



Gentesting – et kraftig verktøy som må brukes med omtanke

Forfatter

Inger Anne Boman, NSG

Sammendrag

I dag kan vi genteste sau for noen egenskaper. Dermed får vi innsyn i arvelige egenskaper ved dyret som ikke kan observeres ved bare å se på sauene. Tidligere var det nødvendig å utføre testparinger eller til og med slakte dyret for å få samme kunnskap. Uten en gentest kunne en ikke alltid være sikker på at konklusjonen var rett. Og det tok tid å vente på resultatet av testparingene. Med gentesting kan vi bestemme oss for at vi vil at viktige avlsdyr skal ha en bestemt genvariant. Vi kan nå endre forekomsten av genvarianter hos norsk sau svært raskt. Med de fordeler og ulemper det medfører.

Publisert

2014

Referanse

Lam 2014

Utskriftsdato

10.11.2024 www.fag.nsg.no

Gentesting – et kraftig verktøy som må brukes med omtanke

Av Inger Anne Boman, Norsk Sau og Geit

I dag kan vi genteste sau for noen egenskaper. Dermed får vi innsyn i arvelige egenskaper ved dyret som ikke kan observeres ved bare å se på sauen. Tidligere var det nødvendig å utføre testparinger eller til og med slakte dyret for å få samme kunnskap. Uten en gentest kunne en ikke alltid være sikker på at konklusjonen var rett. Og det tok tid å vente på resultatet av testparingene. Med gentesting kan vi bestemme oss for at vi vil at viktige avlsdyr skal ha en bestemt genvariant. Vi kan nå endre forekomsten av genvarianter hos norsk sau svært raskt. Med de fordeler og ulemper det medfører.

Kort om mendelsk arv

Sau har kromosomer i par, der det ene settet arves fra mor og det andre fra far. Når kjønncellene dannes, skjer det en reduksjonsdeling slik at egget/sædcellen bare inneholder ett eksemplar av hvert kromosom. Ellers ville avkommene fått dobbelt så mange kromosomer som foreldrene, siden egg- og sædcellen smelter sammen ved befruktning.

Hvis vi studerer ett bestemt sted på ett bestemt kromosom, vil vi kunne finne at det fins to ulike varianter av byggesteinene i arvestoffet. La oss kalle dem A1 og A2. Et dyr som har genotypen A1A1 vil alltid danne kjønnceller med A1. Mens et dyr som har genotypen A2A2 vil alltid danne kjønnceller med A2. Hvis dyret har genotypen A1A2 vil halvparten av kjønncellene være A1 og den andre halvparten vil være A2.

Hvis vi parer ei søye som er A1A1 med en vær som er A1A2, kan vi sette opp skematisk hvilke mulige genotyper lamma kan få og sannsynligheten for hver av dem: se Tabell 1. I snitt vil halvparten av lamma etter en slik paring få genotypen A1A1 og halvparten A1A2 fordi de fire utfallene har samme sannsynlighet og de er parvis like. Hvis A2 representerer en uønsket egenskap, vil vi si at lamma henholdsvis er fri for eller bærer av den uønskede egenskapen. Vi kan også si at bæreren har én kopi av den uønskede genvarianten.

Hvis vi derimot parer ei søye som er A1A2 med en vær som er A1A2 (altså to bærere), får vi skjemaet i Tabell 2.

Tabell 1. Krysning av fri søye mot vær som er bærer

		Væren: A1A2		
		Sædceller		
		A1	A2	
Søya: A1A1	Eggceller	A1	A1A1	A1A2
		A1	A1A1	A1A2

Tabell 2. Krysning av to bærere

		Væren: A1A2		
		Sædceller		
		A1	A2	
Søya: A1A2	Eggceller	A1	A1A1	A1A2
		A2	A1A2	A2A2

Alle de fire utfallene i Tabell 2 har samme sannsynlighet, men to av dem er like. I snitt vil en fjerdedel av lamma ha genotype A1A1, halvparten av lamma vil ha genotype A1A2 og en fjerdedel av lamma vil ha genotype A2A2. Hvis A2 fortsatt representerer en uønsket egenskap, vil vi si at en

fjerdedel av lamma er fri for den, halvparten er bærer eller har én kopi, og en fjerdedel er homozygot og har to kopier av den uønskede egenskapen.

Slike krysningskjema kan settes opp for de ulike kombinasjonene av søyer og værers genotype.

