Genetische puzzel lijkt

Gebruik van genetische merkers in de fokkerij kor

De puzzel is zeer ingewikkeld, maar zal waarschijnlijk nog deze eeuw voor een groot deel ontrafeld zijn. Dan kunnen genetische merkers werkelijk worden ingezet in de fokkerij van de toekomst. De perspektieven zijn fraai, vandaar aandacht voor de merkers.
Onlangs promoveerde de Wageningse onderzoeker dr. ir. Sijne van der Beek op dit onderwerp aan de Landbouwuniversiteit, zodat hij een deskundige mag heten. Samen met dr. ir. Johan van Arendonk, universitair hoofddocent bij de vakgroep Veefokkerij, geeft hij zicht op de ingewikkelde, maar belangrijke materie.



☐ *Van der Beek*



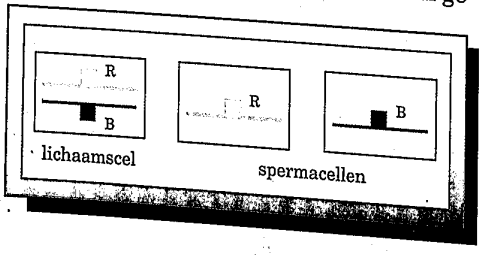
☐ *Van Arendonk*

☐ *Figuur 1 – Illustratie aan de hand van een stier met varianten R en B voor een merker. In elke lichaamscel is het chromosomenpaar waarop deze merker ligt aanwezig. Eén chromosoom bevat de R-variant en één chromosoom de B-variant. Bij de vorming van de spermacellen worden de chromosomenparen gesplitst. De helft van de spermacellen bevat de R-variant en de andere helft de B-variant*

Fokkerij is het selekteren van de beste dieren als ouders van de volgende generatie. Dit selekteren doen we het liefst zo snel, zo nauwkeurig en zo goedkoop mogelijk, waarbij we ook het liefst uit een zo groot mogelijke groep selekteren. Deze wensen staan op gespannen voet met elkaar: een praktisch fokprogramma is dan ook een kompromis, dat gegeven de huidige middelen geoptimaliseerd is. Fokkers en hun fokkerij-organisaties zullen echter altijd blijven zoeken naar nieuwe middelen om hun fokprogramma te verbeteren. In het verleden hebben vernieuwingen als het invoeren van melkkontrole, KI en meer recentelijk MOET voor sprongen voorwaarts gezorgd. Genetische merkers lijken het instrument dat in de jaren negentig voor een verdergaande verbetering gaat zorgen.
Een genetische merker is een eigenschap die we voor een mens, plant of dier kunnen vaststellen en die een direkte relatie heeft met een genetische aanleg, met een gen, met de drager van genetische aanleg: het DNA.
Een voorbeeld van een genetische merker is bloedgroep. Tot voor kort werden bloedgroepen gebruikt bij het afstammingsonderzoek omdat ze helder inzicht geven in het materiaal dat van ouder op nakomeling is doorgegeven. Het bloedgroepenonderzoek heeft nu plaatsgemaakt voor modernere metoden, waarbij genetische merkers gebruikt worden die direkt op DNA-nivo zijn waar te nemen.
Deze genetische merkers zijn het voortbrengsel van de molekulair genetische revolutie die begon met de ontdekking van de DNA-struktuur in 1953 door James Watson en Francis Crick. Voorbeelden van nu al gangbare gebruiksmogelijkheden van genetische merkers zijn, naast het al genoemde afstammingsonderzoek, de test voor BLAD, melkeiwitvarianten en de roodbontfaktor.

