



Den genomiske revolution

Fredholm, Merete

Published in:
Visioner for fremtidens jordbrug

Publication date:
2002

Document version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Citation for published version (APA):
Fredholm, M. (2002). Den genomiske revolution. In E. S. Jensen, H. Vejre, S. H. Bügel, & J. Emanuelsson (Eds.), *Visioner for fremtidens jordbrug* (pp. 245-260). København: Gad.

13. Den genomiske revolution

Merete Fredholm

Indledning

Den genomiske revolution er betegnelsen for de voldsomme ændringer, der i løbet af de sidste 30 år har fundet sted inden for den genetiske forskningsverden, både i relation til den begrebsverden, man beskæftiger sig med, og i relation til de benyttede forskningsmetoder. At man kan sidestille disse ændringer med en revolution, vil blive belyst i det følgende med udgangspunkt i forskning inden for det husdyrgenetiske område.

De fleste mennesker har en mere eller mindre konkret forestilling om, hvad genetik er, og forholder sig med jævne mellemrum til genetiske problemstillinger. Genetiske overvejelser kan for eksempel dreje sig om, hvor meget man ligner sin far eller mor i relation til udseende eller evner. Hvis man selv får børn, bliver sådanne overvejelser måske endda endnu mere påtrængende og mere spændende at forholde sig til, idet man kan gøre observationer over flere generationer og eventuelt opleve, at nogle egenskaber springer en generation over. Det er således ikke vanskeligt at acceptere, at arvematerialet (også kaldet geno-

met) er det direkte bindeled mellem generationerne.

Dem, der beskæftiger sig med praktisk husdyravl, hvad enten det drejer sig om hobbydyr eller produktionsdyr, har et mere konkret forhold til genetik, idet alt avlsarbejde tager udgangspunkt i udvælgelsen af de "bedste" individer. Man kan tænke på avlsarbejde som en forstærket og mere målrettet udgave af naturlig selektion, hvor de bedst tilpassede overlever og bliver forældre til næste generation. Målsætningen er en stadig forbedring af de egenskaber, som, i relation til den konkrete dyreart under de givne forhold, har størst betydning.

Hvis man har kendskab til praktisk avlsarbejde, vil man også kunne konstatere, at nogle egenskaber er forholdsvis nemme at ændre på, mens andre er vanskeligere at manipulere med. Det er de simpelt nedarvede egenskaber (= egenskaber styret af et enkelt gen), det umiddelbart er lettest at forstå arvegangen af, og som det implicit også er nemmest at manipulere med.

I denne sammenhæng er det fanta-



Figur 13-1. Selv i en flok tilsyneladende ens sortbrogede kvier er der en stor genetisk variation, som man bl.a. kan se ved at studere farvemønstrene. Foto E.S. Jensen.

stisk at kunne konstatere, at principperne for nedarvningen af simple egenskaber blev postuleret så tidligt som i midten af 1800-tallet af Gregor Johann Mendel. Mendel viste, at der ligger forskellige statistiske mønstre bag nedarvningen af simple egenskaber. På denne baggrund postulerede han, at arvelige faktorer (gener), via nedarvning i kønscellerne, kunne forklare disse mønstre. Mendels postulat står stadig til troende og udgør den dag i dag grundlaget for genetikken. Simpelt nedarvede egenskaber går således også under betegnelsen “mendelske egenskaber”.

Genetikken *første kompleksitetsniveau* er de overordnede nedarvningsprincipper eller arvegeange. Det er imidlertid ikke helt ligetil at forstå. Det kræver, at man får hæftet de mendelske love op på de trin, der sker i forbindelse med kønscelledannelsen (meiosen). Umiddelbart lyder

det måske ikke så indviklet, men al erfaring viser, at der skal en betydelig indlærssevne til for at kunne visualisere og dermed forstå disse processer. I denne sammenhæng er det tilstrækkeligt at forstå, at de genetiske processer, der foregår i forbindelse med kønscelledannelsen, danner grundlaget for genetisk variation.

Genetikken *næste kompleksitetsniveau* er det molekylære niveau eller DNA-niveauet. “Den genomiske revolution” begyndte i 1970’erne med udviklingen inden for det DNA-teknologiske område. DNA-teknologien har gjort det muligt at manipulere og klonere gener, ligesom den har banet vejen for en lang række metoder til at analysere genomet og dets funktion. Der er således etableret et helt nyt grundlag for at forske inden for det genetiske felt, og det er muligt at nå frem til et meget mere detaljeret erkendelsesniveau.

Genetisk forskning før og nu

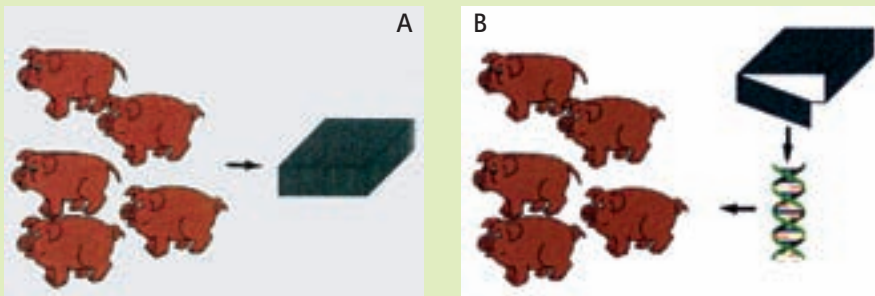
Traditionelt har genetisk forskning taget udgangspunkt i, at man, ud fra observationer af specifikke karakteristika såsom sygdomme og produktionsegenskaber (fænotypiske observationer) i familier eller populationer, har forsøgt at forudsige, hvad det genetiske grundlag (genotypen) for den pågældende egenskab kunne være (figur 13-2A).

Mens man har kunnet forudsige mendelske egenskaber rimelig enkelt og præcist på denne måde, er det meget vanskeligere at få en nøjagtig beskrivelse af det genetiske grundlag for mere komplekse egenskaber, som er styret af flere, eller eventuelt mange, gener, og som også er under indflydelse af miljøet. Dette har imidlertid ikke udgjort nogen hindring for, at man har manipuleret med sådanne egenskaber gennem avlsarbejdet. Det har nemlig været muligt at anvende komplekse statistiske metoder til at fore-

tage udvælgelse (selektion) af de bedst egnede individer. Selektion kan således foretages uden kendskab til hvilke og hvor mange gener, der ligger bag de pågældende egenskaber.

