

NATUURLIJKE BRONNEN VOOR GENETISCHE VERBETERING

door prof. dr. ir. Johan A.M. van Arendonk



Inaugurale rede uitgesproken bij de aanvaarding van het
ambt van persoonlijk hoogleraar bij het Departement
Dierwetenschappen van de Landbouwniversiteit te
Wageningen op 17 juni 1999.

NATUURLIJKE BRONNEN VOOR GENETISCHE VERBETERING

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren,

We worden er herhaaldelijk aan herinnerd dat de omvang van de wereldbevolking (op dit moment rond de 6 miljard mensen) rond het jaar 2025 de grens van 10 miljard zal passeren en dat de grootste toename van de wereldbevolking zal plaatsvinden in de armere landen. Dit betekent dat de behoefte aan agrarische producten de komende jaren belangrijk zal toenemen.

De dierlijke productie is in de westerse landen verantwoordelijk voor ongeveer de helft van de agrarische productie, terwijl dit aandeel in de overige landen op 25% ligt¹¹. Naast de toename in behoefte aan voedsel als gevolg van de toename in de wereldbevolking worden we geconfronteerd met veranderingen in voedselpatroon³ en productiemethoden als gevolg van toename in welvaart en urbanisatie. Volgens Cunningham¹¹ is de toename in dierlijke productie de afgelopen jaren groter geweest dan die in andere sectoren van de landbouw en volgens de FAO ¹⁷ is het de verwachting dat deze trend zal doorzetten.

De groei in dierlijke productie is deels gerealiseerd door een toename in het aantal dieren maar voor een belangrijker deel door de verbetering in de efficiëntie van productie. De analyse van Cunningham ¹¹ laat zien dat in de afgelopen 20 jaar de vleesproductie drie keer zo snel is toegenomen dan de toename in het aantal dieren. In de komende 25 jaar wordt een verdubbeling verwacht van de omvang van de dierlijke productie. Gegeven de beperkingen in beschikbare hulpbronnen en de toenemende aandacht voor het milieu, is het van wezenlijk

belang deze groei te realiseren door verbetering van de efficiëntie in plaats van vergroting van het aantal dieren. Verbeteringen in efficiëntie van dierlijke productie kunnen worden gerealiseerd door de ontwikkeling en toepassing van verbeterde methoden op het terrein van zowel fokkerij, voeding als houderij. Deze verbetering staan niet op zichzelf en dienen ingepast te worden in een benadering van de dierlijke productie waarin aandacht wordt besteed aan bescherming van dierlijk welzijn, instandhouding van biodiversiteit, management van wisselwerking tussen dier en omgeving, en veiligheid van voedsel voor de consument.

Tegen deze achtergrond wil ik graag mijn rede uitspreken waarvoor ik de titel heb gekozen "Natuurlijke bronnen voor genetische verbetering". Misschien heeft U zich afgevraagd waarom in de titel het woord fokkerij of veefokkerij niet voorkomt. Veefokkerij is immers tot afgelopen jaar de naam geweest van de groep waar ik werkzaam ben, een naam die onlangs is gewijzigd in "Fokkerij en Genetica". In het Nederlands woordenboek worden 5 betekenissen voor het woord fokken gegeven uiteenlopend van doen voorttelen tot laten uitgroeien. Het is daarom ook niet vreemd dat er in het dagelijks taalgebruik inclusief de pers veelvuldig wordt gesproken over "(vee)fokkerij" die nauwelijks verband houdt met de omschrijving die binnen het vakgebied wordt gehanteerd: het door selectie van ouderdieren voortbrengen van een volgende generatie dieren die beter past dan de huidige generatie. Het gaat dus om de combinatie van voorttelen en realiseren van genetische verbetering. Ik heb daarom gekozen voor de term genetische verbetering in de titel.

Genetische variatie binnen en tussen populaties vormt de natuurlijke basis voor genetische verbetering. Voor een verantwoord gebruik van deze natuurlijke bronnen is het op de eerste plaats van belang om een gedegen kennis te hebben over de achtergronden en biologische betekenis ervan. Verder is het noodzakelijk genetische bronnen op een zodanige manier te gebruiken dat er niet alleen nu maar ook voor toekomstige generaties mogelijkheden zijn om genetische verbetering te realiseren. Opgemerkt zij, dat de *richting* van die verbetering in de tijd zal wijzigen waarmee het belang van genetische variatie extra wordt onderstreept.

In mijn rede wil ik aandacht besteden aan de volgende elementen:

1. Achtergronden
2. Gebruik van genetische bronnen
3. Ontwikkelingen in het onderzoek
4. Onderwijs

Achtergronden

De moderne genetica is begonnen met het werk van de Tsjechische monnik Gregor Mendel. In een kloostertuin voerde hij kruisingsexperimenten uit met erwten. In 1865 rapporteerde hij de resultaten van zijn proeven, die lieten zien dat overerving van eigenschappen via bepaalde regels verloopt. Dat ging tegen de toen overheersende opvatting in dat erfelijkheid werd bepaald door mythische krachten of door het mengen van bloedfactoren. De term halfbloed herinnert nog aan die opvatting. Door middel van kruisingen met ingeteelde lijnen stelde hij vast dat elke eigenschap werd bepaald door twee factoren, één afkomstig van de moederplant en één van de vaderplant.