Informatie op DNA-nivo

Een genetische merker representeert een stukje erfelijk materiaal, ofwel een stukje DNA. DNA is gerangschikt op zogenaamde chromosomen, waarvan het rund dertig paren heeft. Chromosomen komen in tweevoud voor aangezien bij de versmelting van ei- en spermacel zowel een kopie van de vader als van de moeder in het embryo terechtkomt. Tijdens de groei van embryo tot volwassen dier komen deze chromosomen in alle cellen van het lichaam terecht. Een genetische merker komt dus in tweevoud voor, waarbij één van de twee kopieën wordt doorgegeven aan een nakomeling. Dit wordt geïllustreerd in figuur 1.



Op de chromosomen liggen de dragers van erfelijke informatie, de genen. Het aantal genen is duizelingwekkend groot. Voor de mens wordt het aantal geschat op meer dan 100.000, voor het rund zal dit aantal niet veel anders liggen. Door dit grote aantal genen met hun komplexiteit aan funkties was het tot voor kort nauwelijks mogelijk om iets zinnigs te zeggen over individuele genen of hun effekt.
Voor de meest belangrijke eigenschappen zoals kg eiwit of levensduur kunnen we alleen iets zeggen over het gekombineerde effekt dat een onbekend maar groot aantal genen heeft op de erfelijke aanleg voor de eigenschap. We maken dan nog een schattingsfout omdat dat wat we waarnemen (de kilogrammen eiwit die een koe produceert) ook beïnvloed wordt door milieu-omstandigheden als voeding en huisvesting.
De ontwikkeling van de molekulaire genetika maakt het echter mogelijk om te beginnen aan de ontrafeling van de genetische puzzel. De genetische merker is hierbij op dit moment het belangrijkste instrument. Met een (molekulair) genetische merker is het mogelijk om voor een specifiek stukje chromosoom, dat al dan niet overeenkomt met een funktioneel gen, verschillen tussen en binnen dieren aan te tonen. Zo is het een genetische merker die ervoor zorgt dat we weten dat Bell op één van zijn twee chromosomen een normale variant van het BLAD-gen had, en op het andere chromosoom de defekte variant, die Bell tot meest fameuze drager van het genetische gebrek BLAD maakte.

Relatie merker – ekonomisch kenmerk

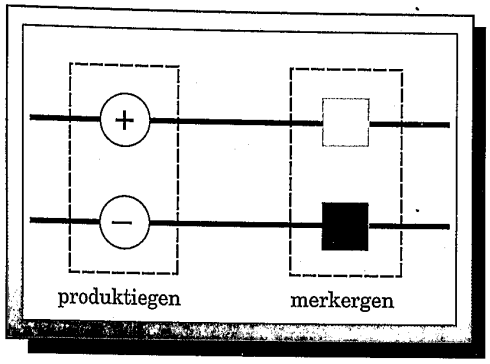
De belangrijkste reden waarom genetische merkers interessant zijn voor het ontrafelen van de genetische puzzel is dat genen die in de buurt van elkaar voorkomen op een chromosoom gekoppeld overerven. Dit maakt het mogelijk om via het waarnemen van genetische merkers een idee te krijgen van de genen die de merker op het chromosoom omgeven.
Om dit te illustreren nemen we een merker waarvan twee varianten bekend zijn: R en B. Stel we kruisen een stier die op het ene chromosoom variant R van de merker heeft en op het andere chromosoom variant B met koeien die allemaal twee maal de R-variant hebben. De stier heeft dan merkergenotype RB en de koeien RR. Laat het resultaat 500 RB- en 500 RR-dochters zijn. Van deze dochters meten we de melkproduktie. Wat blijkt: de RR-dochters, die van de vader de R-variant kregen, geven gemiddeld 8000 kg melk terwijl de RB-dochters, die van de vader de

