

# Indavl og miljøstress

## – fra bananfluer til husdyr

*Siden 2. verdenskrig er produktionsniveauet hos husdyr i Danmark mangedoblet. Der er nu kommet øget fokus på de uheldige følgevirkninger af den ekstremt høje produktion og den intense avl.*

Af Torsten Nygård Kristensen, Jesper Givskov Sørensen og Anders Christian Sørensen

■ Ønsket om mad til alle har været motivationen for det intense avlsarbejde, der er udført inden for husdyrproduktion siden 2. verdenskrig. Det har ført til imponerende resultater i form af øget produktion, men også i form af bl.a. forbedret yver- og benkvalitet hos malkekvæg. Disse forbedringer er et resultat af bedre miljøforhold og genetiske ændringer. Denne udvikling har været gunstig for såvel den enkelte landmands økonomi, som for forbrugeren, da det har været en medvirkende årsag til at holde prisen på fødevarer nede.

### Dansk kvæg med amerikanske gener

Den betydelige genetiske ændring af husdyr er bl.a. muliggjort af stærke statistiske værktøjer, der bidrager til en meget præcis udvælgelse af dyr med "de rigtige gener". Samtidig har reproduktive teknologier såsom kunstig befrugtning og ægtransplantation bidraget til, at gener fra de bedste individer er spredt meget effektivt inden for bl.a. malkekvægsra-



Arkivfoto: Landshornet for kvæg.

*Den amerikanske supertyr Pawnee Farm Arlinda Chief, som har leveret gener til en stor del af verdens samlede bestand af sortbroget kvæg.*

cer. Faktisk har de nye reproduktive muligheder været så effektive, at de næsten totalt har afløst den naturlige befrugtning inden for mange arter af husdyr. Dette har muliggjort import af sæd og befrugtede æg fra andre lande.

For malkekvægsracen Dansk Holstein, tidligere kendt som Sortbroget Dansk Malke race, påbegyndtes i begyndelsen af 1970'erne en stor import af tyresæd fra specielt Nordame-

rika. Nordamerikanske tyre havde et genetisk potentiale for mælkeydelse, der var langt højere end i den daværende danske population. Specielt to Nordamerikanske tyre, Pawnee Farm Arlinda Chief og Round Oak Rag Apple Elevation, er brugt meget intensivt på verdensplan inden for denne race. Det har betydet, at ca. 25% af generne inden for denne verdensomspændende race i dag stammer fra disse 2 tyre.

### Succes med bivirkninger

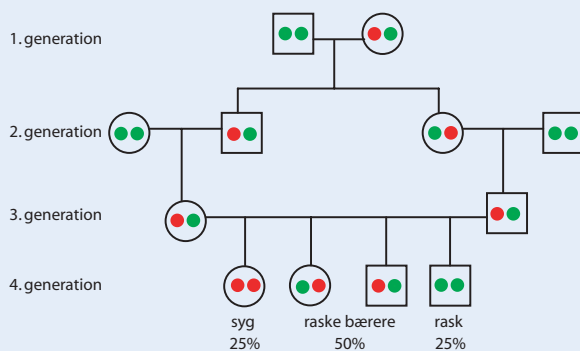
Til trods for bedre management, er der tegn på, at miljøet i et moderne produktionssystem ikke altid kan honorere et højt forædlet produktionsdyrs behov. Succesen med at ændre husdyr rent genetisk er derfor ikke opnået uden negative følgevirkninger. Højere produktion har i en række tilfælde vist sig samtidig at medføre flere sygdoms-, adfærds- og reproduktionsproblemer. F.eks. har

# Hvad er indavl

Boks 1) Indavl er parring mellem beslægtede individer. Parring mellem beslægtede individer øger chancen for at arve identiske gen-kopier (alleler) fra begge forældre. Jo tættere beslægtede forældre er, jo større chance. Denne chance angives normalt med indavlskoefficienten  $F$ , der kan være mellem 0 og 1. Mange genmutationer er kun skadelige, hvis man har to kopier af dem, mens der ikke er nogen effekt, hvis der er en rask og en sygdoms-kopi (dvs. sygdoms-kopien er vigende over for den raske).

