

Genetisk variasjon er avgjørende for avlsmessig fremgang.



LITT GENETIKK, TAKK

God genetisk variasjon er viktig, ikke bare fordi det reduserer sannsynligheten for recessivt nedarvede sykdommer. Blant annet er genetisk variasjon helt avgjørende for avlsmessig fremgang.

Tekst: Kim Bellamy, avlskonsept/veterinær i NKK Foto: Inger Handegård.

Alle hunder har de samme genene, men de kan ha ulike genvarianter i hvert gen. Et individ får en genvariant fra sin mor, og en genvariant fra sin far. Derfor har alle individer to genvarianter i hvert gen. Disse kan være like eller ulike. Alle genene ligger etter hverandre i lange DNA-tråder.

Man kan sammenligne genene med vognene på en berg- og dalbane, som også henger sammen i lange kjeder og har to plasser i hver vogn. Dersom begge plassene i et gen er fylt av samme genvariant, altså at individet har to like

genvarianter, sier man at individet er homozygot i dette genet. Har et individ to ulike genvarianter i et gen, sier man at individet er heterozygot.

Gener er oppskriften til individet

Genene er oppskriften på ulike proteiner som til sammen utgjør et individ. Ulike genvarianter representerer ulike varianter av disse oppskriftene. For eksempel kan et gen være «oppskrift på pelsfarge». Ulike genvarianter i dette genet vil da være «oppskrift på ulike pelsfarger». Alle hunder har dette genet (alle

hunder har en pelsfarge), men de kan ha ulike varianter av det som gjør at ulike hunder har ulike pelsfarger. Det er flere ulike gener som påvirker pelsfargen.

Når et individ er heterozygot i et gen, altså har to ulike «oppskrifter» tilgjengelig, brukes ofte kun den ene oppskriften. Kun den ene genvarianten kommer til uttrykk.

Innavl gir økt risiko for sykdom

Vi skiller mellom recessive og dominante genvarianter. En dominant genvariant

dominerer over en recessiv genvariant, altså er det den mest dominante genvarianten som kommer til uttrykk hos et heterozygot individ. Det vil igjen si at recessive genvarianter kun kommer til uttrykk når individet er homozygot og altså har fått den samme recessive genvarianten fra begge sine foreldre.

Mange sykdommer forårsakes av recessive genvarianter. Årsaken til det, er at når det oppstår nye sykdomsfremkallende genvarianter, så vil de vanligvis forsvinne fra populasjonen innen kort tid dersom de er dominante, fordi alle «bærerne» da blir syke og dermed selekteres bort. Er de derimot recessive, vil bærerne selv være friske, og spre den nye genvarianten i populasjonen i generasjon etter generasjon.

Først når et individ mottar den recessive sykdomsvarianten fra både mor og far, kommer genvarianten til uttrykk og individet blir sykt. Ved innavl eller i en populasjon med lav genetisk variasjon (to sider av samme sak), øker sannsynligheten for dubling av recessive genvarianter betydelig. Det er en av hovedårsakene til at innavl og lav genetisk variasjon gir økt risiko for sykdom.

Genetisk variasjon gir avlsmessig framgang

Genetisk variasjon sier noe om hvor mange ulike genvarianter som er tilgjengelig i populasjonen for hvert gen, og dermed i hvor stor andel av genene individene i populasjonen er heterozygote vs. homozygote. Som et eksempel kan man tenke seg at man i en populasjon med stor genetisk variasjon har mange ulike genvarianter i genet for pelsfarge, og at individene i populasjonen dermed også har mange ulike pelsfarger. En lavere andel av individene vil være homozygote, fordi det er så mange ulike genvarianter som kan fylle de to plassene. Samme prinsipp vil gjelde for andre gener også.