opgelost
dichterbij

B-variant kregen, gemiddeld 9000 kg melk geven. We kunnen nu zeggen dat we een associatie tussen de merker en melkproduktie hebben aangetoond. De precieze achterliggende reden van deze associatie kennen we niet. Het kan zijn dat de merker zelf verantwoordelijk is voor de associatie. Een alternatieve, en meer voor de hand liggende verklaring is dat in de buurt van de merker één of meerdere genen liggen die melkproduktie beïnvloeden (figuur 2).
Een manier om dit te testen is om de proef te herhalen met andere stieren met merkergenotype RB. Gaat B altijd samen met meer melk, dan mogen we gevoeglijk aannemen dat het toch de merker zelf is die de associatie veroorzaakt. Observeren we voor de ene stier een relatie tussen B en meer melk en voor de andere stier een relatie tussen R en meer melk, dan ligt het voor de hand een melkproduktiegen in de buurt van de merker te veronderstellen, waarbij in de ene stier op hetzelfde chromosoom als waar R voorkomt ook de goede variant van het melkproduktiegen ligt, terwijl bij de andere stier op het ene chromosoom B en goed samengaan, en op het andere chromosoom R en slecht.
Wanneer een merker en een produktiegen naast elkaar op het chromosoom liggen zullen ze meestal gezamenlijk worden overgeërfd. Tijdens het vormen van eicellen en spermacellen kan echter ook overkruising plaatsvinden tussen de twee chromosomen in een chromosomenpaar. De kans hierop wordt groter naarmate de afstand tussen de genen toeneemt. Dit wordt in figuur 3 geïllustreerd. Met het toenemen van de afstand tussen een merker en een produktiegen zal de associatie tussen de merker en produktie afnemen.
Een associatieproef kunnen we uitvoeren voor alle genetische merkers die voor het rund bekend zijn. De kontinue inzet van verscheidende onderzoekslaboratoria wereldwijd heeft ervoor gezorgd dat nu voor alle chromosomen meerdere genetische merkers bekend zijn. We staan nu dan ook aan de vooravond van doorbraken op het gebied van het begrijpen van de genetische achtergrond van ekonomisch belangrijke kenmerken.

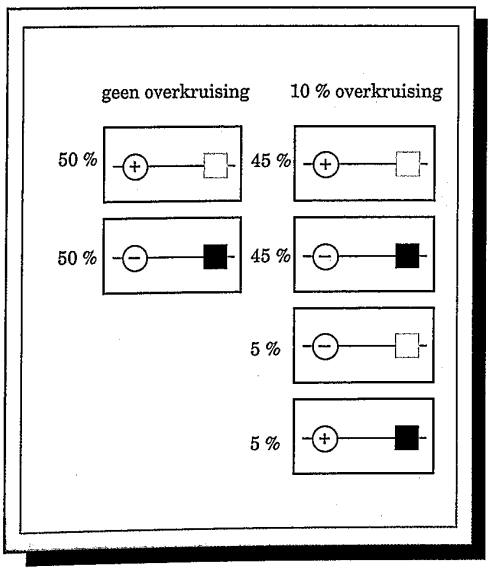
Gebruik in de fokkerij: stappen

Om in de toekomst genetische merkers voor de fokkerij te kunnen aanwenden wordt op dit moment veel onderzoek gedaan. Dit onderzoek begint met het ontwikkelen van de molekulair genetische merkers. Hierna moeten de merkers op een zogenaamde koppelingskaart worden gezet. Een koppelingskaart is een weerslag van de kennis die we hebben over de ligging van merkers op de chromosomen. Die kennis wordt opgebouwd in koppelingsstudies waarin wordt gekeken



☐ *Figuur 2 – Illustratie van een produktiegen en een merker die op hetzelfde chromosoom liggen. De positieve (+) variant voor het produktiegen ligt op hetzelfde chromosoom als de R-variant van de merker*

naar de gemeenschappelijke overerving van varianten van de genetische merker. Deze koppelingskaart is een goed startpunt voor de al eerder beschreven associatiestudies.
Na deze associatiestudies, waarin we binnen families de doorgifte van veel merkers vaststellen en aan de dieren veel belangrijke kenmerken meten, kunnen we ons een beeld vormen van waar op de chromosomen belangrijke genen liggen. De merkers in de buurt van deze belangrijke genen kunnen we gaan gebruiken bij selektiebeslissingen. Bijvoorbeeld: hebben we voor een stiervader vastgesteld dat variant R van een merker samengaat met 1000 liter meer melk dan variant B en hebben we via MOET van één stiermoeder tien stiertjes van deze stiervader verkregen, dan kunnen we de vijf stiertjes die variant R van de vader hebben gekregen gaan inzetten als proefstier, sim-