Det er væsentligt at understrege, at dem, der sætter avlsmålene, påtager sig et ansvar i forbindelse med ændringer af dyrenes egenskaber, og det er således også beskæmmende at konstatere, at der er en del eksempler på, at avlsarbejdet er gået over strengen. Et ekstremt eksempel er avl af kalkuner til fødevarerindustrien, hvor man har ændret vægten fra 2-3 kg hos det oprindelige dyr til 20-25 kg hos det fremavlede dyr. Avlsdyrene er nu så tunge, at de ikke kan parre sig, men må blive kunstigt befrugtet. Der opstår derudover benproblemer, fordi knoglerne ikke er i stand til at bære så stor en vægt.

På tilsvarende måde har man været i stand til at ændre køernes årlige mælke-



Figur 13-2. Genetisk forskning før og nu: A. Det genetiske grundlag for fænotypiske egenskaber (den sorte kasse) blev tidligere forudsagt på baggrund af observation af egenskaber i populationer eller familier. B. Fra starten af den DNA-teknologiske tidsalder har man haft mulighed for at gå direkte til generne (DNA'et), således at man, på baggrund af en analyse af dette, har kunnet finde frem til de gener, der forklarer de fænotypiske observationer.

ydelse fra 1000 liter til 10.000 liter. Dette er heller ikke uden omkostninger for dyrene, idet de let pådrager sig produktionsbetingede sygdomme, fordi den høje produktion belaster organismen. De højtydende køer får blandt andet meget nemt yverbetændelse (se også side 24 og 210). Bevæggrundene for den intensive avl er ønsket om større effektivitet i produktionen og billigere mad til forbrugerne. Det er klart, at disse hensyn, i et vist omfang, er blevet sat over hensynet til dyrenes velfærd.

Man har vist, at det vil være økonomisk rentabelt at inddrage sygdoms- og velfærdsparametre i avlsmålene. Men tilsyneladende er der større prestige i at avle mod højere ydelse, så det kræver en holdningsændring hos avlerne, hvis avlsmålene skal ændres.

Mens den netop beskrevne gren af det

genetiske forskningsområde (kvantitativ genetik og avlsplanlægning) har udviklet sig støt, med vægten lagt på etablering og udnyttelse af stadigt mere komplekse statistiske metoder, så er den gren af den genetiske forskning, der er baseret på laboratorieeksperimenter, blevet ændret radikalt i takt med de teknologiske og erkendelsesmæssige fremskridt, der er sket inden for det molekylærgenetiske område. Denne ændring har føjet et helt nyt aspekt til den genetiske forskning, idet den gør det muligt at finde genetiske (DNA-mæssige) forklaringer på fænotypiske forskelle (figur 13-2B). Det vil sige, at man har fået mulighed for at drage slutninger i den modsatte retning af den, traditionel genetisk forskning bruger. Man kan således gå direkte til generne og finde ud af, hvilken funktion de har i organismen.

Genomets kompleksitet

Hvis det var så simpelt at finde frem til det/de gener, der ligger bag en given egenskab, som man kunne få indtryk af på baggrund af illustrationen i figur 13-2B, ville mange væsentlige genetiske problemstillinger være afklaret på nuværende tidspunkt. Man ville jo i givet fald, ud fra et kendskab til rækkefølgen af baserne (DNA-koden), direkte få indblik i genernes funktion. Imidlertid er pattedyrgenomet så komplekst, at det er sværere at finde et bestemt gen i genomet, end det er at finde en nål i en høstak. Ydermere kan den éndimensionale information, som ligger i DNA-sekvensen, langt fra forklare en organismes komplekse funktion. Den egentlige biologiske viden ligger ikke i DNA-kodens bogstaver, men derimod i hvorledes organismen anvender koden.

Pattedyrgenomet består af 3 milliarder basepar (DNA-bogstaver). Hvis man skrev samtlige baser ned i rækkefølge, ville de fylde 150 m A4-papir. Baserne i genomet danner omkring 30-50.000 gener, som koder for et tilsvarende antal proteiner. Det er imidlertid kun omkring 5% af det samlede antal baser, som udgør gener. Disse områder af genomet betegnes "kodende regioner". Tidligere betegnede man alle DNA-sekvenserne mellem generne som "junk-DNA", men inden for de senere år, har det vist sig, at mange af de mellemliggende sekvenser har en væsentlig funktion, fx i relation til, hvordan og hvor meget generne bliver udtrykt (i form af proteiner). En bedre betegnelse for disse områder er derfor "ikke-kodende regioner".

Genomforskning

Genomforskning går ud på at få et bedre indblik i, hvordan arvematerialet er sammensat, og hvordan det fungerer. Der er mange forskellige indfaldsvikler til forskningen, som både kan tage udgangspunkt i problemstillinger af grundvidenskabelig interesse og af mere anvendelsesorienteret interesse. I relation til det sidstnævnte skal det fremhæves, at diagnostik af arvelige sygdomme samt etablering af bedre sygdomsbehandling spiller en central rolle i forskningen uanset hvilken pattedyrart, man beskæftiger sig med.

Der er udviklet en lang række teknikker og arbejdsmetoder, som til stadighed har effektiviseret og forbedret mulighederne for genomforskning. De teknologier, der anvendes, udspringer af processer, der i forvejen foregår i naturen, og er baseret på DNA'ets biokemiske egenskaber.

Det begyndte med de første succesfulde DNA-kloningseksperiment i 1972 (figur 13-3 og side 262). Kloning af DNA tager udgangspunkt i isolation af DNA-stykker, som indsættes i bæreremolekyler, således at stykkerne kan opformerer. Én af de mest epokegørende teknologier var imidlertid DNA-sekventeringen, der har gjort det muligt at "kortlægge" baserækkefølgen (sekvensen, se figur 13-6) i DNA-molekylet eller stykker heraf. Metodens opdager, Sanger, blev tildelt Nobelprisen i kemi i 1980. Endvidere kan udviklingen af PCR-metoden (polymerase kæde-reaktionen), der anvendes til opformering af DNA-fragmenter, og som udløste en Nobelpris i kemi i 1993, fremhæves.