God genetisk variasjon er viktig, ikke bare fordi det reduserer sannsynligheten for recessivt nedarvede sykdommer. Blant annet er genetisk variasjon helt avgjørende for avlsmessig fremgang. Når man forsøker å forbedre en egenskap gjennom avl, gjør man det ved å la de beste individene få flere avkom enn de mindre gode, såkalt seleksjon. Dersom alle individene er tilnærmet like på grunn av svært liten genetisk variasjon, vil ikke noen individer være spesielt mye bedre enn andre. Da er det heller ikke mulig å plukke ut de beste for videre avl, og med det oppnå avlsmessig fremgang. Dersom man hypotetisk sett ønsket å avle frem en dachs uten dvergvekst, ville det være umulig uten å krysse inn en annen rase, fordi korte bein er en fiksert egenskap i rasen. Det er ingen variasjon



for den egenskapen, altså kan man heller ikke endre den gjennom avl innen den eksisterende populasjonen.

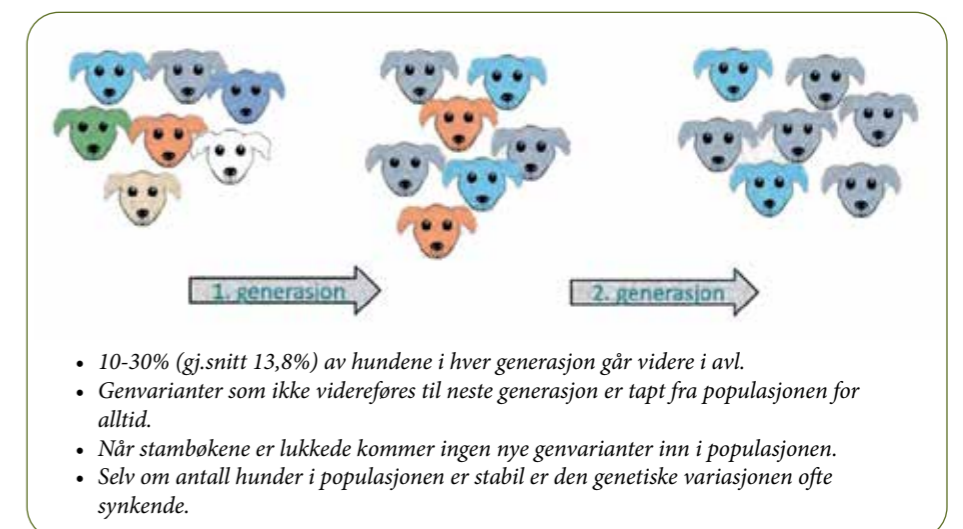
I dette eksempelet med dachs ble en morfologisk (bygningmessig/utseendemessig) egenskap brukt for å illustrere prinsippet. Det er likevel viktig å merke seg at det fungerer på samme måte for andre gener og egenskaper også. Som et eksempel fra virkeligheten kan man nevne mage- og tarmsykdommen intestinal lymfangiektasi (IL) hos norsk lundehund. Rasen har svært liten genetisk variasjon. Selv om det varierer hvor tidlig, eller hvor alvorlig ulike lundehunder rammes av IL (noen er friske hele livet), har «alle» en slektning med IL, og er dermed å anse som potensielt disponert. Ingen har dermed spesielt mye bedre avlsverdi enn andre med hensyn på IL, og det blir nærmest umulig å avle seg bort fra problemet uten å krysse inn andre raser. For rasen norsk lundehund er det igangsatt et krysningsprosjekt for både å bedre den generelle genetiske variasjonen i rasen, og redusere forekomsten av IL. Se lundehund.no for mer informasjon.

Oppskrift på godt immunforsvar

Genetisk variasjon er også viktig for et velfungerende immunforsvar. Det finnes en gruppe gener som kalles MHC-gene (major histocompatibility complex). Disse genene har oppskriften på proteiner som er av avgjørende betydning for individets immunforsvar. Stor genetisk variasjon i disse genene er i en rekke vitenskapelige studier vist å være assosiert med økt motstandskraft mot infeksjoner. Dårlig genetisk variasjon kan altså gjøre en hund mer utsatt for infeksjon med bakterier, virus eller parasitter. Studier har også vist at stor grad av homozygoti i MHC-gene er assosiert med økt risiko for autoimmune sykdommer hos en rekke hunderaser. Forskning har videre vist at det er enorm genetisk variasjon i MHC-gene mellom de ulike hunderasene, men ofte svært liten variasjon innad i rasene. Det vil si at en del hunder har stor grad av homozygoti i MHC-gene, med de negative konsekvenser det kan medføre.

