



18. SEPTEMBER

NR. 387

Indflydelse af vævsforligelighedskomplekset på produktionsrettede egenskaber hos høns

I. Introduktion og pilotundersøgelser

Poul Sørensen

Afdelingen for forsøg med fjerkræ og kaniner

Foreløbige undersøgelser, foretaget i et samarbejde mellem *Institut for eksperimentel Immunologi, Københavns Universitet* og *Afdelingen for forsøg med Fjerkræ og Kaniner, Statens Husdyrbrugsforsøg*, har mere end antydnet en sammenhæng mellem visse egenskaber (bl.a. ægvægt, læggeintensitet) og det kompleks af gener, der betegnes som vævsforligelighedskomplekset eller *MHC (Major Histocompatibility Complex)*. Der er således fundet, at typen »B₁₅« forøger ægvægten med 2-3 g, og ligeledes er fundet, at typen »B₁₂« reducerer læggeprocenten. Det er mere usikkert, i hvilken retning typen »B₂₁« påvirker produktionsegenskaber, et forhold, som er yderst vigtigt at få nærmere belyst, da B₂₁ er kendt for at besidde en betydelig genetisk resistens mod hønselammelse.

Baggrund og indledning

Udforskningen af vævsforligelighedssystemet hos høns tog sin begyndelse allerede i 1950'erne, da Briles og medarbejdere opdagede et blodtype-locus med usædvanlig mange alleler (Gilmour, 1960; Briles, 1960, 1964). Dette B-locus blev af Schierman & Nordskog (1961) identificeret som værende sammenfaldende med eller indeholdt i et større kompleks af gener, der bl.a. har betydning ved transplantation af væv fra ét individ til et andet, idet donor skal besidde samme type, hvad angår B-systemet, som recipienten, såfremt en transplantation skal lykkes. I dette forhold er B-systemet identisk med HLA-systemet hos mennesket; H-2-systemet hos mus; SL-A hos svin og BoL-A hos kvæg.

Disse systemer betegnes generelt som »Major Histocompatibility Complex« (MHC), og dermed henvises til, at de har betydning for vævsforligelighed ved transplantation, men herudover er de kendt for at medvirke ved genetisk sygdomsresistens. Eksempelvis er det vel dokumenteret, at et af de hyppigere gener på hønsenes B-system »B₂₁« udøver en ganske betydelig resistens mod den tidligere meget frygtede sygdom »hønselammelse«, der i årene omkring 1970 skønnedes at koste landet 20 mill. kr. om året (Marthedal, 1972).

Hos den bedst undersøgte dyreart »mus« har man fundet gener på 5 regioner, der alle kan klassificeres, som hørende til MHC; det er karakteristisk, at der inden for hver region findes et meget

stort antal allele gener, når udvalgte populationer studeres. Et andet væsentligt træk er, at disse 5 regioner ligger på samme kromosom og er endog meget tæt koblede. Begrebet »region« er indført, fordi overkrydsninger er påvist inden for en region, og dermed kan betegnelsen »locus« ikke anvendes, da locus indtil videre defineres som det største kromosomstykke, inden for hvilket overkrydsning ikke finder sted; en region består derfor af mindst 2 loci, når den klassiske definition på et locus anvendes. Som det vil fremgå af denne meget summariske fremstilling, er MHC i genetisk henseende et overordentlig komplekst system, som i fremtiden måske vil røkke ved de hidtidige antagelser om locus som den mindste enhed. – I det efterfølgende vil betegnelsen »locus« blive anvendt til at angive et område på et kromosom, for hvilket der endnu ikke er påvist overkrydsninger.

