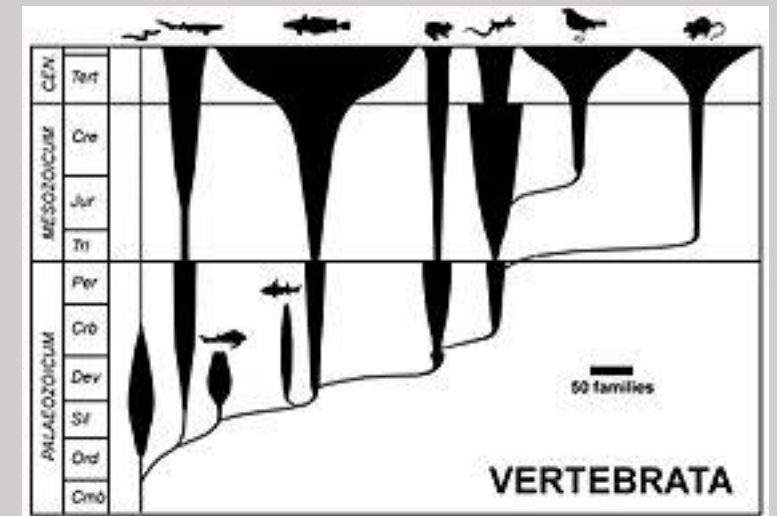
- De flesta nu levande arter inom Canidae utvecklades under de senaste 5 miljoner åren
- Prärievarg separerades från *C. lupus* för ca 500,000 år sedan
- Det är fortfarande inte helt klart när hundar först började domesticeras / bli reproduktivt isolerade från vargar men en uppskattning är för ungefär 30,000 år sedan
- Sannolikt har mycket hybridisering skett även sedan dess



Vad karakteriserar olika arter

Art – Samma begrepp, olika definitioner

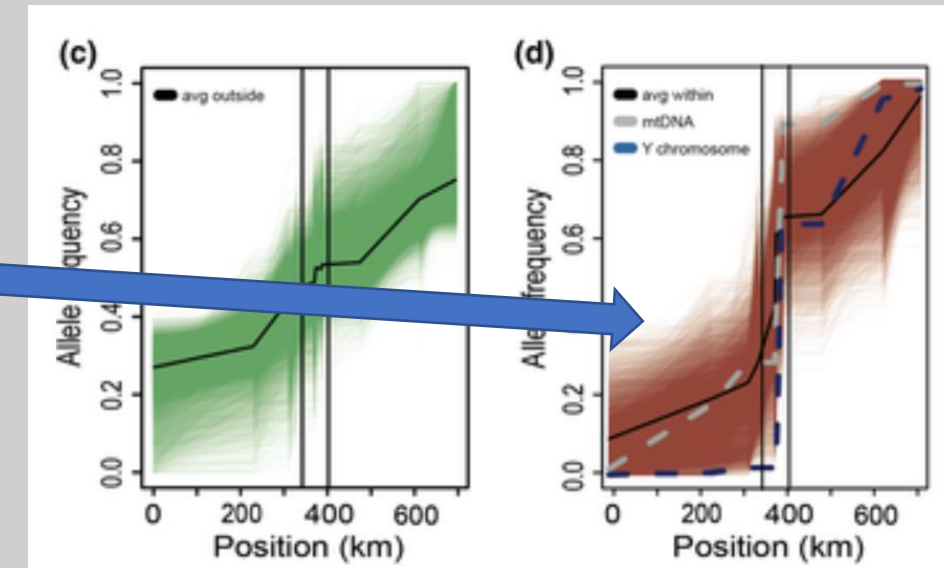
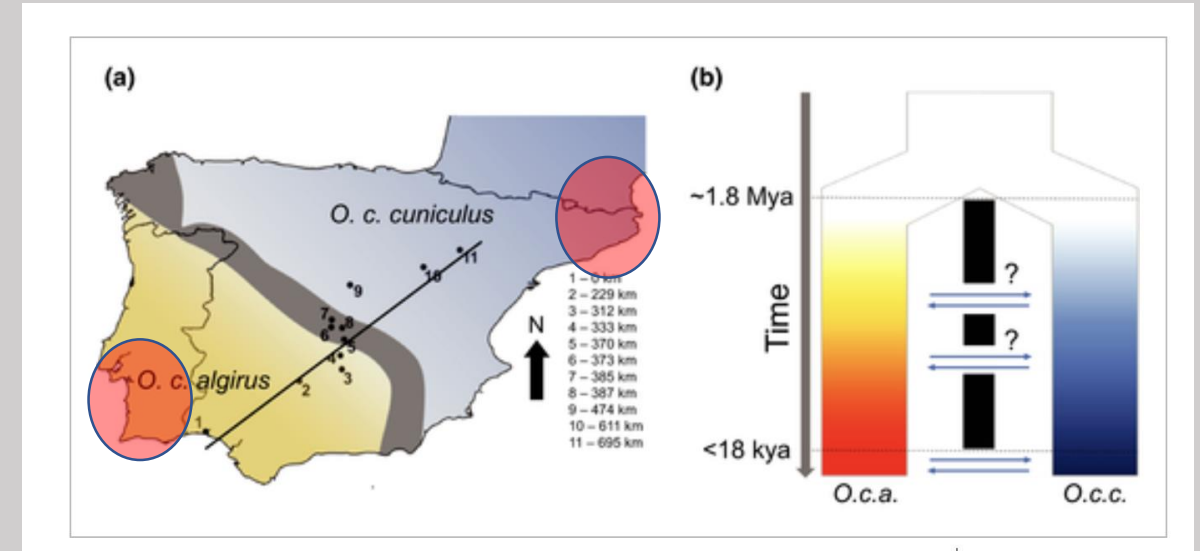
- **Morfologiskt:** Baseras på yttre karakteristika
 - Carl von Linné
- **Biologiskt:** Grupper av individer som under naturliga omständigheter kan fortplanta sig med andra, producera en fertil avkomma och som är reproduktivt isolerade från andra grupper tillhör samma art.
- **Fylogenetiskt:** Utgår ifrån en fylogenetisk analys. Individerna skall ha en eller flera nedärvda karaktärer som de inte delar med några andra grupper av djur
 - Reproaktiv isolation / endast ett minimum av hybridisering
 - Parningsbeteende / svar på parningssignaler är skilt
 - Taxa måste vara diagnosticerbart (2-3 karakteristika)
 - Utseende
 - DNA



