

Animal Sciences Group

Kennispartner voor de toekomst



process for progress

Rapport 126

Perspectief voor genomica in de melkveehouderij

Mei 2008



ANIMAL SCIENCES GROUP
WAGENINGEN UR

Colofon

Uitgever

Animal Sciences Group van Wageningen UR
Postbus 65, 8200 AB Lelystad
Telefoon 0320 - 238238
Fax 0320 - 238050
E-mail Info.veehouderij.ASG@wur.nl
Internet <http://www.asg.wur.nl>

Redactie

Communication Services

Aansprakelijkheid

Animal Sciences Group aanvaardt geen aansprakelijkheid voor eventuele schade voortvloeiend uit het gebruik van de resultaten van dit onderzoek of de toepassing van de adviezen.

Liability

Animal Sciences Group does not accept any liability for damages, if any, arising from the use of the results of this study or the application of the recommendations.

Losse nummers zijn te verkrijgen via de website.



De certificering volgens ISO 9001 door DNV onderstreept ons kwaliteitsniveau. Op al onze onderzoeksopdrachten zijn de Algemene Voorwaarden van de Animal Sciences Group van toepassing. Deze zijn gedeponeerd bij de Arrondissementsrechtbank Zwolle.

Abstract

How can genomics add value in dairy cattle farming? Areas where innovative genomics solutions are welcomed, will be used to focus genomics research.

Keywords

functional genomics, genomics, dairy cattle farming

Referaat

ISSN 1570 - 8616

Auteur(s) Michel de Haan, Debbie Wilhelmus, Ingrid van Dixhoorn, Roel Veerkamp, Rita Hoving en Mari Smits.

Titel: Perspectief voor genomica in de melkveehouderij (2008)
Rapport 126

Samenvatting

Dit rapport is bedoeld om een visie te ontwikkelen op toegevoegde waarde voor functionele genomica in de melkveehouderij. Wat is genomica, welke technieken zijn er, wat gebeurt elders in de wereld en wat zijn onderwerpen die gebaat zijn bij een innovatieve genomica oplossing.

Trefwoorden:

functionele genomica, genomica, melkveehouderij.



Rapport 126

Perspectief voor genomica in de melkveehouderij

Applied genomics in dairy cattle farming

Michel de Haan, Debbie Wilhelmus, Ingrid van Dixhoorn, Roel Veerkamp, Rita Hoving en Mari Smits.

Mei 2008

Voorwoord

Dit rapport is een document dat het traject van afgelopen jaar beschrijft, waarin in nauwe samenwerking met de primaire sector en de zuivel actief verkend is 1) wat het begrip genomica inhoudt binnen de veehouderij, 2) wat de te verwachte ontwikkelingen in genomica in de komende 5 tot 10 jaar zijn en 3) hoe deze ontwikkelingen raken aan belangrijke ontwikkelingen in de zuivelindustrie en de primaire melkveehouderij (nieuwe kansen, mogelijke dilemma's, onderzoeksvragen en innovaties). Om in de veehouderij mee te kunnen profiteren van de innovaties, is het belangrijk dat er een visie ontwikkeld wordt op waar toegepaste genomica (de meeste) toegevoegde waarde heeft voor de melkveehouderij. Dit traject is vormgegeven door met sectorvertegenwoordigers richting te geven voor mogelijke onderzoeken. De thema's rondom "probleemloze koe" (vruchtbaarheid, gezondheid) zijn het meest "boerenbelang". Dit is een randvoorwaarde voor productie, want zonder goede vruchtbaarheid en gezondheid gaat het niet lukken. De broeikasgasthema's zijn meer een sectoraal belang en duidelijk gekoppeld aan het boerenbelang om voerkosten in de gaten te houden met de stijgende energiekosten. Samen zullen we hier moeten zoeken naar nieuwe innovaties die het bedrijfseconomische perspectief versterken.

Het is van meerwaarde geweest om bij de oriëntatie op de vraag waar genomica onderzoek zich op zou kunnen richten, verschillende partijen uit het bedrijfsleven er bij te betrekken, om samen met onderzoekers te komen tot het benoemen van relevante onderzoeksvelden. Van meet af aan hebben wij in een open sfeer verkenningen gedaan en zaken geconcretiseerd. In de stuurgroep waren zuivel, fokkerijdeskundigen, landbouworganisatie en het primaire bedrijfsleven vertegenwoordigd die naar elkaar hebben geluisterd en met elkaar hebben gediscussieerd over onderwerpen als: hoe ziet de toekomst van de melkveehouderij eruit, wat zijn kansen en bedreigingen, wat voor rol speelt fokkerij hierin, wat is het verschil tussen structurele en functionele genomica, is genexpressie meetbaar, wat gebeurt er elders in de wereld t.a.v. dit onderwerp enz. Een nuttige verkenning die een vervolg heeft gehad in een klein symposium waar een bredere vertegenwoordiging van het bedrijfsleven werd uitgenodigd. Conclusie van die dag was ondersteunend voor de ingeslagen weg van de stuurgroep en er is ook een attentieveld, i.c. het aandachtsveld milieu, toegevoegd. Eigenlijk is al het werk tot dusver alleen voorbereidend. De rapportage daarvan is op zich al een nuttige informatiebron. Onzes inziens verdient deze aanzet een vervolg met daadwerkelijk onderzoek op de door de stuurgroep aangewezen thema's, omdat daar de tijd rijp voor is. Nieuwe kennis en instrumentaria komen dan beschikbaar om processen in de veehouderij een kwaliteitsimpuls te geven, nodig voor de continuïteit van de melkveehouderij in het kader van duurzaamheid.

Met dank aan een ieder voor de plezierige en constructieve samenwerking.

Namens de stuurgroep,

Jan van Weperen

Samenvatting

Genomica heeft te maken met genen. Genen bevatten belangrijke erfelijk informatie, maar de omgeving zorgt ervoor of genen tot expressie komen. Genomica en genomicaonderzoek worden steeds belangrijker. Bijvoorbeeld bij borstkanker. Daar helpt kennis van genexpressie om de juiste behandeling te kiezen. Bij planten helpt genomica bij het inschatten van oogsttijdstippen. En bij melkvee heeft productie van onverzadigde vetzuren (CLA) in melk te maken met genomica. In de veehouderij is het terrein van genomica nog niet zo ver ontwikkeld als in een aantal andere vakgebieden, maar ook voor de melkveehouderij zijn er mogelijkheden.

Structurele genomica

Genomica wordt ook wel omschreven als het ingewikkelde samenspel van duizenden verschillende genen, eiwitten, voeding- en afvalstoffen. Waarschijnlijk is daarmee het beeld nog niet compleet duidelijk. Het heeft in ieder geval iets te maken met genen, de dragers van erfelijk materiaal. Genen maken onderdeel uit van het DNA. De laatste jaren is bekend geworden dat in het DNA van de koe zo'n 22 duizend genen zitten. Kleine verschillen in deze genen tussen dieren zorgen voor de erfelijke verschillen tussen en binnen rassen. Dit gebied van ontdekken dat genvarianten wel of niet aanwezig zijn, noemen we ook wel structurele genomica. Via structurele genomica (SNP en sequentieanalyse) is betrouwbaar en snel te ontdekken of op het DNA bepaalde eigenschappen aanwezig zijn. Zo zijn recent genvarianten ontdekt bij melkvee die ervoor kunnen zorgen dat melk meer onverzadigde vetzuren (CLA) bevatten.

Functionele genomica

Maar een koe kan wel de erfelijke eigenschap bezitten om CLA-melk te maken. Dit betekent nog niet dat zij die daadwerkelijk in grote hoeveelheden produceert. Het gen moet ook nog actief zijn. De kennis over activiteit van genen noemen we ook wel functionele genomica. Met functionele genomica is te achterhalen welke genen actief zijn en is de activiteit van genen te beïnvloeden.

Technieken

Bij functionele genomica onderscheiden we een aantal technieken. In de reeks van transcriptomics, via proteomics naar metabolomics tot glycomics is de techniek steeds moeilijker. De laatstgenoemde technieken leveren meer informatie dan de eerstgenoemde, maar zij zijn wel het minst ver ontwikkeld. De komende jaren zullen de technieken verder ontwikkeld worden. Sneller resultaat, meer mogelijkheden en minder kosten. Met deze technieken kan de wetenschap steeds nauwkeuriger een beeld krijgen van de activiteiten van genen en andere bouwstenen waarvoor het erfelijk materiaal codeert. Bijvoorbeeld welke genen "schakelen uit" (of: zijn niet meer actief) wanneer een koe droog gezet wordt, of welke genen "harder gaan werken" wanneer een koe tochtig is.

Genomica in andere sectoren verder ontwikkeld

Genomicatoepassingen zijn ver ontwikkeld in de humane gezondheidszorg en in de plantensector. Meer dan in de dierlijke sectoren. Redenen hiervoor zijn het grote belang van de humane gezondheidszorg, de grote concurrentie in de plantensector en de complexiteit van het onderzoek bij dieren. Maar ook de grote hoeveelheid geld die wordt besteed in die vakgebieden.

Genomica bij melkvee

Toonaangevende melkveelanden doen vooral genomicaonderzoek bij melkvee op het gebied van vruchtbaarheid en ziekten zoals mastitis en spijsverteringsstoornissen. Daarnaast gebeurt er veel op het gebied van identificeren van genen en genvarianten en het ontwikkelen van allerlei genomica gereedschap voor runderen. Het is belangrijk om betrokken te zijn bij het onderzoek, om te kunnen profiteren van de (gezamenlijke) resultaten. Het meeste onderzoek is fundamenteel van aard. Om echt te werken naar een toepassing is een gerichte samenwerking tussen onderzoek en bedrijfsleven nodig.

Behoeft van de sector

De melkveehouderijsector ontwikkelt door. Dit gaat vooral richting schaalvergroting, waarbij het aantal bedrijven daalt. Recent onderzoek en workshops met sectorvertegenwoordigers geven aan dat in de nabije toekomst meer aandacht nodig is voor arbeidsbesparing bij veemanagement en sectorale thema's als milieu en dierwelzijn.

Sectorvertegenwoordigers geven aan dat dit de belangrijkste uitdagingen voor de nabije toekomst zijn:

- Probleemloze koe
- Verminder milieubelasting (mest, mineralen, methaan, voerefficiëntie) Differentiatie van melk (productdifferentiatie)
- Maatschappelijke acceptatie van de melkveehouderij (betere communicatie, zorg voor dierenwelzijn)
- Management grote koppels

Kansrijke genomica-onderzoeken voor praktijktoepassing op relatief korte termijn in de melkveehouderij lijken:

- verbeteren van de vruchtbaarheid
- verlagen van de methaanemissie
- onderscheiden en sturen van specifieke melk
- verbeteren algemene gezondheid (of natuurlijke weerstand) en welzijn

Redenen voor keuze van deze concrete thema's hebben te maken met het belang voor de melkveesector, zicht op wetenschappelijke aanknopingspunten, aanwezigheid van een internationaal netwerk met toegang tot kennis en de kans dat op relatief korte termijn vooruitgang te boeken is.

Rol van genomica voor de melkveehouderij

- Genomica is de studie van het genoom van een organisme. Genomica kent een breed scala aan toepassingen waarbij het niet alleen gaat om het bereiken van fokkerijdoelen, maar ook om het beter monitoren en sturen van eigenschappen. Genomica kan bijdragen aan verbetering van de vruchtbaarheid, borging van het dierenwelzijn, verbeteren van dierengezondheid, verhogen van de (voer)efficiëntie, helpen bij productdifferentiatie en verminderen van emissie vanuit het dier.

Summary

Perspective Genomics in dairy cattle farming

Genomics deals with genes. These genes contain the genotypic material, but the environment causes whether these genes are expressed. Genomics and genomics research are becoming more and more important. Take breast cancer as an example: here knowledge of gene expression helps to select the right treatment. In plants genomics helps to find the most appropriate time for harvesting. And in dairy cattle the production of unsaturated fatty acids (CLA) in milk has to do with genomics. In the livestock industry, the area of genomics is not as developed as in some other disciplines yet, but also for dairy cattle farming there are possibilities.

Structural genomics

Genomics is also described as the complex combination of thousands of different genes, proteins, food products and waste products. The picture is not likely to be completely clear yet. It is obvious that genes are involved, the carriers of genotypic material. Genes are part of the DNA. The past years it has become clear that a cow's DNA includes some 22,000 genes. Small differences in these genes among animals cause the genotypic differences among and within breeds. This area of discovering that gene variants are either present or not is called structural genomics. Via structural genomics (SNP and sequence analysis) it can reliably and quickly be discovered whether particular characteristics are present on the DNA. Gene variants have recently been discovered in dairy cattle, for example, which can realise milk with more unsaturated fatty acids (CLA).

Functional genomics

Although a cow may have the genotypic characteristic to produce CLA-milk, this does not necessarily mean that she produces this in large amounts. The gene has to be active. The knowledge about the activity of genes is also called functional genomics. With functional genomics it can be found out which genes are active and whether this activity can be influenced.

Techniques

In functional genomics, a number of techniques can be distinguished. In the series of transcriptomics, via proteomics to metabolomics to glycomics, the technique is getting more and more complex. The latter techniques offer more information than the former, but they are the least developed ones and are still in their infancy. The coming years the techniques will be developed further, so as to get a quicker result and more possibilities.

With these techniques science can get a more precise picture of the genes' activities and other building blocks for which the genotypic material encodes. For example, which genes "turn off" (or: are not active any longer) when the cow is in the dry period, or which genes "work harder" when the cow is in heat.

Genomics in other sectors further developed

Genomics applications are further developed in the human health and plant sectors. More than in the animal sectors. Reasons for this are the great interest of the human health sector, the relative simplicity in plants and the complexity of research in animals. But also the large amount of money that is spent in those disciplines.

Genomics in dairy cattle

Leading dairy cattle countries conduct genomics research in dairy cattle mainly on fertility and diseases such as mastitis and digestive disorders. Also much is done in the area of identification of genes and developing new techniques. It is important to be involved in the research so as to profit from the (common) results.

Most research is fundamental research. To apply this research to practice, a directed cooperation is necessary between science and the private industry.

Needs from the sector

The dairy cattle sector is developing further. Scales are increased, while the number of farms decreases. Recent research and workshops for stakeholders indicate that in the near future more attention should be paid to labour-saving activities in cattle management and to sector themes such as environment and animal welfare.

Stakeholders indicate that the following points are the most challenging ones for the near future:

- 'Problemless' cow
- Reduced environmental impact (manure, minerals, methane, feed efficiency)
- Differentiation of milk (product differentiation)
- Social acceptance of the dairy industry (better communication, taking animal welfare into account)
- Management of large herds

Promising genomics research for practical application in a relatively short term in the dairy sector may include the following:

- Improving fertility
- Reducing methane emission
- Distinguishing and directing specific milk
- Improving general health (or natural resistance) and welfare

Reasons for selecting these concrete themes have to do with 1) the importance for the dairy sector, 2) insight into scientific leads, 3) presence of an international network with access to knowledge and 4) the chance that progress can be made within a relatively short term.

Role of genomics in dairy cattle farming

Genomics is the study of an organism's genome. Genomics has a wide range of applications where not only attaining breeding objectives is important, but also being able to monitor better and to direct characteristics. Genomics can contribute to improving fertility, guaranteeing animal welfare, improving animal health, increasing (feed) efficiency, helping in product differentiation and reducing emission from the animal.

Inhoudsopgave

Voorwoord

Samenvatting

Summary

1	Inleiding	1
2	Genomica-ontwikkelingen	3
2.1	Genen: dragers van erfelijk materiaal	3
2.2	Structurele genomica	4
2.2.1	DNA sequentie analyse	4
2.2.2	Genetische variatie (SNP's)	5
2.3	Functionele genomica.....	5
2.3.1	Transcriptomics.....	5
2.3.2	Proteomics	5
2.3.3	Metabolomics.....	5
2.3.4	Glycomics	6
2.4	Bio-informatica.....	6
2.5	Trends.....	7
3	Mogelijkheden en toepassingen van genomica	8
3.1	Structureel of functioneel.....	8
3.2	Voorbeelden van genomicatoepassingen in de humane sector	8
3.3	Voorbeelden van genomica toepassingen in de plantaardige en food sector	10
3.4	Voorbeelden van genomica toepassingen bij dieren.....	11
4	Genomica-onderzoek mondiaal bekeken	14
5	Mogelijkheden voor genomica in de melkveehouderij	17
5.1	Trends in de melkveehouderij.....	17
5.2	Toekomstige uitdagingen voor de melkveesector.....	18
5.3	Verbeteren van de vruchtbaarheid via genomica	18
5.4	Melk met specifieke eigenschappen.....	19
5.5	Verlagen methaanemissie met genomica.....	19
5.6	Verbeteren diergezondheid en dierwelzijn via genomica.....	21
6	Conclusies.....	22
	Dankwoord.....	23

Bijlage 1 Toelichting op genomica technieken

Bijlage 2 Symposium: Genomics for Robust Cows: 8th June, 2007; Lelystad the Netherlands

Bijlage 3 Verslag workshop "Genomica in de melkveehouderij" 24-10-2007

Literatuur

1 Inleiding

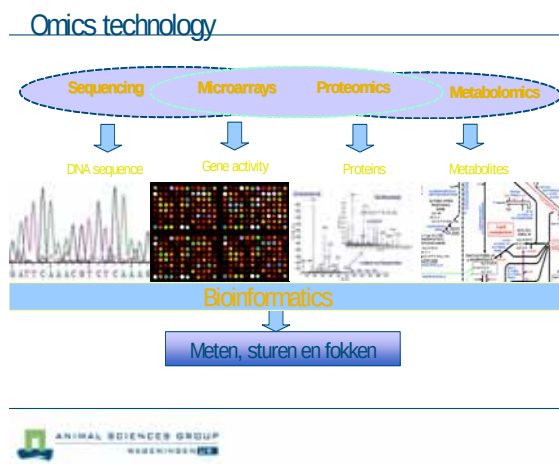
Aanleiding / Probleemstelling

Voor de Nederlandse melkveehouderij is economische oriëntatie en technisch-landbouwkundige efficiëntie belangrijk. Via innovaties op gebieden als voeding, fokkerij, huisvesting en management heeft Nederland een hoog niveau behaald. Voor de toekomst is het belangrijk dat de Nederlandse veehouderij blijft innoveren om o.a. de arbeidsdruk te verminderen, de kostprijs te reduceren, productkwaliteit positief te beïnvloeden, productdifferentiatie te bewerkstelligen (zuivel op maat), schaalvergroting te ondersteunen en imago te verbeteren.

