

FOKKERIJ EN DNA

door **prof.dr.ir. E.W. Brascamp**



**Inaugurele rede uitgesproken op 3 mei 1990 bij de
aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de Vee-
fokkerij aan de Landbouwniversiteit te Wageningen**

FOKKERIJ EN DNA

Mijnheer de rector, dames en heren

In deze openbare les onder de titel FOKKERIJ en DNA wil ik met u spreken over veefokkerij. Veefokkerij is immers mijn leeropdracht. Daarnaast wil ik het hebben over DNA omdat DNA de in iedere cel aanwezige drager is van erfelijke aanleg en daarmee onderwerp van beïnvloeding door fokkerij; En over FOKKERIJ en DNA omdat juist nu DNA-technologie op het punt staat haar intrede te doen in de fokkerij.

Veefokkerij richt zich op de erfelijke verbetering van de veestapel. Eenvoudig samengevat gebeurt dit door allerlei kenmerken –als melk-, vlees- en eiproductie- bij dieren te meten en vervolgens de betere dieren voor fokkerij te gebruiken. Hierdoor verandert geleidelijk aan de kwaliteit van de veestapel, maar verandert geleidelijk aan ook het DNA. Van de aard der veranderingen in het DNA hebben we geen concreet beeld. We weten dat er wel verandering in DNA moet optreden omdat de erfelijke aanleg van de veestapel verandert. De laatste jaren is wetenschap in ontwikkeling die het wèl mogelijk maakt direct veranderingen in DNA waar te nemen. Omgekeerd zal fokkerij dan ook deels direct gebaseerd kunnen worden op waarnemingen op het niveau van DNA, naast waarneming van kenmerken als melkproductie.

Veefokkerij: Historie

Veefokkerij is een heel oude door de mens uitgeoefende activiteit. Als beginpunt van veefokkerij kan worden beschouwd de aanvang van het proces van domesticatie, ongeveer 10.000 jaar geleden, waarbij van oorsprong in het wild levende dieren geleidelijk

aan werden aangepast aan het leven bij de mens. Waarschijnlijk beperkte de rol van de mens zich in eerste instantie tot het uitsluiten voor de voortplanting van de minst aangepaste dieren. In later tijden heeft dit plaatsgemaakt voor het actief kiezen door de mens van gewenste ouderdieren. Algemeen wordt Robert Bakewell (1725-1795) in Leicester, Engeland, aangemerkt als de grondlegger van de veefokkerij. Hij begon met de vorming van nieuwe rassen door uit te gaan van gewenst uiterlijk voorkomen. De vorming van nieuwe rassen ging na Bakewell in hoog tempo voort en aan het eind van de 19e eeuw ontstonden de eerste officiële stamboeken zoals dat van het Nederlandsche Rundvee-Stamboek in 1874. Het selecteren in de fokkerij vond in die tijd plaats op grond van uitwendige waarnemingen, zoals grootte, vorm en kleur, samen te vatten onder het begrip exterieur. Eind vorige eeuw begon ook de registratie van produktiekenmerken, zoals melkhoeveelheid en vetgehalte bij melkvee, groei, voederconversie en karkaskwaliteit bij varkens en het aantal eieren bij legkippen. Pas in de tweede helft van deze eeuw heeft selectie op exterieur plaats gemaakt voor selectie op produktiekenmerken. Exterieur in de zin van voorschrift voor een ras maakte gaandeweg plaats voor een begrip als functioneel exterieur, waarin de relatie tussen exterieurkenmerken en het functioneren van het dier tot uitdrukking komt. De grotere plaats voor produktiekenmerken is sterk bevorderd door de ontwikkeling van de kwantitatief genetische theorie. De basis daarvoor is gelegd door de proeven van Gregor Mendel met erwten, waarvan de bloemen verschillende kleuren hadden en de peulen een uiteenlopend uiterlijk. Voor Mendel waren DNA en

functionele onderdelen daarvan, de genen, geen tastbare eenheden, maar meer een idee. Mendel publiceerde zijn resultaten 125 jaar geleden en juist dit jaar is de chemische structuur van één van Mendels genen ontrafeld (Bhattacharyya et al, 1990). De basis voor de kwantitatief genetische theorie is tevens gelegd door de analyses van Pearson (1904) met de berekening van de correlaties tussen kwantitatieve gegevens van ouders en nakomelingen. Fisher (1918) gaf vervolgens aan dat de resultaten van Mendel en Pearson één gemeenschappelijke basis hadden. Mendel keek naar de uitwerking van enkele genen op kenmerken en Pearson naar de uitwerking van vele genen tegelijk (Legates, 1988). Toepassing van de kwantitatief genetische theorie bij landbouwhuisdieren als melkvee, varkens en pluimvee leidt momenteel tot een jaarlijkse erfelijke verbetering in de combinatie van doelkenmerken van 1 à 2 procent (Smith, 1984). Dit lijkt niet veel, maar de jaarlijkse verbeteringen stapelen op en bovendien wordt de verzorging in de loop der tijd aangepast aan de wijzigende eisen die de dieren stellen. Sinds 1960 is in Nederland de productie per lactatie aan melkvet + -eiwit met ongeveer 60% gestegen, het aantal eieren per hen per legperiode met 40%, terwijl de hoeveelheid voer die nodig is voor de productie van een kg varkensvlees met 40% is gedaald. Van deze veranderingen is misschien de helft genetisch van aard.

Fokkerij: Fokdoel, fokwaardeschatting en fokprogramma

Belangrijke bouwstenen voor fokkerij zijn fokdoel, fokwaardeschatting en fokprogramma. Het fokdoel is de start voor alle fokkerij. Eerst moet worden

vastgesteld waarheen men wil. Voor melkvee gelden nog steeds de gevleugelde woorden van mijn voorganger Politiek: Het fokdoel is gericht op koeien die zo economisch mogelijk melk en vlees produceren onder de huidige en toekomstige bedrijfs- en markt-omstandigheden. Voor deze definitie legde hij de basis in zijn openbare les "Doel en streven in de rundveefokkerij" bij zijn aanvaarding van het ambt van lector in de veeteelt (Politiek, 1962). Het fokdoel is nog steeds onderwerp van onderzoek omdat doelen en omstandigheden veranderen (Groen, 1989, Van Arendonk en Brascamp, 1990). Waren doelstellingen in het verleden vooral kwantitatief van aard, gericht op een verhoging van de voedselproductie, geleidelijk aan neemt het belang van kwaliteit toe (Bovenhuis et al 1990, Hovenier, 1989). Ook productieomstandigheden veranderen, bijvoorbeeld door productiebeperkingen (Groen, 1989) en maatregelen op het gebied van milieu.