När artbildning inte är fullständig

Underarter

- Kaniner har sitt ursprung på iberiska halvön
- Vid istider de senaste 2 miljonerna åren har populationen separerats av istäcket för att senare konvergera igen
- Detta har lett till att två underarter har bildats
- Hybridindivider mellan underarterna har minskad fitness
- Genetisk analys visar att vissa delar av arvsmassan är överrepresenterad för att leda till denna lägre fitness i hybrider och dessa delar sprids inte effektivt utanför hybridzonen
- Studier för att förstå vilka gener som styr artbildning pågår



Begreppet ras

Vad är egentligen en ras?

“Breeds are consistent and predictable genetic entities. The status of breeds as genetic resources is a consequence of the fact that breeds, breed true.”

(Sponenberg & Bixby, 2007. Managing Breeds For A Secure Future, Strategies For breeders and Breed Associations.

The American Livestock Breeds Conservatory Pittsboro, North Carolina).

<https://www.instituteofcaninebiology.org/what-is-a-breed1.html>

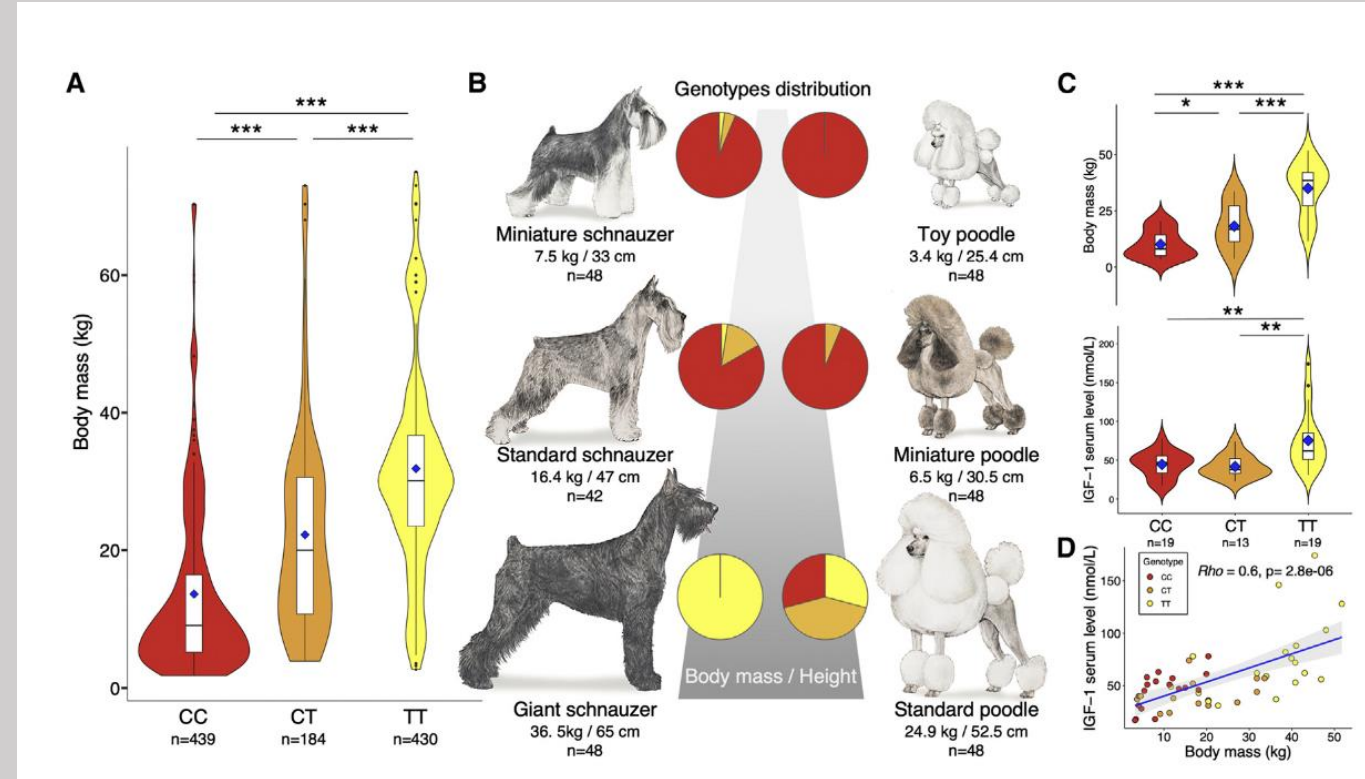
För att få till “consistent and predictable genetic entity”

- Kommer sannolikt genetisk variation vara generellt låg
 - Beror på antal olika drag hur genetiken bakom de drag som definierar rasen ser ut
 - Och hur komplex genetik som bestämmer variation i dragen
- Kunskap om exakt vilka genvarianter som styr hade kunnat hjälpa i avel
 - Maximera genetisk variabilitet i resten av arvsmassan



Genetiken bakom drag – exempel kroppsstorlek

- Genetisk variation i genen *IGF1* förklarar mycket av skillnaden i storlek mellan hundraser
- Medelskillnad mellan CC och TT bärare är ungefär 20 kg
- Påverkar nivåer av tillväxthormon IGF1 som styr tillväxt
- Exempel på en gen med mycket stor effekt på drag
- Betyder inte att kropsstorlek regleras av bara en gen
 - I studier av 5.4 miljoner människor har 12,111 oberoende regioner av arvsmassan kopplats till effekt på kroppslängd¹