På Institut for eksperimentel Immunologi ved Københavns Universitet er under professor Morten Simonsen igennem de sidste 10 år bl.a. foretaget forskning på hønsenes B-kompleks. Blandt resultaterne af dette grundforskningsarbejde skal i nærværende sammenhæng påpeges, at det nu er muligt at identificere gener på 2 meget tæt koblede loci (Simonsen et al., 1980). Gener, der hidrører fra det ene locus (B_F), manifesterer sig såvel på røde blodlegemer som på lymfocytter, medens gener fra det andet locus (B_G), kun kan identificeres på røde blodlegemer; vævsforligningsreaktionen er knyttet til B_F , medens B_G i denne henseende forekommer at være uden betydning (Simonsen, *ibid.*).

Gener på B_F -locus er mest sandsynlig identisk med de af Briles påviste, hvorfor hans nummerering af gener på B-locus er overført til B_F -locus (Simonsen et al., 1980). Den meget tætte kobling mellem B_F og B_G er ensbetydende med en meget hyppig forekomst af samme par-kombination af gener på de to loci, hvilket fører frem til at omtale f.eks. haplotypen »B15« som et individ, der besidder genet » B_{F15} « og det dermed hyppigst bundne B_G -gen; den fuldstændige genotype for en homozygot vil være beskrevet således: 15,15/15,15. I tilfælde, hvor et af de to loci giver en atypisk respons eller eventuelt ingen, anføres et »x« for ukendt; eksempelvis er der en ret høj frekvens af haplotypen »B21,x«, hvilket indice-

rer, at F-genet er normalt, medens genet fra det tilhørende G-locus resulterer i en ikke-påviselig reaktion. Gener fra samme locus (allele gener) er co-dominante, hvilket indebærer, at heterozygoti på kendte haplotyper altid kan afsløres, hvorimod homozygoti tilsyneladende kan skyldes, at den ene gamet besidder en ukendt haplotype. En heterozygot vil være repræsenteret med to haplotyper, f.eks. B15 og B19, og dens genotype beskrives på følgende måde: 15,15/19,19.

I denne meddelelse præsenteres resultaterne af en pilotundersøgelse, i hvilken enkelte linier, hørende til det fællesskandinaviske projekt: *Selektion og krydsningsavl med høner af æglægningstype*, er blevet typet for MHC, og i en efterfølgende meddelelse præsenteres resultaterne af en fuldstændig typning af alle linier i 6. generation, og herefter er der en beskrivelse af et projekt, hvis hensigt er at klarlægge sammenhængen mellem MHC og produktionskarakteristika hos høns af æglægningstype; litteraturhenvisninger bringes i denne meddelelse.

Materiale

Over en periode på 7 år – fra 1973 til 1980 – er på skandinavisk plan gennemført et selektions- og krydsningsforsøg med høner af æglægningstype (Liljedahl et al., 1979; Sørensen et al., 1980; Sørensen, 1981). Hovedideen i dette projekt var at sammenligne specialiseret selektion med indeksselektion, til hvilket formål en kontrollinie og 4 selektionslinier – alle med oprindelse i samme grundpopulation – blev etableret i hvert af de 4 deltagerlande. I Danmark er dette forsøg gennemført på Avlsstationen for Fjerkræ, Middelfart, i årene 1973/76, hvorefter hele projektet blev overflyttet til Farvholm, og her blev det afsluttet i 1980.

Til illustration af selektionseffekten er i tabel 1 anført produktionsniveaue i de enkelte linier efter 6 generationers selektion for den danske del af avlsforsøget.

Det fremgår, at alle selekterede linier har bevæget sig i væsentlig grad fra kontrollinien, idet linie 10 har forøget antal æg med 12,6%; linie 11 – ægvægt med 15,8%; og indekslinierne – 18,1% på g daglig ægmasse. Som det også vil fremgå, har de enkelte linier bevæget sig i meget forskellig retning – mest linie 11, der samtidig med en voldsom

Tabel 1. Læggeprocent og antal æg til 60-ugers alderen, alder ved 1. æg og ægvægt

