

De tomatenkaart is klaar, wat nu?

Vorig jaar publiceerde *Nature* de genomische sequentie van de tomaat. Maar daarmee is het werk niet af, zegt Richard Finkers. Hij bepaalde de basenvolgorde van nog eens 150 verwanten van de modeltomaat, om plantenveredelaars in staat te stellen op zoek te gaan naar nieuwe genen in oude rassen.

Heinz 1706 is geen bijzondere tomaat. De vruchten zijn niet groot, niet klein, een beetje eivormig; weinig opmerkelijk eigenlijk. Het tomatenras werd door de naamgevende ketchupfabrikant ontwikkeld in de jaren zestig. Telers gebruiken het ras nauwelijks meer. Toch zijn er miljoenen geïnvesteerd in onderzoek naar het genoom van Heinz 1706. Het ras is nu dé modeltomaat voor genetici. Heinz 1706 was toevallig voorhanden in het lab van de Amerikaanse genetici die de eerste hand legden aan het onderzoek om het erfelijk materiaal van de tomaat in kaart te brengen. Dat onderzoek groeide uit tot een wereldwijde samenwerking waarin Wageningen UR een van de grotere onderzoeksinstellingen was. Op 31 mei 2012 was dat onderzoek klaar. *Nature* publiceerde toen de volledige volgorde van het DNA van Heinz 1706. Met de publicatie van het genoom, droogde in Nederland de subsidiestroom voor genetisch plantenonderzoek grotendeels op. Acht jaar

lang stak de Nederlandse overheid veel geld in onderzoek naar met name tomaat, koolsoorten en aardappel. Maar nu het FES-project het Centre for BioSystems Genomics (CBSG) wordt afgerond, zal de komende jaren duidelijk minder budget beschikbaar zijn voor onderzoek naar plantengenen.

'Ik begrijp dat wel', zegt hoogleraar Richard Visser, hoofd van Wageningen UR Plant Breeding. 'Als onderzoeker ben je natuurlijk nooit klaar, maar financiers hebben een andere logica. Die hebben doelstellingen die in vier jaar gehaald moeten worden. Als je geluk hebt krijg je nog een keer verlening, maar dan houdt het wel op.'

Nu grotendeels met publiek geld de genen van de tomaat in kaart zijn gebracht, mogen veredelingsbedrijven investeren om die kennis om te zetten in nieuwe rassen. Door de toegenomen kennis van het DNA van verschillende gewassen wordt dat volgens Visser steeds meer een kwestie van gestuurd ontwerpen van

rassen, en steeds minder van groene vingers. 'Plantenveredeling was een mengeling van kunst en wetenschap. Kunst, omdat veel werk op gevoel ging. De veredelaar kruiste verschillende rassen, en selecteerde uit duizenden zaailingen de geschikte exemplaren om mee verder te kweken. Nu we steeds meer weten van het genoom, wordt het veel makkelijker om te sturen. We kunnen steeds beter vooraf voorspellen welk kruisingsschema de beste resultaten oplevert, en welke genen je moet hebben in je uiteindelijke selectie om je doel te bereiken. Dat zorgt voor kleinere proeven en sneller resultaat.'

Voorwaarde daarbij is wel dat niet alleen de genetische gegevens beschikbaar zijn, maar ook de gegevens over de fenotypen; de kenmerken van de plant, het aantal tomaten aan een tros, de vorm van de vruchten en hun smaak. Om die gegevens bij elkaar te krijgen, hebben vijf Nederlandse veredelingsbedrijven de krachten gebundeld met Naturalis en de universiteiten van Amsterdam en Wageningen in het Virtual Laboratory for Plant Breeding. Visser: 'Het is ondoenlijk om in je eentje de gegevens van al die rassen van verschillende gewassen bij elkaar te brengen. Het gaat heel



Onderzoekers bepaalden de DNA-volgorde van 150 tomatenrassen.



*'Het fundamentele
veredelingsonderzoek
dreigt in het nauw te
komen'*

goed met de Nederlandse veredelingsbedrijven. Als we die positie willen behouden, moeten we samen, liefst ook met de overheid, investeren in dit soort databanken.'

Nu van verschillende gewassen DNA-sequenties van hun modelplanten zijn gepubliceerd, richten veel onderzoekers zich op de genetische diversiteit binnen gewassen. Zo is er een project om 150 tarwerassen te sequencen, het 450 komkommers-project en een programma om de DNA-volgorde te bepalen van 100 koolsoorten. In Wageningen was Richard Finkers verantwoordelijk voor het programma dat 150 DNA-volgordes opleverde van tomaten en verwanten. Dat het de allerbeste universiteiten samen tien jaar kostte om het eerste genoom van tomaat te publiceren, en Finkers met een groep collega's na anderhalf jaar onderzoek zo'n 150 genomen afleverde, heeft te maken met de manier waarop tegenwoordig DNA-volgordes bepaald worden.

Stukjes

Het sterke punt van moderne sequencing-apparaten is hun enorme snelheid. Ze kunnen in hoog tempo de volgorde bepalen van grote hoeveelheden DNA. Het zwakke punt is dat ze dat doen door het DNA eerst in miljoenen stukjes te knippen. Van die korte stukjes bepalen ze de DNA-volgorde. Voor onderzoekers is het vervolgens de kunst om de stukken weer op volgorde te leggen. Die laatste stap kost verreweg de meeste tijd, en is veel makkelijker geworden nu de sequentie van modeltomaat Heinz 1706 beschikbaar is. De stukken van verwante rassen zijn snel op volgorde te leggen door voor elk stukje te zoeken naar vergelijkbare stukken op het modelgenoom. Een paar maanden werk levert al een heel aardige sequentie op. Resequencen heet het maken van een kaart van een ras waarvoor al een sequentie van een nauw verwant ras bestaat.