In 2006 is door een internationaal consortium een belangrijke stap gezet in het decoderen van het volledige rundergеноом. Deze genomicskennis kan binnen de veehouderij een verscheidenheid aan praktische toepassingen krijgen. Momenteel wordt er in de EU zwaar geïnvesteerd in de toepassing van genomicskennis. In Nederland wordt voornamelijk geïnvesteerd in toepassingen voor de humane en plantaardige sector en voor toepassing in de fokkerij. Dit terwijl de genomics een breed scala aan toepassingen kent, waarbij het *NIET* gaat om het selecteren en aanpassen van dieren (via fokkerij of genmodificatie), maar om het beter monitoren, beter sturen en gericht moduleren van eigenschappen van dieren. De Nederlandse veehouderij heeft op deze gebieden (toegepaste genomics) een inhaalslag te maken.

Genomics gaat dus niet alleen maar over het erfelijke materiaal en fokkerij, maar waar gaat het dan nog meer over? Genomics gaat over al die verschillende stappen die nodig zijn om te komen van genen tot het functioneren van het organisme. Dit betekent dat meten van de genactiviteit (expressie) zeker zo interessant is als het ontdekken van genen. Wanneer worden genen actief en hoe is dat te sturen?

Figuur 1 De “*omics” technologie



Globaal werkt de genexpressie als volgt. *Genen* (stukken van het DNA) worden uitgelezen en er wordt een stuk RNA gemaakt (transcriptomics). De erfelijke code in het RNA wordt vervolgens gebruikt om eiwit (proteïne) te maken (proteomics). Dit eiwit wordt vervolgens heel precies opgevouwen, zodat het een bouwsteen van het lichaam wordt, voedsel voor het nageslacht (melk), of een gereedschap (enzym) om andere stoffen (zoals vet en suiker - metabolomics) te maken of af te breken, of om “lichaamsvreemde” structuren (ziekteverwekkers) te herkennen en te verwijderen (weerstand). Sommige experts spreken dan ook niet van *genomics*, maar van **omics*. Dit staat schematisch in **figuur 1**. De * staat dan voor alle genexpressiestappen die we kunnen meten, om er vervolgens op te kunnen sturen.

Het humaan biomedisch veld ontwikkelt de nodige genomics-toepassingen. Met name op het gebied van diagnostiek, preventie en behandeling van ziektes. Ook in de plantensector wordt genomicskennis al in de praktijk toegepast.

Wat is de probleemstelling? De ontwikkelingen in de genomics gaan heel snel, ze zijn technisch ingewikkeld en op zeer uiteenlopende onderwerpen. Om in de veehouderij mee te kunnen profiteren van deze wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen én om in te kunnen spelen op huidige subsidiestromen (EU, SENTER, FES), is het belangrijk dat er een visie ontwikkeld wordt waar toegepaste genomics (de meeste) toegevoegde waarde heeft voor de melkveehouderij.

Voordat er een slag gemaakt kan worden naar innovatie is het belangrijk dat:

- 1) het duidelijk wordt wat het begrip genomics inhoudt binnen de veehouderij;
- 2) er een visie komt over de te verwachte ontwikkelingen in genomics in de komende 5 tot 10 jaar en
- 3) ontdekt wordt hoe deze ontwikkelingen raken aan belangrijke ontwikkelingen en thema's in de zuivelindustrie en de primaire melkveehouderij (nieuwe kansen, mogelijke dilemma's, onderzoeksvragen en innovaties).

Doel

In dit project zal de betekenis van toegepaste genomica onderzocht worden met een brede doelgroep binnen de melkveehouderij. Daarop aansluitend zal een visie opgesteld worden met de stakeholders over de te verwachten ontwikkelingen in genomica onderzoek in de komende 5 tot 10 jaar. Het resultaat van beide is dat de meest kansrijke aandachtsgebieden van toegepaste genomica binnen de melkveehouderij gedefinieerd kunnen worden. Het uiteindelijke doel van deze studie is dat de meest kansrijke aandachtsgebieden van toegepaste genomica binnen de melkveehouderij gedefinieerd en geprioriteerd zijn.

Belang voor de melkveehouderij

Momenteel wordt veel geld gestoken in de ontwikkeling van *omics technologie. Deze investeringen zijn vaak fundamenteel en/of technologisch gericht. Dit vormt een solide basis voor meer probleem- en oplossingsgerichte onderzoeksprojecten. Het belang van de toegepaste genomica voor de melkveehouderij en de zuivelsector zal afhangen van het aantal concrete en kansrijke toepassingen die gebaat zijn bij een genomica-aanpak.

Afbakening

In deze studie beperken we ons vooral tot het onderzoeksgebied waar expressie van genen een rol speelt. Hierbij gaat het om het identificeren van actieve genen en mogelijkheden tot sturing in activiteit van genen. Het ontdekken van genvarianten, met kansen voor fokkerij, hoort niet tot dit project.

Als we een vergelijking maken met het 'milkgenomics' project (departement dierwetenschappen, Van Arendonk) dan probeert 'milkgenomics' genvarianten te ontdekken die tot productverbetering van melk kunnen leiden, terwijl voorliggende studie aandacht besteedt aan de activiteit van genen. Bijvoorbeeld om de samenstelling van melk te beïnvloeden door diervoeding.

Opbouw rapport

In hoofdstuk 2 staan de trends en de uitdagingen voor de melkveehouderij beschreven. Hoofdstuk 3 beschrijft de ontwikkelingen in de genomica. Gangbare genomica technieken komen hierbij aan bod, samen met een visie over de ontwikkelingen in de komende jaren. Een toelichting op de genomics technieken staat in bijlage I. In hoofdstuk 4 behandelen we een aantal genomics toepassingen. Hoofdstuk 5 geeft een globaal overzicht van het mondiale genomica-onderzoek. In hoofdstuk 6 beschrijven we mogelijkheden voor genomics toepassingen in de melkveehouderij. De conclusies staan in hoofdstuk 7.

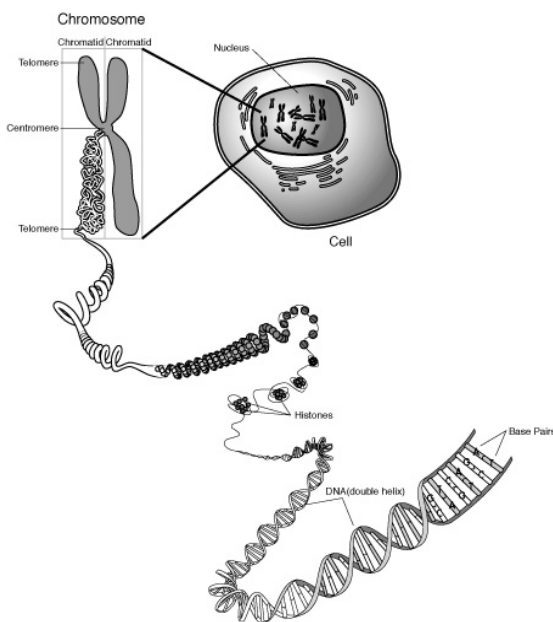
2 Genomica-ontwikkelingen

In dit hoofdstuk en bijlage I geven we een toelichting op een aantal technieken, die gebruikt worden voor de verschillende onderzoeksgebieden binnen de genomica. De ene techniek is goed ontwikkeld en makkelijk toepasbaar, terwijl andere technieken nog in de kinderschoenen staan, verder ontwikkeld moeten worden en in de (nabije) toekomst toepasbaar zijn. Genomica gaat over al die verschillende stappen die nodig zijn om te komen van genen tot het functioneren van het organisme. Maar daarvoor staan we eerst stil bij enkele basisprincipes uit de moleculaire biologie.

2.1 Genen: dragers van erfelijk materiaal

Ieder organisme is uit een of meerdere cellen opgebouwd. In elke cel zit DNA (deoxyribonucleïnezuur). Het DNA is “verpakt” in zogenaamde chromosoomstructuren (figuur 2). Het DNA bevat alle erfelijke informatie van een organisme en is voor elk organisme uniek. Het grootste gedeelte van het totale DNA (>95%) van eukaryoten (dit zijn organismen waarvan de cellen een celkern bevatten waar het DNA inzit) heeft een onbekende functie en wordt wel eens aangeduid met “junk DNA”. De rest van het DNA bevat de genetische informatie voor eiwitten. Eiwitten voeren allerlei functies uit in cellen, weefsels en organen. Deze informatieve stukken DNA worden genen genoemd. Het totale DNA, inclusief de genen, wordt “genoom” genoemd. Het aantal genen kan per organisme verschillen. Zo bestaat het genoom van de mens uit ongeveer 22.000 genen terwijl sommige planten wel 50.000 genen kunnen hebben. Een DNA-molecuul bestaat uit twee lange ketens of strengen die precies als een ritssluiting in elkaar passen. De verbindingen tussen de ketens worden gevormd door vier basen: adenine (A), thymine (T), cytosine (C) of guanine (G). De A in een streng past tegenover de T in de tegenoverliggende streng en de G past tegenover de C.

Figuur 2 In de kern van een cel zitten chromosomen waarin het DNA is verpakt



<http://www.accessexcellence.org/AB/GG/chromosome.html>

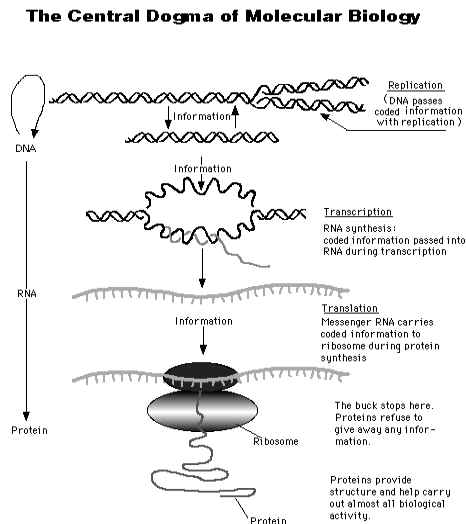
De eiwitten waarvoor het DNA codeert hebben uiteenlopende functies. Sommige eiwitten zijn bijvoorbeeld betrokken bij de energievoorziening. Omdat zulke eiwitten in vrijwel elke cel nodig zijn, komen de genen voor deze “energie eiwitten” in bijna alle cellen en in alle ontwikkelingsstadia tot expressie. Andere genen coderen voor eiwitten die alleen door bepaalde cellen aangemaakt worden, bv. hemoglobine door bloedcellen of antilichamen door immuun cellen. De genen voor dergelijke eiwitten komen dus alleen tot expressie in specifieke cellen en gedurende specifieke (ontwikkeling)stadia. Bepaalde expressiepatronen van een genenset zijn uiteindelijk verantwoordelijk voor het tot stand komen van een uiterlijk kenmerk (fenotype) zoals haarkleur, groei, productiekenmerk, gezondheid, enz. Het fenotype wordt dus niet bepaald door de genen zelf maar door expressie van de relevante genenset. Deze expressie is uiteraard afhankelijk van de aanwezigheid van de gewenste genvarianten maar wordt sterk beïnvloed door externe factoren zoals stress, temperatuur, voeding en aanwezigheid van ziekteverwekkers. Hoewel het DNA in alle cellen gelijk is, komt het niet in alle cellen op dezelfde manier tot uiting.

Genexpressie begint met het kopiëren van DNA in boodschapper of messenger RNA (mRNA). Dit mRNA verlaat de celkern en de code in het mRNA wordt in het cytoplasma van de cel “vertaald” in eiwit met behulp van de ribosomen (eiwitsynthese fabriekjes, zie figuur 3). De volgorde van de bouwstenen in het mRNA (AGCU i.p.v. AGCT in DNA) bepaalt de volgorde van de aminozuur bouwstenen in het eiwit. Op zijn beurt bepaalt de volgorde van de aminozuren in het eiwit de structuur en functie van het eiwit. Eiwitten kunnen na synthese door de ribosomen verder “geprocessed” worden d.m.v. bv. klieving, glycosylering (aanhechten van suikermoleculen) of fosforylering. Eiwitten kunnen allerlei functies hebben zoals bv. een enzymatische functie (voor afbraak of synthese van metabolieten), een structurele functie (voor de bouw van cellen en celorganellen), een transport functie (transport van zuurstof in het bloed), een communicatiefunctie (hormonen, cytokinen), een herkenningsfunctie (antilichamen, receptoren) en een regulatiefunctie (transcriptiefactoren).

Genomica

Genomica is de studie van het complete genoom van een organisme. Hiermee wordt de complete DNA volgorde van één volledige set van chromosomen bedoeld. Zowel het structurele aspect (genoom volgorde en genoom variatie) als de functionele aspecten (gen functie, regulatie van de gen expressie) worden meegenomen. Vandaag de dag kennen we de structuur van het genoom van een groot aantal organismen. Hier hoort het menselijk genoom ook bij, maar ook dat van het rund.

Figuur 3 mRNA en eiwitsynthese



Dit, en de ontwikkeling van geavanceerde genomische technieken hebben geleid tot een nieuw tijdperk in de biologische en medische wetenschap. Dit nieuwe tijdperk wordt ook wel de – omics revolutie of “post-genomisch” tijdperk genoemd. Deze nieuwe ontwikkelingen hebben in het biologische onderzoek geleid tot een verschuiving van het onderzoek waarbij werd gekeken naar één of een beperkt aantal genen/eiwitten (hypothese gedreven onderzoek), naar onderzoek waarbij gekeken wordt naar “alle” genen/eiwitten van een organisme (ook wel “unbiased” onderzoek genoemd). Met deze benadering is het mogelijk om de onderlinge verhoudingen en interacties te bestuderen van de verschillende moleculaire componenten en de samenhang van eiwitten bij bv de biosynthese die bijdragen aan een bepaald fenotype. Ook geven ze antwoord op de vraag hoe deze interacties worden beïnvloed door variaties in het genoom (genotype) en door variaties in omgevingsfactoren.

2.2 Structurele genomica

In de volgende paragrafen leest u over genomische technieken om de structuur en variatie van DNA in kaart te brengen.

2.2.1 DNA sequentie analyse

Om gericht onderzoek te kunnen doen naar de functie van genen is het belangrijk eerst via sequenzen te weten welke genen waar op het genoom aanwezig zijn. Door de DNA-structuur van verschillende individuen met elkaar te vergelijken, kunnen we ontdekken welke genen betrokken zijn bij bv. ziekte, melkproductie of een ander kenmerk.

De structuur van het DNA (basevolgorde) wordt in kaart gebracht met een proces dat we aanduiden met “DNA sequenzen”. Bij het sequencen van DNA wordt via een biochemische methode de basevolgorde van het DNA bepaald. Doordat de genetische code evolutionair behouden is, kun je met DNA sequentie de erfelijke informatie vaststellen en daarmee de volgorde van de bouwstenen in alle eiwitten bepalen.

De techniek die gebruikt wordt bij sequentieanalyse is goed bekend en wordt breed toegepast. Deze zal in de komende jaren zeker nog doorontwikkeld worden naar snelle en goedkopere methoden.

2.2.2 Genetische variatie (SNP's)

De genetische variatie binnen een populatie of ras verwijst naar de variatie in DNA sequentie binnen zo'n populatie of ras. Met andere woorden: het genoom van twee individuen van dezelfde soort is niet precies 100% gelijk omdat de volgorde van de basen binnen het DNA niet exact hetzelfde is. Deze variatie is ontstaan door genetische mutaties. Genetische variatie is belangrijk voor genomisch onderzoek omdat genetische variatie voor een groot gedeelte verantwoordelijk is voor de verschillen in fenotypische kenmerken binnen en tussen rassen. De meest bekende vorm van DNA variatie wordt SNP (single nucleotide polymorphism) genoemd. Er is dan één enkele nucleotide (A,G,T of C) verschillend tussen twee individuen. Een voorbeeld hiervan is: AAGCCTA in het ene individu en AAGCTTA in het andere. SNP's worden ontdekt door DNA sequentie analyse en DNA sequentie vergelijking van de genomen van verschillende individuen binnen een bepaalde populatie.

2.3 Functionele genomica

Hieronder beschrijven we de genomische technieken om de genactiviteit in kaart te brengen.

2.3.1 Transcriptomics

Met transcriptomics studies kunnen we zien welke genen er actief zijn op het moment van monsternamen en welke niet. Ook is te meten in welke mate ze actief zijn en door welke omgevingsfactoren de expressie beïnvloed wordt.

In de cel kunnen individuele genen van het DNA worden afgelezen en worden omgezet in mRNA. Dit proces wordt transcriptie genoemd. Hierbij wordt een enkelstrengs kopie gemaakt van een gen (figuur 3).

Het holo-enzym RNA polymerase koppelt op een specifieke plaats aan een DNA keten en vouwt zich er omheen. Vervolgens ontwindt het DNA, dat daardoor nu in enkelstrengsvorm tijdelijk toegankelijk is voor andere actieve componenten van het enzym. De vier nucleotiden van het DNA (adenine (A); thymine (T), guanine (G) en cytosine (C)) komen hierbij bloot te liggen over een afstand van maximaal 20 basen. Dit complex beweegt zich langs de dubbele helix waarbij de informatie in het DNA wordt gekopieerd naar het mRNA. Het DNA wordt hierbij als een soort mal gebruikt.

Het transcriptoom is de complete set van mRNA producten die door het genoom gemaakt kan worden. Het transcriptoom is echter niet in alle cellen, weefsels, organen en gedurende de verschillende ontwikkelingsstadia hetzelfde. Het transcriptoom verschilt dus per celtype en wordt beïnvloed door externe factoren; dit in tegenstelling tot het DNA dat in alle cellen hetzelfde is. Vaak worden transcriptomics studies uitgevoerd met technieken die gebaseerd zijn op DNA microarray technologie.

2.3.2 Proteomics

Onderzoekers zijn zeer geïnteresseerd in proteomics omdat het eiwitprofiel een directere parameter is voor de beschrijving van de fysiologische status van een cel en de activiteit van een biologisch monster dan een mRNA patroon. Helaas is de technologie voor proteomics onderzoek nog niet ver genoeg ontwikkeld om "alle" eiwitten in beeld te kunnen brengen.

Na transcriptie wordt het mRNA vertaald in eiwitten (translatie). Deze kunnen verder worden veranderd (post-translationele modificatie), zodat uit één gen verschillende eindproducten kunnen ontstaan die veel op elkaar lijken (zie paragraaf 3.1). Daarnaast wordt in elke cel slechts een beperkt aantal genen van het DNA afgelezen en uiteindelijk in eiwitten vertaald. Zo kan het voorkomen dat verschillende typen cellen van hetzelfde organisme, die allemaal hetzelfde DNA in de celkern hebben, toch zeer uiteenlopende eiwit profielen kunnen hebben en daardoor uiteenlopende verschijningsvormen of functies hebben. De eiwitsamenstelling van een cel kan bovendien in de loop van de tijd veranderen, afhankelijk van externe factoren. Proteomics wordt gezien als een volgende stap in de bestudering van biologische systemen na "structural genomics" en "transcriptomics". Wel is het veel ingewikkelder omdat het "proteoom" complexer van samenstelling is en voortdurend aan veranderingen onderhevig is door continue interacties tussen eiwitten onderling en door invloeden van buitenaf.