Kategorisering av genvarianter

Noen forandringer i arvestoffet (mutasjoner) vil være fordelaktige, mens andre er åpenbart negative. De fleste er imidlertid nøytrale. Noen forandringer kan tilsynelatende være fordelaktige, men når vi får nærmere kunnskap om dem så kan vår kategorisering endres til uønsket.

I avlssammenheng er det lett å vedta at vi vil kvitte oss med genvarianter som er forbundet med alvorlig sykdom, død eller annet som oppfattes som veldig negativt.

Det er langt mer problematisk å fastslå at en genvariant er udelt positiv og at vi ønsker å øke frekvensen av denne. For noen ganger følger det med uønskede sideeffekter, styrt enten av genvarianten selv eller gener som ligger i nærheten og i stor grad nedarves sammen med den ønskede genvarianten. Det kan også hende at vi finner at å være bærer av egenskapen er ønskelig, mens hvis dyret får den i dobbel dose så er det negativt. Et eksempel på dette siste er en genvariant kalt Thoka som er funnet i islandsk sau. Lammetallet blir høyere hos søyer som er bærer, mens de er sterile hvis de har den i dobbel dose. I henhold til norsk lov skal avl "fremme egenskaper som gir robuste dyr med god funksjon og helse" (fra §6 i Lov om dyrevelferd). Dette innebærer at det ikke er tilstrekkelig å sette opp et regnestykke for økonomiske konsekvenser knyttet til effektene, men vi må først vurdere om effektene er akseptable.

Recessive og dominante egenskaper

En recessiv (vikende) egenskap er slik at lammet må arve egenskapen fra begge foreldre for at den skal komme til uttrykk. *Arvelig gult fett* er et eksempel på en slik egenskap (se Figur 1). For å påvise egenskapen må lammet slaktes, noe som gjør det enda vanskeligere å oppdage. Søyer som var mødre til lam som ble klassifisert med gult fett, ble i en del tilfeller tidligere brukt til testparinger. Værer man mistenkte kunne være bærer av arvelig gult fett ble paret med slike søyer. Dermed hadde man gode muligheter til å avsløre bærere. Testparinger var tidkrevende og man kunne ikke være sikker på at værer som ikke ga slakt med gult fett virkelig var fri kvalitetsfeilen. I dag har vi en gentest som effektivt gir svar på om væren er bærer av gult fett. Seminværene testes rutinemessig for gult fett nå. I tillegg kan væringene få testet lokale værer ved behov, for eksempel dersom en god vær blir avslørt og de ønsker å rekruttere sønner etter væren.

En dominant egenskap er slik at egenskapen kommer til uttrykk selv om lammet bare arver egenskapen fra en av foreldrene. *Dominant svart* er et eksempel på en slik egenskap. Sauer som har genvarianten i enkel eller dobbel dose har en svart fell (eventuelt brunlig) og svarte bein og hode. De kan imidlertid ha hvite avtegn som dekker dominant svart-fargen. For å vite at et dyr har genvarianten bare i enkel dose, måtte man tidligere enten vite at en av foreldrene var hvit eller man måtte prøvepare med en gruppe hvite dyr og se at det ble ca halvparten hvite lam. Nå kan vi finne ut om dyret har dominant svart ved en enkel gentest. Dominant svart er lite utbredt i norske raser, bortsett fra hos blæsesauen (se Figur 2) der den er en viktig del av rasestandarden.



Figur 1. Lammeslakt med normal farge og arvelig gult fett (Foto: Nortura, Sortland)

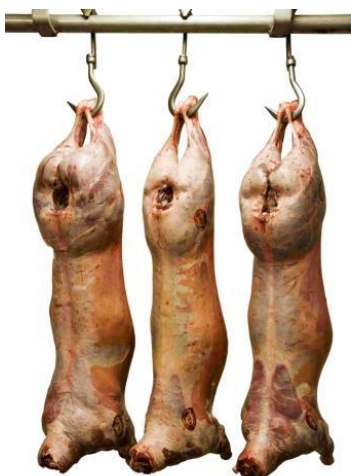


Figur 2. Blæsesauen har genvarianten dominant svart (Foto: Pål Godager, NSG)