De mogelijkheden van het nauwkeurig schatten van fokwaarden heeft een grote ontwikkeling doorgemaakt door een optimale integratie van kennis op het gebied van kwantitatieve genetica, wiskundige statistiek en computertechnologie. Dit heeft geleid tot een zeer flexibele methode voor gelijktijdige analyse van gegevens van vele generaties dieren tegelijk (Henderson, 1984). Onderzoek naar verfijningen van deze methodes vindt ondermeer in Wageningen plaats (Van der Werf, 1990). Computerprogramma's om deze theorie in toepassing te brengen bij de verschillende diersoorten worden steeds verder verbeterd en algemener gebruikt.

Bij het onderzoek op het gebied van het derde onderwerp – fokprogramma's – gaat het vooral om optimalisatietechnieken. Hoe kunnen fokwaarde-

schatting en beschikbare faciliteiten om dieren te onderzoeken zo goed mogelijk worden gecombineerd. Wageningen heeft op dit onderzoeksgebied een rijke historie (Brascamp, 1978, De Roo, 1988, De Vries, 1989) en het onderzoeksterrein blijft belangrijk doordat nieuwe voortplantingstechnieken als embryo-transplantatie en klonen hun stempel op fokprogramma's gaan drukken (Meuwissen, 1990, De Boer en Van Arendonk, 1990).

Veefokkerij: structurele ontwikkeling

Parallel aan de juist beschreven ontwikkeling in de toepassing en wetenschap van de fokkerij heeft de organisatie van het fokken van vee een veranderingsproces doorgemaakt. In het verleden maakte iedere veehouder zelf de keuze welke vrouwelijke en mannelijke dieren hij aanhield voor de fokkerij. Geleidelijk aan is de keuze van mannelijke ouderdieren overgegaan op een gemeenschappelijke keuze van veehouders. In het begin van deze eeuw bijvoorbeeld, kozen leden van rundveefokverenigingen met elkaar een stier voor gemeenschappelijk gebruik. Met de komst van kunstmatige inseminatie rond 1950 heeft deze trend zich voortgezet. De eerste fokverenigingen verenigden bijvoorbeeld 10 boeren met 100 koeien. Een ki-vereniging bediende in de beginjaren al gauw 1000 bedrijven met 15.000 koeien en de bij huidige drie grote nederlandse ki-verenigingen gaat het om gemiddeld ca 400.000 koeien. Met deze schaalvergroting heeft de selectiebeslissing zich verplaatst van het boerenerf naar de top van de fokkerijorganisaties. Ook in de varkens- en pluimveehouderij heeft zich een ontwikkeling voorgedaan van het verplaatsen van

het selectieproces naar de top van de fokkerij-organisaties, in dit geval door de opkomst van kruisingsprogramma's. De systematische verbetering van uitgangsrassen en -lijnen vindt plaats op een zeer beperkt aantal basisfokbedrijven. Deze basisfokbedrijven leveren fokdieren aan bedrijven die op hun beurt fokdieren produceren voor een 3e categorie bedrijven. Deze keten van basisbedrijven, subfokbedrijven, vermeerderingsbedrijven en tenslotte produktiebedrijven noemt met een produktiepyramide. In de melkveehouderij zal exact deze zelfde situatie ontstaan in het geval het klonen van embryo's zich ontwikkelt tot een betaalbare en bedrijfszekere techniek. De praktische verwezenlijking van deze techniek zal ook in de melkveehouderij leiden tot de opkomst van een beperkt aantal basisfokbedrijven. Melkveehouders zullen dan klonen betrekken van die basisfokbedrijven die door middel van embryotransplantatie worden ingebracht in de aanwezige koeien. Vanzelfsprekend treedt zo'n structuurwijziging niet op van de ene dag op de ander. In de pluimveehouderij heeft ze ca 10 jaar in beslag genomen, terwijl in de varkenshouderij het eerder om 20 jaar gaat.

De ontwikkeling naar basisfokbedrijven heeft voor Nederland een speciale betekenis. Het ondersteunt een streven naar landbouwkundige activiteiten met een hoge toegevoegde waarde. Deze tendens is in de pluimveesector te illustreren met het voorbeeld van de verschuiving van de export van ouderdieren (waarmee het importerende land legkippen produceert) naar de export van grootouderdieren (waarmee het importerende land zelf ouderdieren en vervolgens legkippen produceert). Nederland heeft er groot belang bij basisfokbedrijven van wereldformaat binnen

de grenzen te hebben en daarmee landbouwkundige export in toenemende mate te richten op produkten uit hogere lagen van de produktiepyramide. Op die wijze kan Nederland een hoogwaardige veehouderijsector in stand houden in een duurzaam evenwicht met natuur en milieu.

DNA

De tot nu toe besproken ontwikkelingen zijn – gezien vanuit de fokkerijwetenschap – vooral mogelijk gemaakt door de kwantitatieve genetica. Momenteel staan we aan de vooravond van een volgende wetenschapsonwikkeling, die van de moleculaire genetica. Hierdoor zal selectie niet langer alleen gebaseerd worden op gemeten produktiekenmerken, maar ook direct gericht zijn op de basis van de erfelijke aanleg, het DNA. Bij dit DNA wil ik nu stil staan en in het bijzonder ingaan op een drietal onderzoeksgebieden op het raakvlak van DNA en Vee fokkerij.