☐ *Figuur 3 – Bij de vorming van de geslachtscellen worden de chromosomenparen gesplitst. Wanneer de overkruising tussen de merker en het produktiegen optreedt zal de associatie tussen de merker en produktie afnemen. In dat geval gaat de B-variant van de merker minder vaak samen met de positieve variant van het produktiegen en zal dus het verschil tussen dochters met de B-variant en dochters met de R-variant minder worden*

pelweg omdat deze stiertjes een hogere verwachtingswaarde hebben. Hoe genetische merkers het meest efficiënt kunnen worden ingezet bij de selektie van dieren of anderzins in de fokkerij is het onderwerp van uitgebreid onderzoek. De resultaten van dit laatste onderzoek zullen nu worden samengevat.

Gebruiksmogelijkheden merkers

Het feit dat met merkers tot op DNA-nivo kan worden waargenomen kan op verschillende wijzen worden aangewend.
Ten eerste kunnen merkers gebruikt worden voor afstammingskontrole. Deze toepassing is al jaren gemeengoed. Een volgende toepassing van merkers is het in kaart brengen van genetische variatie binnen en tussen populaties. Binnen een populatie

kunnen we een beeld krijgen van de genetische variatie via berekening van de gemiddelde inteeltkoëfficiënt. Voor het berekenen van inteeltkoëfficiënten kunnen we vaak echter slechts enige generaties teruggaan, terwijl veelvuldig gaten in stambomen voorkomen of fouten in de registratie zijn geslopen. Door voor een aantal genetische merkers vast te stellen welke varianten hoe vaak voorkomen in een populatie kan een beter beeld worden gekregen van de genetische verscheidenheid in een populatie.
Na het vaststellen van zulke plaatjes voor meerdere populaties of rassen kunnen ook uitspraken worden gedaan over de verschillen en overeenkomsten tussen populaties. Zulke informatie is van groot belang bij het beheer van genenbanken, waarbij het beste genen van zo verschillend mogelijke rassen bewaard kunnen worden. Kennis van de verschillen tussen populaties kan tevens aangewend worden voor het inschatten van de kans op heterosis bij het kruisen van populaties. Deze toepassing is van weinig belang voor de melkveefokkerij, maar heeft perspektief voor de varkens- en pluimveefokkerij.
De toepassing die het meest tot de verbeelding spreekt is het gebruik van merkers bij selektie. Hierbij schuilt het voordeel van merkers vooral in het feit dat genetische merkers altijd bepaald kunnen worden, terwijl kenmerken slechts beperkt te meten zijn.

○ Een kenmerk kan geslachtsgebonden zijn. We moeten een stier daarom ofwel selekteren op basis van zijn verwachtingswaarde, zoals in het Delta-fokprogramma gebeurt, ofwel jaren wachten totdat zijn dochters aan de melk zijn. Met voldoende goede merkers wordt wachten op informatie van nakomelingen voordat selektie plaatsvindt overbodig. De kwaliteiten van Sunny Boy hadden we met merkers al vijf jaar eerder in de populatie kunnen verspreiden. Hierbij moet wel worden bedacht dat nu de kennis absoluut nog niet voorhanden is om op basis van merkers tot nauwkeurige fokwaardeschatting te komen.