I relation til genomforskning hos pattedyr har en af de primære målsætninger været at etablere genkort med henblik på at have mulighed for at finde frem til de områder i genomet, som indeholder ge-

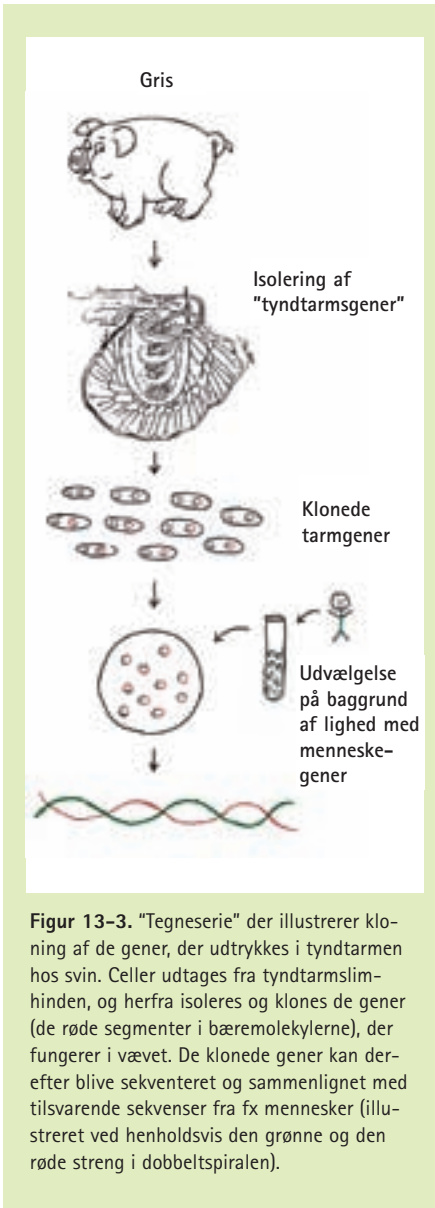
ner af betydning for sygdomme og produktionsegenskaber. Et genkort bliver etableret på basis af DNA-markører spredt rundt i hele genomet.

Hvis man skal visualisere markørbeholdet, kan markørerne sammenlignes med vejskilte. Mens vejskilte anvendes til at finde frem til de byer, man vil besøge, leder markørerne hen til de gener, der er interessante at undersøge. I figur 13-4 er det vist, hvordan markører kan anvendes til at følge et kromosomstykke gennem flere generationer i en grisefamilie. I den sidste generation kan man se, at nedarvningen af markør "2" er associeret til lav tilvækst (de dyr, der har arvet markør "2" fra begge forældre, er de mindste). Man kan således anvende den pågældende markør som holdepunkt for/vejviser til det gen, der er ansvarligt for egenskaben tilvækst. Det skal understreges, at eksemplet med tilvækst er meget hypotetisk, idet egenskaben tilvækst i virkeligheden er styret af mange forskellige gener.

Hvis man er i stand til at identificere markører tilstrækkeligt tæt på egenskaber, som man vil ændre på i avlsarbejdet, har man mulighed for at udnytte disse markører i avlen. Anvendelsen af markører i avlen bliver kaldt "markør assisteret selektion" (MAS).

I dag samarbejder man internationalt om at udarbejde genkort for både mennesker og en lang række forskellige husdyr. Dette har ført til, at der er veldefinerede markørsæt, der dækker hele genomet godt, for mange dyrearter. Blandt andet er både grise- og kvæggenkortet rimelig velbeskrevet – dog ikke med så høj en detaljeringsgrad som menneskets genkort.

Det er væsentligt at understrege, at udover kendskab til markører er det vigtigt at have kendskab til placeringen af nogle af generne. Jo flere informationer om



Figur 13-3. "Tegneserie" der illustrerer kloning af de gener, der udtrykkes i tyndtarmen hos svin. Celler udtages fra tyndtarmslimhinden, og herfra isoleres og klones de gener (de røde segmenter i bæremolekylerne), der fungerer i vævet. De klonede gener kan derefter blive sekventeret og sammenlignet med tilsvarende sekvenser fra fx mennesker (illustreret ved henholdsvis den grønne og den røde streng i dobbeltspiralen).

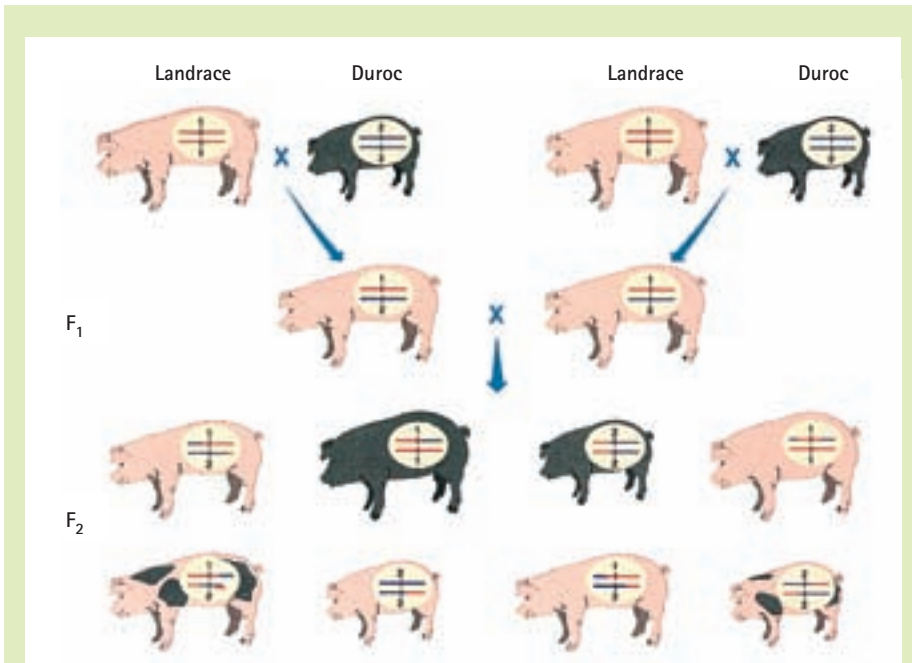
genernes placering på genkortet, jo mere værdifuldt er kortet, idet indplacering af gener giver mulighed for at overføre information fra én dyreart til en anden. Det forholder sig nemlig sådan, at blok-

ke af gener (kromosomsegmenter) er blevet bevaret gennem evolutionen, så selvom fx grise og mennesker fænotypisk set ikke ligner hinanden ret meget, så er store dele af deres genomer sammenlignelige.