De erfelijke aanleg van levende organismen ligt opgeslagen in het DNA. DNA is de chemische substantie in de chromosomen in de kern van iedere cel. Dat DNA de drager is van erfelijke eigenschappen is bekend sinds de experimenten van Avery, MacLeod en McCarthy (1944) en de chemische structuur van DNA is ontdekt door Watson en Crick (1953). De kennis over de uitwerking van variatie in DNA op de erfelijke aanleg van dieren en de uiting daarvan in allerlei kenmerken staat nog slechts in de kinderschoenen. DNA bestaat ondermeer uit vier chemische stoffen, basen genoemd. Een volgorde van drie van zulke basen in het DNA is ervoor verantwoordelijk dat er een bepaald aminozuur kan worden gevormd en zo bevat

het DNA alle informatie voor volgordes van aminozuren, eiwitten. Sommige van die basenvolgordes zijn direct herkenbaar in een produkt. Bij voorbeeld de verschillende varianten van melkeiwit in koeienmelk zijn direct terug te voeren op basenvolgordes in het DNA. In de meeste gevallen zijn er echter diverse tussenstappen die met elkaar leiden tot een produkt. Er zijn andere basenvolgordes die zorgen dat een eiwit daadwerkelijk wordt geproduceerd. Dit zijn promotorgebieden in het DNA, gelegen net voor de basenvolgorde die codeert voor het produkt. Of de promotor uit staat, aan staat, sterk werkt of zacht, wordt bepaald door weer andere basenvolgordes –enhancergebieden. Deze enhancergebieden kunnen verder verwijderd liggen van de promotor.

Doordat ik mijn opleiding heb gehad in de kwantitatieve genetica – en niet in de moleculaire – ben ik steeds weer geïntrigeerd door kwantitatieve aspecten van het DNA. De chromosomen in de kern van iedere cel van een zoogdier bestaan uit ca 3 miljard basen, zowel de chromosomen afkomstig van de vader, als die van de moeder. Een gemiddeld gen bestaat uit ca 10.000 basen. Dit betekent niet dat er 300.000 genen zijn. Het werkelijke aantal ligt waarschijnlijk eerder in de buurt van 30.000. (Lewin, 1983). Tussen de genen ligt bij wijze van spreken 90% DNA dat ogenschijnlijk niet functioneel is. Bovendien blijkt ook binnen een gen een groot deel van het DNA – de intronen – niet te coderen. Elk gen kent verschillende varianten qua basenvolgorde en deze variatie is verantwoordelijk voor het feit dat er variatie is in erfelijke aanleg. Het is deze variatie waarop de kwantitatieve genetica zich steeds heeft gericht. De astronomische aantallen

genen en varianten rechtvaardigen de statistische basis van kwantitatieve genetica. Voor een kwantitatieve geneticus wordt een kenmerk (melkproductie, groei en dergelijke) beïnvloed door vele genen en de variatie in uitwerking van die genen vormt voor de kwantitatief genetische wetenschap het vertrekpunt.

Genetische merkers

Het eerste onderzoeksterrein waarover ik wil spreken betreft genetische merkers. Er zijn allerlei gebieden, basenvolgorde, in het DNA die zeer veel variatie vertonen en daardoor geschikt zijn als merker. Deze merkers vormen geen onderdeel van genen maar variatie in basenvolgorde in deze gebieden kan in verband gebracht worden met variatie in kenmerken. Een verband tussen variatie bij merkers op DNA-niveau en variatie in kenmerken kan ontstaan wanneer een merker dicht in de buurt ligt van een voor het kenmerk belangrijk gen. Het 'in de buurt' liggen is belangrijk omdat anders de aanwezige relatie tussen een variant van een merker en een variant van een gen in volgende generaties snel verloren gaat. In de huidige theorie wordt een merker interessant gevonden als een variant van de merker en van het gen in meer dan 90% van de gevallen bijeen blijven. De aanname dat de genen die een kenmerk beïnvloeden regelmatig verspreid zijn over alle chromosomen leidt tot de conclusie dat ca 150 gelijkmatig verdeelde merkers nodig zijn om bovenstaande doelstelling te realiseren (Beckman en Soller, 1983). Terzijde zij opgemerkt dat het in 90% van de gevallen bijeenblijven van merker en gen overeenkomt met een afstand in basen gemeten van ca 10 miljoen. Dit maakt meteen duidelijk dat de vondst van een merker niet eenvoudig leidt

tot het opsporen van de basenvolgorde van het nabijgelegen gen.

Een speciaal geval van genetische merkers vormen de 'fingerprints', DNA-vingerafdrukken. Deze zijn op te vatten als de weergave van variatie op DNA-niveau tengevolge van eenzelfde merker die op vele plaatsen in het DNA voorkomt. Fingerprints kunnen bijvoorbeeld gebruikt worden voor afstammingscontrole en mogelijk ook voor het onderscheiden van lijnen en het schatten van de genetische afstand tussen lijnen. Dat laatste biedt wellicht mogelijkheden om de kruisingsgeschiedheid van lijnen te voorspellen (Kuhnlein en Zadworny, 1989). Een nieuwe ontwikkeling is fingerprints te ontleden in merkers (Uitterlinden en Vijg, 1989). Deze techniek kan grotere aantallen merkers tegen lagere kosten binnen bereik brengen.

Onderzoek naar genetische merkers is bij uitstek onderzoek op het grensvlak van kwantitatieve en moleculaire genetica. Bij genetische merkers komen beide wetenschapsgebieden samen. Kennis van beide terreinen kan daar worden benut om greep te krijgen op variatie in werking van de vele genen die een kenmerk beïnvloeden. Over 5 à 10 jaar zal het mogelijk zijn concretere uitspraken te doen over hoeveel genen werkelijk actief zijn bij de beïnvloeding van kenmerken als melkproductie, eiwit%, vruchtbaarheid en gevoeligheid voor mastitis.

En - wat nog interessanter is - concrete uitspraken te doen over variatie in de grootte van beïnvloeding door verschillende genen.

De vakgroep richt zich in het onderzoek zowel op de moleculair genetische als de kwantitatief genetische kant van merkers en fingerprints. Wat betreft fingerprinting is gestart met een derde geldstrooms-

project bij pluimvee. Verder participeren wij in een samenwerkingsverband met 10 andere Europese laboratoria om genetische merkers bij varkens te ontwikkelen op basis van Meishankruisingen (Haley et al 1990). Deze samenwerking opteert voor EG-gelden die een noodzakelijke voorwaarde zijn om een project van zo'n omvang binnen een afzienbare periode af te ronden. Inmiddels zijn initiatieven genomen voor soortgelijk onderzoek bij melkvee.