2.3.3 Metabolomics

Metabolomics bestudeert het metaboloom (metabolieten) en brengt "alle" metabolieten en stofwisselingsproducten in kaart. Metabolieten zijn moleculen met een molecuulgewicht kleiner dan 1000 dalton. Bij metabolomics onderzoek wordt geprobeerd om de metabolieten in een biologisch monster te identificeren en

te kwantificeren. Dit zijn de tussen- en eindproducten van alle enzymatische reacties en biochemische processen in cellen, weefsels en organen. Metabolomics onderzoek geeft hierdoor directe informatie van het monster en levert een momentopname op van de fysiologie van het onderzochte materiaal op dat moment. Transcriptomics en proteomics geven een meer indirect beeld hiervan omdat veranderingen in metabolisme, bv. door hoger aanbod van substraat, niet altijd gepaard gaat met veranderingen in eiwit en/of mRNA expressie. Er worden veel verschillende technieken gebruikt binnen het metabolomics onderzoek. De meeste hiervan zijn gebaseerd op massa-spectrometrie.

2.3.4 Glycomics

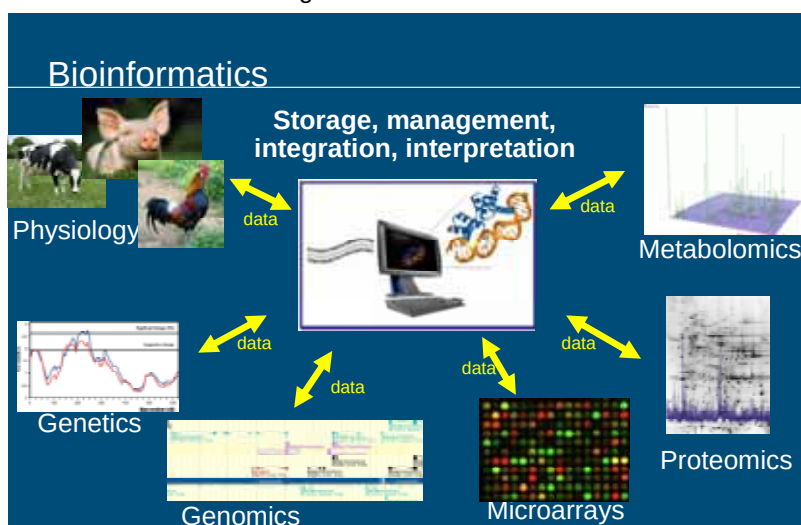
Zoals er bij proteomics eiwitten worden bestudeerd, wordt er bij glycomics gekeken naar suikers en suikerstructuren die deel uitmaken van cellen en eiwitten. Glycomics is veel complexer dan proteomics. Genen bestaan maar uit 4 bouwstenen en eiwitten uit ongeveer 20. Sacchariden (suikers) daarentegen bestaan uit nog veel meer verschillende bouwstenen. Suikers kunnen van belang zijn voor allerlei biologische processen: cellen kunnen bijvoorbeeld met elkaar communiceren via zulke suikers. Ook is gebleken dat suikers een belangrijke rol spelen in verschillende ziekteprocessen. Vele bacteriële infecties ontstaan vaak doordat een pathogene bacterie bepaalde suikers op het oppervlak van een cel herkent en daaraan hecht. Een manier om te voorkomen dat sommige pathogenen ziektes veroorzaken is voorkomen dat deze pathogenen aan de suikers van epitheliale cellen in de darm kunnen binden. Bij studies waarbij mannose aan het drinkwater van slachtkippen was toegevoegd zagen de onderzoekers een afname van *Salmonella typhimurium*.

2.4 Bio-informatica

Twintig jaar geleden was het onderzoek aan een enkel gen, met z'n bijbehorende DNA-code van een paar duizend basen een prestatie van formaat. Maanden, soms zelfs jaren, duurde het om dat DNA te ontcijferen. De nieuwe onderzoekstechnieken binnen de genomica hebben dit soort onderzoek in een enorme stroomversnelling gebracht. Kijk maar naar het in kaart brengen van het menselijk genoom dat bestaat uit bijna drie miljard basen. Het ontcijferen van het eerste humane genoom duurde dertien jaar. In 2007 werden de genomen van twee wetenschappers in kaart gebracht binnen een periode van 3 maanden. Over 3-5 jaar zal dat niet meer dan een dag duren.

Van steeds meer organismen wordt het DNA in kaart gebracht. Naast de miljarden basen van de mens, komen daar ook de codes van de rat, de muis, de hond, de kat, de aardappel, de tomaat, de maïsplant, talloze virussen en bacteriën bij. Al deze moleculair biologische (genomische) data worden opgeslagen in grote databanken. Daarnaast levert het transcriptomics, proteomics en metabolomics onderzoek zeer grote hoeveelheden genomica data op. Eén transcriptomics experiment levert al snel 100.000 datapunten op. Omdat er zoveel informatie beschikbaar is en komt, zijn goede computerprogramma's van levensbelang. Zowel voor data opslag, data management, data integratie en interpretatie (zie figuur 4).

Figuur 4 Bio-informatica zorgt ervoor dat alle informatie van de verschillende genomicatechnieken voor onderzoekers goed bereikbaar en bruikbaar is



De enorme berg genomica-informatie bij verschillende organismen en diersoorten maakt een totaal nieuwe manier van onderzoek mogelijk. Genomica onderzoek is in veel opzichten een vergelijkend warenonderzoek. Genen die verantwoordelijk zijn voor een functie in een muis, hebben vaak een verwante tegenhanger in andere organismen, waaronder de mens of het rund. Computerprogramma's spitten daarom door al die databanken met genetische informatie op zoek naar overeenkomsten en verschillen tussen verschillende soorten organismen. Deze informatie helpt onderzoekers om de structuur en functies van genen beter te begrijpen.

2.5 Trends

Anno 2007 zijn er al vele genomen van organismen bekend. Het aantal bekende genomen zal in de toekomst alleen maar toenemen. De wetenschap zal door de steeds geavanceerdere apparatuur steeds meer genomen in kaart kunnen brengen (sequenzen) in een kortere tijd. Ook zal steeds meer genetische variatie ontdekt worden (SNP's, zie paragraaf 2.2.2.) en zal de capaciteit om SNP's te typeren alleen maar toenemen. Aan de andere kant gaan de kosten omlaag door verfijning van technieken. Daarom is het aannemelijk dat genomica in de nabije toekomst een behoorlijke bijdrage levert aan verbetering van het veemanagement en (dier)geneeskunde.

3 Mogelijkheden en toepassingen van genomica

Een korte kennismaking met de principes van genomica is in hoofdstuk 3 beschreven. In dit hoofdstuk geven we een globale inventarisatie van toepassingen en mogelijkheden van genomics, waarbij we een korte aanloop nemen met toepassingen in de structurele genomica en vervolgens overstappen naar toepassingen van functionele genomica. Deze toepassingen gaan breder dan alleen de veehouderij, want in andere sectoren zijn toepassingen en ontwikkelingen verder gevorderd dan in de veehouderij. Hier kunnen ontwikkelingen in de veehouderij op voortborduren.

3.1 Structureel of functioneel

De belangrijkste kenmerken van landbouwhuisdieren zijn complex. Dat betekent dat ze onder invloed van veel verschillende genen en het 'milieu' tot stand komen. Structurele genomica benadert het probleem door locaties op de chromosomen aan te wijzen waar genen liggen die een complex kenmerk beïnvloeden en door genvarianten (SNPs) op te sporen die geassocieerd zijn met een bepaald kenmerk. Dit gebeurt met technieken als 'sequentie analyse'. Steeds worden belangrijke individuele genen en genvarianten opgespoord en aangeduid.

Herkenbare voorbeelden van toepassingen van structurele genomica in de veehouderij:

- Scrapie (schaap) gevoeligheid aantonen met bloedonderzoek
- Brachyspina genetisch defect bij rundvee opsporen in DNA
- BLAD genetisch defect is aan te tonen in DNA materiaal
- CVM genetisch defect is aan te tonen in DNA (in haar) van het kalf
- Verwante technieken (PCR bij diagnostiek, DNA mastitistest). Veel pathogenen kunnen in bloed en/of mest worden aangetoond met PCR-methoden. Hierbij wordt ook een stukje DNA aangetoond dat specifiek is voor de pathogeen. Veehouders kennen deze term vanuit labonderzoek van de GD.

Naast deze voorbeelden van individuele genen, gebruikt de fokkerij technieken met veel genen tegelijk. Genomische selectie met duizenden merkers (onlangs (2007) geïmplementeerd door Holland Genetics) is ook een toepassing van structurele genomica.

Functionele genomica bestudeert de verschillen in de expressie van de genen tussen dieren met verschillen in de complexe eigenschappen. Hierdoor worden groepen van genen "geïdentificeerd" die een verandering van expressiepatroon vertonen, waardoor de fysiologie van een kenmerk beter in kaart gebracht wordt. Het aantonen van een relatie of een associatie tussen expressiepatroon en kenmerk wil nog niet zeggen dat hiermee een test klaar is voor toepassing door de industrie. Niet alleen moet de test kunnen worden opgeschaald naar een commercieel niveau en voor een acceptabele prijs aan te bieden zijn, maar de resultaatverwachting moet ook voldoende hoog zijn. Dit vereist validatie-onderzoek. Bij de inventarisatie in dit hoofdstuk zijn we op zoek gegaan naar testen die of met genomics ontwikkeld zijn, of met genomics worden uitgevoerd, én die op dit moment al (commercieel) in gebruik zijn. In de volgende paragrafen bespreken we gerealiseerde genomietoepassingen. Dit betreft vooral andere sectoren dan de melkveehouderij, maar het helpt de mogelijkheden van genomica voor de veehouderij beter in beeld te brengen. In bijlage 2 staat de Engelstalige samenvatting van de workshop over inspirerende genomica. Het doel van genomietoepassingen is heel divers. Dit varieert van sneller genezen van mensen tot efficiëntere productie bij planten en dieren tot productdifferentiatie.

3.2 Voorbeelden van genomietoepassingen in de humane sector

Biomarkers voor de ziekte ALS

De ziekte ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis) is een aandoening van de zenuwen bij de mens, waarbij uiteindelijk verlamming kan optreden. Met genomics technieken (metabolomics) zijn bepaalde biomarkers gevonden die aantonen dat een persoon deze ziekte heeft. Bepaalde stoffen in de spinale vloeistof (vloeistof rond de hersenen en het ruggenmerg) zijn juist verhoogd of verlaagd vergeleken met gezonde personen. Deze markers kunnen in een heel vroeg stadium van de ziekte aangetoond worden, zodat men snel een betrouwbare diagnose kan stellen, waardoor in een vroeger stadium de ziekte behandeld kan worden. Dit levert nieuwe inzichten in ziekteproces en mogelijk nieuwe ontwikkelingen en therapieën.

Genexpressie bij borsttumoren

Met een micro-array prognosetest, een techniek die activiteit van genen meet, kan door de activiteit van 70 verschillende genen in de oorspronkelijke borsttumor een betrouwbaar onderscheid gemaakt worden tussen een gunstige en ongunstige prognose van het ziekteverloop. Bijvoorbeeld de kans op het ontstaan van wel of geen uitzaaiingen. Hiermee is het mogelijk per patiënt aan te geven of het nodig is na de operatie een aanvullende behandeling met chemotherapie te geven of niet. Ook kan men door bepaling van het genetisch profiel van de kankercellen een voorspelling doen over het succes van een bepaald type kankermedicijn: tamoxifen. Deze profielbepalingen zijn inmiddels commercieel verkrijgbaar in samenwerking met Veridez (Johnson & Johnson). De micro-array test meet activiteit van genen binnen de tumor.

Overig kankeronderzoek

Genomica-onderzoek heeft veel kennis opgeleverd over de veranderingen in activiteit van cellen als deze veranderen in kankercellen. Maar ook is veel kennis ontwikkeld over moleculen die als meest belangrijke triggers functioneren in dit proces. Het aantonen van deze perifere moleculen is een teken dat cellen kunnen gaan veranderen in tumorcellen. Dit is dus een soort early warning systeem. Met deze vorm van functionele genomica is dus vroeg kanker te detecteren. Met vroege detectie van kanker is de meest geschikte therapie te volgen, met de beste kans op genezing. Meer begrip en inzicht in de ziekte, het ontstaan en verloop, helpt bij het voorkomen van de ziekte, maar ook bij het vroegtijdig signaleren van de ziekte met de juiste keuze voor therapie en een grotere kans op genezing.

Blaaskanker

Met functionele genomica is bij verhoging of verlaging van bepaalde eiwitten in de urine het blaaskankerrisico aan te geven. Hierdoor hoeft niet meer een weefselmonster van de blaas genomen te worden. Dat is uiteraard voor de patiënt veel minder belastend.

Obesitas

Een van de grootste dreigingen van volksgezondheid is de explosieve groei van mensen die aan vetzucht leiden (obesitas). Obesitas is onderdeel van het Metabolic Syndrome. Het Metabolic Syndrome brengt verschillende metabole verstoringen met zich mee. Samen met obesitas kan dat insulineresistentie, hoge bloeddruk en verhoogd vetgehalte in bloed zijn. Vooral de groei van te dikke kinderen is een grote zorg. Het Metabole Syndrome kan door insulineresistentie, hoge bloeddruk, verhoogd vetgehalte in het bloed uiteindelijk leiden tot suikerziekte en hart- en vaatziekten.

Met -omicsmethoden wordt naar markers gezocht die het moment kunnen aangeven dat een gezond persoon ziek wordt en het verloop van de ziekte kunnen aangeven. Vroeg signaleren dat het systeem verstoord is of dreigt verstoord te raken, door bijvoorbeeld biomarkers, is heel belangrijk. Want met een aangepast dieet kan voorkomen worden dat de persoon ook echt ziek wordt.

Bij rundvee met een ernstige negatieve energiebalans is ook sprake van een verstoord metabool mechanisme, waarbij sprake kan zijn van insulineresistentie. In een vroeg stadium een verstoring te signaleren geeft de mogelijkheid om met voeding bij te sturen, zodat erger te voorkomen is.

Voorspellen van succesvolle transplantaties

Door bepaling van het profiel van bepaalde moleculaire signaturen in het perifere bloed (met de technieken van proteomics of metabolomics), kan men een voorspelling doen of een transplantatie succes zal hebben of dat de afstoting onderdrukt moet worden met medicijnen. Al 2 maanden voordat er zichtbaar (onder de microscoop) sprake is van afstoting of ontsteking, zijn in het bloed al veranderingen waar te nemen. Hierdoor is in een eerder stadium bij te sturen met eventueel medicatie.

Doel genomicatoepassingen in de humaan biomedische sector

Genomica wordt in de humane sector vooral ingezet met als doel:

- Diagnostiek (eerder, sneller, preciezer)
- Voorspellende waarde (prognose)
- Begrip ziekte (verloop, oorzaak e.d.)
- Aanpassen/keuze therapie en preventie
- Advisering ('management')
- "Personalized medicine"

3.3 Voorbeelden van genomica toepassingen in de plantaardige en food sector

Conditie van versproduct

De kwaliteit van verse agroproducten kan van partij tot partij behoorlijk verschillen. Die verschillen zijn niet altijd gemakkelijk te zien of te meten, maar wel van groot belang. Managementbeslissingen in versketens zijn direct afhankelijk van de inschatting van de kwaliteit van een partij. Het bedrijf NSure heeft een methode ontwikkeld waarmee de conditie van een vers product nauwkeurig is te bepalen. Kwaliteitsverschillen ontstaan door invloeden van buiten (temperatuur, vochtigheid) en vanuit het product zelf (genetische achtergrond, rijpheid). De verschillen in kwaliteit zijn altijd terug te voeren op veranderingen in de activiteit van genen, omdat de genen alle biologische processen aansturen. Deze verschillen in genactiviteit brengt Nsure in kaart.

Rijpingsstadium van peren

In de perensector wordt een stabiele jaarrondkwaliteit steeds belangrijker. Peren worden na de oogst gekoeld en in gecontroleerde atmosfeercondities opgeslagen. Onder deze omstandigheden kan men meestal het hele jaar door een kwalitatief goed product leveren aan de klanten. Het gaat echter ook wel eens mis, met name in jaren met afwijkende weersomstandigheden. De bewaarkwaliteit is dan soms lastig in te schatten, met teleurgestelde klanten en verlies voor de producent als gevolg. Om stabiele jaarrondkwaliteit te kunnen realiseren is daarom een betrouwbare methode nodig om de bewaarkwaliteit van peren te kunnen voorspellen op of rond het moment van de oogst. De genomicstest 'RijpNSure' meet het rijpingsverloop van peren op perceelsniveau en kan ingezet worden bij oogstplanning en als vroege indicatie voor het optimale oogstmoment. De nieuwe test, werknaam StoreNSure, kan men inzetten om te bepalen welke partijen peren lang bewaard kunnen worden zonder veel kwaliteitsverlies en welke partijen een hoog risico lopen op bewaarschade. De uitslag van een StoreNSure test zal een inschaling in een risicoklasse zijn (hoog, middel of laag risico op bewaarproblemen). Ook wordt een hardheidsvoorspelling meegenomen in deze test. De test maakt gebruik van *functionele genomica*, aangezien er gekeken wordt naar de activiteit van genen die relevant zijn voor de bewaareigenschappen van de peren.

Andere toepassingen N-sure

Andere voorbeelden van N-sure zijn het bepalen van het genprofiel van bomen/planten om de winterhardheid te bepalen. Aan de hand van profiel bij snijrozen is een voorspellende waarde te doen voor de gevoeligheid voor botrytis. De teler kan zelf een monster nemen van het te onderzoeken product en versturen naar N-sure.

Voedingsmiddelenindustrie

Aardappel

Bij de bewaring van aardappels helpt een genexpressiebepaling (met DNA-microarrays) die een voorspelling doet over de kwaliteit en opslagmogelijkheden van de betreffende aardappels. Dit is een test waarbij alle relevante aardappelpathogenen met PCR op grote schaal kunnen worden getest (diagchip).

Tomaat

Via genexpressies kijken bedrijven naar speciale genprofielen die te maken hebben met bepaalde kenmerken die een consument belangrijk vindt. Ook wordt gekeken naar ziekteresistentie. Deze genprofielen zijn belangrijk om meer garanties (bv. smaak) aan een specifieke tomaat te kunnen geven of om de kwaliteit van het product te waarborgen, zowel voor verse producten als voor de verwerkende ketens.

Zaadjes

Gen Sleepy controleert hoe goed en snel zaadjes ontkiemen. Onderzoekers hebben ontdekt hoe dit gen ervoor zorgt hoe snel en hoe goed een zaadje ontkiemd. Het werkt samen met een ander gen die de ontkieming hormonaal regelt. Deze informatie kan zinvol voor kwekers zijn om verliezen door slechte ontkieming zo veel mogelijk te reduceren.