Fra starten af den DNA-teknologiske æra har der været store forventninger til mulighederne for at udnytte DNA-markører inden for husdyravl og produktion. Således har man blandt andet haft forventninger om, at det relativt hurtigt ville blive muligt at anvende MAS som hjælperedskab i forbindelse med husdyravl. Disse forventninger er ikke blevet indfriet så hurtigt og i så stort et omfang, som man oprindeligt regnede med. Dette skyldes først og fremmest, at identifikationen af relevante markører har vist sig at være sværere end forventet.

Ved hjælp af markører har man efterhånden fundet mange gener med stor indflydelse på sygdoms- og produktions-egenskaber forskellige steder i arvematerialet, men den eksakte definition af markører, som kan anvendes til at udpege de bedste individer, er meget vanskelig. Det skyldes den forholdsvis lave opløsning af husdyrenes genkort og det forholdsvis lave antal gener, der er identificeret og sekventeret. For at illustrere, at arbejdet med at finde frem til de interessante gener ikke er så let, kan det nævnes, at én af de første markørundersøgelser hos husdyr blev gennemført i 1994. I denne undersøgelse blev specifikke områder af grisegenomet indeholdende gener af betydning for tilvækst og fedtaflejring udpeget, men generne, der ligger bag disse egenskaber, er stadig ikke fundet.

Det er nemt nok at påberåbe sig forskningsmålsætninger inden for genomforskningen, som de fleste vil kunne acceptere. Forskningen vil uden tvivl føre



Figur 13-4. De farvede bjælker repræsenterer kromosomer, og tallene er markører, dvs. let genkendelige steder på kromosomerne. Markører kan anvendes til at følge nedarvningen af bestemte kromosomsegmenter fra generation til generation. Sammenholdes denne nedarvning med nedarvningen af egenskaber, der kan observeres direkte eller måles, kan markørerne anvendes som vejvisere til de gener, der ligger bag de observerede egenskaber. F_1 er første afkomsgeneration og F_2 er anden afkomsgeneration.

til sunde og veltilpassede dyr. Man kan imidlertid ikke komme uden om, at der også potentielt er mulighed for at misbruge de nye opdagelser. Det ligger i sagens natur, i og med at den nye viden kan anvendes til at foretage en mere effektiv og præcis selektion.

Derudover vil husdyrgenomforskningen også have en afsmittende effekt på den humane genomforskning. Her vil nok især grisen spille en rolle, idet den er evolutionært tættere på mennesket end musen, som ellers traditionelt har været både genomforskeres og biomedicinske forskeres mest benyttede forsøgsdyr som

“stand in” (modeldyr) for mennesket. Endvidere er der en del fysiologiske ligheder mellem grisen og mennesket, således er hjerte/kar-funktionen, nyrefunktionen, leverfunktionen og hudens opbygning meget ens, ligesom udviklingen af centralnervesystemet forløber ens. Derfor kan husdyrgenetisk forskning smitte af på den humane genomforskning. Det er nødvendigt med en åben debat om disse forhold, især fordi der tilsyneladende er et voksende modsætningsforhold mellem de videnskabelige fremskridt og almindelige menneskers ønske om forenklede leveformer.

Praktisk udnyttelse af husdyrgenomforskning

Resultaterne af husdyrgenomforskningen er foreløbig primært blevet brugt til diagnostisering af arvelige lidelser. I det følgende gennemgås nogle eksempler, som viser hvilken betydning, foranstaltninger til nedbringelse/fjernelse af sygdomsgener har. Eksemplerne er udvalgt, fordi de har/har haft praktisk betydning for produktionen i Danmark.

Til sidst i afsnittet bringes nogle eksempler på, hvad der kan opnås ved at frembringe transgene dyr.

Stressfølsomhed

Man har i mange år haft kendskab til et syndrom hos grise, som er blevet kaldt stressfølsomhed eller malign hyperthermi (MH). Syndromet er karakteriseret ved temperaturstigning, muskelstivhed og såkaldt respiratorisk og metabolisk acidose, som fører til dødsfald. Det optræder hos nogle grise, når de bliver udsat for mild stresspåvirkning enten i stalden eller ved pålæsning og transport. Kvaliteten af kødet fra disse dyr er dårlig, idet det efter slagtning er lyst og væske drivende. MH er derfor både et dyrevelfærdsmæssigt problem og et produktionsøkonomisk problem.

Syndromet nedarves som en simpel mendelsk egenskab, og man har i mange år vidst, at det er styret af et gen på kromosom 6. MH-genet har imidlertid også en fordel: det forøger mængden af mager kød. Der har været delte meninger om, hvorvidt fordelene ved at bibeholde sygdomsgenet ville overskygge ulemperne, men ud fra et dyreværns mæssigt synspunkt er der ingen tvivl om, at genet har en meget negativ effekt.

På baggrund af genomforskning lykkedes det i 1991 at isolere og klonere det

gen, der ligger bag malign hyperthermi og stressfølsomhed. Det blev påvist, at det er en enkelt mutation i et gen, som har fået navnet "calcium release channel"-genet (CRC), der er skyld i syndromet. På baggrund af denne viden har det været muligt at fjerne genet hos svin ved at undlade at avle på dyr, der har den muterede variant af CRC-genet.

BLAD

Omkring 1990 blev der importeret sæd til Danmark fra en amerikansk Holstein-Friesian-tyr, som viste sig at være bærer af en arvelig sygdom. Denne sygdom kaldes "bovine leukocyte adhesion deficiency" (BLAD) og er karakteriseret ved, at immunforsvaret er stærkt reduceret. Kalve født med sygdommen dør hurtigt efter fødslen – oftest på grund af luftvejsinfektioner.

Sygdomsgenet blev spredt til en stor del af den danske avlspopulation. Heldigvis var genet blevet klonet og sekventeret, og den sygdomsfremkaldende mutation var beskrevet, på det tidspunkt, man fandt ud af, at sygdomsgenet var til stede i den danske kvægpopulation. Det var således muligt at etablere et screeningsprogram, som kunne sikre, at sygdomsgenet blev fjernet fra populationen, idet man ud fra et kendskab til hvilke dyr, der bærer mutationen, kunne undlade at bruge disse i avlen. Sygdommen er på nuværende tidspunkt fjernet fra de danske dyr, fordi man tester alle avlsdyr for tilstedeværelse af BLAD-genet.