Linie	Selektionskriterium	Læggeprocent	Antal æg	Alder/1. æg dage	Ægvægt g	Daglig ægmasse, g
8	Kontrol	72,5	196,4	142,0	52,4	37,0
10	Højt ægantal	79,9	221,2	136,0	52,9	41,1
11	Høj ægvægt	64,3	171,9	145,6	60,7	38,0
12	Indeks*)	76,0	209,2	138,0	58,9	43,7
13	Indeks*)	77,6	215,6	135,2	57,9	43,8

*) Indeks er udformet, så der selekteredes for såvel højt ægantal som høj ægvægt.

forøgelse af ægvægt er gået næsten tilsvarende ned i læggeintensitet.

Som avlsdyr i de selekterede linier er i hver generation udvalgt 20 haner og 90–100 høner, medens der i kontrollinien er anvendt 50–60 haner og 230–270 høner som avlsdyr. Et væsentligt kriterium for bedømmelsen af en linies »effektive« størrelse har man gennem målet for stigning i indavl pr. generation:

$$\Delta F = \frac{1}{2 \cdot N_e} ; \text{ hvor}$$

N_e svarer til populationsstørrelsen under ideale forhold, d.v.s. tilfældig parring samt lige chance for, at afkommet bliver forældre i næste generation. Beregninger viser, at de selekterede linier har haft en stigning i indavlsgraden på 1,56% pr. generation, svarende til, at $N_e = 32$, medens kontrollinien kun er steget 0,22% pr. generation, svarende til, at $N_e = 226$.

Metoder

I generationerne 4 og 5 blev fra hver af linierne 8 og 10 typebestemt 70 høner alene for haplotyperne »B12 og B13«; dette blev for 5. generations vedkommende udvidet til at omfatte alle høner fra linie 8 eller i alt 225, og der blev testet med antisera for påvisning af haplotyperne »B6, B7, B12, B13, B15, B19, B21«, samt to indtil videre ukendte typer.

Hver haplotype er testet med antisera såvel for genprodukter fra F-locus som fra G-locus gennem agglutinationstest med antisera på citronsyrestabiliserede blodprøver, udtaget i enten vingevener eller halsvener. Antisera er fremstillet på høns og testet for krydsningsreaktivitet og specificitet ved Graft-versus-Host reaktionen på indavlede linier af høns.

Resultaterne af pilotundersøgelser

En eventuel sammenhæng mellem visse produktionssegenskaber og haplotyperne »B12 og B13« er diskuteret i detaljer af Sørensen & Simonsen (1979), der afslutter med at konkludere: »at B13-haplotypen synes på en heldig måde at være forbundet med læggeintensiteten. Den observerede forskel på haplotyrefrekvensen mellem de to linier kan meget vel være forårsaget af den gennemførte selektion i linie 10«. – Dermed henvises til, at læggeintensiteten er 2,8% højere for B13-høner, sammenlignet med B13-negative høner, samt det forhold, at høner fra linie 10, der gennem 4–5 generationer er selekteret for højere ægantal, har en hyppighed på 22% af B13-høner mod 11% i kontrollinien.

Med baggrund i disse resultater blev i slutningen af 1979 gennemført typebestemmelse af samtlige høner fra kontrollinien for et langt større udsnit af mulige haplotyper, således at omkring 95% af tilstedeværende haplotyper ansås for at kunne identificeres. Disse høner var samtidig registreret for en række egenskaber, hvoraf de vigtigste er: *Ægvægt, alder ved det først lagte æg og læggeintensitet*, målt som procent lægning. I tabel 2 er anført niveau'et for de enkelte haplotyper.