Kaas

Bij kaas houdt men het fermentatieproces in de gaten. Hierbij meten onderzoekers gen-expressieprofielen of eiwitprofielen van de bacteriën die gebruikt worden bij het fermentatieproces. Niet alleen vooraf maar ook tijdens het fermentatieproces worden deze gen- en eiwitprofielen in de gaten gehouden om te zien of de bacteriën nog doen wat ze moeten doen. Dus: kloppen de producten die door de bacteriën gemaakt worden nog steeds? Hierdoor is tijdig bij te sturen. Het is dus een soort productgarantie dat de producent kan afgeven. De veiligheid en kwaliteit van het product is hiermee te borgen. Daar valt smaak natuurlijk ook onder. Dergelijke controles van biologische productieprocessen worden op tal van andere processen toegepast, bijvoorbeeld ook bij de productie van vaccins en allergenen (voor sensibiliteitstesten).

Wijn

Kwaliteitscontrole druif (metabolomics): smaak- en geurstoffen in de Australische wijn/druif waardoor het product een hogere controleerbaarheid en kwaliteitsgarantie heeft.

De kwaliteit van het fruit is zeer belangrijk voor de uiteindelijke kwaliteit van wijn. Door analyse van genen in de druiven die smaak, kleur en aroma bepalen en daarna naar de genexpressies te kijken, is te zien hoe management en milieu deze genen beïnvloeden. Door deze expressies in de gaten te houden tijdens groei en proces kan de producent de uitkomst van de wijn beter voorspellen. Het is dus een soort kwaliteitswaarborging.

Rijst

Bij de rijstteelt wordt biomarker metabolietenonderzoek uitgevoerd die de verschillende ontwikkelingsstadia van de rijstplant kunnen aangeven. Hierdoor wordt zichtbaar wat milieu en andere externe factoren voor effect hebben op de ontwikkeling van de plant. Het doel is om het ontwikkelingsproces beter te controleren en in te spelen op externe veranderingen (bv regenval, droogte temperatuur zonlicht e.d.).

Doel genomicatoepassingen bij plant en levensmiddelenindustrie

Genomica wordt in deze sectoren ingezet met als doel:

- Efficiëntere productie
- Product en kwaliteitsgaranties
- Risico minimalisatie
- Management strategieën

3.4 Voorbeelden van genomica toepassingen bij dieren

Pedigree test honden

Met speeksel van een hond kunnen we bepalen welke mogelijke rassen aanwezig zijn in de gebruikskruising. Genomicatechnieken gebaseerd op genetische variatie (SNP-based) wordt gebruikt waarbij 38 potentiële rassen vertegenwoordigd zijn. Hiermee wordt zichtbaar uit welke rassen de hond bestaat. Voordelen: potentiële rasgerelateerde gezondheidsrisico's en beter management van de hond, omdat karakter en persoonlijkheid beter herkenbaar zijn. Er wordt gewerkt aan een bloedtest waarin honderd rassen vertegenwoordigd zijn. Dit is een toepassingsvorm vanuit de structurele genomica.

Vleeskwiteit

Tru Marbling en Tru tenderness zijn DNA-selectiehulpmiddelen die de genetische mogelijkheden van dieren kunnen bepalen om marmering uit te drukken. Bloedonderzoek kan de malsheid en marmering van het vlees voorspellen in het levende dier (slechts 1 druppel is nodig). Hierbij wordt de aanleg voor bepaalde vleeskwiteit aangetoond, waarbij men ook een voedingsadvies kan geven voor het bewuste dier. Dit is een toepassingsvorm vanuit de structurele genomica.

Commerciële tests zijn verkrijgbaar. Zij worden aan begin van het seizoen uitgevoerd bij feedlots in de USA. Deze tests zijn op DNA-gebaseerde genetische tests en voorzien van 128 unieke DNA-markers. Elke marker is sterk betrokken bij de expressie van een marmering, zodat de test een score oplevert voor classificatie van vleeskwiteit. Het rantsoen en opfok worden hierop afgesteld. Dit is een voorbeeld om aanleg voor vleeskwiteit te identificeren en dan genexpressie optimaliseren door voeding.

Traceback producten binnen 48-72 uur

Meat animal research centre kan SNP's aantonen voor animal identification, traceback, pedigree verification, ouderschap. Voorbeeld: bij BSE kon men de vleesproducten op het slachthuis traceren tot het bedrijf van afkomst. Nuttig in dierziektebestrijdingsprogramma's, voedselkwaliteit en ketenbeheersing. Ook dit is een toepassingsvorm vanuit de structurele genomica.

CLA in melk

De gehalten aan CLA in de melk zijn erg variabel. Melkvet bestaat voor circa 62% uit verzadigd vet, voor circa 33% uit enkelvoudig onverzadigd vet en voor 5% uit meervoudig onverzadigd vet. Verzadigd vet is ongezond. Het kan het cholesterolgehalte in het bloed laten stijgen. Dit verhoogt de kans op hart- en vaatziekten. Onverzadigd vet verlaagt juist het cholesterolgehalte en de kans op hart- en vaatziekten. De laatste tijd is er veel aandacht voor het gehalte geconjugeerd linolzuur (CLA) in de melk. Dit is een reeks van meervoudig onverzadigde vetzuren. Een groeiend aantal onderzoeken levert aanwijzingen dat CLA bescherming biedt tegen kanker, maar ook tegen hart- en vaatziekten. Daarnaast heeft het mogelijk een gunstig effect op het immuunsysteem. Melkvet bestaat voor slechts 0,5% tot 1% uit CLA's. Dit percentage is o.a. afhankelijk van de voeding van de koe en of al dan niet wordt beweid. Lijnzaad, koolzaadolie, sojaschroot, raapzaad, vers jong gras en klaver blijken het aandeel gezonde vetzuren gunstig te beïnvloeden. Daarnaast blijkt uit Wagenings onderzoek dat beweiding weer betere resultaten geeft dan vers op stal gevoederd gras. Via genomica zijn genen gekarakteriseerd die een rol spelen in het CLA-gehalte van de melk. Lijnzaad beïnvloedt de activiteit van deze genen op een positieve manier en daarmee het CLA-gehalte in de melk.

In ontwikkeling bij rundvee

Leververvetting en gevoeligheid voor negatieve energiebalans (NEB)

Er is onderzoek naar genen die een rol spelen in het complex negatieve energiebalans bij de koe. Welke genen staan "aan" en welke "uit" en hoe kunnen nuttige genen "aangezet" worden waardoor minder problemen ontstaan tijdens de negatieve energiebalans van koeien rond afkalven? Is er een duidelijk aantoonbaar verschil in aanleg van een dier voor problemen rond afkalven, waardoor men in een vroeg stadium managementaanpassingen per koe kan doorvoeren? Dit onderzoek is in een nog zeer prematuur stadium (University of Illinois (USA)).

Maagdarmwormgevoeligheid voorspellen

Met structurele genomica (genetische selectie) wordt onderzoek gedaan naar gevoeligheid voor Ostertagi ostertagi (maagdarmwormen). Hierdoor is uiteindelijk minder anthelmintica nodig. Dit is goed bij resistentie voor wormmiddelen (Immunology and Disease Resistance Laboratory ARS, USDA Beltsville USA; Gene evaluation and Mapping lab ARS Beltsville USA.)

Onderdrukken van het immuunsysteem rond afkalven

Verschillende instituten verrichten onderzoek naar de verminderde weerstand rond afkalven. Hierbij kijkt men naar de genexpressie van de witte bloedcellen en welke functies vervolgens beter of slechter zijn rond afkalven. Een aantal onderzoeksinstellingen heeft belangrijke genen gelokaliseerd en probeert vervolgens het functioneren in kaart te brengen (Michigan state University, Immunogenetics laboratory, Dept of Animal science, USA; Center for Animal Functional Genomics, Dept of animal Science, East Lansing USA; Animal Health and Welfare Dept. Teagasc, Grange Research Center, Ireland).

Alternatief voor antibiotica

In ontwikkeling zijn DNA-vaccins waarbij potentiële antimicrobiële peptiden gevormd kunnen worden tegen bijvoorbeeld staphylococci. Alternatief voor antibiotica.

Gevoeligheid voor mastitis

Er is onderzoek naar de genexpressie in relatie tot mastitisgevoeligheid bij koeien rond afkalven. Waarom en hoe zijn de afweercellen gedurende de fase van droogstand naar afkalven minder goed werkzaam? Mogelijk spelen reproductie steroidhormonen en chronische verschuivingen in neuro-endocriene hormonen, die een rol spelen in de voedingsstoffenverwerking en eetlustbeïnvloeding, een rol bij de expressie van kritische genen in de leucocyten (witte bloedcellen) in koeien rond het kalven. Hierdoor kan de werkzaamheid van de witte bloedcellen, die een belangrijke rol spelen in de afweer, verschillen. Welke genen zijn dit en hoe zijn deze te beïnvloeden? Welke genen werken onder welke omstandigheden niet of minder waardoor ze minder effectief zijn tegen infecties? Hoe kunnen we ervoor zorgen dat gunstige genen "aanstaan" en ongunstige "uit"? Dit onderzoek is nog in beginstadium (Michigan state University, Immunogenetics laboratory, Dept of Animal science, USA).

Para-tbc

De expressie van genen verschilt enorm in macrofagen na infectie (fagocytose) met *E. coli* vergeleken met paraTBC. De vraag is of dit gebruikt kan worden in nieuwe diagnostische technieken? Dat bepaalde genen niet en andere wel reageren in een macrofaag, kan een reden zijn waarom ze niet goed functioneren en mycobacterium kan overleven (Dept of Animal Science and Center for Animal Functional Genomics Michigan State University East Lansing USA).

Vruchtbaarheid rundvee en genomica

- o *Kwaliteit van de embryo*
Via mRNA-expressiepatronen wordt de invloed van genen op de kwaliteit van embryo's onderzocht. De Kwaliteitsbepaling van de embryo's gebeurt op basis van mRNA-expressie. Dit lijkt een veel betrouwbaardere en nauwkeuriger methode dan de nu toegepaste bepaling met morfologie.
- o *Rijping van eicellen*
Onderzoek wordt gedaan naar genexpressie patronen bij de rijping van eicellen. Onderzoekers proberen te ontdekken welke processen betrokken zijn bij het tot rijping komen van een eikel in de eierstok. Daarnaast willen zij begrijpen waarom bepaalde koeien actiever zijn dan andere tijdens de tocht.
- o *Embryomaternal communicatie*
Bij dit onderzoek is de vraag hoe het embryo en de koe met elkaar "communiceren"; met welke stoffen. Wat bepaalt dat een embryo "blijft zitten" en wat zorgt ervoor dat er vroeg embryonale sterfte optreedt.
- o *Genexpressie bij veranderingen in de cyclus van de koe*
Onderzoek naar genen die actief zijn gedurende de dracht of tocht. Zijn er metabolieten te vinden in het bloed of in de melk (metabolomics) waardoor op een makkelijke manier dracht, tocht of vruchtbaarheidverstoring zijn aan te tonen (bijvoorbeeld cysteuze eierstokken)?

Vruchtbaarheidsonderzoek wordt o.a. gedaan in:

School of Agriculture, Food Science and Veterinary Medicine, University College Dublin, Agriculture & Food Science Building, Belfield, Dublin 4, Ireland;

Institute for Animal Breeding (FAL), Department of Biotechnology, Mariensee, 31535 Neustadt, Germany;

School of Biosciences, University of Nottingham, Sutton Bonington Campus, Leicestershire LE12 5RD, UK;

Colorado Center for Reproductive Medicine, 799 E Hampden Avenue, Suite 520, Englewood, CO 80113, USA;

AgResearch, Ruakura Research Centre, Private Bag 3123, Hamilton, New Zealand;

Institute of molecular Animal Breeding and Biotechnology and Laboratory for Functional Genome Analysis, Gene Centre, Ludwig-Maximilians University Munich, Germany).

Doel genomicatoepassingen in de melkveehouderij

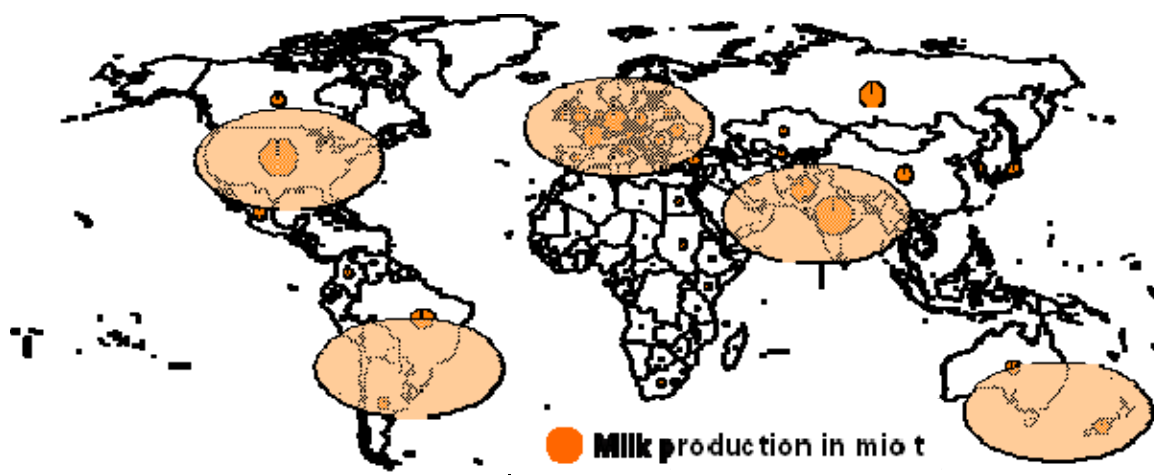
Genomics wordt in deze sector ingezet met als doel:

- Managementsturing (efficiënte productie)
- Kwaliteitgaranties (voedselveiligheid)
- Productdifferentiatie
- Begrip ziekte (verloop, oorzaak e.d.): voorkomen en genezen ziekten
- Controleren gezondheid

4 Genomica-onderzoek mondiaal bekeken

Figuur 5 laat zien waar in de wereld de meeste melk geproduceerd wordt. We verwachten dat in deze gebieden ook de meeste aandacht wordt besteed aan genomica-onderzoek in de melkveehouderij.

Figuur 5 Indicatie van melkproductie per regio in de wereld. De omvang van de 'stip' geeft een beeld van de melkproductie per land. De 'doorzichtige ovals' geven de vijf grote melkproductieregio's weer.



Tabel 1 laat een schematisch overzicht zien van genomica onderzoek dat in verschillende landen wordt uitgevoerd. De onderwerpen en de betrokken organisaties zijn weergegeven.

Tabel 1 Onderwerpen in genomica-onderzoek in de veehouderij per land en betrokken organisaties

Land	Organisatie / partnership	Onderwerp
UK	Defra / BBSRC en Genesis Faraday	Farm animal genomics en ARK-genomics
Duitsland	Fugato	Functional genome analysis in animal organism: Fertalink, MASnet en Qualipid
USA	USDA	Blueprint diergenomica 2008-2017 (workshop/deskstudie)
Canada	Genome Canada	Vnl. humaan. Aanvulling: Plastov: rundergenoom
Australië en Nieuw Zeeland	CSIRO / ViaLactia / Fronterra	Schapengenoom, genoom van melkvee
Australië	Dairy CRC	structural genomics bij melkvee
Frankrijk	INRA - AGENAE	Vruchtbaarheid, vleesrassen, genexpressie embryo-implantatie
Europa	SABRE	Functioneel: darm, uiergezondheid, vruchtbaarheid
Europa	EADGENE	Besmettelijke ziekten, verbeterde diagnoses, fokken ongevoelige dieren
Nederland	partners ASG en AFSG; Financiers: NZO, HG, STW en EZ	Milk Genomics (www.milkgenomics.nl) structurele genomica van genen voor melkproductie bij melkvee
Nederland	LNV + WUR	Kennisbasis in infrastructuur. Centrale rol in EU projecten.

UK

In Engeland zijn drie organisaties betrokken bij genomicaonderzoek. Eén daarvan is de Defra, wat lijkt op het Nederlandse Ministerie van landbouw. Voor een vijfjarig project (2004-2009) is 4,8 miljoen pond uitgetrokken voor het aanpakken van endemische dierziekten bij grazers via functionele genomica, bio-informatica en immunologie. Verschillende punten van aandacht zijn: paratuberculose, mastitis, teruglopende vruchtbaarheid, lameness en verlaagde productiekosten bij koeien.

De BBSRC is de tweede organisatie in Engeland die betrokken is bij genomicaonderzoek. Zij richten zich vooral op het fundamenteel en strategisch biologisch onderzoek. Momenteel (2007) ligt de focus voornamelijk op het toegankelijk maken van alle genomische data. In 2005 is voor 4 jaar een bedrag van 1,2 miljoen pond geïnvesteerd in ARK genomics. ARK genomics is het "Centre for Comparative & Functional Genomics" en zit in het Roslin Institute in Schotland. Doel: het identificeren van controleerbare genen die van belang zijn voor landbouwhuisdieren uit landbouwkundig en biomedisch oogpunt.

De derde organisatie is Genesis Faraday, een partnership in "animal genetics" en gesponsord door overheid, industrie en onderzoek. Het doel is een betere interactie tussen onderzoek, industrie en overheid te bereiken. Genesis Faraday helpt bij het toewijzen van geld aan genomica onderzoek.

Duitsland

Fugato is een initiatief van de Duitse overheid. Het is een netwerk waarin industrie en onderzoek 'bespreken' hoe diergezondheid en productkwaliteit te verbeteren zijn met genomica. Momenteel (2007) is Fugato bezig met zes grote onderzoeksprojecten voor koeien, varkens en kippen. Fertalink (verbetering vruchtbaarheid bij landbouwhuisdieren), MAS-net (genetische variatie tussen dieren voor uiergezondheid) en Qualipid (functionele analyse van genen bij vetmetabolisme) zijn drie van deze projecten.

USA

In USA is onlangs de genomica-agenda bepaald door een workshop. Hieruit is een "blueprint diergenomica" opgesteld voor de periode 2008-2017.

In 2008 wordt ongeveer 11 miljoen dollar uitgetrokken voor onderzoek, verdeeld als volgt: "Toegepaste animal genomics" (3 miljoen), nieuwe technieken en kennis (1,5 miljoen), bio-informatica (2,25 miljoen), functional genomics (3 miljoen) en dierselectie via het complete genoom (5 miljoen voor 5 jaar).

Frankrijk

INRA is een groot overheidsorgaan in Frankrijk. Agenae is een samenwerkingsverband tussen INRA en de industrie op genomicsgebied. Hiervoor is ongeveer 1 miljoen euro beschikbaar per jaar. Binnen Agenae lopen een aantal functionele genomicsprojecten die te maken hebben met vleeskwaliteit, vruchtbaarheid en embryo-ontwikkeling.

Nieuw Zeeland

Vialactia is een groot onderzoeksinstituut in Nieuw Zeeland. Zij voeren samen met Fonterra en LIC het project Bovi-quest uit. Dit moet leiden tot duurzame oplossingen voor melkveehouderij door genomica. Momenteel (2007) is dit project vooral bezig met het in kaart brengen van alle genen die betrokken zijn bij de lactatie. De focus ligt voornamelijk op structurele genomica.