Oftest er sygdomsgener meget sjældne, og syge individer vil sjældent forekomme, fordi sandsynligheden for at få afkom med et andet individ med samme mutation er meget lille. Hvis der forekommer indavl, stiger denne sandsynlighed dog drastisk.

I gennemsnit vil bærere nedarve sygdoms-kopien til halvdelen af deres afkom. Findes sygdomskopier i avlstyre, betyder dette, at man i løbet af få generationer kan have sygdoms-kopien og sygdommen i tusinder af dyr.



Figuren viser et eksempel på nedarvningen ved indavl. Kasserne repræsenterer fædre og cirklerne mødre. Hvert individ har to kopier af hvert gen, en arvet fra hver forælder. De grønne kopier er raske, mens de røde repræsenterer en vigende sygdoms-kopi, dvs. kun individer med to sygdoms-kopier er ramt af sygdommen. Som det ses, kan sygdommen tidligst udtrykkes efter to generationer (hvis bror-søster i 2. generation havde fået afkom). I dette tilfælde er forældrene i 3. generation fætter-kusine. Hvert afkom modtager en kopi fra hver forælder, og mulige afkom er således syge, raske bærere eller raske, med hyppigheder som angivet.

# Effektiv populationsstørrelse

Boks 2) Den effektive bestandsstørrelse ( $N_e$ ) er et vigtigt begreb i forbindelse med ændringer i bestandens genetiske sammensætning, f.eks. i forbindelse med indavl. Populært sagt er  $N_e$  et udtryk for, hvor mange individer, der reelt deltager i parring og får unger, og derved får ført deres gener videre til næste generation. Når f.eks. en dominerende han parrer sig med alle hunner, mens hanner lavere i hierarkiet ikke får lov – hvilket ses hos dyr med haremmer f.eks. kronvildt – har det en kraftigt reducerende effekt på  $N_e$ . Den samme effekt ses hos kvæg, hvor meget få tyre vælges ud som fædre til mange kalve.  $N_e$  påvirkes bl.a. af fordelingen mellem køn, svingninger i bestandsstørrelsen fra generation til generation og antal afkom pr. individ.

yverinfektioner (mastitis) og benproblemer udviklet sig til et alvorligt økonomisk såvel som etisk problem inden for henholdsvis malkekøveg og slagtekøyllinger. Inden for en række kvægracer har man ligeledes oplevet en kraftig stigning i antallet af døde kalve, således at op i mod 15 procent af kalvene for nogle racer i dag er døde ved fødslen eller dør inden for de første døgn efter fødslen.

Rent genetisk er der to grunde til disse uheldige sammenhænge mellem en øget produktion og problemer med bl.a. sygdom og reproduktion. Den ene årsag er det fænomen, at gener kan være koblede. Gener, der har betydning for mælkeydelse, kan således være placeret fysisk tæt på gener af betydning for sygdomsresistens og/eller reproduktion. Dermed kan en situation opstå, hvor der nedarves gunstige gener i forhold til mælkeydelse, men samtidig nedarves gener, som f.eks. giver nedsat sygdomsresistens.

Den anden årsag er, at et gen kan have en effekt på flere karakterer (f.eks. mælkeydelse og sygdomsresistens) samtidig. Et givent gen kan således indvirke positivt på en karakter, men samtidig påvirke en anden karakter på en uheldig måde.

## Indavl

En anden konsekvens af de benyttede avlsmetoder er, at de genetiske slægtskab inden for de enkelte racer stiger. Dette fører til indavl (boks 1). Man ved, at indavl har en negativ effekt på sundhedstilstanden, ligesom det fører til tab af genetisk variation. Genetisk variation er imidlertid en forudsætning for at kunne ændre dyr genetisk, og derfor vil et fald i genetisk variation betyde mindre mulighed herfor. Ændringer i graden af indavl per generation er afhængig af, hvor mange dyr, der reelt deltager i parring og får afkom (hvilket kaldes den effektive populationsstørrelse, se boks 2). Inden for enkelte husdyrpopulationer er denne størrelse

anslået til at være færre end 50 dyr. Det vil sige, at ud af populationer på ofte mange millioner dyr er der et meget lavt antal, der rent genetisk bidrager til kommende generationer. En effektiv populationsstørrelse lavere end 50 betyder, at indavlen i populationen stiger med mere end 1% per generation. En stigning på dette niveau kan have uheldige konsekvenser. Et eksempel på dette er den arvelige kvægsygdom *Complex Vertebral Malformation* (se boks 3).