Der erindres om, at en høne med genotypen **15,15/19,19** har to haplotyper og derfor indgår i begge grupper; det er forklaringen på, at en summering af antal giver 375 på grundlag af 225 type-de høner, og det fortæller samtidig, at 150 af disse var heterozygoter. Sammenholdt med foregående undersøgelse, viser B13 ikke nogen særlig effekt på læggeintensitet, men til gengæld er ægvægten lidt højere end gennemsnit, således at »daglig produceret ægmasse« for B13-høner er lidt højere end gennemsnit af alle høner, men samtidig synes der også at være tendens til, at

Tablet 2. Oversigt over haplotypers produktionsniveau i linie 8 – 1979

Haplo- typer: F	G	An- tal	Vægt, g		Ægvægt, g		Alder / 1. æg		% lægning		Daglig ægmasse, g
			\bar{x}	σ_x	\bar{x}	σ_x	\bar{x}	σ_x	\bar{x}	σ_x	
–	6	8	1784	243	53,20	3,62	22,00	1,31	83,40	9,05	44,37
6	6	6	1903	284	55,26	4,86	21,83	0,98	82,30	2,92	45,47
7	7	6	1665	79	52,72	4,51	22,33	1,86	86,05	11,82	45,36
12	12	8	1730	263	57,15	4,00	22,63	1,18	72,86	17,76	41,64
–	13	3	1700	265	57,30	3,22	23,00	2,00	88,77	3,61	50,86
13	–	2	1405	212	54,16	0,24	22,00	0,00	84,20	4,96	45,60
13	13	24	1738	271	57,77	4,38	22,75	1,26	78,77	13,59	45,50
15	15	66	1763	218	57,89	4,33	22,43	2,03	79,06	13,90	45,77
19	19	131	1689	262	55,98	4,22	22,48	1,72	79,86	13,16	44,71
–	21	2	1495	134	54,25	2,47	20,00	0,00	83,33	7,86	45,20
21	–	15	1829	284	56,69	3,34	22,06	1,16	84,29	12,18	47,78
21	21	74	1670	232	55,45	3,91	22,28	1,42	81,03	11,29	44,93
2	–	6	1635	196	53,16	3,47	22,67	1,03	84,03	6,78	44,67
2	2	24	1707	194	55,68	4,05	22,00	1,32	77,48	10,49	43,14
Alle typer:		225	1711	253	56,21	4,25	22,42	1,63	80,01	12,59	44,97

B21-hønerne har en bedre læggeprocent end gennemsnit. B12-høner er også i denne undersøgelse væsentlig dårligere end gennemsnit.

Opgørelser på grundlag af haplotype har den indbyggede fejlkilde, at en given haplotype kan bestå af såvel homozygoten som et større eller mindre antal forskellige heterozygoter, og i det tilfælde, at der ikke er tale om en fuldstændig

dominant effekt, vil den ledsagende haplotype modificere en eventuel effekt. I den efterfølgende tabel 3 er anført produktionsniveauet for de hyppigste genotyper, hvorved ledsageeffekten er udelukket, men hvor et stort antal genotyper samtidig er udeladt, fordi de kun forekommer i et meget lille antal (< 8).

Tablet 3. De hyppigst forekommende genotypers produktionsniveau

Genotype:	N	Vægt, g	Ægvægt, g	Alder, ug.	% lægning	Daglig ægmasse, g
15,15/ –,-	17	1829	58,99	22,75	76,63	45,20
15,15/19,19	21	1709	58,48	22,52	79,72	46,62
15,15/21,21	10	1671	56,34	21,90	75,22	42,37
19,19/ –,-	34	1645	55,63	22,62	79,27	44,10
19,19/21,x	9	1770	56,73	22,00	81,87	46,44
19,19/21,21	32	1701	55,77	22,47	83,98	46,84
21,21/ –,-	8	1696	54,56	22,88	82,68	45,11

Den mest slående forskel mellem genotyper i denne sammenstilling er den meget betydelige positive effekt, som B15-haplotype har på ægvægten – især på homozygoten, men også i nogen

grad på kombination med B19-haplotypen; her ved er der tilsyneladende sket en stå stor reduktion af læggeintensiteten, at den dagligt producerede ægmasse kun lige svarer til gennemsnittet.