Nederland en EU

In Nederland besteedt men veel aandacht aan genomics technieken en genomics data. Er zijn wel een aantal samenwerkingsverbanden met onderzoek, overheid en bedrijfsleven, maar deze komen voornamelijk binnen de plantensector voor.

Bij het ABGC (Centrum voor veefokkerij en genomica binnen Wageningen UR) lopen een aantal genomicsprojecten (2007), zoals onder andere het 'milkgenomics' project en 'genomic selection'. Verder doet ABGC veel kennis op door actieve deelname in verschillende Europese projecten. Twee daarvan zijn Sabre en Eadgene. Binnen Sabre gebruiken onderzoekers genomica voor een duurzame fokkerij. Onderzoeksgebieden zijn: genomics van darm, mastitis, vruchtbaarheid, berengeur, eischalkwaliteit en welzijn. Binnen Sabre is ABGC trekker van het vruchtbaarheidsdeel. ABGC heeft geen rol in het mastitisonderdeel.

Binnen Eadgene kijken onderzoekers vooral naar genomica in relatie tot besmettelijke ziekten bij productiedieren. In de 'strategic research agenda' van FABRE-TP wordt ook een belangrijke rol toegedicht aan structural en functional genomics voor fokkerij, maar ook het beter begrijpen van fenotypen (www.fabre-tp.org).

Van onderzoek naar praktijk

Bij het screenen van de wetenschappelijke literatuur ontstaat het beeld dat de belangrijke melkveehouderijlanden al investeren in de ontwikkeling van genomicskennis (en -toepassingen) die nuttig zijn voor de melkveehouderij. Op hoofdlijnen lijken de onderwerpen te overlappen, maar in detail zijn ze anders. Het is van belang dat je als land of instituut bij het onderzoek betrokken bent, om te kunnen profiteren van de (gezamenlijke) resultaten. Bovendien gaat het veelal nog om fundamenteel onderzoek en lang niet altijd om toepassingsgericht onderzoek. Praktijkgerichte toepassingen vragen om een samenwerking met het bedrijfsleven om echte vooruitgang te kunnen boeken.

5 Mogelijkheden voor genomica in de melkveehouderij

De melkveehouderijsector ontwikkelt verder. In het algemeen is dit richting groei van bedrijven, waarbij het aantal bedrijven daalt. Recent onderzoek geeft vervolgens aan welke items extra aandacht verdienen om een 'gezonde' ontwikkeling door te maken. In paragraaf 5.1 zijn de trends en aandachtspunten voor de sector kort beschreven. Nieuwe technieken als genomica kunnen bijdragen aan een goede ontwikkeling van de sector melkveehouderij. De melkveehouderijsector is echter nog niet volledig op de hoogte van de mogelijkheden van genomica voor de eigen sector. Daarom zijn in een aantal bijeenkomsten met vertegenwoordigers van de sector de mogelijkheden en de kansen van genomica bediscussieerd. De technieken en huidige toepassingen zijn daarbij beknopt aan de orde geweest. In een workshop op 24 oktober 2007 is toen verder gewerkt naar perspectievolle richtingen voor genomica in de melkveehouderij. Daarbij is eerst een beeld gevormd over de toekomstvisie en uitdagingen voor de melkveehouderij. Vervolgens is gewerkt naar een gezamenlijk beeld voor kansen voor genomica in de melkveehouderij. In paragraaf 5.2 zijn de toekomstige uitdagingen voor de sector geformuleerd, die benoemd zijn in de workshop. In de paragrafen 5.3 tot en met 5.6 zijn vier uitdagingen nader uitgewerkt naar oplossingen via genomica.

5.1 Trends in de melkveehouderij

Huidige situatie

Melkveehouders hebben momenteel te maken met een melkquotum, dat een gelimiteerde melkproductie met zich meebrengt. Daarnaast heeft de sector te maken met een mestbeleid met beperkte plaatsingruimte voor organische mest, zodat vanaf circa 14.000 kg melk per ha mestafvoer verplicht is. Onder invloed van het wereldhandelsoverleg (WTO) is de interventieprijs van boter en mager melkpoeder verlaagd. Hierbij is een dalende melkprijs voorzien. Tegenover de verlaging van de interventieprijs staan toeslagrechten, die de bedrijfsopbrengsten ruim € 3,- per kg melk verhogen. Schaarste van melk op de wereldmarkt heeft vanaf de zomer van 2007 echter tot een hoger niveau van melkprijs geleid.

Bepaalde kosten zijn wel behoorlijk hoog. Dit betreft met name kosten voor quotum, grond, arbeid en bouwwerken. Daarnaast zijn de mestafzetkosten stijgend. Bovendien is de prijs van krachtvoer in 2007 fors gestegen. Al met al is er sprake van een redelijk inkomen, met kostenposten die niet onderschat moeten worden. Met de lage rentestand is er nog steeds investeringsruimte, zodat de meeste bedrijven (beperkte) groei als strategie naar de toekomst hebben.

Ontwikkelingen naar schaalvergroting

Binnen afzienbare tijd zal het quotum verdwijnen. De markt zal dan sturend zijn voor de melkproductie en melkprijs. Dit is vanaf 2014 het geval. Hoge quotumkosten zullen dan tot het verleden behoren, waardoor het eenvoudiger wordt om te groeien. Maar onzeker is het effect hiervan op de melkprijs. De verwachting is dat deze meer zal fluctueren.

Vanaf 2013 zijn de bedrijfstoelagen ook onzeker. Zullen er dan nog toeslagen zijn en in wat voor vorm? Daarnaast is de kans groot dat het mestbeleid verder aangescherpt wordt en dat er nieuwe maatregelen komen om de uitstoot van broeikasgassen te beperken, met extra kosten als gevolg. Bovendien is de verwachting dat de rente eerder zal stijgen dan dalen.

Deskundigen rekenen erop dat 'blijvende' boeren fors inzetten op bedrijfsvergroting. In een periode met een lage melkprijs om te overleven en in een periode met een hoge melkprijs om te profiteren van de hoge opbrengstprijs. De verwachte strategie van de sector zal als volgt zijn:

- schaalvergroting (>350 melkkoeien)
- supergezinsbedrijf (> 150 melkkoeien)
- verbreding (circa 80 melkkoeien met neventakken)

Aandacht voor ondernemerschap, inkomen en arbeid

De aandachtspunten waar de Nederlandse melkveehouders in de komende 10 jaar mee te maken krijgt zijn ondernemerschap, inkomen, arbeid en maatschappij (Zijlstra et al., 2006; Courage, 2006; LTO, 2006; Melkveeacademie, 2006). Deze thema's zijn als volgt onder te verdelen:

- inkomensverbetering/kostprijsverlaging
- verhogen arbeidsefficiëntie
- verbeteren veemanagement, waaronder welzijn en voedselveiligheid
- goedkopere/innovatieve gebouwen en installaties
- meer ondernemerschap, waaronder meerwaarde koppelen aan specifieke melksoorten (differentiatie)
- andere ondernemingsvormen

5.2 Toekomstige uitdagingen voor de melkveesector

In een workshop hebben vertegenwoordigers van de sector hun toekomstvisie met elkaar gedeeld (zie bijlage 3). Dit betrof in grote lijnen schaalvergroting, automatisering, meer aandacht voor maatschappij, dierenwelzijn en milieu en melk produceren met specifieke kenmerken. Vanuit het overzicht van toekomstvisies, heeft de workshop de vijf belangrijkste uitdagingen voor de toekomst geformuleerd:

1. Probleemloze koe
2. Verminder milieubelasting (mest, mineralen, methaan, voerefficiëntie)
3. Differentiatie van melk (productdifferentiatie), voor specifieke humane voeding of efficiënte productvorming
4. Maatschappelijke acceptatie van de melkveehouderij (betere communicatie, zorg voor dierenwelzijn)
5. Management grote koppels

Bij deze uitdagingen zijn een aantal mogelijke oplossingsrichtingen benoemd. Deze zijn het resultaat van een snelle brainstormsessie. Ze zijn daarom een hulpmiddel bij het formuleren van een concrete projectaanpak om aan de uitdaging tegemoet te komen. De eerste oplossingsrichting hoort dan bij de eerste uitdaging, de tweede oplossingsrichting bij de tweede uitdaging enz.

De vijf geformuleerde oplossingsrichtingen zijn:

- Ad 1. Tool om drachtkans en inseminatietijdstip te bepalen door melkcontrole / fysiologisch paspoort maken
- Ad 2. Selecteren merkers en activeren merkergeren die belangrijk zijn voor mineralen- en energie-efficiëntie
- Ad 3. Door specifieke fokbedrijven een snellere en efficiëntere fokkerij om specifieke melk maken
- Ad 4. "Early-warning systemen / verlagen emissie / aantonen dat je je claim waarmaakt
- Ad 5. Sensor die op verhoogd risico (ziekte o.i.d.) attendeert

Vier uitdagingen zijn nader uitgewerkt. Het gaat daarbij om verbeteren van de vruchtbaarheid, produceren van melk met specifieke eigenschappen, verlagen van de methaanemissie en verbeteren vaniergezondheid en dierenwelzijn. De overwegingen die een rol hebben gespeeld bij de keuze van de onderwerpen zijn:

- belang voor de melkveesector
- wetenschappelijke aanknopingspunten
- internationaal netwerk met toegang tot kennis
- de kans dat op relatief korte termijn vooruitgang te boeken is

5.3 Verbeteren van de vruchtbaarheid via genomica

Verbeteren van de vruchtbaarheid speelt in op de behoefte aan een probleemloze koe en management van grote koppels. Er is gekozen voor dit thema omdat er al ontwikkelingen zijn op dit gebied, er internationale contacten zijn en van groot belang is voor de sector. Dit belang speelt vooral op bedrijfsniveau.

De vruchtbaarheid van koeien is gedurende de laatste decennia voortdurend afgenomen, zoals blijkt uit drachtigheidpercentages en mogelijk door hoge embryonale sterfte. Dit wordt toegeschreven aan een antagonisme tussen enerzijds hoge melkproductie (door selectie en voeding) en anderzijds vruchtbaarheid. Via bioinformatica en experimenten met functionele genomica lijken er mogelijkheden te ontstaan om de vruchtbaarheid te verbeteren op praktijkbedrijven:

A. *Metten in de melk*

Eerst genen ontdekken die te maken hebben met vruchtbaarheid, waarvan de expressieproducten (eiwitten) in de melk te identificeren zijn. Als deze genen en expressieproducten gevonden zijn, is mogelijk een test te ontwikkelen die de drachtkans en/of het optimale inseminatietijdstip kan voorspellen.

Melkproteoom in relatie tot tijdstip van ovulatie

ASG heeft onlangs een vooronderzoek gedaan, waarbij met de Seldi-TOF-methode, is gekeken naar eiwitverschillen in de melk van drachtige en niet-drachtige koeien. Hieruit bleek dat deze proteomicsmethode bruikbare resultaten oplevert. Enkele eiwitten die specifiek tot expressie komen bij de ovulatie zijn recent beschreven voor lacterende runderen, evenals de preovulatorie expressie van enkele genen bij de rat. Onbekend is hoe deze en/of andere kandidaat (merker) eiwitten zich gedragen in de melk. Met een experimenteel onderzoek kan men bepalen hoe deze eiwitten zich gedragen in de melk. Uiteindelijk kan dit ertoe leiden dat een veehouder door de melkcontrole een indicatie krijgt wanneer een koe geïnsemineerd moet worden.

B. Genexpressie en vruchtbaarheid sturen

Met genomica is het mogelijk om te onderzoeken hoe verschillende omgeving- en managementfactoren de genen en eiwitten die een belangrijke rol spelen bij de vruchtbaarheid, beïnvloeden. Daarbij is het belangrijk dat men eerst inzicht krijgt in de genen die volgens de literatuur (en bij andere zoogdiersoorten) gerelateerd zijn aan enerzijds factoren als voeding, licht en hitte, en anderzijds vruchtbaarheid.

Verandering van melkproteoom onder invloed van voedermiddelen

In de literatuur zijn effecten beschreven van voeding op de vruchtbaarheid bij melkvee, met name op de progesteronconcentraties. In een onderzoek moet het melkproteoom worden geanalyseerd onder verschillende voedercondities (Seldi-TOF-analyse), en worden gerelateerd aan concentraties van verschillende vruchtbaarheidshormonen. Hiermee is te bepalen hoe voedermiddelen de expressie van vruchtbaarheidsgenen beïnvloeden.

5.4 Melk met specifieke eigenschappen

Melk met specifieke eigenschappen speelt in op de behoefte aan productdifferentiatie. Dit thema is gekozen omdat de vraag naar specifieke producten actueel is. Samen met een efficiënte productvorming is dit een economisch belang voor de sector. Verder zijn al ontwikkelingen gaande met onverzadigde vetzuren in de melk. Dit biedt de nodige aanknopingspunten.

In de samenleving, maar ook bij de zuivelindustrie, lijkt steeds meer behoefte te bestaan aan melk met specifieke eigenschappen (melk op maat). Denk hierbij aan 'nog gezondere' melk of aan melk voor een specifieke doelgroep (ouderen, kinderen, sporters, personen met allergie, zieken). Er is bijvoorbeeld melk van koeien met een bepaalde genvariant die niet leidt tot koemelkallergie (A1 melk).

Daarnaast heeft de zuivelindustrie mogelijk belang bij melk met specifieke eigenschappen die beter geschikt is om een bepaald product te maken. Bijvoorbeeld melk met een hoog gehalte aan een bepaald eiwit, voor nog betere kaasbereiding. Door bio-informatica en experimenteel onderzoek is het mogelijk om melk met specifieke eigenschappen te identificeren.

A. Componenten in melk identificeren

In overleg met de zuivelindustrie wordt bepaald wat de specifieke kwaliteitsparameter is, waar op gestuurd moet worden. Dit kunnen specifieke eiwitten zijn als lactoglobulineC of caseïneB, maar ook andere stoffen als vetzuren e.d. Door genomics technieken is de specifieke component in melk te identificeren en vervolgens de hoeveelheid van die component te bepalen.

B. Ontdekken gewenste component

Het is ook mogelijk dat vanuit de zuivelindustrie (of consument) niet duidelijk is welk component de gewenste is. Welk component zorgt voor wat 'goede' of 'minder goede' melk is. In zo'n geval moeten wel monsters van 'goede' en 'minder goede' melk beschikbaar zijn. Vergelijken van 100 monster 'goede melk' en 100 monsters 'minder goede melk' met genomics technieken, kan leiden tot identificatie van de gewenste component(en).

C. Sturen op gewenste component

Als we eenmaal de gewenste component geïdentificeerd hebben, is het interessant om de productie van de component te beïnvloeden. Hoe kunnen we ervoor zorgen dat bepaalde genen 'harder gaan werken' (actiever worden) om meer van de gewenste component in de melk te produceren? Via vergelijkende bio-informatica en met experimenteel onderzoek is te bepalen hoe de werking van bepaalde genen te beïnvloeden is. Met bekende resultaten van "CLA-experimenten" kunnen we begrijpen hoe te sturen is. Dit is mogelijk ook bruikbaar bij andere stoffen.

D. Ontwikkelen test

Tenslotte is een test te ontwikkelen die op eenvoudige en snelle wijze de hoeveelheid van de gewenste component in de melk identificeert. Hiermee kan uiteindelijk tijdens de melkcontrole van individuele koeien bepaald worden hoeveel melk van een specifieke eigenschap elke koe produceert.

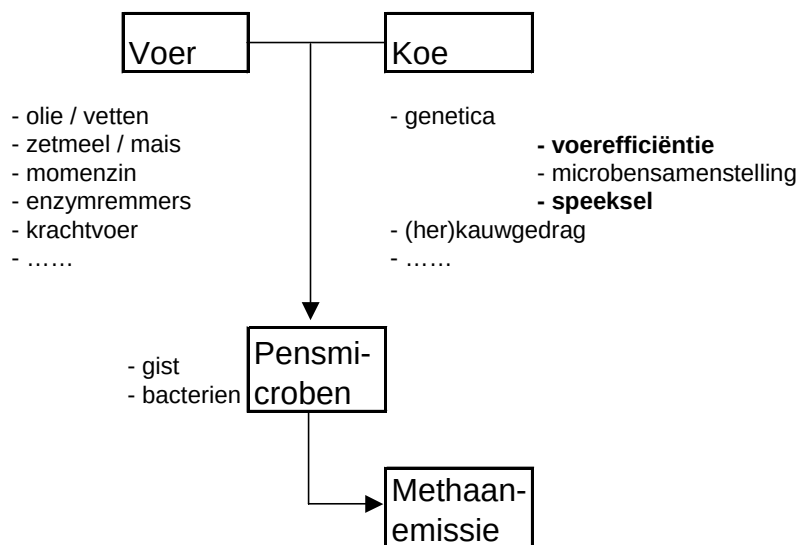
5.5 Verlagen methaanemissie met genomica

Vergen van de methaanemissie speelt in op de behoefte om de milieubelasting te verminderen. Gekozen is voor dit thema omdat dit zeer specifiek is voor de melkveehouderij, in het buitenland ook onderzoek wordt opgestart om methaanemissie bij melkvee te verlagen en het belang groot is voor de sector. Dit belang speelt vooral op sectorniveau.

Emissie van broeikasgassen is tegenwoordig een belangrijk onderdeel van de maatschappelijke discussie. Methaan ziet men daarbij als een groot probleem. De rundveehouderij levert een aanzienlijke bijdrage aan de emissie van methaan. Verlagen van de emissie van dit broeikasgas is daarom zeer welkom. Daarnaast is emissie van methaan ook een verliespost in het productieproces. Verlagen van de methaanemissie betekent dus ook verhogen van de efficiëntie. Een hogere efficiëntie betekent weer een economisch voordeel voor de veehouder.

Figuur 6 laat schematisch zien welke mogelijkheden er zijn om methaanemissie bij melkvee te verlagen. De verlaging van de emissie kan bijvoorbeeld via het 'voerspoor'. De producten bij 'voer' leiden tot een hoge verteerbaarheid van voer en een lage methaanuitstoot. Maar sterk verhogen van de verteerbaarheid van voer leidt tot metabole ziekten als pensverzuring (acidose). Om te voorkomen dat de zoektocht naar vermindering van methaanemissie leidt tot veel zieke dieren is inzicht wenselijk in andere manieren om de methaanemissie te verlagen.

Figuur 6 Mogelijkheden om methaanemissie bij melkvee te verlagen



Dit kan bijvoorbeeld ook via de erfelijke eigenschappen van de koe. Koeien zijn uniek in voerefficiëntie, microbensamenstelling, maar ook speekselamenstelling.