## Svært at undgå indavl

Det er ikke noget nyt fænomen, at indavl indvirker negativt på dyrenes evne til at overleve og give levedygtigt afkom. Allerede Darwin var opmærksom på det uheldige sammenhæng mellem parring mellem beslægtede individer. Inden for husdyravl, hvor man ønsker en retningsbestemt genetisk ændring af dyr (f.eks. for højere potentiale for mælkeydelse), er det imidlertid vigtigt at holde sig for øje, at dette uvægerligt samtidig vil indebære indavl. Det skyldes, at det er de genetisk bedste individer for en given karakter, der vil blive udvalgt som forældre til den kommende generation. Dyr med et højt genetisk potentiale vil ofte være nært beslægtede. Derfor er sandsynligheden for, at disse individer er i familie større end, hvis der udtages to tilfældige individer fra populationen. Hvis man vil opnå genetisk fremgang, er dette altså betinget af en afvigelse fra tilfældig parring. Derfor må der foretages en afvejning af, hvor meget indavl man vil tolerere for at opnå genetisk fremgang (boks 4).

## Miljøstress og når 1+1 er mere end 2

Der er tegn på, at de husdyr, som igennem generationer er udvalgt med det formål at øge produktionen, samtidig er blevet mere følsomme over for afvigelser fra optimale miljøforhold. Til trods for forbedrede opstaldningsforhold, fodring og sygdomsbehandling har disse "produktionsmaskiner"



altså en mindre bufferkapacitet over for miljøforandringer. Moderne malkekøer er i dag i stand til at producere op imod 20.000 liter mælk på et år, og en slagtekylling opnår en slagtevægt på omkring 1800 gram på mindre end 6 uger. Det er en mangedobling i forhold til det, man kunne få en ko til at yde eller en kylling til at vokse for blot 30 år siden.

En sådan produktion stiller enorme krav til en lang række stofskifteprocesser i kroppen. Det er derfor ikke så mærkeligt, at selv små forandringer i f.eks. klima, opstaldningsforhold eller fodring kan få "læsset til at vælte".

De senere års øgede fokus på at bevare truede bestande af dyr og planter i naturen har medført, at der er foregået meget forskning inden for effekter af stress. Stress kan både skyldes miljø og genetiske forhold som for eksempel indavl. Denne forskning er bl.a. udført med naturlige populationer og på modeldyr i laboratoriet.

Tidligere var der blandt bevaringsbiologer ofte den holdning, at miljøfaktorer var vigtigst for, om bestande ville overleve eller ej. Nu er man imidlertid blevet mere opmærksom på, at også genetiske faktorer er af væsentlig betydning for en bestands chance for at overleve på lang sigt. Disse undersøgelser har samtidig blotlagt, at der er vekselvirkninger mellem miljø- og genetisk stress. Det betyder i praksis, at en population, der samtidig udsættes for miljø- og genetisk stress, påvirkes mere end summen af effekten af de to faktorer individuelt.

### Fra fluer til husdyr

Forskning i indavl hos husdyr og konsekvenser heraf kompliceres ofte ved, at de fleste arter har en ret lang generationstid og ved, at miljøforholdene er meget vanskelige at holde konstante over tid. Derfor er kontrollerede laboratorieforsøg på modeldyr med kort generati-onstid et godt supplement, når man vil undersøge effekter af f.eks. indavl og miljøpåvirknin-



Foto: Jørgen Dahlgaard

De danske køer bliver mere indavlede og måske også mere stressede.

ger. Ved at undersøge bananfluer har vi fået svar på spørgsmål, der også er af interesse for forskere, der beskæftiger sig med f.eks. husdyravl, human-genetik, evolutions- eller bevaringsbiologi.