Finkers van Wageningen UR Plant Breeding resequencete met collega's 150 planten uit een genenbank, waaronder tomaten van 50 rassen en 34 exemplaren van 11 verwante soorten – planten die soms nauwelijks op een tomaat lijken, maar waarvan veredelaars wel weten dat ze met de tomaat kruisen. Genen uit die planten kunnen daarom zonder genetische manipulatie in een tomaat worden gebracht. Dit jaar leverde Finkers de DNA-data van de 150 planten aan de plantenveredelingsbedrijven die het onderzoek mede financierden. 'Het zijn kale gegevens, zonder veel kennis over de

verbanden tussen de rassen. Nu hebben bedrijven een infrastructuur in handen waar ze meer verder kunnen.'

Finkers vond in zijn 150 sequenties een voorbeeld dat laat zien waarom betere kennis van de genen in de toekomst ook betere tomatenrassen oplevert. In de jaren vijftig ontwikkelde de Nederlandse veredelaar De Ruiter een tomatenras dat resistent was tegen het tabaksmozaïekvirus, een ziekte die ook tomaten aantast. Uit zijn analyses blijkt dat veel moderne rassen nog steeds een groot stuk DNA meedragen waarop het gen ligt dat de tomaat weerbaar maakt tegen het virus. Maar dat stuk is veel groter dan nodig. Het bevat waarschijnlijk veel meer genen. 'Dat wil je eigenlijk niet. Je neemt nu genen mee die je niet nodig hebt, en die mogelijk schadelijk zijn. Nu we meer weten kunnen we een gerichte strategie toepassen om ervoor te zorgen dat je in korte tijd zo weinig mogelijk DNA inkruist.'

Dat is mooi, maar het liefst zou Finkers de infrastructuur voor de verdelers nog verder verbeteren, want er zitten her en der nog gaten in de snelweg. De genenpakketten van de tomatenrassen zijn wel onderzocht, maar helemaal klaar zijn de sequenties nog niet. Zeker met de verwante soorten kunnen de verschillen met het genoom van Heinz 1706 vrij groot zijn. Sommige stukken van het genoom zitten op een heel andere plek. En, belangrijker nog, veel soorten hebben extra DNA; sommige soorten hebben dertig procent meer DNA dan de modeltomaat. Die extra stukken erfelijk materiaal zijn wel gesequencet, maar de deelnemende bedrijven hebben ze in een soort vuilniszak meegekregen. Het zijn de stukken DNA die niet thuis te brengen zijn met behulp van de bestaande standaard DNA-volgorde. Onderzoek naar de witte vlekken die zo achterblijven op de genetische kaarten vergt te veel tijd en geld.

Finkers: 'Volgens mij zou het goed zijn om juist daar extra in te investeren. Juist in die verwante soorten zitten de genen die we kunnen gebruiken tegen plantenziektes, of wanneer je zoekt naar rassen die beter bestand zijn tegen droogte of andere vormen van stress. Eigenlijk gooi je nu het goud, de genen die een grote sprong mogelijk maken, bij de rommel die je niet thuis kunt brengen.'

Het liefst zou Finkers een kaart maken van het pangenoom van de tomaat. Voor maïs wordt gewerkt aan zo'n pangenoom. Een kaart van een groot aantal gecultiveerde en wilde maïs-

rassen samen met andere plantensoorten die met maïs kunnen kruisen. 'Als je zoiets voor de tomaat zou hebben, kun je bijvoorbeeld zoeken naar genen die zorgen dat verwante soorten goed bestand zijn tegen droogte, of hitte. Nu liggen juist de genen die die soorten niet gemeen hebben met de tomaat in de vuilniszak.'

In het nauw

Hoogleraar Richard Visser weet niet of hij zijn geld in onderzoek naar een pangenoom zou stoppen: 'Ik moet nog zien of dat net zo goed mogelijk is als bij maïs.' Hij is wel bezorgd over de mogelijkheden om fundamenteel veredelingsonderzoek te doen. Er zijn volgens hem haast geen onderzoeksprojecten meer waarbij de deelname van een bedrijf niet is vereist. Bedrijven die zelf een flink deel van het onderzoek willen betalen, willen ook op korte termijn resultaten. 'Ze zullen niet snel investeren in riskant onderzoek dat pas over een jaar of tien misschien wat oplevert. Ik ben helemaal niet tegen samenwerken met bedrijven, integendeel, juist daarom ben ik naar Wageningen gekomen. Maar nu je zelfs bij projecten die gefinancierd worden door NWO bedrijven betrokken moeten worden, dreigt het fundamenteel onderzoek in het nauw te komen.'

De grote rol van bedrijven bij onderzoeksfinanciering zorgt er volgens Visser ook voor dat mensen op R&D-afdelingen van veredelingsbedrijven worden overspoeld met verzoeken om samen met onderzoeksinstellingen projecten in te dienen bij financiers. 'Vroeger was het zo dat een bedrijf best een rol aan de zijlijn wilde vervullen door bijvoorbeeld in een begeleidingscommissie van fundamenteel onderzoek te gaan zitten, maar daar hebben ze nu geen tijd meer voor. Bedrijven zijn nu veel kritischer over waar ze aan meedoen.'

Dat klinkt mooi, bedrijven die kritisch meekijken waar publiek geld wel of niet aan besteed wordt, maar volgens Visser is het geen zegen. 'Het versterkt het effect dat er weinig geld is voor onderzoek voor de lange termijn. En als we over tien, twintig jaar nog steeds mee willen doen in de wereld, moet je het fundamentele onderzoek niet laten opdrogen.'

Contact: richard.visser@wur.nl
0317 - 48 28 57
richard.finkers@wur.nl
0317 - 48 41 65