Genenonderzoek

In tegenstelling tot het eerste terrein gaat het bij genenonderzoek om de identificatie van genen. Op grond van het hiervoor besprokene moge het duidelijk zijn dat het identificeren van genen alleen op basis van ligging tussen merkers veel lijkt op het zoeken van een speld in een hooiberg. Anders wordt het wanneer het produkt van genwerking bekend is. In het geval bijvoorbeeld van melkeiwit kan in de melk bepaald worden welke caseïnes en wei-eiwitten een bepaalde koe produceert. Technisch is het mogelijk op grond van de aminozuurvolgorde in die eiwitten te komen tot 'probes' waarmee dieren (of embryo's) op DNA-niveau getypeerd kunnen worden voor de eiwitten in kwestie. Met behulp van diezelfde probes is het tevens mogelijk uit een verzameling van in brokstukken geknipt DNA die elementen te isoleren die het betreffende melkeiwitgen bevatten. Dit opent de weg om de structuur te onderzoeken van de nabijgelegen promotor en misschien de enhancer. Om te onderzoeken welke basen tezamen het promotorgebied vormen worden alternatieven met behulp van recombinant DNA-technieken verbonden met een gen waarvan de expressie gemakkelijk meetbaar is.

Vervolgens wordt zo'n construct ingebracht in de kern van een cellijn van uierweefsel en kan in vitro worden onderzocht of er werkelijk expressie van het gen plaatsvindt. Dit leidt uiteindelijk tot identificatie van de promotor. Het testen van expressie in een cellijn van uierweefsel is een eerste stap. Een verdere test kan zijn het inbrengen van geselecteerde constructen in de kern van de pasbevruchte eicel van een muis, voor nader onderzoek in zo gevormde transgene muizen. Behalve voor het testen van de regulerende werking op genexpressie van de gevonden promotor-enhancergebieden in de melkklier van de muis is het belangrijk te verifiëren dat dit het enige effect is.

Momenteel wordt op de vakgroep gewerkt aan het isoleren van het promotor-enhancergebieden van α_{s2} -caseïne (Groenen et al, 1990) en het uiteindelijke doel is variatie in basenvolgorde in deze gebieden in verband te brengen met variatie in de hoeveelheid van dat eiwit in de melk. Behalve van praktische betekenis is dit onderzoek van fundamenteel belang omdat het inzicht geeft in de moleculair genetische basis van variatie in het niveau van expressie van genen. Ook dit onderzoek wordt in een internationale samenwerking uitgevoerd.

Evenals merkers en fingerprints biedt genenonderzoek het perspectief van fokwaardeschatting bij embryo's of bij dieren op jonge leeftijd. Het is denkbaar dat resultaten van genenonderzoek bovendien leiden tot sterkere differentiatie tussen lijnen doordat het gemakkelijker wordt tot differentiatie te komen. In de melkveehouderijsector wordt momenteel bijvoorbeeld gefilosofeerd over mogelijkheden tot differentiatie in verband met de grotere geschiktheid voor de kaas-

produktie van melk met bepaalde caseïne-varianten. Meer algemeen gesteld kunnen op de lange termijn dergelijke differentiaties bij landbouwhuisdieren interessant zijn met het oog op uiteenlopende specifieke kwaliteitseisen aan produkten van dierlijke oorsprong.

Transgene landbouwhuisdieren

Bij de beschrijving van het voorgaande onderzoeks-terrein - genenonderzoek - zijn transgene muizen als proefdier aan de orde geweest. Het betrof echter onderzoek waarbij het primair gaat om de genetische variatie op DNA-niveau die bij een bepaalde diersoort - in dat geval de koe - voorkomt. Bij transgene landbouwhuisdieren gaat het veelal om het toevoegen van extra DNA aan het DNA van het dier. Dat extra DNA zal vaak een construct betreffen dat niet van nature bij die diersoort voorkomt. Als voorbeeld moge dienen dat van de produktie van biomedische stoffen (bijvoorbeeld bloedstollingsfactoren) die wordt beoogd in koemelk (De Boer, 1989) of die is gerealiseerd in melk van schapen (Simons et al, 1988). In die situatie gaat het om een construct dat bestaat uit een enhancer/promotor die bij de koe of het schaap voorkomt en een gen dat codeert voor een biomedische stof voor toepassing in de humane geneeskunde.

Op het gebied van nieuwe genconstructen richt de vakgroep het onderzoek op de mogelijkheden de expressie van groeihormoon beter te reguleren. Dit onderzoek heeft veel interessante facetten. Het geval van groeihormoon is gecompliceerder dan het geval van melkeiwit. Deels doordat groeihormoon sterk ingrijpt in allerlei fysiologische processen en deels doordat

niet duidelijk is welke niveaus van expressie en tijdstippen of tijdsduren van expressie wenselijk zijn. Zulk onderzoek kan worden uitgevoerd met transgene proefdieren en geeft unieke mogelijkheden meer inzicht te verkrijgen in de sturing van groei. Een succesvolle aanpak van dit soort onderzoek vraagt een sterk multidisciplinaire samenwerking omdat het integratie vereist van allerlei fysiologische vakgebieden in samenhang met genetische. De vakgroep kan daar slechts een bescheiden steentje aan bijdragen.

De perspectieven voor transgene landbouwhuisdieren met het oog op de gangbare produktiekenmerken zijn voorlopig klein. Dit komt doordat bij de huidige techniek elk transgeen dier uniek is. Voor een bruikbare inpassing van een transgeen dier in een fokprogramma moet het transgen verspreid worden over een grote groep fokdieren. Dit verspreidingsproces komt neer op een systematisch kruisingsprogramma dat een aantal jaren in beslag neemt. Daarenboven moeten nog veel vragen beantwoord worden alvorens verspreiding van transgenen in populaties verantwoord kan. Genetische gezien betreft dat vragen omtrent stabiliteit over generaties van het ingebrachte construct, andere dan beoogde effecten van het construct, het ontwerp van testprogramma's en vragen omtrent het inbrengen van verschillende constructen in één dier.