Det har således vist sig, at en gruppe proteiner kaldet "molekylære anstandsdamer" (eng. *molecular chaperones*) medvirker til, at modstandsdygtigheden over for ydre stresspåvirkninger forøges væsentligt.

Man har i en årrække vidst, at produktionen af disse anstandsdamer bliver opreguleret, når levende organismer bliver udsat for ydre stresspåvirkninger. Disse proteiner bidrager til orden i cellen ved at medvirke til, at andre proteiner foldes på den helt bestemte måde, der gør, at netop dette protein er i stand til at udføre dets funktion i cellen. Samtidig udgør de en form for "skraldemænd" i cellerne, der medvirker til at nedbryde proteiner, som ikke fungerer, så disse ikke

### Defekten CVM

Boks 3) Complex Vertebral Malformation (CVM) blev beskrevet i 2000, efter et stort antal kalve med ensartede symptomer var blevet registreret hos Dansk Holstein køer. Hos kalve med CVM er den forreste del af rygsøjlen kortere end normalt, benene er krumme, og der ses misdannelser af hjertet. Et stort antal CVM-fostre aborteres, mens andre CVM-kalve fødes for tidligt og som regel er dødfødte.

Sygdommen skyldes en mutation og kan føres tilbage til den amerikanske elitetyr Carlin-M Ivanhoe Bell, der tidligere er anvendt i stort omfang over hele verden. På verdensplan er der således et stort antal bærere af CVM-defekten. Mutationen er vigende, hvilket betyder at sygdommen først udtrykkes, når en kalv arver mutationen fra begge forældre. Carlin-M Ivanhoe Bell har flere hundrede tusinde sønner og døtre, og når efterkommere parres, øges risikoen for, at sygdommen udtrykkes. De gode egenskaber ved Carlin-M Ivan-



Foto: Prof. R.B. Duncan, Virginia Polytechnic and State University.

Billedet viser en dødfødt kalv med CVM.

hoe Bell og hans afkom betyder, at mutationen hurtigt er blevet spredt over hele verden, inden sygdommen blev registreret. Forskerne ved Danmarks Jordbrugsforskning har identificeret CVM-genet og den mutation, der medfører sygdommen, og udviklet en test til at identificere bærere af sygdommen. Denne test er blevet brugt på verdensplan i et omfang, der gør, at sygdommen regnes for at være under kontrol. Historien viser med al tydelighed begrænsningerne og risiciene ved kraftig avl, men samtidig hvad den moderne teknologi kan udrette.



Foto: Carsten R. Kjær

Undersøgelser af bananfluer i laboratoriet hjælper forskerne til bedre at forstå de skadelige virkninger af indavl og miljøstress.

indvirker negativt på andre biokemiske processer i cellen.

På det seneste har vi med bananfluer påvist, at molekyler anstandsdamer ligeledes regule-

res af indre stresspåvirkninger, der bl.a. omfatter indavl, ældning og skadelige mutationer. En teori hævder, at denne gruppe af proteiner udgør et indre proteinkvalitetskontrolsystem, der medvirker til, at organismen fungerer på trods af en lang række ydre såvel som indre stresspåvirkninger.

Der er nye undersøgelser, der viser, at variation i dette system kan spille en afgørende rolle for organismers evne til at modstå stresspåvirkninger af så vidt forskellig karakter som arvelige sygdomme, varmemstress, ældning osv. Derfor kan et effektivt proteinkvalitetskontrolsystem være afgørende for, hvordan husdyr og vilde bestande fungerer i deres miljø. Det er med baggrund i sådanne resultater, at vi og andre nu også er begyndt at interessere os for anstandsdamer i forbindelse med husdyr, som udsættes for såvel genetisk som miljømæssig stress.

### Indavl og miljøstress – i dag og på sigt

Hvis vi igen vender blikket mod indavl, så er der forskellige konsekvenser af indavl. I

forbindelse med husdyravl vil den genetiske fremgang, man kan opnå på kort sigt, ofte være større end uheldige følgevirkninger forbundet med indavl. Dette er en grund til, at tiltag for at kontrollere indavlen hidtil ikke har været effektive.