Diaré

Det er nok de færreste, der tænker i genetiske baner, når det drejer sig om infektionssygdomme. Det forholder sig imid-

lertid sådan, at to af de mest udbredte tarminfektioner hos grise har en genetisk baggrund. Disse to infektioner er forårsaget af *Escherisia coli*-bakterier, der tilhører undergrupperne F4 og F18. Resistens mod disse to infektioner er simple mendelske egenskaber. Genet for *E. coli* F18-resistens er allerede fuldt karakteriseret og kan identificeres ved hjælp af en DNA-baseret test. Med hensyn til *E. coli* F4, bliver der på nuværende tidspunkt arbejdet på at identificere resistensgenet. Placeringen af genet er kendt, og der er fundet markører, som ligger tæt på det. Genet forventes derfor karakteriseret inden for den nærmeste fremtid.

E. coli F4 forårsager ofte diarré hos nyfødte grise, mens *E. coli* F18 forårsager fravænningsdiarré. Begge giver derfor anledning til dårlig trivsel hos smågrise og medfører mange dødsfald og dermed store økonomiske tab i svineproduktionen. Yderligere betyder disse diarrétilfælde et øget forbrug af antibiotika, hvilket det vil være fordelagtigt at få begrænset. Udsigten til at kunne undgå disse infektioner ved at udvælge resistente avlsdyr vil derfor være et attraktivt alternativ til de konventionelle behandlingsformer.

Transgene dyr

Mulighederne for at fremstille transgene dyr er en udløber af den molekylærbiologiske forskning i og med at udgangspunktet for transgene dyr er kloning af et gen. Et dyr er transgent, hvis det har fået indsat et eller flere ekstra gener i genomet lige efter befrugtningen. Det har således fået lavet en ændring i arvematerialet, som ikke ville kunne opstå ved almindeligt avlsarbejde.

Fremstilling af transgene dyr er uden sidestykke det mest kontroversielle emne inden for den molekylærgenetiske forsk-

ning, idet man jo her går ind og manipulerer med arvematerialet hos levende væsner. Det er uden tvivl også inden for dette område, at der opstår flest myter og utroværdige oplysninger i dagspressen. En del af skylden for dette må forskerne tage på deres egen kappe. For eksempel gik et engelsk firma stærkt ud i dagspressen i 1996 og påstod, at man i løbet af et halvt år ville være parat til at foretage de første forsøg med transplantation af organer fra transgene grise til mennesker (xenotransplantation), f.eks indsætte et grishjerte i et menneske. Der er til dato ikke nogen, der har foretaget sådanne transplantationer!

Fremstilling af transgene dyr er nok i overvejende grad blevet accepteret, så længe det tjener et godt formål. Men der er naturligvis en "glidebaneeffekt" i forhold til, hvad der vil kunne lade sig gøre hos mennesker ud fra betragtningen: hvad der kan lade sig gøre hos dyr, kan også lade sig gøre hos mennesker. På nuværende tidspunkt tillader man kun manipulation med kropsceller hos mennesker i forbindelse med genterapi (reparation af et sygt væv). Både når det gælder fremstilling af transgene dyr, og når det gælder genterapi, er der imidlertid betydelige reproduktions- og cellebiologiske problemer, som vanskeliggør procedurerne. De teknikker, der indtil videre er etableret, er grove, og de har en lav succesrate.

Transgene dyr er ført og fremmest blevet anvendt i forskningsøjemed, hvor det kan fremhæves, at meget af den viden, der gennem de senere år er genereret inden for kræftforskningen, er baseret på transgene mus.

Endvidere er transgene dyr blevet anvendt inden for den farmaceutiske industri. Her er det især køer, får og grise, der modificeres med henblik på produk-

tion af værdifulde proteiner i mælken. For eksempel har en gruppe skotske forskere i samarbejde med et medicinalfirma fået til at producere alfa-1-antitrypsin i deres mælk. Mennesker med en medfødt fejl i genet for dette protein har behov for at få det tilført for at undgå, at lungerne ødelægges. Det er vanskeligt at producere alfa-1-antitrypsin i tilstrækkelige mængder på anden vis, så produktionen fra de transgene dyr dækker et reelt behov.

Den eneste halve succeshistorie om transgene produktionsdyr blev omtalt i pressen i begyndelsen af 1999: En canadisk forskergruppe rapporterede, at den havde fremstillet en såkaldt "Enviropig" – en gris, som angiveligt skulle være bedre til at optage fosfor fra foderet og dermed også udskille en reduceret mængde fosfor i gødning. Grisen havde fået indsat et gen, der bevirker, at den kan udskille enzymet fytase i spytet. Fytasen katalyserer nedbrydningen af de fytinsy-

resalte, der indeholder op til 80 % af planteafrens fosforindhold, til bl.a. fosfat. Fytinsaltene kan ikke optages i grisenes tarmkanal og ender derfor i gødningen; det kan derimod fosfat, og derfor er mængden af fosfor i gødningen mindre hos de gensplejede grise. Der foreligger imidlertid ingen dokumentation for effektiviteten af fytinnedbrydningen, ligesom der heller ikke er oplysninger om produktionsegenskaberne hos de transgene dyr i øvrigt.

Tiden vil vise, om miljøproblemerne forårsaget af en høj fosfatudledning kan afhjælpes ved hjælp af transgene dyr. Med de forhåndenværende reproduktionsbiologiske teknologier er der lang vej fra at have et enkelt eller nogle få dyr med en speciel egenskab til at bringe egenskaben ud i produktionsleddet. Der er alternativer til strategien til nedbringelse af fosfatudledning. Man kan for eksempel tilsætte fytase til foderet, så vejen over transgene dyr virker omstændelig.

Den "postgenome" tidsalder

Biologisk forskning er igen på vej ind i en ny fase. På baggrund af nye teknologiske fremskridt er det lykkedes at sekventere hele det humane genom hurtigere end forventet. Råskitsen af sekvensen for det humane genom er lige blevet publiceret. På baggrund af dette er det nu også realistisk at tro, at man efterhånden vil få sekventeret genomerne fra andre pattedyr i deres fulde længde. Dermed er der skaffet adgang til den basale struktur af titusindvis af gener, hvis funktion endnu er ukendt.