Seleksjon er nødvendig

I årtusener har mennesker drevet avlsarbeid på





hund, for å skape hunder som var spesielt egnet til for eksempel jakt, gjeting eller som voktere. Selv om man sånn sett har drevet med kunstig seleksjon på hund i lang tid, skjedde det er viktig endring i siste halvdel av forrige århundre, ved at de fleste stambøker ble lukket. Frem til dette var det fortsatt mulig å innmønstre hunder som hadde de egenskapene man ønsket i rasen.

Renavl av hunder slik vi kjenner det i dag, der en hund kun er stambokberettiget dersom foreldrene til hunden også har en stamtavle, har altså foregått i kun +/- 50 år. Konsekvensen av lukkede stambøker, er at populasjonen ikke har noen tilførsel av nye genvarianter utenfra. Etter at man lukket stambøkene, fortsatte man likevel med ganske kraftig seleksjon. Seleksjon er naturligvis en essensiell komponent i avlsarbeidet. Dersom man ikke lar noen individer reproducere seg i større grad enn andre individer, er umulig å utvikle rasenes egenskaper i den retning man ønsker.

Det sier seg selv at når man for hver generasjon

mister genvarianter fra populasjonen, uten at nye genvarianter tilføres populasjonen utenfra, så vil den genetiske variasjonen i hver rase gå stadig nedover.

Seleksjon er altså nødvendig for rasenes utvikling, og trenger ikke være problematisk i seg selv. Utfordringer knyttet til genetisk variasjon oppstår først når man kombinerer streng seleksjon med lukkede stambøker. Ved seleksjon vil man for hver generasjon miste genvarianter fra populasjonen. Hvor streng seleksjon man har, avgjør hvor raskt det skjer. I hundeval har man vanligvis en veldig streng seleksjon; Astrid Indrebø har beregnet at i snitt 13,8% av hundene i hver generasjon går videre i avl. Det sier seg selv at når man for hver generasjon mister genvarianter fra populasjonen, uten at nye genvarianter tilføres populasjonen utenfra, så vil den genetiske variasjonen i hver rase gå stadig nedover. Det er viktig å merke seg at den genetiske variasjonen ofte går nedover, selv om antall hunder holder seg stabilt.

Bærekraftig også i fremtiden

Faktorer som påvirker hvor lenge en rase kan være bærekraftig, er blant annet hvor god genetisk variasjon det var i «utgangspopulasjonen» da stambøkene ble lukket, hvor lenge stambøkene har vært lukket og hvor streng seleksjon man har/har hatt. Noen raser har allerede store problemer med innvaldsdepresjon som følge av lav genetisk variasjon, mens andre kan være bærekraftige i fortsatt svært lang tid. De fleste raser befinner seg et sted mellom disse ytterpunktene. Det gir grunn til bekymring at man så raskt etter at stambøkene ble lukket, har kommet dit man er i dag med utfordringer knyttet til mangel på genetisk variasjon i flere raser. Verken raseavl eller seleksjon for hunder med ønskede egenskaper er i seg selv problematisk, men

systemet slik det er i dag, med kombinasjonen av strengt lukkede stambøker, små raser og sterk seleksjon, må antageligvis moderniseres om det skal være bærekraftig også i fremtiden.

Man risikerer en ond sirkel

Når de første symptomene på lav genetisk variasjon oppstår, risikerer man å rote seg inn i en ond sirkel. Økt forekomst av recessiv sykdom er et av de første «symptomene» på at den genetiske variasjonen i en rase begynner å bli for liten.

