

Arvbarheter og molekylærgenetikk på husdyr, planter og mennesker

”Designerbabies” og supermennesker, er det science fiction eller en realitet i dag? Egenskaper som utseende og intelligens er resultat av kompliserte samspill mellom arv, oppdragelse, erfaring og andre miljøfaktorer. Husdyravl og plantefordling har gitt unik innsikt i dette samspillet, og nå begynner de første gode artiklene i kvantitativ genetikk for mennesker også å komme.

Odd Vangen

I tidsskriftet Nature var det i november 2008 en interessant artikkel om den manglende arvbarheten. Artikkelen tar for seg de genetiske variantene som er kartlagt i genomstudiene og som er relatert til egenskapen menneskers høyde. Mer enn 30 000 personer er inkludert i studien, og mer enn 40 genetiske varianter har i molekylærgenetiske studier blitt identifisert til å påvirke høyde. Likevel kunne summen av disse genetiske variantene bare forklare 5 % av variasjonen i menneskers høyde. Samtidig har den vanlige oppfatningen av arvbarhetstallet for høyde hos mennesker vært mellom 80-90 %. Spørsmålet er så selvsagt hvorfor er det så stor forskjell? Hva er sammenhengen mellom den kvantitative genetikkens såkalte ”arvbarhet”, og resultatene fra kartleggingen av det humane genomet? Eller hva med hestens eller kuas genom, hvor forskningen har brukt enorme ressurser på å kartlegge for å kunne drive et godt og effektivt avlsarbeid?

I denne artikkelen skal vi se litt på den delen av genetikken som studerer kontinuerlige egenskaper der det finnes stor variasjon som eksempelvis antall hår på hodet, vekt eller høyde. Så diskuterer vi de underliggende mekanismene for disse egenskapene, den såkalte kvantitative genetikken, som er et viktig redskap i fordelings- og avlsarbeid sammen med mer ”moderne” molekylærgenetikk.

Egenskaper

Når vi skal se på egenskapers genetikk, er det vanlig å skille mellom kvalitative og kvantitative egenskaper. Dette er fordi miljøkomponenten er så forskjellig for disse to typene egenskaper. De kvalitative egenskapene er bestemt av ett eller få gen-

par som er lite påvirket av miljøet, såkalte enten/eller-egenskaper med enkel nedarving. Arvelige sykdommer kan ha slik nedarving, slik det er ved en recessiv egenskap hvor man må ha sykdomsgenet på begge kromosomene for å utvikle sykdom. Når slike egenskaper kan identifiseres, er det lett å ”luke ut” bærerene gjennom genetiske tester eller et operativt avlsarbeid.

De kvantitative egenskapene er derimot bestemt av mange genpar og miljøpåvirkninger. Derfor viser de en kontinuerlig variasjon, de kan ha ”alle” verdier og viser

komplekse nedarvingsmønstre. Utfordringen er at disse kvantitative egenskapene samtidig utgjør de økonomisk viktige egenskapene i for eksempel husdyrbruket.

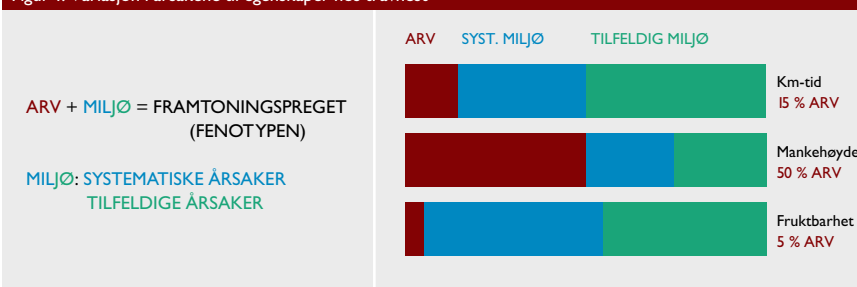
I figur 1 nedenfor er det vist noen av de faktorene som påvirker en kvantitativ egenskap.