A. *Beïnvloeden genetische aanleg voor voerefficiëntie*

Fokken op dieren die erg efficiënt met hun voeding omgaan is daarbij erg zinvol. Dit kan bijvoorbeeld door gegevens van voeropnameproeven (bijvoorbeeld van proefbedrijf 't Gen) te koppelen aan genoominformatie van de betreffende koeien. Met de nieuwste genomietechnieken zijn zo geschikte merkers te ontdekken om op voerefficiëntie te fokken. In ons omringende landen (UK, IR, AUS, NZ) wordt veel aandacht besteed aan de mogelijkheden die deze structurele genomietechnieken bieden om te kijken naar structurele variatie in voerefficiëntie. Een mogelijkheid is om hier bij aan te sluiten.

Uiteindelijk zal dit de fokkerij van efficiënte koeien een flinke impuls geven en ook leiden tot verlaging van de methaanemissie van melkvee.

Daarnaast lijken experimenten met speeksel zinvol in het proces naar verlaging van de methaanemissie. Dit kan op de volgende manier.

B. *Metten in speeksel*

Spekkel van verschillende groepen koeien analyseren. Hierbij worden genen geïnventariseerd, waarvan de expressieproducten (=eiwitten) specifiek tot uiting komen in het speeksel van

- koeien met een normale pens pH
- koeien met pensverzuring (acidose)

Variëren met voerrantsoenen, voerhoeveelheden en -managementsystemen.

De relatie tussen herkauwgedrag (duur, frequentie) en de methaanuitstoot onderzoeken.

Als er specifieke expressieproducten worden gevonden die gerelateerd zijn aan een beter verteringsproces, dan wordt onderzocht of er ook variatie is op genniveau en of deze gerelateerd is aan de variatie in de methaanuitstoot.

C. *Beïnvloeden van methaanemissie via speeksel*

Vervolgens is het van belang om te weten hoe verschillende voedermiddelen ingrijpen op eiwitten in het speeksel, die gerelateerd zijn aan methaanuitstoot. Hierbij wordt in eerste instantie gekeken naar de eiwitten die onder B zijn geïdentificeerd. Uiteindelijk is het de bedoeling om met aangepaste voedermiddelen of door selectie van de juiste dieren, de productie en/of de samenstelling van het speeksel te verbeteren. Met als doel de verteringsefficiëntie te verhogen en de methaanemissie te reduceren.

5.6 Verbeteren diergezondheid en dierwelzijn via genomica

Verbeteren van diergezondheid en dierwelzijn speelt in op de behoefte van maatschappelijke acceptatie van de melkveehouderij. Daarnaast helpt dit bij het streven naar een probleemloze koe. Gekozen is voor dit thema omdat zowel nationaal als internationaal genomica onderzoek loopt naar verschillende ziektes als mastitis en klauwaandoeningen. Ook bij andere diersoorten. Mogelijk is hierbij aan te sluiten. Dit belang speelt op sectorniveau, maar ook op bedrijfsniveau.

Een melkveebedrijf wil graag een goede gezondheid van zijn dieren en wil afwijking hiervan zo snel mogelijk op het spoor komen. De gezondheid van de dieren moet dus meetbaar, en bij voorkeur, beïnvloedbaar zijn. Zieke dieren kosten tijd en geld. Zeker met de toenemende omvang van de bedrijven, hebben veehouders steeds minder tijd om aan individuele koeien te besteden. Dus als er 'tools' te vinden zijn die het managen van grote koppels beheersbaar maken is dat vooruitgang. Eventueel kan deze vooruitgang gekoppeld worden aan sensortechnologie, om online en in 'real time' dieren te kunnen volgen.

Daarnaast krijgt dierenwelzijn steeds vaker de aandacht in maatschappelijke discussies. De samenleving 'eist' een hoog niveau van dierenwelzijn. Het is daarmee belangrijk voor de sector om aan te tonen dat hun dieren het 'goed' hebben. Bovendien weten veehouders dat dieren die zich prettig voelen, minder snel ziek zijn en goed presteren.

Het blijkt dat niet alleen de genen van het dier maar juist de omgevingsfactoren hierbij een belangrijke rol spelen. Om realistische biomarkers voor gezondheid te vinden, zijn kennis en data nodig over relevant geachte gezondheidsparameters in melkvee. Onbekend is nog welke parameters het best kunnen fungeren als indicator voor de gezondheidsstatus van een dier en van het bedrijf. Hoe zijn deze te meten en zijn deze eventueel in te zetten in kwaliteitssystemen? Een mogelijke proefopzet is om op enkele bedrijven groepen melkkoeien te identificeren die 'gezond' en 'minder gezond/ziek' zijn. Via genomica en gen-expressieproducten worden de verschillende groepen koeien geanalyseerd om verschillen in genactiviteit te ontdekken in bijvoorbeeld uier, darm, long, serum of melk. Het streven hierbij is om de algemene gezondheid (of natuurlijke weerstand) en welzijn van vee te verbeteren.

Via bioinformatica en "omics-technologie" lijkt het mogelijk om op dit onderwerp voortgang te boeken.

De moeilijkheid hierbij lijkt vooral om koppels koeien te typeren als 'gezond' en 'minder gezond'.

Voldoet de koppel koeien aan de verwachting, gaat het goed met de dieren? Nu wordt dat met koesignalen gedaan (op het oog), misschien kan het straks op basis van gensignalen (op basis van fysiologische metingen).

Een studie kan er als volgt uitzien:

- Inventarisatie van bruikbare gezondheidsparameters
- Deskstudie naar de beschikbare literatuur over biomarkers en meetbaar maken van afwijkingen in de gezondheid en welzijn
- Genereren van data van verschillende groepen koeien. Er kunnen gen- of eiwitprofielen worden vastgesteld, anderzijds zal een aantal andere gezondheidparameters worden getest (immuun-gerelateerde parameters, acute fase eiwitten). Afhankelijk van de uitkomsten van de deskstudie kunnen dit ook infectiegerelateerde parameters zijn.
- Ontdekken van verschillen in genactiviteit tussen groep 'gezonde' en 'minder gezonde' dieren.
- Opstellen van een gezondheidsprofiel
- Bepalen van de mogelijkheden om het profiel in te zetten in kwaliteitssystemen
- Testontwikkeling
- Validatie

6 Conclusies

Via structurele genomica (SNP en sequentieanalyse) is betrouwbaar en snel te ontdekken of op het DNA bepaalde eigenschappen aanwezig zijn.

Met functionele genomica is te achterhalen welke genen actief zijn en is de activiteit van genen te beïnvloeden.

In de reeks van transcriptomics, via proteomics, naar metabolomics tot glycomics is de techniek steeds moeilijker, maar leveren de laatstgenoemde technieken meer informatie dan de eerstgenoemde. De laatstgenoemde technieken zijn wel het minst ver ontwikkeld en staan nog in de kinderschoenen. De komende jaren zullen de technieken verder ontwikkeld worden. Sneller resultaat en meer mogelijkheden.

Genomica toepassingen zijn ver ontwikkeld in de humane gezondheidszorg en in de plantensector. Meer dan in de dierlijke sectoren. Redenen hiervoor zijn het grote belang van de humane gezondheidszorg, de relatieve eenvoud bij planten en de complexiteit van het onderzoek bij dieren. Maar ook de grote hoeveelheid geld die wordt besteed in die vakgebieden.

Toonaangevende melkveelanden doen vooral genomica-onderzoek bij melkvee op gebied van vruchtbaarheid en ziekten als mastitis en spijsverteringsstoornissen. Daarnaast gebeurt veel op gebied van identificeren van genen en ontwikkeling van technieken. Het is belangrijk om betrokken te zijn bij het onderzoek, om te kunnen profiteren van de (gezamenlijke) resultaten.

Het meeste onderzoek is fundamenteel van aard. Om echt te werken naar een toepassing is een gerichte samenwerking tussen onderzoek en bedrijfsleven nodig.

Sectorvertegenwoordigers geven de vijf belangrijkste uitdagingen voor de melkveesector in de toekomst aan:

- Probleemloze koe
- Verminder milieubelasting (mest, mineralen, methaan, voerefficiëntie)
- Differentiatie van melk (productdifferentiatie)
- Maatschappelijke acceptatie van de melkveehouderij (betere communicatie, zorg voor dierenwelzijn)
- Management grote koppels

Kansrijke genomica-onderzoeken voor praktijktoepassing op relatief korte termijn in de melkveehouderij lijken:

- verbeteren van de vruchtbaarheid
- verlagen van de methaanemissie
- onderscheiden en sturen van specifieke melk
- Verbeteren algemene gezondheid (of natuurlijke weerstand) en welzijn

Rol van genomica voor de melkveehouderij

Genomica is de studie van het genoom van een organisme. Genomica kent een breed scala aan toepassingen waarbij het niet alleen gaat om het bereiken van fokkerijdoelen, maar ook om het beter monitoren en sturen van eigenschappen. Genomica kan bijdragen aan verbetering van de vruchtbaarheid, borging van het dierenwelzijn, verbeteren van diergezondheid, verhogen van de (voer)efficiëntie, helpen bij productdifferentiatie en verminderen van emissie vanuit het dier.

Dankwoord

Deze publicatie is tot stand gekomen in het kader van het project 'Innovatie in de melkveehouderij via toegepaste genetica'. Het project is gefinancierd door het Productschap voor Zuivel (PZ). In dit project werkt het Animal Breeding and Genomics Centre (ABGC) van Wageningen UR samen met een stuurgroep uit de primaire melkveehouderij, zuivelsector en rundveeverbetering. De samenstelling van de stuurgroep is als volgt:

De heer J. van Arendonk	Leerstoelgroep Fokkerij en Genetica, departement Dierwetenschappen, WUR
De heer A. van Erp	Melkveehouder, lid van studieclub EDF en fokkerijraad CRV
De heer G. Heerink	Friesland Foods, Coöperatieve Zaken en Grondstoffenvoorziening
De heer K. de Koning	Clustermanager Bedrijf en Keten, Animal Sciences Group, WUR
De heer F. Mandersloot	Teammanager dierlijke sectoren LTO Noord; Secr. vakgroep Rundveehouderij LTO Nederland
Mevrouw W. Voskamp	Manager R&D van CRV B.V.
De heer J. van Weperen	Melkveehouder
Mevrouw A. Wijnen	Melkveehouder, voorzitter Campina ledenraad

Dank is verschuldigd aan deze mensen voor hun bijdrage aan het slagen van dit project.

Roel Veerkamp
Clustermanager Genetica en Biodiversiteit,
Animal Sciences Group van Wageningen UR

Bijlage 1 Toelichting op genomica technieken

De techniek van Sequentie analyse

Bij DNA sequentie analyse wordt tot nu toe gebruik gemaakt van een methode die ontwikkeld is door Frederick Sanger. De methode is sterk geautomatiseerd en in laboratoria kunnen er tussen de 5000 en 500.000 nucleotiden per dag gesequenced worden. In de grotere sequencing centra zoals het Sanger instituut, wordt per dag de volgorde van wel 50.000.000 nucleotiden bepaald met meer dan 100 automatische sequencers. Hier worden hele genomen van verschillende dieren en andere organismen gesequenced. Ter indicatie, het humane genoom bevat 3.253.037.807 nucleotiden en het rundergenoom 3.247.285.296. Op dit moment komt er een nieuwe generatie "sequencers" op de markt met nog veel grotere capaciteiten: het Roche 454 systeem (20.000.000 nucleotiden per run); het Solexa systeem (100.000.000 nucleotiden per run), en het SOLiD systeem (1.000.000.000 nucleotiden per run). Omdat hierbij vooral korte DNA fragmenten geanalyseerd kunnen worden, zijn deze technieken vooral geschikt voor resequencing en identificatie van variatie in de DNA volgorde. De volgende generatie sequencers, die over 3-5 jaar op de markt zullen verschijnen, hebben een verwachte capaciteit van meerdere genomen per dag voor circa \$ 1000,- per genoom.

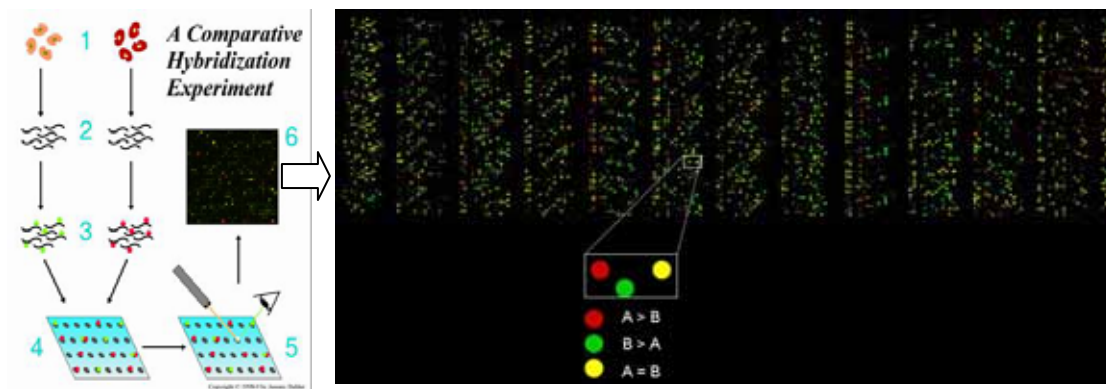
De techniek bij genetische variatie

De meest bekende vorm van DNA variatie wordt SNP (single nucleotide polymorphism) genoemd. Er is dan één nucleotide (A,G,T of C) verschillend tussen twee individuen. Er wordt geschat dat de mens op elke 1000 nucleotiden in zijn DNA één SNP heeft en dat er ongeveer tien miljoen verspreid aanwezig zijn over het hele menselijke genoom. Bij het rund zijn tot nu toe ongeveer 2 miljoen SNP's gevonden. SNP's zijn niet regelmatig over het genoom verdeeld, maar komen vooral veel voor in bepaalde gebieden. Om SNP te mogen heten, moet de zeldzame variant bij minimaal 1% van een bepaalde populatie aangetroffen worden. Een "common SNP" komt bij minimaal 10% van de populatie voor. Een SNP kan "neutraal" zijn, d.w.z. het levert geen voordeel of nadeel op. Een SNP kan echter ook leiden tot een genetisch defect of tot een betere "performance". SNP's worden ontdekt door DNA sequentie analyse en DNA sequentie vergelijking van de genomen van verschillende individuen binnen een bepaalde populatie. Daarnaast zijn er verschillende technieken beschikbaar om bekende SNP's te meten in grotere aantallen individuen (genotyperen). Sommige technieken zijn speciaal ontwikkeld om veel SNP's (>100.000) in een klein aantal monsters (<1000) te analyseren terwijl andere technieken juist geschikt zijn om een klein aantal SNP's (1-32) te meten in veel monsters (>100.000). De uitdaging is om bepaalde SNP's te vinden die verbonden zijn aan bepaalde fenotypische kenmerken. Sommige DNA variaties kunnen bijvoorbeeld gekoppeld zijn aan een hogere gevoeligheid voor bepaalde (besmettelijke) ziektes. Recent is bij mensen een belangrijke andere vorm van genetische variatie beschreven: de zogenaamde "copy number variation". Gebleken is dat relatief grote stukken DNA in meerdere kopieën binnen één genoom kunnen voorkomen, waarbij het aantal kopieën varieert tussen individuen. In het menselijke genoom zijn tenminste 1500 van deze DNA regio's met "copy number variation" gevonden, ook in regio's waarin genen zijn gevonden. Bij runderen is aan dit fenomeen nog weinig/geen onderzoek verricht. De tools om dit bij runderen te onderzoeken komen echter wel binnenkort beschikbaar; de zogenaamde "high density whole genome microarrays" gegenereerd op basis van de volledig genoom sequentie van het rund.

De microarray techniek bij transcriptomics

Een microarray is een klein rechthoekig plaatje met daarop kleine spotjes met DNA in een matrixpatroon (array). Ieder spotje op de microarray bevat het DNA van één specifiek gen van bijvoorbeeld de koe. Alle spotjes samen bevatten alle genen van het genoom van de koe. Een microarray wordt ook wel eens DNA-chip genoemd. Omdat alle genen uit een genoom op een microarray staan, is het mogelijk met één experiment de activiteit van alle genen tegelijkertijd testen.

Genen die actief zijn produceren mRNAs, inactieve genen produceren geen mRNA. Voor een microarray experiment wordt het mRNA uit de cellen geïsoleerd. Een voorbeeld hiervan is een monster uit gezond weefsel en een monster uit ziek weefsel. Vervolgens worden er in een reageerbuis weer kopieën (cDNA) van het mRNA gemaakt en wordt er een gekleurd fluorescerend label aan geplakt: groen voor het mRNA uit het gezonde weefsel en rood voor het mRNA uit het zieke weefsel. Vervolgens wordt dit materiaal gemengd en in contact gebracht met één microarray waarop de DNA sequentie van alle genen van de koe zijn gehecht. De fluorescerende cDNAs zullen binden aan de spotjes op de microarray die DNA bevatten, waarvan de code overeenkomt met de code van het cDNA. Spotjes met genen die alléén in gezond weefsel actief zijn, kleuren groen. Spotjes met genen die alleen actief zijn in ziek weefsel kleuren rood. Spotjes met genen die in beide weefsels tot expressie komen kleuren geel. De resterende spotjes blijven donker (zie figuur 7).

Figuur 7 Het maken en bekijken van een microarray. Profiel van een eiwit

Hierna worden algoritmes en statistische methoden gebruikt om de data te normaliseren. Het resulteert in een mRNA expressieprofiel of genexpressieprofiel van het desbetreffende biologische materiaal. Dit geeft een beeld van de genactiviteit die gekoppeld is aan (of verantwoordelijk is voor) de fysiologische, pathologische of genetische status van het onderzochte materiaal op het moment van monstername.

Deze profielen kunnen gebruikt worden bij identificatie van targets voor fokkerij, vaccins, therapie en management en bij het begrijpen van de biologische processen die betrokken zijn bij het tot stand komen van complexe eigenschappen, zoals gezondheid en ziekte. Een andere mogelijkheid voor het gebruik van expressieprofielen is bijvoorbeeld bij de prognose en diagnose van ziekten of van kwaliteitskenmerken. Ook kan aan de hand van genexpressieprofielen gemeten worden of een bepaalde behandeling aanslaat of niet. In de laatste drie toepassingen wordt ook wel van het toepassen van “biomarkers” gesproken.

Andere technieken die gebruikt worden bij mRNA profilering zijn cDNA-AFLP (Amplification Fragment Length Polymorphism) and SAGE (Serial Analysis of Gene-expression). Ondanks dat deze technieken erg handig zijn voor specifieke toepassingen, is DNA microarray verreweg de meest gebruikte techniek.