Toen aan het begin van deze eeuw Mendels concept van genen was bevestigd en herontdekt, werd de jacht geopend naar chemische eigenschappen van de dragers van de erfelijkheid. Door het werk van Watson en Crick, in 1953 gepubliceerd in Nature, is DNA definitief als drager van erfelijkheid aanvaard. DNA is de afkorting van desoxyribonucleïnezuur. Het DNA molecuul heeft een dubbele spiraal structuur die bestaat uit twee complementaire strengen waarbij de ruggengraat wordt gevormd door een keten waarin fosfaat- en suikergroepen elkaar afwisselen. Aan ieder suikergroep is één van 4 voor het DNA beschikbare basen te weten adenine (A), thymine (T), guanine (G) en cytosine (C), gekoppeld. De 4 bouwstenen zijn aaneengeregen tot twee zeer lange strengen die om elkaar heen zijn gewonden. De dubbele helix structuur, waarbij tegenover A in één streng altijd T in de andere en tegenover G altijd C, zorgt ervoor dat dochtercellen bij de celdeling een exacte kopie krijgen van het DNA-molecuul van de oorspronkelijke cel.

De erfelijke code ligt opgeslagen in de basenvolgorde van het DNA-molecuul maar het DNA heeft verder geen actieve rol in de stofwisseling van de cel. De biochemische processen in een organisme worden geregeld door enzymen. Activering van de genetische code leidt tot de productie van eiwitten waaronder enzymen. Eiwitten leveren tevens een bijdrage aan de fysieke eigenschappen van de cel of het organisme bijvoorbeeld in de vorm van spieren. De code voor één enkel eiwit wordt een gen genoemd en het totaal aantal genetische materiaal in een cel wordt aangeduid als genoom.

In genen kunnen mutaties optreden, veranderingen die

het gevolg zijn van fouten tijdens de replicatie of door oorzaken van buitenaf. De meeste mutaties zijn puntmutaties en kunnen leiden tot een verandering in het betreffende genproduct, waardoor de activiteit van dit product kan verminderen of zelfs geheel kan verdwijnen. Andere mutaties die regelmatig voorkomen zijn het gevolg van inserties, deleties of translocaties van grote stukken DNA. Dergelijke mutaties kunnen leiden tot de onderbreking van genen en daarmee tot inactivering ervan. Als gevolg van mutaties kunnen er verschillende varianten van een gen ontstaan en deze worden allelen genoemd. Het optreden van verschillen in genen vormt de basis voor genetische verschillen tussen en binnen soorten.

Het genoom is opgebouwd uit een aantal DNA moleculen die worden aangeduid als chromosomen. De mens beschikt over 23 chromosomenparen, 44 autosomale chromosomen plus het X- en Y-chromosoom, die het geslacht bepalen. Van elk chromosoompaar is één exemplaar afkomstig van de vader en één van de moeder. Bij de vorming van geslachtscellen, is sprake van reductiedeling waardoor het aantal chromosomen gehalveerd wordt en van elk chromosomenpaar één exemplaar terecht komt in de geslachtcel. Tijdens de vorming van geslachtscellen kan overkruising optreden, uitwisseling van DNA tussen chromosomen van hetzelfde paar. Als gevolg van overkruising worden allelen die op hetzelfde chromosoom liggen niet altijd samen doorgegeven aan de volgende generatie. Als gevolg van dit proces ontstaan er soms nieuwe combinaties van allelen. Hoe dichter de genen op een bepaald chromosoom bij elkaar liggen, hoe kleiner de kans op overkruising. De frequentie

waarmee overkruising tussen twee genen wordt waargenomen, is een maat voor de afstand tussen genen op een chromosoom. Een overkruisings-frequentie tussen twee genen van 1 procent, komt gemiddeld overeen met 1 miljoen basenparen. Het bepalen van de recombinatiefrequentie vormt een essentieel onderdeel bij het in kaart brengen van het genoom.

Ontwikkelingen binnen de moleculaire genetica hebben het mogelijk gemaakt om het genoom aan een nauwkeurige analyse te onderwerpen. De ontwikkelingen op dit terrein volgen elkaar in een razend tempo op en hieraan lijkt nog geen eind gekomen. De ontdekking van micro-satelliet DNA en de ontwikkeling van de PCR methode in begin jaren tachtig is een enorme stimulans geweest voor de ontwikkeling van genetische merkers. Kaarten van genetische merkers zijn beschikbaar voor de belangrijkste landbouwhuisdieren^{18,21}. Met behulp van genetische merkers kan zichtbaar gemaakt worden welk chromosoom door een ouder wordt doorgegeven aan de nakomeling. Door het bepalen van de basenvolgorde kunnen verschillen in genen tussen individuen worden aangetoond. De snelheid waarmee de DNA fragmenten geanalyseerd kunnen worden neemt nog steeds toe. Afgelopen jaar is van het eerste dierlijke organisme (*C. elegans*)⁴⁶ de volledige DNA sequentie bepaald en men verwacht binnen 2 jaar ook het volledig menselijk genoom gesequenced te hebben. Dit wil geenszins zeggen dat daarmee alle erfelijke kenmerken van de mens zijn ontrafeld, maar wel dat hierdoor genen kunnen worden gelokaliseerd waarvan vooralsnog informatie over hun functie ontbreekt. Op dit moment wordt DNA-chiptechnologie toegepast om de expressiepatronen