Udfordringen i det, der bliver kaldt den "postgenome tidsalder", bliver at bevæge sig fra den rå DNA-sekvens til for-

ståelse af genernes biologiske funktion. Den egentlige biologiske viden ligger som tidligere nævnt ikke i DNA-kodens bogstaver, men derimod i hvorledes organismen anvender koden. Sammenligning af sekvensinformation på tværs af arter vil være et meget vigtigt redskab i forbindelse med fortolkningen af sekvensdata og en hjælp til at forstå genernes funktion.

Sammenligning af den humane genomsekvens med genomsekvensen fra *Drosophila melanogaster* (bananflue) og *Caenorhabditis elegans* (rundorm) har vist, at mere end 90 % af de proteinstrukturer, der er fundet i menneskepro-



Figur 13-5. Grise udskiller store mængder fosfor i gødningsen, når de fordres med korn. Her er fosfor nemlig indbygget i nogle forbindelser, som grisene ikke kan nedbryde. Det passerer derfor lige igennem. Foto forf.

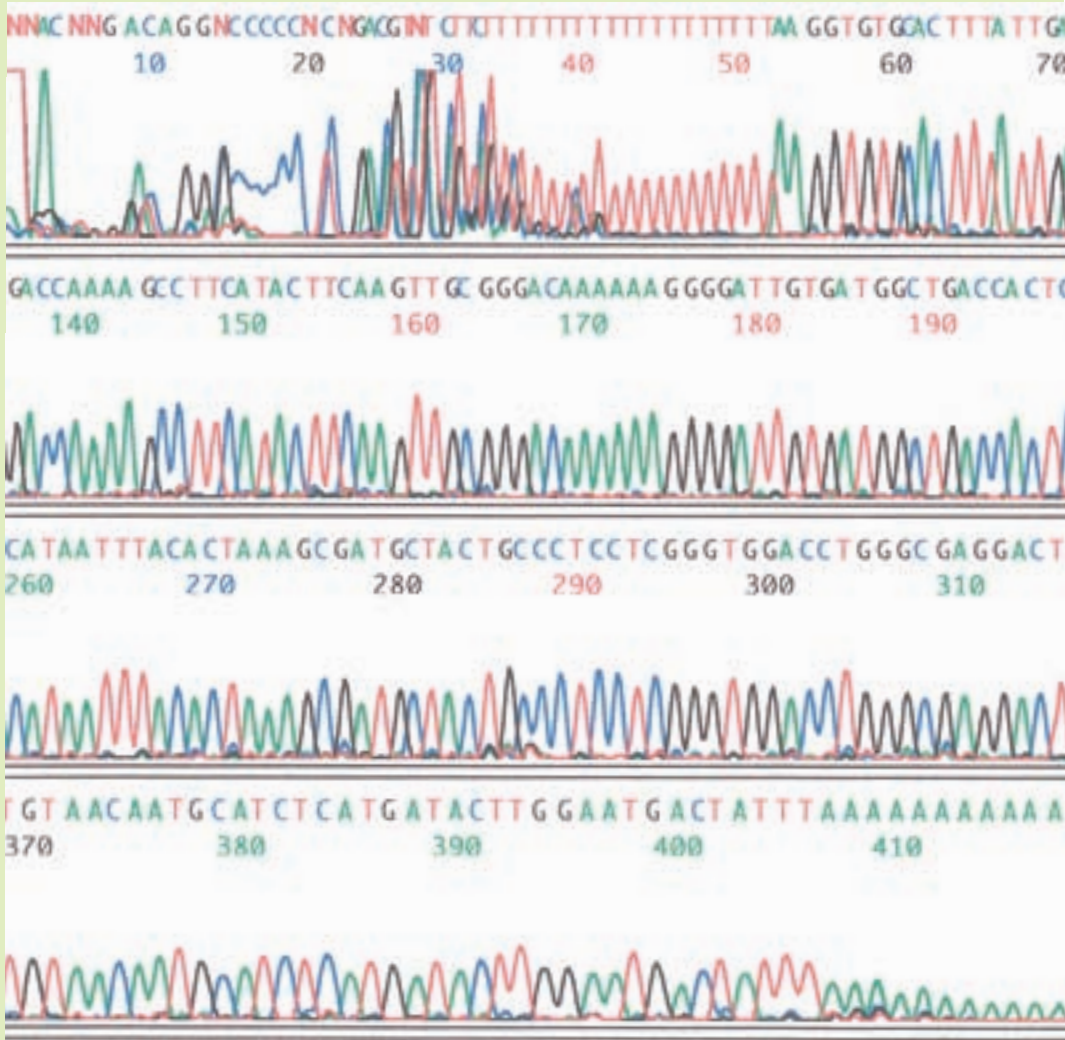
teiner, også er til stede hos de to laverestående arter. Disse strukturer er imidlertid blevet blandet, således at der er dannet omkring dobbelt så mange kombinationer hos mennesker. Det er anslået, at omkring 40 % af menneskeproteinerne er sammenlignelige med bananfluens og rundormens.

Sammenligninger mellem fjernt beslægtede arter er vigtige fra et evolutionært synspunkt, men sammenligninger af nærmere beslægtede arter (for eksempel menneske, gris, mus) vil være meget vigtigere for forståelse af de individuelle DNA-segmenters funktion.