Technieken bij Proteomics

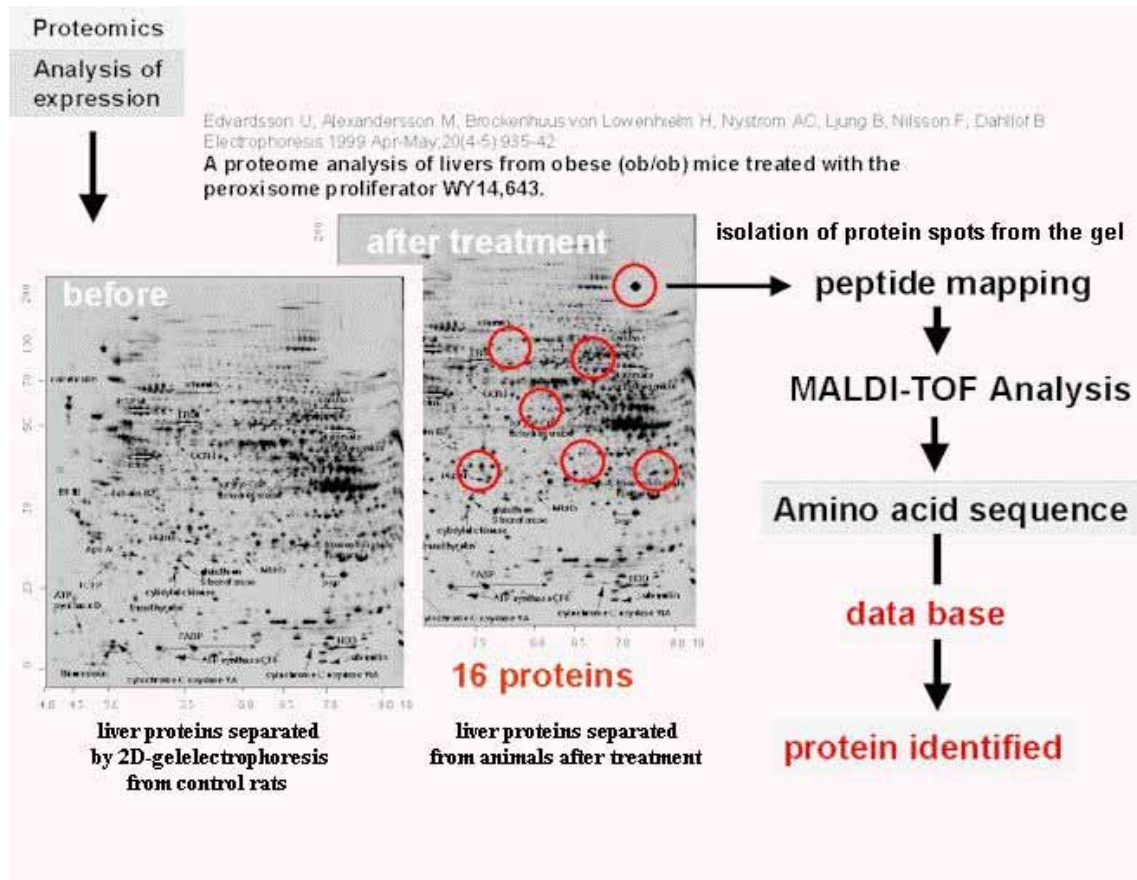
Bij proteomics onderzoek wordt gekeken welke eiwitten in welke hoeveelheden voorkomen. Ook worden de posttranslationale modificaties van eiwitten zoals phosphorylering en glycosylering bestudeerd. Naast deze individuele kenmerken van eiwitten worden ook de interacties van eiwitten in functionele netwerken onderzocht. Een belangrijk doel van proteomics onderzoek is het koppelen van eiwitprofielen aan biologische processen en fenotypische kenmerken en het in kaart brengen van specifieke veranderingen en functionele netwerken die betrokken zijn bij biologische processen.

Er worden veel verschillende technieken gebruikt bij proteomics onderzoek. De meeste van deze technieken zijn gebaseerd op massa spectrometrie. Enkele technieken zullen hieronder worden beschreven.

Gelelectroforese

Om moleculen te scheiden, kun je gebruik maken van gelelectroforese technieken. Bij deze techniek worden moleculen van elkaar gescheiden op basis van grootte of lading waarbij de gel als een soort moleculaire zeef fungeert. De techniek kan in één of in twee dimensies gebruikt worden (zie figuur 8). Gescheiden eiwitten kunnen verder geïdentificeerd worden door analyse van de aminozuur volgorde. Tegenwoordig wordt steeds meer gebruik gemaakt van capillaire elektroforese technieken in plaats van gel elektroforese. Capillaire elektroforese is een analytisch-chemische scheidingstechniek waarbij een te scheiden mengsel onder invloed van elektro-osmotische stroming door een capillair geleid wordt.

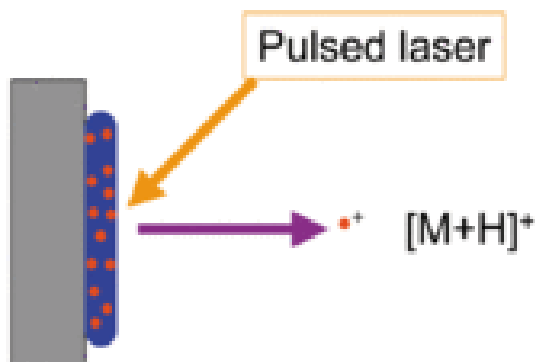
Figuur 8 Schema van de werkwijze om relevante eiwitten in biologisch materiaal te identificeren en te bepalen door welke genen ze worden aangemaakt



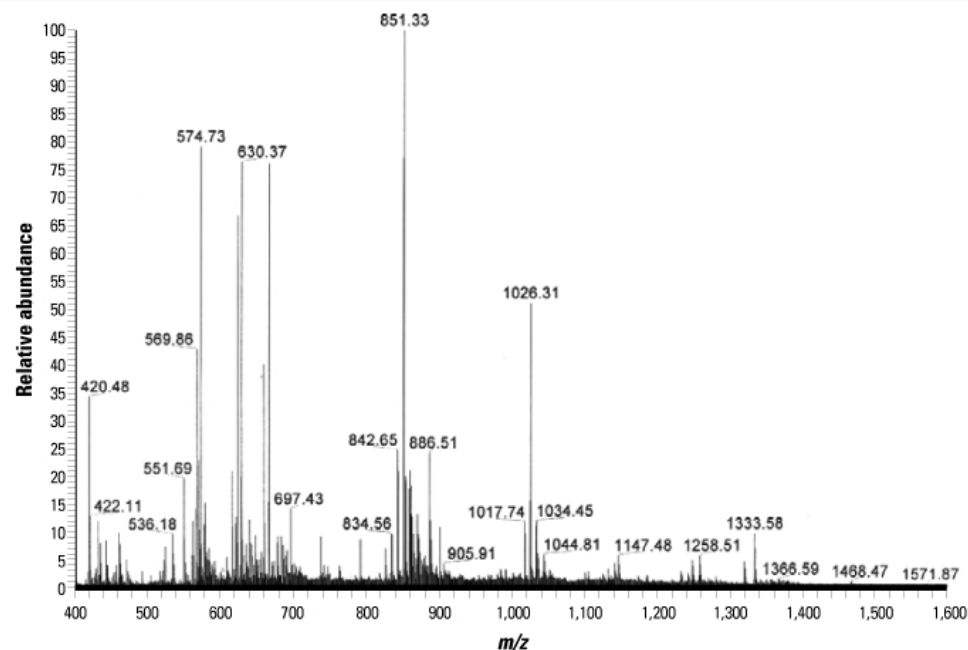
Figuur 9 Schematische voorstelling van een maldi-tof

Massaspectrometrie

Massaspectrometry (MALDI-TOF) wordt gebruikt om eiwitten te identificeren op basis van hun peptidemassa fingerprint. Dit wil zeggen dat elk eiwit een unieke fingerprint heeft nadat je het met specifieke eiwitknippers in stukken hebt gehakt. De moleculaire massa's van de peptide fragmenten is snel te meten met massaspectrometrie door de verschillen in "time of flight" (TOF) in de spectrometer en door de resultaten te relateren



aan de informatie die aanwezig is in de genoom/eiwit databases. Bij MALDI wordt "matrix assisted laser desorption/ionization" gebruikt voor het ioniseren van het binnenkomende monster in de spectrometer. Er worden microscopisch kleine druppeltjes op een matrix gelegd. Een matrix is een plaatje van een paar vierkante cm dat allemaal kleine kuiltjes bevat. Eerst wordt het monster gekristalliseerd samen met een matrix. Dan worden de matrixkristallen beschoten met een laser (figuur 9). De eiwitten worden hierdoor geladen en schieten door een sterk magnetisch veld weg. De snelheid wordt gemeten (TOF) en hangt af van lengte en dus gewicht (figuur 10).

Figuur 10 Voorbeeld van een Maldi-tof, profiel van een eiwit

Wanneer een mengsel van eiwitten moet worden geanalyseerd, wordt er vaak gebruik gemaakt van chromatografie om eerst het mengsel te scheiden, en daarna de componenten om de beurt in de massaspectrometer te brengen. Men spreekt van GC-MS wanneer gaschromatografie wordt gebruikt, en van LC-MS wanneer vloeistofchromatografie wordt gebruikt om het monster in componenten te scheiden. Ook kunnen eiwit-chips gebruik worden voor een vóórscheiding (SELDI). Bij SELDI-TOF vindt ionisatie plaats via een "surface enhanced laser desorption/ionization". Je begint met een aluminium plaatje dat op verschillende manieren gecoat kan worden. Elke coating (hydrofoob/hydrofiel, positief/negatief geladen, enz) heeft zijn eigen specifieke bindingseigenschappen. Hierop wordt een oplossing met eiwitten (extract, melk, serum, enz) aangebracht. Na enige tijd kun je het plaatje schoonspoelen zodat alleen de eiwitten overblijven die aan de coating hechten. Hierna beschiet je het plaatje met een laser, waarna massaspectrometrie gebruikt wordt voor de analyse. Met MALDI-TOF en SELDI-TOF zijn we in staat om eiwitten in minuscule hoeveelheden te identificeren.

Kernspin resonantie (NMR) en Röntgen diffractie

Kernspin resonantie en Röntgen diffractie worden gebruikt om de driedimensionale structuur van eiwitten op te helderen. Andere technieken die hierbij hun diensten bewijzen zijn circular dichroism, fourier transform infrarood spectroscopie en Small Angle X-ray. De driedimensionale structuur van eiwitten is van belang omdat de ruimtelijke vouwing van een eiwit bepalend is voor zijn biologische functie en gedrag.

Bijlage 2 Symposium: Genomics for Robust Cows: 8th June, 2007; Lelystad the Netherlands



ANIMAL SCIENCES GROUP
WAGENINGEN UR

Robust Cows Workshop

Friday 8th June 2007, 10:00 - 17:15 (Open to All)

Animal Sciences Group of Wageningen UR, Edelhertweg 15, Lelystad, The Netherlands

With the completion of the cattle genome sequencing, a wealth of opportunities will open up to improve the health and fertility of the modern dairy cow. This includes techniques and tools in the area of fine mapping individual genes and genetic selection, but genomics is likely to have broader applications than genetic selection: for example in the areas of nutrigenomics, sensors and monitoring. This workshop brings together specialists and fore-runners in the area of (functional) genomics, fine mapping, genotyping and robustness of dairy cows. It will set out the agenda for future research, identifying current gaps in our knowledge and bottlenecks for the application of genomics in animal breeding.



Programme*

09.45 **Registration and Coffee**

10.00 **Introduction** - Ruud Huirne (ASG Lelystad, Wageningen UR, The Netherlands)

Robustness of Dairy cows

10.15 **The farmer's perspective: the future of dairy farming in Europe** - Jan van Weperen (Dairy farmer, Oosterwolde, The Netherlands).

11.00 **The cow's perspective: physiology of Robustness of dairy cows** – Nic C. Friggens (University of Aarhus Faculty of Agricultural Sciences, Denmark)

11.50 **The genetic perspective: Genomic tools and animal breeding** – Mari Smits and Roel Veerkamp (ASG Lelystad, Wageningen UR, The Netherlands)

12.30 **Lunch Break**

Inspirational genomics

13.30 **Functional genome research - new strategies to improve fertility in cattle** - Eckhard Wolf (LMB Universität München, Germany)

14.15 **Genomics and assessing product quality in plant products** - Monique van Wordragen (NSure BV, The Netherlands)

15.00 **Tea Break**

15.15 **From stressed mice towards healthy humans** - Michael Müller (Wageningen UR & Nutrigenomics Consortium, The Netherlands)

16.00 **The role of genetics in response to vaccination** - Liz Glass (Roslin Institute, UK)

Inspiration for dairy cows

16.45 **Genomics and Robustness: Setting the agenda: forum discussion**

17:15 **Close**

* The organisers reserve the right to alter the programme.



**Organisers: Jack Windig,
Roel Veerkamp, Mari Smits
(ASG Lelystad, Wageningen UR, NL)**

For further information on this workshop
please contact: Jack.Windig@wur.nl



About sixty participants from 12 different countries attended the symposium. Participants with a scientific background as well as a practical and business background all participated. This symposium was about what we called inspirational genomics. Speakers from different disciplines that use molecular techniques to solve complex problems in life sciences are brought together in order to inspire work on robustness of dairy cows and beyond. There were speakers both with and without experience with dairy cows and this mixture provided a valuable contribution towards robust cows.

The morning program consisted of talks introducing concepts from genomics and robustness in cows. The first speaker, representing a farmers' viewpoint, was Jan van Weperen, one of the largest dairy farmers in the Netherlands. He gave an overview of developments in dairy farming and outlined future developments. With the increasing scale of farms cows that are easy to manage will become more and more important. One of the main problems in this respect is currently the reduced fertility in high producing dairy cows. The second speaker examined the cows' perspective. Nicholas Friggens a physiologist from Denmark described the physiological background of robust cows. Robustness is a complex interaction of different traits, the environment and time (for example the stage of lactation). A single trait such as milk production is not a good indicator for robustness, since it may come at the expense of other traits such as fertility. Genomics offer excellent opportunities to work on robustness. The third speaker, Mari Smits from the Animal Sciences Group (Wageningen UR) gave an overview of techniques and possibilities in genomics. These vary from finding molecular markers to be used in selection decisions to unravelling of function, regulation and expression of genes in interaction with the environment (such as management, feed and pathogens).

The topic of the afternoon the afternoon was "inspirational genomics": A number of examples from different areas of research where genomics is used to solve complex problems, which may lead to ideas for solutions in cattle breeding. Eckhard Wolf from München in Germany outlined new strategies to investigate fertility problems in cows. Hij uses, for example, genomics to investigate communication between mother and embryo in order to develop array based diagnostic tools. Monique van Wordragen of NSure BV (a spin-off of Wageningen UR) showed how her company developed diagnostic tools for an array of problems in plant breeding. One example was the detection of virus infection in roses. Michael Müller of Wageningen UR showed examples of genomic research used to tackle problems in feed related diseases in humans. For example, in analogy to pharmacology, nutrients can be considered as signaling molecules recognized by specific cellular sensing mechanisms. Microarray analysis of genes regulated by peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) can serve as an example. About 1000-3000 genes are regulated by PPARs. Liz Glass from the Roslin Institute was the last speaker. She outlines the role of genetics in the response to vaccination. It is clear that different genes are involved, both in humans and livestock, determining the success of vaccination. Identification of these genes may help to improve the response to vaccination.

The symposium did not give ready to use solutions for robustness in cows, but showed the enormous potential and the rich reservoir of solution available for attacking problems. This may be the initiation of the development of new and creative solutions in cattle breeding.

Bijlage 3 Verslag workshop “Genomica in de melkveehouderij” 24-10-2007

Plaats: Beekbergen

Datum: 24-10-07

Aanwezig: Jeanet Brandsma (veehouder, LTO), Niels Groot Nibbelink (dierenarts), Michel de Haan (ASG); Gerard Heerink, (Friesland Foods); Peter Hoeks (veehouder, ZLTO); Suzan Horst (Campina); Rita Hoving (ASG); Alfons Jansman (Voeding, ASG); Kees de Koning (Melkwinning, ASG); Willem Koops (Productschap Zuivel); Meine Siebenga (veehouder, CRV); Pim Bruins (LNV); Anton Stokman (veehouder, EDF); Roel Veerkamp (Genetica, ASG); Wiepk Voskamp (Holland Genetics); Jan van Weperen (veehouder, netwerken); Ankie Wijnen (veehouder, Campina); Debbie Wilhelmus (ASG); Bram Bos (dagvoorzitter, ASG); Leen Groeneveld (veehouder, Koe en Wij), Arjan van Erp (veehouder, EDF, HG)

Dit verslag is een beknopte samenvatting van het resultaat. Het uitgebreide verslag, met sfeerbeelden en uitgewerkte overzichten staat in de bijlage. Het doel van de dag is om te ontdekken hoe (functionele) genomica in de nabije toekomst ten dienste kan staan van de melkveehouderij.

De presentaties worden als volgt samengevat. De presentatie van Michel beschrijft heel basaal wat genomica inhoudt. De presentatie van Roel geeft de focus van genomica in de veehouderij in toonaangevende landen weer. Jan van Weperen geeft zijn toekomstbeeld van de melkveehouderij weer, waarbij hij verwacht dat functionele genomica helpt om vruchtbaarheid, gezondheid en weerstand van het vee te verbeteren.

Toekomstvisie en uitdagingen deelnemers

In bijlage 1 zijn de toekomstvisies en uitdagingen van de afzonderlijke deelnemers samengevat. De 5 belangrijkste gemeenschappelijke uitdagingen zijn daarna in groepjes uitgewerkt.

De vijf belangrijkste uitdagingen

- Probleemloze koe
- Differentiatie van melk & melkstromen (productdifferentiatie)
- Maatschappelijke acceptatie (communicatie, welzijn)
- Milieu (mest, mineralen, methaan, voerefficiëntie)
- Management grote koppels

De vijf genoemde oplossingsrichtingen

1. Tool om drachtkans en inseminatietijdstip te bepalen via melkcontrole / Fysiologisch paspoort maken (sturen met voeding)
2. Via specifieke fokbedrijven een snellere en efficiëntere fokkerij
3. “Early-warning systemen” / verlagen emissie / aantonen dat je claim waarmaakt (gezondheid- en welzijnsindicatoren)
4. Selecteren merkers en activeren merkergeren die belangrijk zijn voor mineralen- en energie efficiëntie
5. Sensor die op verhoogd risico (ziekte o.i.d.) attendeert (robotdata, herkauwactiviteit)

Vervolg

Het resultaat van de workshop wordt gebruikt om focus aan te brengen in de onderzoeksrichtingen van genomica. Dit wordt onderdeel van het rapport van het project. Het rapport wordt met de stuurgroep besproken.

Bijlage bij kort verslag workshop. Samenvatting presentaties en uitwerkingen van de uitdagingen behorend bij “Genomica in de melkveehouderij, 24-10-2007 te Beekbergen”

Introductie op Genomica (Michel de Haan)

De presentatie van Michel beschrijft heel basaal wat genomica inhoudt. Het helpt de deelnemers om genomica beter te begrijpen. Enkele opvallende punten uit de presentatie:

- heeft te maken met DNA – genen – erfelijk materiaal
- structurele genomica gaat over volgorde van basen, en dus aanwezigheid van genen
- functionele genomica gaat over activiteit van genen
- genactiviteit meten voor meten (bijvoorbeeld ‘rijpheidsstadium’), sturen (gunstige expressie ‘aan’- zetten via bv voeding), ontwikkeling (bijvoorbeeld biosensor)
- ontwikkelingen bij humaan en plant verder dan bij dier



Genomica in het buitenland (Roel Veerkamp)

De presentatie van Roel geeft de focus van genomica in de veehouderij in toonaangevende landen weer.