Perspectiefrijker zijn transgene landbouwhuisdieren met bijzondere eigenschappen, zoals de reeds gemelde transgene schapen voor de produktie van biomedische stoffen. Het betreft dan diergroepen die gehouden kunnen worden speciaal met het oog op de produktie van die stoffen buiten de direct agrarische sfeer.

Grenzen aan de genetische verandering

Na met U gesproken te hebben over nieuwe technieken en hun perspectieven wil ik graag ingaan op grenzen aan de genetische verandering. Daarbij kies ik enerzijds de biologisch/genetische invalshoek onder het motto "voor wat hoort wat" en anderzijds de maatschappelijke invalshoek met als motto "moet je alles willen wat kan".

Voor wat hoort wat

Experimenteel en theoretisch is veel onderzoek gedaan naar de grenzen van genetische verandering, vaak aangeduid als selectielimieten. Er zijn diverse selectieexperimenten met proefdieren als de muis en het fruitvliegje waarbij een selectielimiet is bereikt. Het bereiken van de selectielimiet is daarbij niet zozeer het gevolg van inteelt, maar van het fixeren van gunstige genen. Selecteren blijkt onlosmakelijk verbonden met verlies aan genetische variatie en op langere termijn ook met genverlies: "voor wat hoort wat".

De kwestie van selectielimieten is tastbaarder te maken aan de hand van het selectieexperiment dat met muizen is uitgevoerd in Wageningen, waarbij ik me wil beperken tot het experiment waarbij op vruchtbaarheid is geselecteerd. Na 29 generaties selectie op grootte van de 1e worp was er een selectieresultaat bereikt van 14 levend geboren muizen in de selectielijn tegenover 8 in de controlelijn (Bakker, Wallinga en Politiek, 1978). Na 29 generaties waren er geen aanwijzingen dat de selectierespons in volgende generaties zou afnemen. Toch bleek de bereikte respons vrijwel de limiet te zijn want voortzetting

van het experiment tot de 60e generatie leverde nauwelijks nog extra respons op (Buis, 1988). In de 60e generatie is gezocht naar oorzaken van stagnatie van de selectierespons en er werden twee conclusies getrokken: De genetische variatie om tot een grotere toomgrootte te komen was uitgeput, hoewel er nog wel variatie (door recessieve genen) aanwezig was die selectierespons terug naar kleinere tomen mogelijk maakte. Verder waren er aanwijzingen voor een gestegen embryonale sterfte dat de gerealiseerde stijging in het aantal ovulaties teniet deed.

Wallinga en Bakker (1978) hebben tevens een vergelijking gemaakt van de levensproduktie van muizen uit de selectielijn met die uit de controlelijn. Onder stressrijke omstandigheden (mannetjes waren permanent bij de vrouwtjes aanwezig) bleek de levensproduktie aan geboren muizen in de selectielijn lager dan in de controlelijn. Wanneer tussen worpen grotere intervallen bestonden door het steeds tijdelijk scheiden van mannetjes en vrouwtjes bleek de levensproduktie in de selectielijn wel groter.

Op verschillende manieren is dit experiment een voorbeeld van "voor wat hoort wat". Er is een aanzienlijke selectierespons bereikt qua toomgrootte, maar ten koste van genetische variatie, met toegenomen embryonale sterfte en een afgenomen levensproduktie onder stressrijke omstandigheden.

Een ander voorbeeld waar de problematiek van "voor wat hoort wat" speelt is die van selectie gericht op een grotere weerstand tegen ziekten (Giphart et al. 1989). Met dat doel in het achterhoofd wordt momenteel in Wageningen bij melkvee (Van der Poel et al, 1989), pluimvee en vissen onderzoek gedaan naar het MHC, het major histocompatibility complex, een deel van

het DNA waarvan de genen invloed hebben op de regulatie van ziekte weerstand. Deze genen worden gekarakteriseerd door zeer veel variatie. Het is denkbaar dat één variant van een gen verantwoordelijk is voor een grotere weerstand tegen een bepaalde ziekte. Het kiezen voor die variant betekent echter het terugdringen van andere varianten die anderszins nuttig kunnen zijn. Het feit alleen al van die grote variatie wijst in die richting. Het "voor wat hoort wat" dringt zich als vanzelf op. In dit soort gevallen is onderzoek nodig naar effecten van alle varianten van een gen alvorens conclusies in de toepassings sfeer gerechtvaardigd zijn.

In het licht van het voorgaande is onderzoek en toepassing in de veefokkerij gericht op het beheersen van het "voor wat hoort wat". De gewenste grootte van selectielijnen is onderzocht door De Roo (1988), die adviezen geeft over de gewenste omvang van lijnen bij basisfokbedrijven en over de gewenste balans tussen selectiedruk enerzijds en verlies aan variatie anderzijds. Terzijde wil ik opmerken dat in een gesloten produktiepyramide de aanwezige genetische variatie begrensd wordt door die op de basisfokbedrijven in de pyramide. De opkomst van klonen in de melkveehouderij hoeft dan ook niet als extra bedreiging van genetische variatie te worden opgevat wanneer de basisfokbedrijven zorgen voor een voldoende brede basis. Een basis die voor de wat langere termijn noodzakelijk is voor het eigen voortbestaan. Een ander punt is dat de fokkerijtheorie en -praktijk niet, zoals in de experimenten met muizen, uitgaan van selectie op één kenmerk. Het is gebruikelijk rekening te houden met vele kenmerken waarvan sommige onderling een antagonistische genetische relatie

vertonen. Toch is het de vraag of er sprake kan zijn van pure winst en lijkt het waarschijnlijk dat ergens in het systeem "landbouwhuisdier" verliezen optreden. Een bijzonder geval van afweging van "winst" en "verlies" is het ontwikkelen van gespecialiseerde lijnen, waarbij gedacht kan worden aan legkippen naast slachtkippen of de melkproducent Holstein Friesian naast de vleesproducent Charolais. Ook binnen een fokprogramma voor slachtpluimvee of slachtvarkens is sprake van gespecialiseerde lijnen, die of wel meer toegespitst zijn op reproductie-eigenschappen (ei- of bigproductie) ofwel op vleesproductie-eigenschappen.