Den enkelte landmand ønsker større produktion nu og her, og kan ikke rigtig bruge det til noget, at indavl om 50 eller 100 år måske bliver fatal for populationen. Samtidig konkurrerer kommercielle firmaer om at sælge avlsmateriale (f.eks. sæd og befrugtede æg), og hidtil har der ikke været penge at tjene ved at markedsføre en tyr, som ville reducere indavlen i populationen, men som stod langt nede på listen over genetisk potentiale for produktion. For såvel landmand som for udbyderen af avlsmateriale handler det om økonomisk overlevelse, og derfor kan deres indgangsvinkel til problematikken næppe være anderledes.

Alligevel mener vi, at der er et problem. En lang række teoretiske såvel som empiriske undersøgelser (på vilde dyr og planter, husdyr og modelorganismer) viser med al tydelighed, at indavl på lang sigt vil få alvorlige følger. Der vil være variation i effekten af indavl forskellige populationer imellem, men i gennemsnit vil det være en forkert strategi at fortsætte ad det hidtidige spor.

Samtidig forventer vi, at der i fremtiden vil komme yderligere fokus på dyrevelfærd i vores samfund, og derfor vil en ensidig satsning på stadig højere produktion uden samtidig at tage hånd om problemer relateret til bl.a. indavl, sygdoms- og reproduktionsproblemer ikke blive tolereret. Fokusering på sygdoms- og reproduktionsproblemer samt udnyttelse af de forhåndenværende redskaber til at balancere indavl og avlsfremgang (se boks 4) vil derfor være nødvendig for, at husdyrproduktionen i Danmark også på lang sigt vil være økonomisk rentabel og etisk forsvarlig. ■



#### Om forfatterne:

Torsten Nygaard Kristensen er ph.d.-stud. ved Afd. for Husdyravl og Genetik, Danmarks Jordbrugsforskning (DJF), Foulum og Aarhus Centre for Environmental Stress Research (ACES), Afd. for Genetik og Økologi, Aarhus Universitet. e-mail: torsten.nygaard@agisci.dk



Jesper G. Sørensen er forsk. adjunkt ved ACES.



Anders Christian Sørensen er ph.d.-stud. ved Afd. for Husdyravl og Genetik, DJF og Institut for Husdyrbrug og Husdyrsundhed, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole

Arbejdet med stress og indavl er udført ved ACES under ledelse af professor Volker Loeschcke og på DJF under ledelse af forskningsleder Peer Berg og seniorforsker Peter Lovendahl.

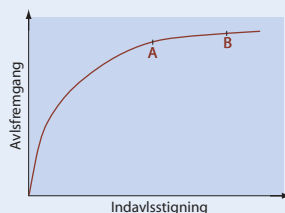
#### Yderligere læsning:

Kristensen T. N. m.fl. (2002). Inbreeding affects Hsp70 expression in two species of *Drosophila* even at benign temperatures. *Evolutionary Ecology Research* 4: 1209.

Rauw W. M. m.fl. (1998). Undesirable side effects of selection for high production efficiency in farm animals: a review. *Livestock Production, Science* 546: 15-33.

## Reducering af indavl

Boks 4) På Danmarks Jordbrugsforskning forskes der i, hvordan den optimale balance mellem øget produktion og indavl opnåes. I dag kan stigningen i graden af indavl kontrolleres gennem programmer, der kan beregne indavlsstigningen og avlsfremgangen for alle kombinationer af mulige forældre inden for en race. En kurve, der viser den maksimale avlsfremgang for alle niveauer af indavlsstigning, vil typisk se ud som vist på figuren. Sådanne beregninger viser hvilket sæt af forældre, der giver det optimale udbytte i næste generation for en given indavlsstigning, og det



ses, at man ved at reducere indavlsstigningen fra A til B kun taber meget lidt i avlsfremgang. Det er således muligt at reducere indavlen betydeligt, mens avlsfremgangen kun sænkes marginalt – og muligvis fremmes på længere sigt, fordi tabet af genetisk variation reduceres.