Intermediær arv

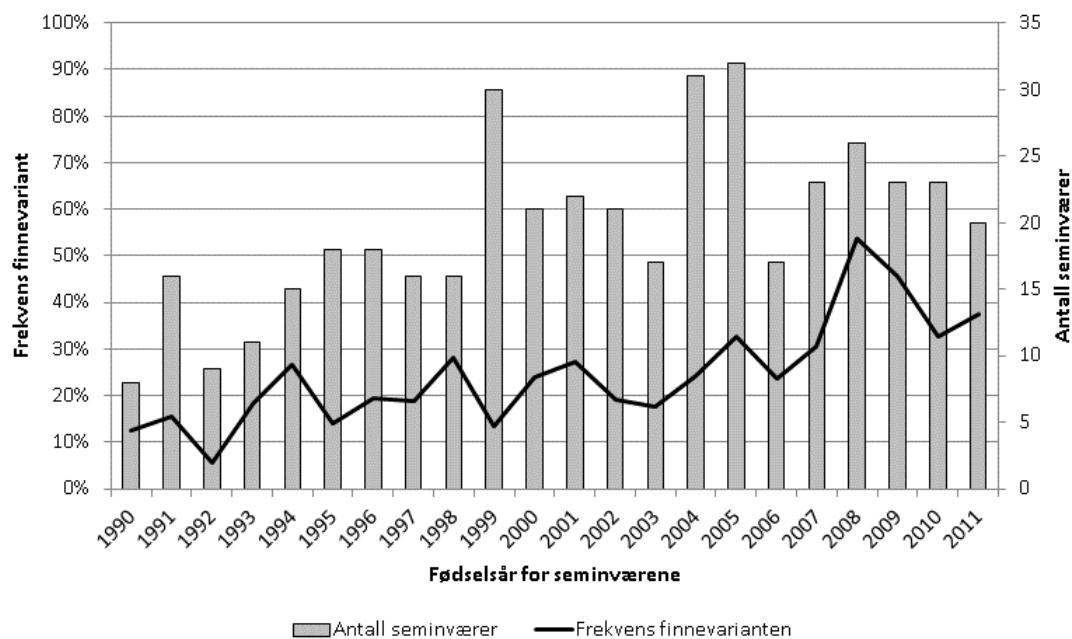
Når effekten av begge genvariantene man bærer i et genpar kommer til uttrykk, kalles det intermediær arv. Vi kjenner fire mutasjoner hos norsk sau som har en slik effekt. Effekten av å være bærer av disse genvariantene er en mellomting mellom å være fri og å ha den i dobbel dose, uten nødvendigvis å være nøyaktig gjennomsnittet av dem.

I myostatingenet kjenner vi hele tre mutasjoner. Myostatin er et protein som hovedsakelig nedregulerer muskelavleiring. Disse mutasjonene er identifisert i Norsk Kvit Sau (NKS), spælsau og texel og har fått navn etter rasen de ble identifisert i. Vi kjenner ikke til når mutasjonene har oppstått, og de kan opprinnelig ha kommet fra en annen rase. Texelvarianten fører til redusert produksjon av myostatin og er utbredt hos NKS. Bærere av NKS- og spælvarianten har en redusert produksjon av myostatin, mens i dobbel dose produseres det ikke myostatin i det hele tatt. Frekvensen av de norske mutasjonene er lav. Et dyr kan være bærer av inntil to myostatinmutasjoner. Det er nok en del dyr som man har trodd at hadde NKS-varianten i dobbel dose (se Figur 3), mens de i virkeligheten var bærer av både NKS-varianten og texelvarianten.



Figur 3. På bildet ser dere tre NKS-slakt. I midten er det et gjennomsnittlig slakt fra året bildet ble tatt, uten NKS-varianten. På sidene er det slakt med NKS-varianten i dobbel dose. Til venstre ser dere et værlam og til høyre et søyelam. Effekten på kjøttfylde er åpenbart stor. (Foto: Audun Flåtten, Animalia)

Den fjerde mutasjonen er finnevarianten, en genvariant som er forbundet med økt lammetall. Navnet er valgt fordi vi mener at genvarianten kom med import av finsk landrase. Det er ikke funnet noen negative sideeffekter ved denne genvarianten, annet enn problemene som er forbundet med høyere lammetall generelt. Frekvensen for NKS-seminværer ser du i Figur 4. Avlsrådet for sau har satt som mål for NKS å redusere avlsframgangen for lammetall slik at det genetiske nivået i væringene stabiliseres i løpet av få år. Seminværerne av andre raser enn NKS skal være fri for finnevarianten.