Concluderend wil ik stellen dat voor de moderne, intensieve fokkerij de grootste uitdaging ligt in het vinden van de juiste balans in het optimaliseren van selectiedruk en keuze van selectiekenmerken. Steeds is onderzoek nodig om ongewenste effecten van "voor wat hoort wat" te begrijpen en voor te zijn. Een deel van het vakgroepsonderzoek, door ons aangemerkt als "fokkerij biologisch" – naast "fokkerij kwantitatief" en "fokkerij moleculair" – (Kanis, 1988, Koops, 1989, Luiting, 1989) draagt daaraan bij.

Ik ben optimistisch over de mogelijkheden van beheer van genetische variatie binnen de gangbare fokprogramma's. Toch vind ik het van belang dat banken van dierlijke genen worden opgezet door het invriezen van sperma en waar mogelijk embryo's. Het is een verzekeringsvorm met een lage premie.

Moet je alles willen wat kan

De vraagstelling "moet je alles willen wat kan" geldt voor alle menselijke activiteit. Het is momenteel

vooral actueel op humaan-medisch terrein, maar ook op het terrein van de dierlijke produktie. Op het terrein van de dierlijke produktie gaat het vooral om huisvestingsvormen, om het al dan niet toepassen van verschillende produktiebevorderende stoffen (bijvoorbeeld bST en pST) en om vormen van fokkerij. Op het terrein van de DNA-technologie richt de vraagstelling "moet je alles willen wat kan" zich met name op transgene landbouwhuisdieren. Dit blijkt bijvoorbeeld uit de opdracht van de Nederlandse Christelijke Plattelandsjongeren (NCPJ) tot onderzoek met als titel "Transgene landbouwhuisdieren: Het overwegen waard?" (Linskens, 1989) en uit de aandacht in de Tweede Kamer. Eén rechtvaardiging daarvoor is dat toepassing van transgenen in de fokkerij inhoudt dat getreden wordt buiten de genetische variatie die nu in de dierpopulaties aanwezig is. Voor merkers en genenonderzoek geldt dat niet: deze technieken richten zich op de reeds aanwezige variatie. Ik heb bij de bespreking van de perspectieven van transgene dieren al gewezen op de vele onbekendheden die er nog zijn. Vanuit het vakgebied fokkerij vraagt dat in het onderzoek om extra aandacht voor gezondheid en welzijn van het dier en voor mogelijke gevolgen voor genetische variatie. Omdat het bij transgene landbouwhuisdieren om sterk innovatieve mogelijkheden gaat die - deels door onbekendheid - maatschappelijke twijfel oproepen is die extra aandacht voor gezondheid, welzijn en genetische variatie niet voldoende. Er spelen ook morele overwegingen een rol, als respect voor het dier (Verhoog, 1990) en de schepping. Om maatschappelijk tot een afweging te komen is bovendien onderzoek nodig naar de criteria die bij maatschappelijke aanvaardbaarheid een rol spelen (Mephram, 1988).

Het gaat dan om de effecten van nieuwe technieken op de al genoemde punten welzijn en gezondheid van het dier en genetische variatie, op de structuur van de landbouw – waarbij bijvoorbeeld octrooiering op biotechnologische vindingen een rol kan spelen – op de positie van de boer, op het milieu. Ik wil ervoor pleiten binnen de Landbouwniversiteit meer dan tot nu toe over vakgroepen heen onderzoek te verrichten naar genoemde effecten van technologieontwikkeling. Zulk onderzoek kan een belangrijke bijdrage leveren aan de meningsvorming van maatschappij en politiek over technieken die aan de universiteit in ontwikkeling zijn.

Uit deze beschouwing volgt wat mij betreft dat voor toepassingsgericht onderzoek en toepassing van transgene bij landbouwhuisdieren voorlopig terughoudendheid op zijn plaats is. Een afweging per geval is nodig over methoden, doelen en mogelijke gevolgen. Daarnaast lijkt het me gewenst het meer fundamentele onderzoek mogelijk blijft, vanzelfsprekend binnen de normale toetsingskaders voor onderzoek en onder voorwaarde van nauwkeurig en verantwoord werken.

Randvoorwaarden voor goed onderzoek

Tegen het eind van mijn rede wil ik graag nog ingaan op een aantal aspecten van onderzoek en onderwijs. Allereerst op "randvoorwaarden voor goed onderzoek". Simpel gezegd vormen voldoende goede mensen en voldoende geld de voorwaarden voor goed onderzoek. Voldoende omvang van de onderzoeksgroep is deels te realiseren door samenwerking met andere onderzoeksgroepen. Zoals ik al aangegeven heb bij de beschrijving van het DNA-onderzoek streven wij naar uitgebreide internationale samenwerking. Het

voordeel van dergelijke samenwerking is ondermeer dat aansluiting gezocht kan worden bij groepen die uit eigener beweging werkzaam zijn op zeer verwante onderzoeksterreinen. Daarnaast vindt binnen Nederland kennisuitwisseling plaats met vooral het Instituut voor Veeteeltkundig Onderzoek (IVO) in Zeist en wordt samengewerkt met een aantal vakgroepen binnen de LU. Al met al een bevredigende situatie. Wel ben ik er voor dat bij de voorbereiding van de volgende ronde van Voorwaardelijke Financiering binnen de Land-, bouwniversiteit gekomen wordt tot nog nauwer samenwerking dan nu toe het geval is.

Naast deze positieve geluiden moet vastgesteld worden dat een zwak punt in de vakgroep is de continuïteit van kennis bij vertrek van medewerkers. In de kwantitatieve genetica is dat bij de huidige omvang geen groot probleem, maar in de moleculaire genetica wel. Beleid dat wij daar tegenover moeten stellen kan de volgende elementen bevatten. Het niet invullen van het Universiteitsbeleid dat beoogt ervaren staf in te ruilen voor onderzoekers in opleiding; Het streven naar een continu pakket projectonderzoek gefinancierd door bijvoorbeeld EG en bedrijfsleven waardoor de beoogde ervaren staf aan het werk kan blijven; Het onderzoeken van de mogelijkheid om met onze natuurlijke partner het IVO tot wederzijdse ondersteuningsafspraken te komen. Het afstoten van onderwerpen om zo tot voldoende continue kennis op een beperkter terrein te komen is een laatste en ongewenste noodgreep, omdat in dat geval ook de kwaliteit van het onderwijs in het gedrang komt.