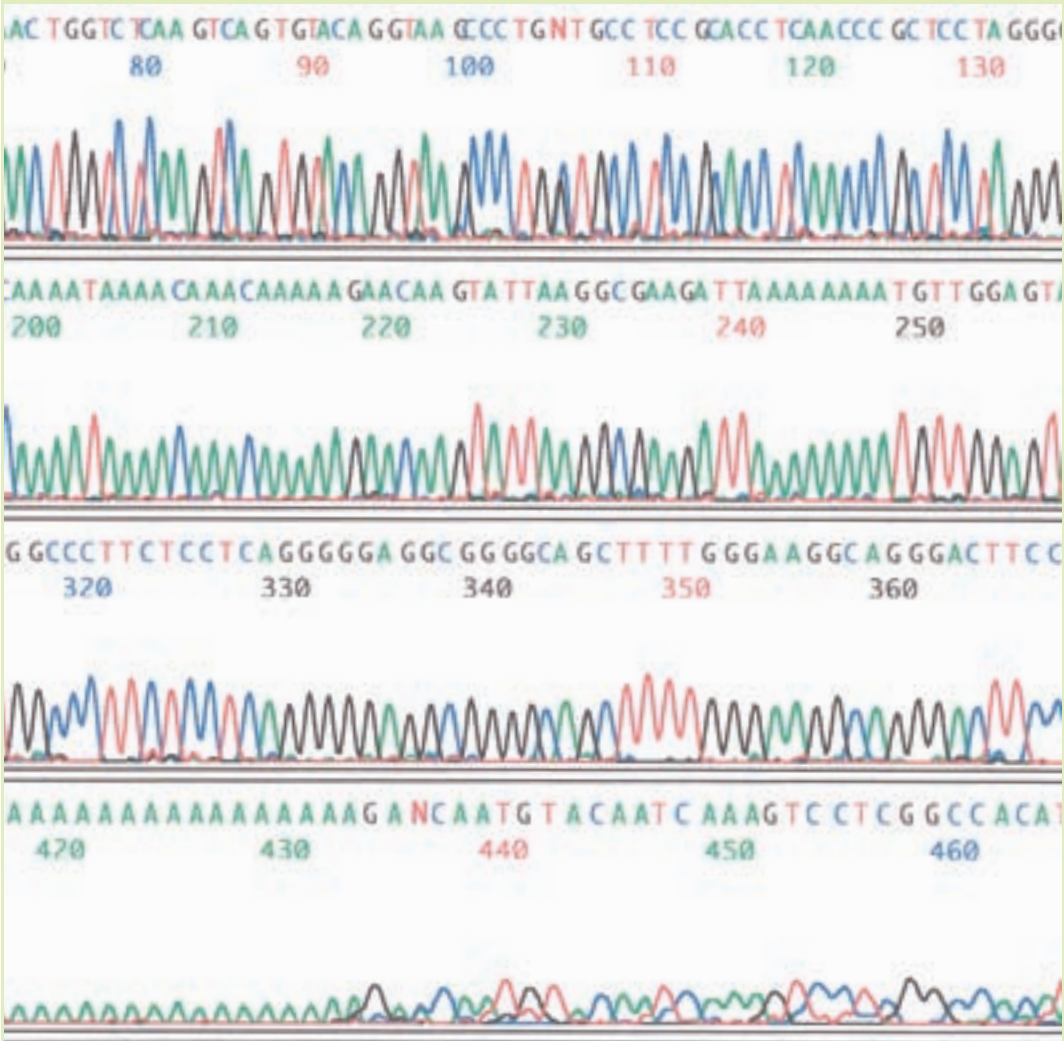
I relation til sammenligningerne af DNA-sekvenser mellem dyrearter, er det vigtigt at huske på, at der, som nævnt i afsnittet om genomets kompleksitet, er store områder af genomet (= lange sekvenser), som ikke indeholder gener. Et af de vigtigste aspekter af sekvenssam-

menligning mellem arter er således at finde ud af, hvad der er kodende og ikke-kodende regioner. Udgangspunktet for sammenligningerne er simpelt, idet det er mere sandsynligt, at segmenter, som har en funktionel betydning, bevarer deres sekvens gennem evolutionen end ikke-funktionelle segmenter. De ideelle dyrearter til sammenligning er dem, hvis fysiologi mv. er så sammenlignelige som muligt.

I den "postgenome" tidsalder vil man få langt bedre redskaber til at gå fra identifikation af kromosomregioner indeholdende kandidatgener for væsentlige egenskaber til identifikation af de gener, der er ansvarlige for de pågældende egenskaber, hvad enten de vedrører fysiologiske eller patologiske tilstande. Herved bliver vejen banet for at gennemføre mere præcis selektion også i relation til egenskaber, som man ikke



Figur 13-6. A-, T-, C- og G-basernes rækkefølge er ved hjælp af en såkaldt sekventering bestemt i et stykke DNA fra en gris. De fire kurveforløb viser rækkefølgen af godt og vel 460 baser (forløbene skulle egentlig ligge i forlængelse af hinanden). De grønne kurver viser basen A, de røde T, de blå C og de sorte G. For at forstå, hvad der sker, kan man forestille sig en måler, der bevæges hen over DNA-stykket. Når den møder en A-base, vil den grønne kurve hoppe op fra den lidt urolige bundlinie (de små ujævnheder betyder ikke noget) og falde



ned igen, når måleren har passeret. Hvis næste base også er A, kommer der et nyt hop på den grønne kurve, og ellers på en af de andre kurver. Hver gang der er et større kurvehop, har måleren altså passeret en base – farven viser hvilken. Basernes navn er vist med et bogstav øverst i hvert forløb, og nummeret er angivet mellem navnene og kurverne. Bemærk, at der først er system i kurverne fra base nummer 43 (ca.) – før det blander kurverne sig ind i hinanden som følge af en slags "begyndervanskeligheder" for måleren.

tidligere har været i stand til at inddrage i avlsmålene, idet man kan springe markørassisteret selektionen (MAS) over og gå direkte til genassisteret selektion (GAS).

Chipteknologi og bioinformatik

Efterhånden som der er indsamlet stadig flere data gennem sekventeringsprojekter i stor skala, er der opstået et behov for at kunne analysere mange informationer samtidigt. En af de teknologier, der kan imødekomme dette behov, er DNA-chipteknologien. Analogt til computerchip er det nu muligt at etablere DNA-chip, der indeholder et meget stort antal datapunkter, som kan analyseres samtidigt. Sådanne chip kan for eksempel anvendes til at analysere variationen i mange forskellige gener på én gang, eller til at analysere forskelle i hvorledes generne bliver udtrykt. For eksempel anvendes DNA-chip til at finde frem til de genetiske forskelle, der er mellem normalt væv og kræftvæv.

Efterhånden som teknologien bliver forbedret, vil det være muligt at anvende

den til stadig mere komplekse problemstillinger. Der er ingen tvivl om, at den vil udgøre et vigtigt redskab i forbindelse med det aspekt af genomforskningen, som kaldes "functional genomics".

En anden meget vigtig disciplin i den "postgenome" tidsalder er bioinformatikken. Bioinformatik er en relativ ny forskningsdisciplin, der er udsprunget af behovet for at kunne håndtere og analysere den store mængde af DNA-sekvensinformation. Der er udviklet meget avancerede computerprogrammer til at annotere sekvensdata med henblik på at identificere gener, proteinmotiver og andre væsentlige strukturer i DNA-sekvenserne.