Noen egenskaper viser litt forskjellige arvbarhetstall i forskjellige miljøer (se tab. 1 neste side). Dette skyldes at miljøvariasjonen kan være forskjellig for samme egenskap i ulike miljø. Likevel kan vi trygt



Foto: YAYMicro

Figur 1. Variasjon i årsakene til egenskaper hos travhest



Dyreart	Egenskap	Arvbarhet
Storfe	Mjølkekemengde	0,10-0,30
	Fett- og proteinprosent	0,25-0,60
	Jurform, objektive mål	0,20-0,50
	Jurform, subjektive poeng	0,10-0,30
	Kroppsmål	0,30-0,60
	Tilvekst	0,20-0,60
	Hunddyrfruktbarhet	0,01-0,05
Sau	Lammevekt	0,10-0,35
	Antall døde lam	0,05-0,15
	Pelskvalitetsegenskaper	0,05-0,25
	Ullkvalitetsmål	0,40-0,60
Gris	Tilvekst	0,02-0,30
	Slaktesammensetning	0,30-0,55
	Kullstørrelse	0,05-0,15
	Kullvekter	0,05-0,25
	Alder ved første kull	0,10-0,20
Fjørfe	Alder ved kjønnsmodning	0,10-0,30
	Antall egg pr. høne	0,05-0,10
	Eggform	0,10-0,50
	Kvalitetsegenskaper, egg	0,10-0,60
	Tilvekst	0,30-0,60
	Livskraft	0,00-0,10

Tabell 1. Gjennomsnittlige arvbarhetstall for en del egenskaper i husdyravlen. Arvbarhetstallet 0,20 angir eksempelvis at den arvelige komponenten for en egenskap utgjør 20 %. (Vangen og medarb. 1996 "Avslære").

snakke om små, middels og høye arvbarheter. Utseende som skulderhøyde hos hest og hund har høye arvbarheter (ca 50 % eller mer), mens for eksempel fruktbarhet viser lav arvbarhet for alle dyrearter.

Det kan lett beregnes for høye arvbarheter fordi en del av likheten mellom slektninger ofte tolkes som genetikk, mens det i virkeligheten skyldes miljø. For mennesker er det vanlig å studere likheten mellom eneggede tvillinger, noe som også gir for høye arvbarheter fordi vi ikke klarer å ta bort alle de felles miljøfaktorene hos disse – selv når de vokser opp i ulike miljø.

Den vanligste metoden for å beregne arvbarheter på husdyr er basert på likheter mellom halvsøsken, fordi vi kan studere mange avkom fra forskjellige mødre som har samme far. En god avlsokse kan bli far til alt fra 50 000 til en million kalver. Disse kalvene vil leve i ulike miljøer, men har altså stor grad av lik genetisk utrustning. Beregner vi arvbarhet bare basert på likhet mellom mor og datter, blir arvbarhetene

ofte sterkt overestimert, fordi mødre/døtre ofte har de samme miljøforhold og eksempelvis står i samme besetning i motsetning til far og døtre.

Avlsprogrammer

For de fleste husdyrslag har det vært drevet et systematisk avlsarbeid over lang tid. De eldste husdyrrasene i Norge er mellom 50 og 150 år gamle. La oss ta et eksempel fra ku. Egenskaper som man ønsker å forbedre, blir i dagens avlsarbeid registrert gjennom helsekort hos den enkelte ku. Produksjon blir registrert i kukontrollen, og enkelte tilleggsegenskaper måles på spesielle testingsstasjoner. På basis av slik informasjon blir avlsdyrene så rangert ut fra deres positive egenskaper (fenotype). Statistiske beregningsmetoder gir stor økning i sikkerheten ved utvalg av avlsdyr. De fleste avlsorganisasjoner har datamaskiner som kontinuerlig beregner oppdaterte avlsverdier for enkeltdyr etter hvert som testresultater, melkeveier, sykdomsutbrudd, kalvinger og så videre legges inn i basen. Disse avlsverdiene har da mye større sikkerhet enn egenskapens arvbarhet skulle tilsi. Fotografiene på neste side gir eksempler på hva en har oppnådd i moderne svineavl.

For å forstå husdyravlens utvikling og lage funksjonelle dyr også framover, er det nødvendig å ha et bredt perspektiv på husdyravl, dvs at man må avle på flere viktige egenskaper samtidig. Hva som er viktig vil variere fra helse til produksjonsegenskaper. Dette vil involvere et stort mangfold av gener. La oss også se litt på forholdet mellom husdyr og planters seleksjon og genetikk.