In Tabel 2 zijn de onderwerpen en organisaties per land weergegeven.

In Engeland gebeurt veel en wordt veel geld voor genomica uitgetrokken. In Duitsland zijn er 6 grote initiatieven gaande op gebied van rundvee, varkens en pluimvee. In USA is onlangs de genomica agenda bepaald via een workshop methodiek. Frankrijk is een bijzonder land. “Daar is een heel groot overheidsorgaan en doen ze alles wat in de rest van de wereld ook gebeurt”, schetst Roel kort. Ook daar gebeurt vrij veel op gebied van genomica. Nieuw Zeeland is vooral bezig met structurele genomica bij melk(koeien). De georganiseerde EU kijkt onder andere naar darmgezondheid, mastitis en vruchtbaarheid. Nederland is trekker van het vruchtbaarheidsdeel, maar speelt geen rol bij mastitis. Daarnaast besteedt de Nederlandse overheid en het bedrijfsleven vooral aandacht aan genomica bij planten.

Conclusie: Op hoofdlijnen zijn de onderwerpen vergelijkbaar, maar in detail echt anders. Verder moet je als land of instituut bij het onderzoek betrokken zijn, om te kunnen profiteren van de resultaten.



Tabel 2 Genomicaonderwerpen per land en betrokken organisaties

Land	Organisatie / partnership	Onderwerp
UK	Defra / BBSRC en Genesis Faraday	Farm animal genomics en ARK-genomics
Duitsland	Fugato	Functional genome analysis in animal organism: Fertalink, MASnet en Qualipid
USA	USDA	Blueprint diergenomica 2008-2017
Canada	Genome Canada	Vnl. humaan. Aanvulling: Plastov: rundergenoom
Australië en Nieuw Zeeland	CSIRO / ViaLactia / Fronterra	Schapengenoom, melk(koeien)
Frankrijk	INRA - Agenae	Vruchtbaarheid, vleesrassen, genexpressie embryoimplantatie
Europa	SABRE	Functioneel: darm, uiergezondheid, vruchtbaarheid
Europa	EADGENE	Besmettelijke ziekten, verbeterde diagnoses, fokken ongevoelige dieren
Nederland	LNV + WUR	Kennisbasis in infrastructuur. Centrale rol in EU projecten.

Vragen:

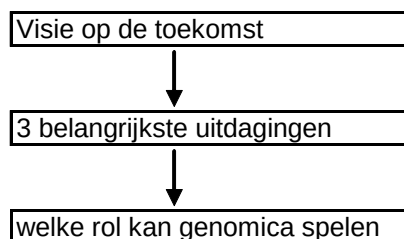
- Is er een gen voor welzijn?
Daar zijn meerdere genen bij betrokken. Dit gaat via stress. Bepaalde genen worden actief bij stress of veroorzaken stress.
- Waar missen we de boot?
Nederland loopt voor op het gebied van structurele genomica, maar bij functionele genomica zeker niet. Bij het genomicaonderzoek naar mastitis doen we bijvoorbeeld niet mee.
- Hoe zit het met eigendom?
Op het moment van omzetting van een techniek naar een toepassing speelt wel degelijk “bescherming” een rol. Binnen EU en grote projecten wordt veel kennis uitgewisseld. Als je er bij zit is er veel toegang tot kennis. Hoor je niet bij een project, dan zul je veel minder overzicht hebben.



Proces

Bram Bos geeft vervolgens aan dat de centrale vraag van vandaag is: “hoe kan (functionele) genomica bijdragen aan oplossingen voor de toekomstige melkveehouderij”. Om daar achter te komen, schetst Bram Bos de procedure zoals in Figuur 10. Dat betekent dat allereerst Jan van Weperen zijn toekomstvisie schets. Gevolg door de toekomstvisie van de andere deelnemers. Daarna geven alle deelnemers afzonderlijk de drie belangrijkste uitdagingen voor de toekomst aan. Tot slot worden vijf groepjes gevormd om na te denken hoe genomica een rol kan spelen bij een aantal uitdagingen.

Figuur 11 onderwerpen voor de workshop



Visie op de toekomst van de melkveehouderij (Jan van Weperen; presentatie in bijlage 3)

Het betreft de persoonlijke visie van Jan. Enkele high lights:

- Jan vat eerst de voorgaande presentaties samen: Functionele genomica probeert de interactie tussen genotype en milieu te begrijpen. Ook is het logisch dat structurele genomica eerst komt en vervolgens functionele genomica. Jan geeft aan dat genomica veel kan toevoegen aan het managen van grote koppels vee.
- De 1^e 10 à 20 jaar blijft het familiebedrijf in Nederland nadrukkelijk aanwezig
- Het bedrijf van Weperen is in 30 jaar 10 x zo groot geworden. Ging het eerst om managen van koeien, nu gaat het om managen van processen.
- In de toekomst worden mineralenstromen geminimaliseerd / gemarginaliseerd. In de toekomst zullen problemen zich eerder manifesteren door marginale mineralenstromen.
- Macrotoekomst: bio-energy is hot; tekort aan voer en voedsel en in een welvaartsmaatschappij staat de melkveehouderij niet hoog in aanzien
- Micro-toekomst: primaire landbouw is marginaal; veel aandacht voor milieu; dierenwelzijn is belangrijk
- Bedrijven zullen opschalen (over 10 jr -> gem. 100 koeien/bedrijf. Aantal bedrijven > 1000 koeien.
- De mineralenefficiëntie moet heel hoog zijn. Tekorten zullen optreden, dus er is behoefte aan informatie via functionele genomica.
- Afvoerredenen: vruchtbaarheid, (uier)gezondheid. Functionele genomica kan hierbij ondersteunen, ook om de weerstand van het dier te vergroten.

Toekomstvisie en uitdagingen deelnemers

In Tabel 3 zijn de toekomstvisies en uitdagingen van de afzonderlijke deelnemers samengevat. Dit kan tegenstrijdig zijn, want ieder geeft zijn eigen beeld weer. Bovendien is niet gewerkt naar een unaniem eensluidend beeld.

Tabel 3 Toekomstbeelden en uitdagingen, geformuleerd door de afzonderlijke deelnemers

Kenmerk toekomstvisie	Uitdagingen
grotere bedrijven	probleemloze koe; vruchtbaarheid, klauwen (gemakskoe)
Maatschappelijke betrokkenheid	mineralen; maatschappelijke acceptatie
Intensiever	differentiatie melkstromen; koe in de wei
specialisatie	management, competenties om met grote koppels om te gaan
kleinere bedrijven met specifieke melk	efficiëntere benutting van voedingsstoffen (minder mineralen in de mest)
Industriële melkveehouderij (>1000mk)	hoe lever ik zo veel mogelijk melk af
gemengde bedrijven, geen gedifferentieerde melkstromen	Acceptatie van grote bedrijven
200 - 300 melkkoeien, veel automatisering, data gebruiken	Samenhang van verschillende aspecten en stromen in Nederland (mest-energie-melk-gewassen)
minder tijd/koe	Weerstand van de koe bij veranderingen (voer, weer, ...; inspelen op individuele variatie van de koe)
grotere familie-bedrijven; grote verschillen	goede bedrijf - koe combinatie
Verschillende leveringscontracten / samenwerking	hoe is de weerstand van de koppel (meten / weten)
	de druk op de productie per ha wordt nog groter
	structureel: fokkerij -> benodigd gen
	functioneel: genen -> aan / uit
	productie zo organiseren dat overheid zo min mogelijk bemoeit:
	maatschappelijke acceptatie
	goede beheersmaatregelen, data stromen
	minste broeikasgas / kg melk (iets kunnen wat andere landen niet kunnen)
	efficiënte koe: voer-, mineralen, broeikasgassen
	pre-detectie: voordat koe iets heeft, al merken
	nieuwe melkbestanddelen en aangepaste melkbestanddelen
	borging van product en productieomstandigheden
	begrijpen waarom een diere reageert in een bepaalde omgeving

De vijf belangrijkste uitdagingen

Vanuit het overzicht van toekomstvisies en uitdagingen, heeft de groep de 5 belangrijkste uitdagingen gedistilleerd. Dit zijn:

- Probleemloze koe
- Differentiatie van melk (productdifferentiatie)
- Maatschappelijke acceptatie (communicatie, welzijn)
- Milieu (mest, mineralen, methaan, voerefficiëntie)
- Management grote koppels

Uitwerking per uitdaging



• Probleemloze koe

1. Wat is het probleem precies?

Teveel problemen met mastitis, vruchtbaarheid en klauwen.

2. Wat zou je willen verbeteren?

Drachtig worden na 1^e inseminatie, drachtkans omhoog. Minder zieke dieren.

3. Wat heb je daarvoor nodig?

Advies over tijdstip van inseminatie en de kans op dracht.

4. Hoe zou genomica daaraan kunnen bijdragen?

Zo veel mogelijk in de melk meten. Koe op maat sturen met voedermiddelen.

5. Oplossingsrichting

Tool om de drachtkans en inseminatietijdstip te bepalen via de melkcontrole.

(Ludiek: zakje sperma inhangen die open gaat als de kans op dracht groot is)

• Probleemloze koe

1. Wat is het probleem precies?

Bedrijfsproblemen ontstaan door niet goed afgestemde voeding.

2. Wat zou je willen verbeteren?

Beter sturen op voeding (ruwvoer met passende mineralen).

3. Wat heb je daarvoor nodig?

Parameters om individuele koe (robot) bij te sturen.

Parameters om koppel koeien (bij grote koppels) bij te sturen.

4. Hoe zou genomica daaraan kunnen bijdragen?

"Metabool paspoort".

5. Oplossingsrichting

Op koppelniveau ruwvoer/krachtvoer/mineralen sturen t.b.v. weerstand

(Fysiologisch paspoort maken / individueel voeren).

• Differentiatie melk & melkstromen

1. Wat is het probleem (KANS) precies?

Met genomics samenstelling van de melk veranderen (melk als geheel; hogere oogst van waardevolle stoffen).

2. Wat zou je willen verbeteren?

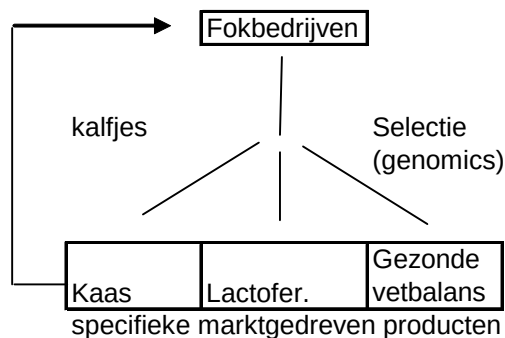
Melksamenstelling beter aan laten sluiten bij de markt.

3. Wat heb je daarvoor nodig?

4. Hoe zou genomics daaraan kunnen bijdragen?

- Gerichter specifieke eigenschappen overbrengen
- sneller/efficiënter dan met 'gewone' fokkerij.

5. Oplossingsrichting



- Snellere en efficiëntere fokkerij.
- Combinatie van structurele en functionele genomics.

Opmerkingen:

- waarom niet gewoon manipuleren?
- hoe zit het met acceptatie van de maatschappij?

• Maatschappelijke acceptatie

1. Wat is het probleem precies?

Beeldvorming houden van dieren; grote bedrijven; voedsel + schandalen; dierziekten ofwel Aantonen van de kwaliteit van houderij.

2. Wat zou je willen verbeteren?

Positieve beeldvorming -> vasthouden (geen varkensconcepten)
 -> grote bedrijven (nu vaak negatief, omvormen naar pos beeld)
 -> communicatie is erg belangrijk

3. Wat heb je daarvoor nodig?

- objectieve criteria ('Be good and tell it')
- overige aspecten als emissie moeten goed zijn. Maatschappelijke acceptatie is optelsom van eerder genoemde issues.

4. Hoe zou genomics daaraan kunnen bijdragen?

Puur **ondersteunend**, objectieve waarnemingen nodig middels functionele genomics.

- aantonen dat koeien gezond zijn / hoog welzijn
- aantonen dat dieren happy zijn

5. Oplossingsrichting

Met functionele genomics naar;

- 1) minder emissie, verlaging mineralen
- 2) aantonen dat je je claim waarmaakt ('boring')
 - emissies; gezondheid dieren; mineralenefficiëntie; welzijnsindicatoren; voedselveiligheid; melkdifferentiatie (biest, individuele variatie)
- 3) Met functionele genomics naar "early-warning systems" (voorwaarde dat ook snel ingegrepen kan worden)

Opmerkingen:

- communicatie rondom functionele genomica is erg belangrijk. Kan negatieve associaties meebrengen
- Kun je met genomics dierlijk eiwit produceren zonder koeien? (Genomica kan recombinatie overbodig maken).

• **Management grote koppel**

<i>1. Wat is het probleem precies?</i> Steeds minder tijd beschikbaar per koe. <i>2. Wat zou je willen verbeteren?</i> Systeem van attenderen, zo snel mogelijk bijsturen. <i>3. Wat heb je daarvoor nodig?</i> - Betrouwbare data. - Relatie tussen data en gebeurtenis (robotdata, herkauwactiviteit, ...). <i>4. Hoe zou genomica daaraan kunnen bijdragen?</i> Verschillen meten tussen gezonde dieren en koeien die wat mankeren, of gaan mankeren. Gen expressies zien. <i>5. Oplossingsrichting</i> Sensor die op verhoogd risico voor een probleem (ziekte, oid) attendeert.
--

Opmerkingen:

- Er zijn al zoveel data, die ook analyseren en in verband brengen met genomica en/of status van de koe
- Data worden betrouwbaarder
- Directer verband tussen signaal en actie
- Keuze of/hoe behandelen op basis van genomics
- Zelf sturende koe; via voeding?
- Een andere oplossing kan zijn door te werken (fokken, genomics) naar een homogene koppel. Daarbij is de genexpressie uniformer te sturen. Een risico is dat bij uitbraak van ziekte (o.i.d.) de hele koppel even gevoelig is.
- Niet iedere veehouder is geschikt om een grote koppel koeien te managen. Velen zullen er moeite mee hebben om het "werk" aan anderen over te laten en zelf te "managen". Idealiter is het om veehouders daar op te testen.

• **Mineralen, emissies, efficiëntie**

<i>1. Wat is het probleem precies?</i> Inefficiëntie: - milieu (broeikasgassen) - beschikbaarheid hectares - vraag naar energie/voedsel <i>2. Wat zou je willen verbeteren?</i> Grotere darmen op koeniveau (mineralenefficiëntie, energie-efficiëntie). Verschuiving naar nuttige producten (melk). <i>3. Wat heb je daarvoor nodig?</i> - Individuele variatie (zijn er meer handvatten om aan te pakken) - Fokken op voerefficiëntie - Stimuleren herkauwen <i>4. Hoe zou genomica daaraan kunnen bijdragen?</i> Inzicht in variatie en oorzaken. Niet alleen kijken naar de koe, maar ook naar micro-organismen in de pens. <i>5. Oplossingsrichting</i> Selecteren merkers, activeren merkergeren die belangrijk zijn voor mineralen- en energie efficiëntie.

De 5 oplossingsrichtingen die genoemd zijn:

- Tool om drachtkans en inseminatietijdstip te bepalen via melkcontrole / Fysiologisch paspoort maken (sturen met voeding)
- Via specifieke fokbedrijven een snellere en efficiëntere fokkerij
- “Early-warning” systemen / verlagen emissie / aantonen dat je claim waarmaakt (gezondheid- en welzijnindicatoren)
- Selecteren merkers en activeren merkergeren die belangrijk zijn voor mineralen- en energie efficiëntie
- Sensor die op verhoogd risico (ziekte o.i.d.) attendeert (robotdata, herkauwactiviteit)

Vervolg

Het resultaat van de workshop wordt gebruikt om focus aan te brengen in de onderzoeksrichtingen van genetica. Dit wordt onderdeel van het rapport van het project. Het rapport zal met de stuurgroep besproken worden.



Literatuur

- Hiendleder S, Bauersachs S, Boulesteix A, Blum H, Arnold GJ, Fröhlich T, Wolf E. Functional genomics: tools for improving farm animal health and welfare. Rev Sci Tech. 2005 Apr;24(1):355-77. Review.
- Snelling WM et al. (2007). A physical map of the bovine genome. Genome Biol. 8(8):R165
- Green RD, Burfening PC, Cockett NE, Kappes S et al.: Blueprint for USDA efforts in agricultural animal genomics 2008-2017. 2006;
<http://www.csrees.usda.gov/newsroom/news/2007news/blueprint.html>
- Quackenbush J. From omes to biology. Animal Genetics 2006;37(suppl. 1):48-56
- Womack JE. Advances in livestock genomics: opening the barn door. Genome Res. 2005 Dec;15(12):1699-705. Review
- Drackley JK, Donkin SS, Reynolds CK. Major advances in fundamental dairy cattle nutrition. J Dairy Sci. 2006 Apr;89(4):1324-36. Review.
- Moore K, Thatcher WW. Major advances associated with reproduction in dairy cattle. J Dairy Sci. 2006 Apr;89(4):1254-66. Review.
- Collier RJ, Dahl GE, Van Baale MJ. Major advances associated with environmental effects on dairy cattle. J Dairy Sci. 2006 Apr;89(4):1244-53. Review.
- Fadiel A, Anidi I, Eichenbaum KD. Farm animal genomics and informatics: an update. Nucleic Acids Res. 2005 Nov 7;33(19):6308-18. Print 2005. Review.
- Veerkamp RF, Beerda B Genetics and genomics to improve fertility in high producing dairy cows. THERIOGENOLOGY. Volume: 68 Pages: S266-S273 Supplement: Suppl. 1. Published: SEP 1 2007
- Website ontwikkeld om de relevante literatuur op het gebied van melk te verzamelen: via (<http://bifx1.bio.ed.ac.uk>). Wellcome Trust Centre for Cell Biology, Edinburgh, Scotland
- Diverse websites van bedrijven en onderzoeksinstituten in buitenland
- NRC, Wetenschap en Onderwijs, 13 oktober 2007, pagina 45: Revolutie in DNA-sequencing brengt duizend-dollargenoom nabij. M. Heselmans.
- www.watisgenomics.nl
- www.milkgenomics.nl
- www.nsure.nl
- Zijlstra, J, L. van Dellen, A.A.C. Beldman en H. Kortstee, 2006. Mensen en koeien, organiseren om te groeien.
- LTO Nederland, 2006. Innovatieagenda Melkveehouderij; stappen naar een nieuwe 'melkweg'.
- Courage: innovatieagenda, 2004