Onderwijs

Wat betreft onderwijs sluit ik me graag aan bij het uitgangspunt van de cluster Zoötechniek en Zoölogie dat goed onderwijs aansluit op goed onderzoek. Universitair onderwijs zonder onderzoek is niet mogelijk. Deze stelling wordt ondersteund door mijn indruk dat de studenten pas goed werk leveren als zij deelnemen in onderzoek. Dit deelnemen in onderzoek volgt op een stage die over het algemeen wordt doorgebracht in een onderzoeksmilieu in het buitenland hetgeen sterk motiverend blijkt te werken. De kwaliteit van het studeren in de eerste fasen van de studie is minder imponerend. Hoewel bij de diverse rondes van herprogrammeren het motiveren van studenten één van de doelen is geweest verdient dit punt aandacht.

Nieuw in de studie Zoötechniek is de oriëntatie Biotechnologie in de Dierlijke Produktie. Deze is deels gericht op voortplantingstechnologie onder verantwoordelijkheid van de Vakgroep Veehouderij en deels op gentechnologie onder onze verantwoordelijkheid. Met deze oriëntatie verwachten wij naast kwantitatief en biologisch geschoolde studenten ook moleculair geschoolden af te leveren die in de veeteeltwereld hun weg kunnen vinden. Terzijde zij opgemerkt dat dit jaar reeds de eerste student in de nieuwe oriëntatie afstudeert omdat zij al uit eigen beweging het benodigde vakkenpakket had samengesteld.

Een speciaal woord wil ik wijden aan de vervolgopleiding van de pas-afgestudeerden die bij de vakgroep – soms in het kader van promotieonderzoek – werken. Deze vervolgopleiding wordt gezamenlijk

ingevuld met onderzoekers in soortgelijke positie bij het IVO in Zeist. Enerzijds gaat het om een maandelijks uitdiepen van topliteratuur over de hele breedte van het vakgebied. Daarnaast wordt toegewerkt naar een jaarlijkse internationale PhD-cursus tezamen met een aantal andere Europese landen in het kader van het EG-programma Erasmus. Misschien is deze vorm van samenwerking met DLO te zien als een voorloper op het idee van Graduate Schools!

Dames en heren

Aan het einde van mijn voordracht bij deze officiële aanvaarding van het ambt van hoogleraar graag nog het volgende:

Mijnheer de rector en college van bestuur

Ongeveer twee jaar geleden heb ik de eerste gesprekken met Uw college gehad over materiële en personele aspecten van het werken bij de vakgroep Veefokkerij, waarbij met name aandacht is geschonken aan de gevolgen van een verdere accentverschuiving richting DNA-onderzoek. We zijn daar toen uitgekomen en volgens de toen gemaakte afspraken zal dit jaar uitbreiding gegeven worden aan de laboratorium-faciliteiten en de financiële middelen van de vakgroep.

Graag dank ik U voor het door mijn benoeming in mij gestelde vertrouwen.

Leden van de vakgroep

Voor sommigen was mijn komst na 12 jaar afwezigheid een hernieuwde kennismaking. Voor de meesten echter niet. De vakgroep kent van oudsher een snelle doorstroming. Ik heb het gemak waarmee ik in de vakgroep ben opgenomen erg gewaardeerd en ook de inzet van de beide toenmalige Universitair Hoofd-docenten om mij in te werken en samen met hun nieuwe wegen te exploreren. Toen dat eenmaal was gebeurd achtten zij de tijd rijp hun plek vrij te maken voor nieuw bloed.

Wat me in de vakgroep erg goed bevalt is de goede sfeer, de werklust en de grote drang tot publiceren van onderzoeksresultaten.

Leden van de cluster Zoötechniek en Zoölogie en medewerkers van het Sectorbureau

Hoewel de vakgroepen van de cluster voorheen al een Associatie van Vakgroepen vormden zijn we na de clustervorming nog sterker op elkaar aangewezen. De cluster bestaat inhoudelijk gezien uit een logische combinatie van vakgroepen en ik heb er dus ook alle vertrouwen in dat er meer zal groeien dan een efficiënte beheerseenheid. Dat het mogelijk zal blijken over vakgroepen heen onderzoeksdoelen te formuleren en aan te pakken. Ik realiseer me echter dat ook in die situatie geldt: "Voor wat hoort wat".

Hooggeleerde Politiek, beste Rommert

Mijn Wageningse vorming heb ik onder jouw leiding genoten. Niet in het minst door je aandrang tijdens mijn studie bij prof. Skjervold in Ås, Noorwegen

onderzoek te gaan doen en je inzet om na m'n ingenieursexamen een promotieassistentschap voor me te organiseren. Het doet me plezier nu nog gezamenlijk enkele promovendi te begeleiden.

Dames en heren studenten

Het is me steeds een genoegen op het wekelijkse spreekuur samen met jullie individueel te komen tot een goede invulling van de praktijktijd en te praten over de richting waarin de opleiding in de vorm van een afstudeeropdracht kan worden voltooid. Het genoegen zit daarbij vooral in de duidelijke ideeën die jullie daarover hebben. Ik van mijn kant probeer dan eenzijdige koeienboeren tot ook varkens en kippen te verleiden en louter kwantitatief geïnteresseerden ook de moleculaire kant te laten zien.

Wat betreft het geheel van de studie wil ik graag met jullie zoeken naar wegen om de wil tot uitmuntende studieresultaten te vergroten.

Mijnheer de rector, dames en heren

Ik heb gezegd. Ik dank U allen voor Uw aandacht.