For kulturplanter handler foredlingen om å lage mange sorter eller linjer, hvor det innenfor hver sort/linje er minimal genetisk variasjon. Deretter krysser man disse linjene og får avkom med nye egenskaper.

Tabell 2 viser hvor forskjellig foredlings- og avlsarbeid er innenfor kulturplanter, husdyr og skogstrær. Hos husdyr selekteres det sterkt innen en rase basert på den genetiske variasjonen for å få frem de mest ønskede egenskapene. Kryssing brukes noe, men ikke som hovedavlsmetode. I plante-foredling er det utpreget kryssing av linjer, og en er mindre opptatt av den genetiske variasjonen innen linjer.

Molekylærgenetiske teknikker og utviklingen av disse

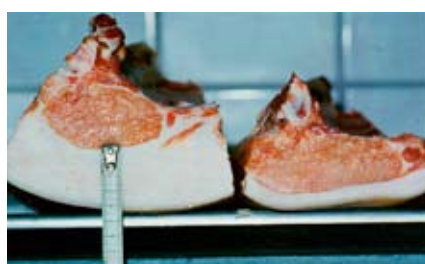
Utviklingen innen DNA-teknologien har gjort det praktisk og økonomisk mulig å sekvensere hele genomet hos mennesket og en rekke husdyrarter. Dette har økt muligheten for å kartlegge både kvalitative (monogene) og kvantitative (polygene) egenskaper. Fram til utgangen av 2008, er blant annet genomene til mennesket, hund, kylling, storfe, mus og hest kartlagt. Genetisk variasjon oppdages i form av millioner av enkeltbase-mutasjoner, de såkalte SNP-er (single nucleotide polymorphisms). En analyseteknikk med 54000 markører (SNP-er) koster nå ca 280 dollar/dyr.

Ved genomseleksjon selekterer man dyr basert på en stor mengde SNP-er, altså tett i tett med markører en ikke kjenner enkeltteffektene av, men som virker som merkelapp på områder i genomet som er nedarvet fra far eller mor (genotyper). Basert på SNP-genotyper og fenotyper (registreringer av de enkelte egenskaper) kan en etablere sammenhengene til fenotypene. Deretter beregner en avlsverdier basert på SNP-er alene, uten å måtte registrere egenskapene (fenotypene). Dette kan spare mye testing og registrering på dyr. Flere avlsorganisasjoner har tatt metoden i bruk, inkludert Norsk Rødt fe.

De mest optimistiske analyser sier at en

	Kulturplanter	Husdyr	Skogstrær
Kjønnlig formering	x	xxx	xx
Vegetativ formering	xxx	-	xx
Reproduksjonseffektive metoder	-	xxx	xx
Utvalg basert på	linjer	individer	individer
Seleksjonsintensitet	x	xxx	x
Kryssing linjer (raser)	xxx	x	x
Diversitet innen linjer (ønsket)	minimum	maksimum	medium
Virkning ved innavl	liten	stor	liten

Tabell 2. Strategiene er forskjellige i avls- og foredlingsarbeid (x = mindre viktig, xxx = svært viktig). Kilde: De tre nordiske genressursorgan.



Systematisk avlsarbeid på gris (som den avbildet øverst) har gitt oss moderne griser (nede t.v.) med tynnere spekklag enn tidligere. Foto (lhv): YAYMicro, Norsvin, Odd Vangen

kan øke nøyaktigheten i avlsutvalget for melk med ca 18 %, og enda mer for lite arvelige egenskaper ved å benytte SNP-er i avlsarbeidet. Men det må hele tiden være en kontinuerlig kvalitetsikring av estimeringen av SNP-effektene mot fenotyper, noe som gjør det nødvendig å fortsette med registrering av egenskapene i felten. Framtida vil vise om dette kan forenkle avlsoppleggene for husdyra våre, eventuelt spare kostnader gjennom å slippe registreringen av så mange fenotyper.