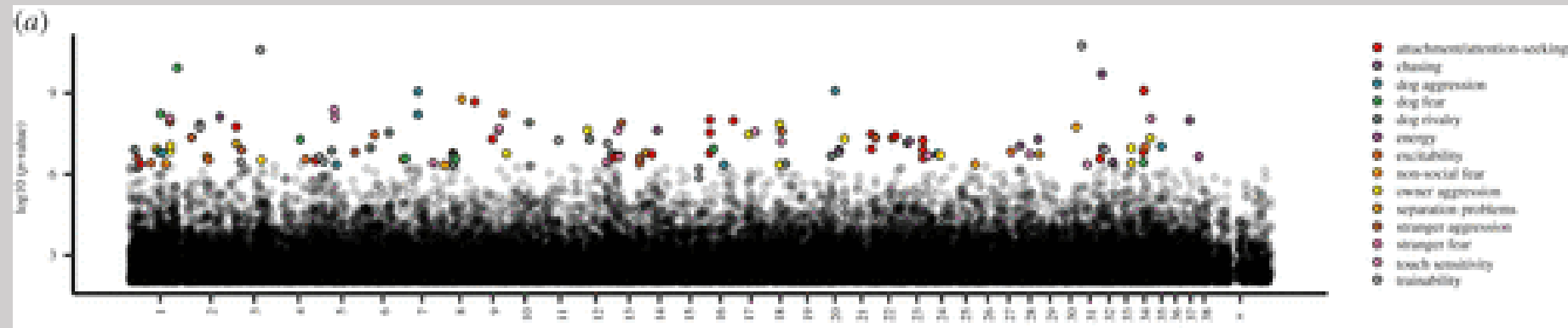
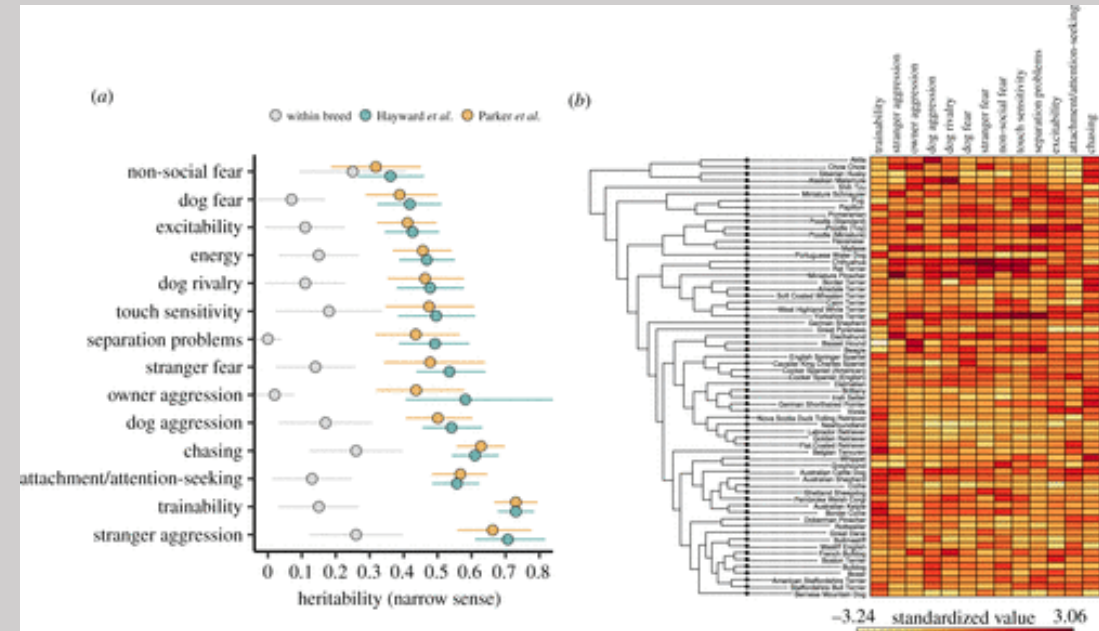


Plassais, *Current Biology* 32, 889–897, February 28, 2022

¹Yengo et. al, [Nature](#) volume 610, pages704–712 (2022)

Genetiken bakom drag beteende

- 14,000 hundar från 101 raser analyserade för beteend och arvsmassa
- Vissa beteenden var starkt ärftliga i jämförelse mellan raser
- Ärftlighet inom raser mycket lägre
 - Variation mellan individer beror i större utsträckning på miljö
- 131 separata signaler i genomet för koppling mellan genotyp och beteende



MacLean, et. al
Proceeding of the Royal society B,
Published:02 October 2019

Sammanfattning

- Genetisk variabilitet finns i två former
 - Nya mutationer (ungefär 30 nya per individ)
 - Äldre variation (var någon gång mutationer)
- Artbildning är en process som går över långa tidsrymder
 - Inkluderar oftast en geografisk isolation
- Arter / populationer skiljer sig åt m.a.p. genetisk variabilitet
 - Flaskhalsar leder till genetisk drift, en förlust av genetisk variation
- Verkan av positiv selektion på allelfrekvenser är mekanismen bakom anpassning
 - Ju större genetisk variabilitet, desto mer råmaterial för positiv selektion
- Negativ selektion renar bort ofördelaktiga alleler från populationen
 - Ofördelaktiga alleler kan få hög frekvens vid flaskhalsar / stark positiv selektion
- En förutsägbar uppsättning drag, som rasbegreppet omfattar
 - Kommer med begränsad genetisk variation
 - Ökad förståelse om genetik kan användas för att maximera genetisk variation genom avel



Tack för er uppmärksamhet!



UPPSALA
UNIVERSITET

Image created in Midjourney