Det vil være et absolut "must" for den fremtidige genomforskning, at der bliver etableret et samarbejde mellem de forskere, som arbejder med laboratoriebaseret forskning, og de forskere, som arbejder med computerbaseret forskning. Et sådant samarbejde vil gøre det muligt at bevæge sig fra den rå DNA-sekvens til forståelsen af genernes biologiske funktion.

Visioner for år 2025

En overbevisning, der går på at vi skal "tilbage til naturen", er vanskelig at forene med de teknologiske muligheder, der ligger i udnyttelsen af genteknologien, og den viden, der bliver skabt på basis af genomforskning. Og hvor langt skal man tilbage? Der er i bund og grund ikke så meget, der er naturligt ved vores tilværelse. Desuden er det vigtigt at huske på, at modstykket til teknologiske fremskridt desværre ikke er en idyllisk situation med en kernesund natur. Hvis vi skal bidrage til at afhjælpe Jordens fø-

devaremangel og verdens miljøkriser, er vi nødt til at gå nye veje. Alternativet er, at "alle" bliver enige om at sænke levestandarden.

Under forudsætning af at der bliver handlet forsvarligt i forhold til de muligheder, de nye teknologier giver, kan man forestille sig de scenarier, der er skitseret nedenfor. Der vil ikke være et skarpt skel mellem konventionel og økologisk fødevareproduktion, idet man i alle henseender optimerer udnyttelsen af de teknologiske fremskridt.

Industrialiseret husdyrproduktion

Fødevarerproduktionen skal være baseret på et bæredygtighedsprincip set ud fra både et økonomisk og et miljømæssigt synspunkt. I fremtidens industrialiserede husdyrproduktion vil det være muligt at tilgodese både velfærd og sygdomsaspekter hos dyrene i langt højere grad, end tilfældet er i dag. På baggrund af den viden, man vil få om genomets organisation og de enkelte geners funktion, vil det blive muligt at inddrage egenskaber som for eksempel sygdomsresistens, adfærd og miljøbelastning i avlsmålene.

Man vil endvidere have fået en bredere indsigt i interaktionen mellem sygdomsforvoldere (bakterier og virus) og vært (dyr), som giver mulighed for en langt mere effektiv forebyggende behandling af kendte infektionssygdomme. I et vist omfang vil det være muligt at avle sig ud af sygdomsproblemerne. Dermed vil brugen af antibiotika være reduceret til et minimum. Beredskabet over for nye infektionssygdomme vil være ændret betydeligt, og man vil have mulighed for at sætte hurtigere ind med effektiv forebyggelse og behandlingsprogrammer.

DNA-chipteknologi vil være inddraget i selektionen, således at der er bedre mulighed for at aflæse det enkelte dyrs genotype. På denne baggrund bliver avlsplanlægningen i stor udstrækning baseret på en biologisk indsigt. Den biologiske viden integreres i de statistiske avlsprogrammer, således at selektionen kan foretages med en større nøjagtighed. Dermed er der også en meget stor sikkerhed for, at kvaliteten i produktionsleddet lever op til forventningerne.

Genotypning (DNA-typning) ved hjælp af chipteknologien sikrer, at man i høj grad kan designe dyrene efter behov og med henblik på produktion af et spe-

cifikt produkt. Samtidig er det imidlertid nødvendigt at opretholde en relativt stor avlspopulation for at være i stand til at ændre avlsmålene efter behov. Uden en høj genetisk variation, vil avlen hurtigt blive "trængt op i et hjørne", hvor man ikke har nogen som helst mulighed for at manøvrere. Derfor vil bevaring af mangfoldigheden i husdyrarterne fortsat være af stor betydning.

Specialiseret avl

Der vil være oprettet en lang række forskellige nicheproduktioner, som er rettet mod specielle markeder. For eksempel vil man have besætninger med kvæg, som producerer mælk, der er mindre allergent, og svinebesætninger, som producerer kød med en fedtsammensætning, der er mere hensigtsmæssig til befolkningsgrupper, der ikke er så fysisk aktive.

Dyrene vil blive designet i forhold til specifikke formål dels på baggrund af nøjagtigt kendskab til genotype dels på baggrund af mulighederne for at tilføje nye gener strategisk, således at man får specifikke ændringer, der er i overensstemmelse med forbrugernes ønsker og behov og endvidere tilgodeser dyrenes velfærd og sundhed.

Dette forudsætter naturligvis, at alle forhold i forbindelse med både kroppens behov og effekten af den aktuelle fødevarer er afklaret. Denne specialiserede produktion kan tage udgangspunkt i såvel sundhedskrav (fx kød med en sundere fedtsammensætning) som i kvalitetskrav fra forbrugernes side. Man vil således have besætninger, der producerer "functional food" beregnet for bestemte forbrugergrupper.

Det vil også være muligt at designe dyr til specifikke produktionsforhold for eksempel dyr, der samtidig med at have

en høj produktivitet er velegnede til tropiske forhold eller andre ekstreme klimatiske forhold.

Produktion inden for den specialiserede avl vil i et vist omfang være baseret på kloning af dyr i produktionsleddet. Det er vigtigt at understrege, at kloning af dyr genetisk set er "blindgyde". Som nævnt i indledningen er det den kønne formering, der via kønscelledannelsen sørger for genetisk variation. Derfor kan kloning udelukkende anvendes til produktion af dyr med helt specifikke formål. Der er i sagens natur ikke mulighed for yderligere produktionsfremgang på baggrund af sådanne dyr.

Fremtiden for den genomiske revolution

Den genomiske revolution vil uden tvivl fortsætte de kommende år. Men mens den vil blive af endnu større betydning for samfundsudviklingen, vil den samti-

dig nok blive mere udvisket som koncept, idet den vil trænge ind i mange andre forsknings- og udviklingsområder og ultimativt blive integreret som en del af infrastrukturen af alle aspekter af genetisk og biomedicinsk forskning. På denne baggrund er det vigtigt at tage hensyn til, hvordan individet, familien og samfundet vil reagere på den viden, der bliver tilvejebragt.

Genetisk information og teknologi vil tilvejebringe store muligheder i relation til avlsarbejdet hos husdyr og muligheder for forbedringer af sundhed og sygdomsbehandling både hos dyr og mennesker. Man kan imidlertid ikke se bort fra at teknologier, der er så kraftige, som dem der er på tale her, indebærer en risiko for misbrug. Det er derfor vigtigt, at der etableres en åben debat mellem forskere og samfundet i øvrigt om mulighederne og restriktionerne inden for området.