Husdyravl og human genetikk

Så tilbake til den nevnte Nature-artikkelen. Der slås det fast at høyde hos menneske er 80-90 % arvelig (arvbarhet 0,8-0,9). Dette er altså et svært høyt arvbarhetstall, mens summen av de molekylærgenetiske markørene så langt ikke ser ut til å kunne forklare mer enn 5 % av variasjonen i høyde. Det er sannsynlig at de aller fleste klassiske beregninger av arvbarheter på mennesket er overvurdert på samme måte – både fordi så mange studier baserer seg på beregninger fra identiske tvillinger og/eller likhet mellom foreldre og barn. Alle skjønner jo at det er nesten umulig å skille genetikken fra miljøet hos slike nære slektninger fordi de lever i samme miljø. Men viktige studier er gjort på

eneggede tvillinger som er vokst opp i ulike familier. Her må man imidlertid huske at disse har hatt det samme viktige miljøet i svangerskapet og dermed deler en del av de samme miljøeffektene.

Det er bare for husdyr vi har hundrevis/tusenvis av avkom etter samme fedre i ulike miljø hvor vi kan beregne mer korrekte arvbarheter. Det bør være et tankeeksperiment for oss dersom en har overvurdert genetikkens betydning for viktige egenskaper hos mennesket pga for mange feilkilder i studiene. For mennesker er det selvsagt sykdomsegenskaper det er forsket mest på. Ved å forstå årsaken til de arvelige sykdommene kan man få en mulighet for å forklare og etterhvert også avhjelpe en del av plagene. Det er for eksempel identifisert mer enn 4000 genvarianter som bidrar til en rekke egenskaper og sykdommer hos mennesket. Men selv om mange gener har blitt koblet til egenskaper, er man likevel ikke i nærheten av å forklare sammenhengen mellom arv og miljø for de mest studerte sykdommene og egenskaper hos mennesker. "This is the big topic in the genetics of common disease right now" sier tidligere leder av The National Human Genome Research Institute i USA (Francis Collins) ifølge Nature-artikkelen. "Scree-

ning for common variation has delivered less than we hoped" sier professor i genetik ved Duke University, USA om resultatene av mange GWAS-studier (Genome-wide association studies).

I den kvantitative genetikken kjenner en ikke til genene/genvariantenes individuelle effekter. Det selekteres derfor på summer av den genetiske variasjon målt opp mot effektene eller egenskapene. Man har også statistisk metodikk som har vist seg å fungere i seleksjonssammenheng. Dette verktøyet er også godt egnet til å skille ut eller korrigere miljøeffektens påvirkning på kvantitative egenskaper.

Langsiktighet og resultater

Hele den kvantitative genetikken og statistikken, sammen med den norske organiseringen av avlsarbeidet, har vært grunnlaget for den genetiske framgangen vi har hatt på våre husdyr og som nå delvis også har blitt en eksportartikkel. Den norske kua melket 2500 kg per år i 1959, mens den nå melker 7000 kg samtidig som helsa er mye bedre. Det norske landsvinet har i samme periode økt tilveksten fra 550 gram/dag i 1959 til ca 1100 gram/dag i 2008. I samme periode har spekktykkelsen blitt redusert fra 30 millimeter til 10 millimeter. En har beregnet at ca halvparten av forbedringene skyldes avlsarbeidet og halvparten miljø, foring, stell etc.

Men også innen humangenetikken har man stor glede av kunnskapen fra husdyravl om samspill mellom miljø og arv. Selv om ikke seleksjon er poenget, vil økt kunnskap om gener/genvarianters samspill med miljøfaktorene også være avgjørende for å forstå menneskelige egenskapers arvbarhet. Det er derfor denne grunnleggende kunnskapen om hva som har høy og lav arvbarhet er viktig for å få riktige forventninger til gentester og for å forstå hva som er science fiction angående for eksempel "designerbabies". Men vel så viktig, er at det viser at det vi gjør med miljøet vårt er helt avgjørende for hvordan livet vårt blir. Dette er en trøst siden vi ikke kan gjøre noe med genene våre, i alle fall ikke fram til nå. Nyere genteknologi vil kanskje også gjøre det mulig å endre våre egne gener gjennom genterapi, men det blir en annen historie!

Odd Vangen er professor i husdyrfag ved Universitetet for Biovitenskap, Ås og medlem av Bioteknologinemnda.