Figur 4. Den sorte kurven viser frekvens av finnevarianten hos NKS-seminværer, fordelt på værenes fødselsår

Det er ikke mulig å kvantifisere effekten av disse genvariantene uten gentesting. Å bestemme sikkert hvilken genotype dyra har på grunnlag av fenotype går ikke, det er ikke klare skiller mellom dem.

Seleksjon for eller mot genvarianter må gjøres med omtanke

Ved hjelp av gentesting er det mulig å velge blant seleksjonskandidatene slik at frekvensen av en genvariant endres svært hurtig. I noen sammenhenger kan det være fornuftig å la seleksjonen gå over noe lengre tid.

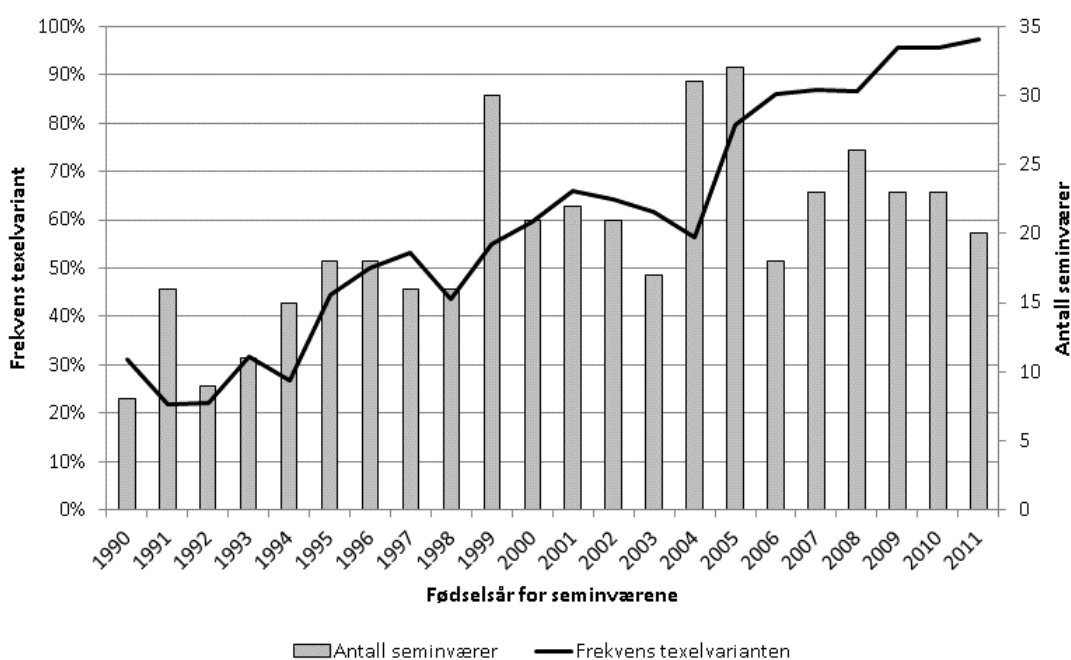
Såkalte flaskehals oppstår når bare noen få dyr brukes videre i avl. Flaskehalsen kan oppstå hvis en uønsket genvariant er svært utbredt eller en ønsket genvariant er sjelden. Hvis en sauepopulasjon skulle gå gjennom en flaskehals, vil vi sannsynligvis tape mange varianter av andre gener som tilfeldigvis ikke er til stede i de selekterte dyra.

En annen grunn til å la seleksjon gå over noe lengre tid, er risikoen for å oppdage ukjente uønskede sideeffekter av genvarianter. Det er fullt mulig at sideeffektene kan bestå av egenskaper vi i dag ikke tar hensyn til i indeksberegningene, kanskje registreres de ikke en gang i Sauekontrollen. Alternativt kan det være sideeffekter som kun ses hos dyra med genvarianten i dobbel dose. Ved knallhard seleksjon på enkeltgenet kan vi rekke å spre genvarianten til svært mange viktige avlsdyr før de negative effektene blir oppdaget.

Myostatin NKS og myostatin spæl er begge genvarianter der uønskede sideeffekter hovedsakelig er knyttet til dyr som har genvarianten i dobbel dose. Avlsrådet for sau har vedtatt at både NKS- og spælvarianten er uønsket og at forekomsten skal reduseres. Det er ikke funnet uønskede sideeffekter av texelvarianten. Texelvarianten omfattes derfor ikke av vedtaket. Myostatinmutasjonen hos NKS hadde liten utbredelse og det var formålstjenlig å raskt ta ut av avl værer med mutasjonen. Det viste seg å bli tøffere enn ventet å få ned forekomsten av spælvarianten. Dermed ble det nødvendig å genteste lokale eliteværer over det ganske land. I tillegg ble alle prøveværer gentestet i enkelte spælavdelinger. Behovet for gentesting av spæl er nå mindre, men så lenge avlsmålet premierer tunge, kjøttfulle og fettfattige lam så vil dyr med myostatinmutasjoner ha en fordel indeksemessig.