Det er viktig å være klar over at det vanligvis må være mange bærere i populasjonen før det vil fødes et betydelig antall affiserte individer. Det vil si at når man oppdager en recessiv sykdom i en rase, så er det i de fleste tilfeller allerede mange bærere i populasjonen. Dersom for eksempel 10% av hundene i en rase er affisert av en recessivt nedarvet sykdom, kan man anta at nesten halvparten av de friske hundene er bærere. Man er selvsagt moralsk forpliktet til å utelukke syke hunder fra avl, og i størst mulig grad å være å kombinere avlsdyr som begge har stor risiko for å bære anlegg for en alvorlig sykdom. Det fremkommer også av dyrevelferdslovens §25. Når det oppdages økt forekomst av en recessivt nedarvet sykdom i en rase, risikerer man derfor å rote seg inn i en ond sirkel ved at man driver enda sterkere seleksjon for å redusere forekomsten av en sykdom, og med det reduserer den genetiske variasjonen. Så blir man tvunget til å selektere enda kraftigere, noe som igjen medfører enda større problemer med for lav genetisk variasjon.

Svaret på dette problemet kan selvsagt ikke være at man avler på hunder med alvorlig sykdom for å unngå problemer med lav genetisk variasjon, men at man om mulig må forebygge at problemer med for lav genetisk variasjon oppstår i utgangspunktet, dersom man er i den heldige situasjon at man har en frisk rase i dag. Har man derimot en rase som allerede har store helseutfordringer, og man sånn sett allerede har viklet seg inn i «en ond sirkel», må man vurdere tiltak for å innføre nye, friske genvarianter i populasjonen.

Med begrepet «genetisk variasjon» mener man vanligvis en rases generelle genetiske variasjon, slik det er beskrevet over. Det er også mulig å ha lite eller ingen variasjon innen enkelte egenskaper, selv om den generelle genetiske variasjonen er akseptabel. For eksempel er visse morfologiske trekk fiksert innen en del av rasene. For endel egen kaper er det uproblematisk/ønsket. Er det derimot snakk om morfologiske trekk man ønsker å endre, som for eksempel eksteriøre overdrivelser, vil eventuell manglende variasjon for egenskapen innen rasen gjøre det vanskelig å få rask avlsmessig

fremgang. For mange eksteriøre overdrivelser finnes det heldigvis en del variasjon, altså at enkelte hunder er mindre ekstreme enn andre slik at det er mulig å avle på dem med best avlsverdi med tanke på egenskapen. Er det derimot svært lite variasjon for egenskapen, vil man ikke få tilfredsstillende fremgang uten å innhente avlsmateriale fra andre populasjoner.

Hva er god og dårlig genetisk variasjon?

For en del raser er det gjort undersøkelser på grad av heterozygoti. Det gir et bilde på hvor god den genetiske variasjonen i rasen er. Det finnes publisert forskning på dette for mange raser. I tillegg er resultater fra undersøkelser av genetisk variasjon gjort av MyDogDNA tilgjengelig på blant annet www.instituteofcaninebiology.org. Dette er upubliserte resultater, hvilket betyr at informasjonen ikke er så kvalitetssikret som man kunne ønske. Til gjengjeld er resultatene pedagogisk fremstilt og presentert på en oversiktlig måte, og kan gi en pekepinn på situasjonen i de ulike rasene.

Selv uten genetiske undersøkelser, er det visse kjennetegn som er typiske for raser med henholdsvis god og dårlig genetisk variasjon. En rase med god genetisk variasjon kjennetegnes ofte ved at det har vært åpne stambøker inntil relativt nylig, at hundene har noe varierende utseende og relativt få helseproblemer. Ofte ser man store kull i forhold til rasens størrelse. Ironisk nok sies det ofte om disse rasene at de er for lite homogene, at de er vanskelige å bedømme på utstilling og ikke alltid gjør det så bra i for eksempel gruppebedømminger. Kanskje bør man heller sette pris på variasjonen, og erkjenne at litt variasjon er et «symptom» på en bærekraftig populasjon?