○ Een kenmerk kan slechts op late leeftijd bekend zijn. Een goed voorbeeld is levensduur. In de huidige fokkerij weten we op het moment van selektie van een stier nog weinig over de levensduur van zijn dochters e hopen we maar dat produktie tijdens de ee ste laktatie voldoende samenhangt met pr duktie op latere leeftijd. Het was echter fa tastisch geweest indien we op basis va merkers voor Tops al op jonge leeftijd ha den kunnen vaststellen dat hij geweld duurzame dochters zou opleveren waardo hij meer kansen had kunnen krijgen a stiervader.

○ Meerdere kenmerken die van belan zijn voor de vleesproduktie zijn alleen vas te stellen aan het karkas. We moeten diere slachten, waardoor we so wie so deze diere al niet meer kunnen selekteren, terwijl w voor de te selekteren dieren dan alleen no maar een familiegemiddelde weten. Dit i met name een komplikatie in de nucleusfok kerij van varkens en pluimvee. De efficiën tie van het fokprogramma zou stijgen als w met genetische merkers dieren eerst selek teren, waarna de niet-geselekteerde diere geslacht worden.

○ Fokdieren worden vaak onder ideal omstandigheden gehouden. In de pluimvee fokkerij worden fokdieren zelfs komplee anders gehuisvest dan dieren in de praktijk Het fokdier zit individueel in een kooi, ter wijl in de praktijk dieren óf met meerdere i een batterijkooi, óf op de grond gehuisves zijn. Het gevolg is dat we aan de fokdieren bepaalde kenmerken niet of nauwelijk kunnen meten. Denk hierbij bij rundvee aa been-, uier- en gezondheidsproblemen. Oo hier kan een merker uitkomst bieden. Hier voor is een associatieproef nodig waarbi dochters van een stier onder 'harde' omstan digheden worden gehouden, zodat dieren met zwak beenwerk zullen opvallen. Wordt een merker gevonden die samengaat met zwak beenwerk, dan kan deze vervolgens in de nucleus gebruikt worden om voor zonen en dochters van deze stier ook iets te zeggen over hun aanleg voor beenwerk.

Toekomstig fokprogramma

Indien de verwachtingen rond merkers waargemaakt kunnen worden en genetische merkers een integraal deel van het fokprogramma gaan uitmaken, dan zal dit leiden tot een anders gestruktureerde fokkerij. Het zwaartepunt van het Holland-Genetics-fokprogramma zal op het Delta-stuk komen te liggen. Hierbij zal men 'rappe fokkerij' toepassen: met MOET gewonnen embryo's zullen eerst getest worden. Alleen die embryo's die de goede merkers bezitten zullen ingeplant worden in ontvangsterdieren. Naast genetische merkers voor kg eiwit, uier en benen zal men ook beter kunnen selekteren voor levensduur, vruchtbaarheidproblemen en mastitis. De kosten van alle associatie-experimenten die nodig zijn om vast te stellen welke merkervarianten superieur zijn, zullen hoog zijn. De baten zullen zitten in een verhoogde genetische vooruitgang en het deels wegvallen van de kosten die met het PWF-systeem gepaard gaan.

Dr. ir. S. van der Beek
Dr. ir. J. A. M. van Arendonk

Naar de toekomst

Holland Genetics, in samenwerking met het Nieuwzeelandse Livestock Improvement, financiert onderzoek naar het ontrafelen van de genetische puzzel bij melkvee en naar het optimaliseren van gebruiksmogelijkheden van merkers.
Uit dit onderzoek moet blijken of het voldoende mogelijk is om de genetische puzzel te ontrafelen. De verwachting is dat van dit en vergelijkbaar onderzoek dat elders op de wereld plaatsvindt niet zal afhangen óf merkers toegepast gaan worden, maar in welke mate. Gaan we merkers alleen maar gebruiken om te bepalen welke volle broer het beste als proefstier ingezet kan worden of stevenen we af op een volledig op merkers georiënteerde nucleusfokkerij? Waarschijnlijk zullen we nog in deze eeuw het antwoord op deze fascinerende vraag weten.



☐ *De juiste kalveren al gelokaliseerd vóór hun geboorte*