Tradisjonell avl endrer også genfrekvenser

Hvis texelvarianten stammer fra importerte texeldyr, kunne vi ha økt genfrekvensen av denne raskt ved hjelp av gentesting dersom testen hadde vært tilgjengelig tidligere. Men siden kjøttfylde har vært en viktig delegenskap i avlsmålet, har frekvensen av texelvarianten økt likevel. Da vi undersøkte seminværene som vi har lagersæd fra, fikk vi innblikk i hvordan genfrekvensen har økt år for år hos NKS-seminværene (se Figur 5). Det tradisjonelle avlsarbeidet plukker effektivt opp dyr som er kjøttfulle, enten det er på grunn av texelvarianten eller andre gener. Vi har derfor ikke sett det som formålstjenlig å øke frekvensen av texelvarianten raskere ved hjelp av gentesting da testen ble tilgjengelig. Nå er genvarianten dominerende hos NKS-seminværene, og vi antar frekvenser er høy i NKS generelt.



Figur 5. Den sorte kurven viser frekvens av texelvarianten hos NKS-seminværer, fordelt på værenes fødselsår

Testingsstrategi: Kost-nytte

Et avlsarbeid basert på utstrakt gentesting vil medføre store kostnader både med innsamling av biologisk materiale og laboratoriearbeid. Vi har basert oss på å kun genteste værer, og særlig de som skal brukes i semin. Seminværene har stor gjennomslagskraft siden de brukes på de beste avlssøyene over hele landet og blir fedre til de fleste værene som settes inn i avl. Men for å få bukt med uønskede genvarianter, har vi i en periode gentestet lokale værer i ringene også – i hovedsak på grunnlag av mistanke grunnet far eller morfar som har vært kjent bærer.

Farskapstest

Når vi har biologisk materiale fra en vær og den oppgitte faren hans, er det mulig å teste for såkalt mendelsk feil. I praksis betyr dette at hvis væren har en genvariant i dobbel dose og den oppgitte faren har i det tilsvarende punktet en annen genvariant i dobbel dose, så er farskapet feil. Det er ytterst vanskelig å vise at farskapet er korrekt, testen brukes til å påvise feil i farskap.

Vi er i oppstartsfasen av farskapstesting på sau. Dette innebærer at vi fortsatt arbeider med å finne markørene (SNP'ene) som er egnet til bruk på tvers av de norske rasene. Resultatet av testen er beheftet med noe usikkerhet. Hvis korrekt far er nært beslektet med oppgitt far, kan de være så genetisk like at feilen ikke oppdages. Prøvene som blir gentestet kan være forbyttet eller forurenset, da vil vi feilaktig konkludere med feil i farskapet. Laboratorieresultatet kan være vanskelig å tolke og kan i verste fall feiltolkes. En ny biologisk prøve vil kunne fjerne tvil rundt testresultatet. Det kan være nødvendig å teste den oppgitte faren på nytt også, da feilen kan være knyttet til hans prøve. En del av seminværkandidatene har ikke seminfar og vi mangler da biologisk materiale å sammenlikne mot. De kan da ikke farskapstestes. Det er i dag et svært stramt tidsskjema ved inntak av nye seminværer, og det er ikke tid til å innhente nye prøver eller rekjøre gentesten dersom en værs resultater faller ut. Det er derfor ikke noe krav per i dag om et gentestresultat som indikerer korrekt oppgitt farskap.

Genomisk seleksjon

For flere dyrearter er det tatt i bruk genomisk seleksjon. Svært enkelt forklart, har man mange markører (SNP'er) spredt over arvestoffet, og så regner man ut avlsverdien for den enkelte genvarianten. Når man har gentestet et dyr, kan man regne ut en indeks for dyret basert på verdien av alle markørene. En slik test kan man i prinsippet utføre på nyfødte dyr, lenge før det foreligger noen målinger for dyret selv eller noen avkom.

Det er usikkert om det vil være lønnsomt å innføre genomisk seleksjon på norsk sau.