Raser med lav genetisk variasjon kjennetegnes på sin side av at de ofte har vært «renavlet» med lukkede stambøker over lengre tid. I noen av rasene har kanskje innavl vært et viktig redskap for å feste spesielle egenskaper i tidlige generasjoner. Rasene med lav genetisk variasjon er også ofte homogene i utseende, og de kan ha økt forekomst av rasespesifikke sykdommer. Høy forekomst av immunmedierte sykdommer og reproduksjonsproblemer (små kull, tomme tisper, paringsvegning) er tydelige indikatorer på at en rase sliter med for liten genetisk variasjon.

Hva gjør man?

Problemer med for lav genetisk variasjon er mye lettere å forebygge enn å reparere. I raser som har lite problemer med sykdom eller reproduksjon i dag, og altså kan antas å ha en akseptabel genetisk variasjon, er det viktig at man forebygger problemer ved å unngå matadoravl, høy gjennomsnittlig innvaldsgrad og



Foto: Ida Skadberg

oppdeling, eller innsnevring av, populasjonen. Avlen må fordeles på så mange ulike individer som mulig, så lenge hundene er klinisk friske og har de viktigste rasetypiske egenskapene på plass (for eksempel sunn og rasetypisk atferd). Man kan ikke utelukke alle individer med små svakheter eller ubetydelige feil, men man kan heller ikke bruke genetisk variasjon som et argument for å avle på hunder med alvorlige problemer.

I raser som allerede har problemer med lav genetisk variasjon, kan det være utfordrende å snu trenden uten å iverksette betydelige tiltak. Det har tidligere skjedd, at man av hensyn til genetisk variasjon, har tillatt avl på hunder som egentlig burde hatt avlsforbud. Fremover blir man kanskje nødt til å erkjenne, at dersom man befinner man seg i en situasjon der man er tvunget til å avle på hunder som ikke er klinisk friske for å bevare tilstrekkelig genetisk variasjon, så har man beveget seg utenfor grensene av hva som kan betraktes som etisk forsvarlig og bærekraftig. Løsningen for raser der «alle» rammes av sykdom kan ikke være å avle på dem som er litt mindre syke.

På tide å utfordre rasebegrepet?

Rasene oppstod som følge av menneskenes ønske om å ha hunder som var egnet til det man skulle bruke dem til. Hund er ikke hund, og det er ikke uten betydning om man kjøper seg elghund, vakthund eller en liten selskaphund. Avlsarbeid, og ønsket om å avle frem hunder med bestemte egenskaper, er viktig for hundefolk og kennelklubber. Kanskje bør man, for å skape rom for variasjon, gå noe tilbake til det opprinnelige ønsket om å skape hunder

som passet til et bestemt formål, men som ikke nødvendigvis må være så like eller homogene som mulig?

Den målrettede avlen, for hunder av bestemte typer og med bestemte egenskaper, er viktig og vil fortsette å være det i lang tid. Det kan likevel bli nødvendig å revurdere noen av de absolutte reglene man de siste tiårene har forholdt seg til, for eksempel med tanke på utkryssing og innmønstring av hunder. Kanskje må rasebegrepet utfordres noe, og kanskje vil det være veien til å kunne avle frem enda mer rasetypiske hunder.

For videre lesning om genetisk variasjon, rasebegrepet og mer, anbefaler vi Gregoire Leroy og Katariina Mäkis blogger på DogWellNet.com. Både Gregoire og Katariina er genetikere og hundeeiere, og blogger blant annet om disse spennende temaene.

- Frequency and distribution of alleles of canine MHC-II DLA-DQB1, DLA-DQA1 and DLA-DRB1 in 25 representative American Kennel Club breeds.
- Extensive interbreed, but minimal inbreed, variation of DLA class II alleles and haplotypes in dogs.
- A search for genetic diversity among Italian Greyhounds from Continental Europe and the USA and the effect of inbreeding on susceptibility to autoimmune disease.
- The effect of genetic bottlenecks and inbreeding on the incidence of two major autoimmune diseases in standard poodles, sebaceous adenitis and Addison's disease.