Referenties

- Arendonk, J.A.M. van, Brascamp, E.W., 1990. Economic considerations in dairy cattle breeding. Proc. 4th World Congress Genetics Appl. to Livestock Prod. Edinburgh, 23-28 July.**
- Avery, O.T., MacLeod, C.M., McCarty, M., 1944: Studies on the chemical nature of the substance including transformation of *Pneumococcus* Types. *J. Exp. Med.* 79: 137-158.**
- Bakker, H., Wallinga, J.H., Politiek, R.D., 1978. Reproduction and body weight of mice after long-term selection for large litter size. *J. Anim. Sci.*, 46: 1572-1580.**
- Beckman, J.S., Soller, M., 1983. Restriction fragment length polymorphisms in genetic improvement: methodologies, mapping and costs. *Theor. Appl. Genet.*, 67: 35-43.**
- Bhattacharyya, M.K., Smith, A.M., Ellis, T.H.N., Hedley, C., Martin, C., 1990. The wrinkled-seed character of pea described by Mendel is caused by a transposon-like insertion in a gene encoding starch-branching enzyme. *Cell*, 60: 115-122.**
- Boer, I.J.M. de, Van Arendonk, J.A.M., 1990. Genetic and clonal response in finite populations with selection. Proc. 4th World Congress Genetics Appl. to Livestock Prod. Edinburgh, 23-28 July.**
- Boer, H.A. de, 1989. De minnaar van moeder natuur. Oratie Leiden.**
- Bovenhuis, H., Korver, S., Verstege, A.J.M., 1990. Genetic polymorphism of milk protein variants in crossbred populations. Proc. 4th World Congress Genetics Appl. to Livestock Prod. Edinburgh, 23-28 July.**

- Brascamp, E.W., 1978. Methods on economic optimization of animal breeding plans. Report B-134. Res. Inst. Anim. Husbandry 'Schoonoord', Zeist.
- Buis, R.C., 1988. Investigation of a selection limit for litter size in mice. *Livestock Prod. Sci.*, 20: 161-172.
- Giphart, M.J., Groenen, M.A.M., Van der Poel, J.J., 1989. The major histocompatibility complex: a keyrole in the control of infectious diseases. *The Veterinary Quarterly* (In druk).
- Groen, A.F., 1988. Cattle breeding goals and production circumstances. Thesis Wageningen.
- Groenen, M.A.M., Dijkhof, R.J.M., Van der Poel, J.J., 1990. Organisation and regulation of expression of the bovine α_{s2} -casein gene. Proc. 4th World Congress Genetics Appl. to Livestock Prod. Edinburgh, 23-28 July.
- Haley, C.S., Archibald, A., Andersson, L., Bosma, A.A., Davies, W., Fredholm, M., Geldermann, H., Groenen, M., Gustavsson, I., Ollivier, L., Tucker, E.M., Van de Weghe, A., 1990. The pig gene mapping project - PIGMaP. Proc. 4th World Congress Genetics Appl. to Livestock Prod. Edinburgh, 23-28 July.
- Henderson, C.R., 1984. Application of linear models in animal breeding. University of Guelph.
- Hovenier, R., Houben, E., Kanis, E., 1989. Genetic evaluation of pig meat quality. Abstr. 40th Annual EAAP Meeting, Dublin.
- Kanis, E., 1988. Food intake capacity in relation to breeding and feeding in growing pigs. Thesis Wageningen.
- Koops, W.J., 1989. Multiphasic analysis of growth. Thesis Wageningen.
- Kuhnlein, U., Zadworny, D., 1989. DNA fingerprinting in chickens applied to assess genetic variability,

- strain relationships and to identify alleles which respond to selection. Proc. thirty eight annual national poultry breeders roundtable. May 4-5, St Louis, Missouri.
- Legates, J.E., 1988. Developments in theory and application of animal breeding. In: Advances in animal breeding. Symposium in honour of Professor R.D. Politiek. S. Korver et al compilers. Pudoc, Wageningen.
- Lewin, B., 1983. Genes. John Wiley & Sons. Inc. pag 282-283.
- Linskens, M., 1989. Transgene landbouwhuisdieren: Het overwegen waard? Rapport nr 13, Wetenschaps-winkel, Landbouwuniversiteit, Wageningen.
- Luiting, E. en Urff, E.M., 1989. Optimization of a laying hens' model to estimate residual feed consumption for the study of genetic variation. Livestock Prod. Sci. (subm.).
- T.B., 1988. Criteria for the public acceptability of biotechnological innovations in animal production. In: Biotechnology in growth regulation. Heap, R.B., Prosser, C.G., Lamming, G.E., Editors. Proceedings Intern. Symp. at AFRC Institute of Animal Physiology and Genetics Research, Cambridge, UK, September 18-20, 1988.
- Meuwissen, T.H.E., 1989. The use of increased female reproduction rates in dairy cattle breeding schemes. Anim. Prod. (subm.).
- Poel, J.J. van der, Groenen, M.A.M., Dijkhof, R.J.M., Ruijter, D., Giphart, M.J., 1990. The nucleotide sequence of the Bovine MHC class II alpha genes: DRA, DQA and DYA. Immunogenetics 31: 26-35.
- Politiek, R.D., 1962. Doel en streven in de rund-veefokkerij. Openbare les Wageningen.

- Roo, G. de, 1988. Studies on breeding schemes in a closed pig population. Thesis Wageningen.
- Simons, J.P., Wilmut, I., Clark, A.J., Archibald, A.L., Bishop, J.O., Lathe, R., 1988. Gene transfer into sheep. *Biotechnology*, 6:179-183.
- Smith, C., 1984. Rates of genetic change in farm livestock. *Research and Development in Agriculture*, 1:79-85.
- Uitterlinden, A.G., Vijg, A., 1989. Two-dimensional DNA typing. *Trends in biotechnology*, 7: 336-341.
- Verhoog, H., 1990. Ethiek en biotechnologie in de veehouderij. In: *Biotechnologie in de veehouderij*. Egberts, E., Van der Lende, T., Van der Zijpp, A.J., Editors. Pudoc, Wageningen. In druk.
- Vries, A.G. de, 1989. Selection for production and reproduction traits in pigs. Thesis Wageningen.
- Wallinga, J.H., Bakker, H., 1978. Effect of long-term selection for litter size in mice on lifetime reproduction rate. *J. Anim. Sci.*, 46: 1563-1571.
- Watson, J.D., Crick, F.H.C., 1953. Molecular structure of nucleic acids. A structure of Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* 171: 737-738.
- Werf, J.W.J. van der, De Boer, W., 1989. Estimation of genetic parameters in a crossbred population of black and white dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 72: 2615-2623.