van een genen in verschillende weefsels en ontwikkelingsstadia te bepalen. Deze ontwikkelingen bieden de mogelijkheid om een veel beter inzicht te verwerven in de wijze waarop het genoom in interactie met de omgeving bijdraagt aan het functioneren van een organisme.

Het genoom van de mens heeft een omvang 2,5 miljard basenparen en het aantal genen wordt geschat op 50 tot 100 duizend. Deze genen nemen slechts 3 procent van het totale DNA in beslag, de rest is niet-coderend. Eind vorig jaar waren er ruim 30.000 genen op de humane kaart geplaatst¹³. U vraagt zich misschien af wat de betekenis hiervan is voor landbouwhuisdieren. De betekenis hiervan is groot omdat er sterke overeenkomst bestaat in DNA volgorde van genen tussen soorten. Verder is de volgorde van genen op chromosomen tijdens de evolutie grotendeels bewaard gebleven. De genenkaart van mens en ook van de muis speelt daarom een belangrijke rol bij het opsporen van genen bij landbouwhuisdieren.

Onlangs is door Grobet et al. (1997) gevonden dat een mutatie in het myostatine gen verantwoordelijk is voor het optreden van dikbileigenschappen bij Belgische witblauwe runderen. Bij deze ontdekking heeft publicatie van een soortgelijk verschijnsel bij de muis geleid tot de identificatie van het gen. Het is daarmee een illustratie van het belang van de genenkaart van andere soorten voor landbouwhuisdieren.

Voor een groot aantal kenmerken, zoals groei en melkproductie, is dit simpele model van overerving niet afdoende. Voor deze zogeheten kwantitatieve kenmerken

geldt dat het fenotype (de waarneming van een kenmerk) wordt beïnvloed door zowel een groot aantal genen zowel als door omgevingsfactoren. Kwantitatieve kenmerken kunnen worden beschreven door gemiddelde en variantie en een belangrijke vraag is welk deel van de variantie in een populatie wordt veroorzaakt door genetische factoren en welk deel door omgevingsfactoren. Zowel vanuit het oogpunt van evolutie als ook van fokprogramma's is de omvang van genetische variantie van groot belang omdat het bepalend is voor de mate waarin kenmerken reageren op selectie. Om vergelijking tussen kenmerken en populaties te bevorderen wordt de genetische variantie vaak uitgedrukt als fractie van de fenotypische variantie, een parameter die wordt aangeduid als erfelijkheidsgraad. Ter illustratie enkele voorbeelden van erfelijkheidsgraden: worpgrootte bij varkens 10%, eiwitproductie melkkoeien 35% en vleeskwaliteit bij varkens 30%.

De fundamentele methoden voor het schatten van de erfelijkheidsgraad zijn aan het begin van deze eeuw gelegd door Fisher, Wright en Haldane. Methoden ontwikkeld door Henderson in het midden van deze eeuw maken het mogelijk om de genetische effecten gelijktijdig te schatten met invloeden van systematische milieufactoren en alle familierelaties in een populatie te benutten. De methode is in eerste instantie toegepast voor het schatten van de additief genetische variantie maar kan ook worden gebruikt voor het bepalen van de dominantievariantie en analyse van effecten van "gametic imprinting"²⁶. Voor alle componenten worden de genetische relaties tussen dieren afgeleid uit de afstammingsgegevens.

Verschillende kenmerken gemeten aan een individu vertonen vaak een positieve of negatieve correlatie. Een hogere melkproductie van een koe gaat bijvoorbeeld vaak samen met een verminderde vruchtbaarheid. De correlatie tussen kenmerken gemeten aan een individu kan worden opgesplitst in een genetische en een milieu-component. De genetische correlatie wordt veroorzaakt door pleiotropie, dat wil zeggen doordat een gen een effect heeft op meer dan één kenmerk. Op basis van de genetische correlatie kan worden voorspeld wat de gevolgen zijn van selectie op (één of een groep van) kenmerken voor daaraan gerelateerde kenmerken. Inzicht in de hoogte van de genetische en milieu correlaties is noodzakelijk om te komen tot een goed afgewogen criterium voor selectie. Methoden voor het schatten van deze correlaties liggen in het verlengde van de al eerder genoemde methoden voor het schatten van de erfelijkheidsgraad.

In deze kwantitatief genetische methoden voor het schatten van erfelijkheidsgraad en genetische correlaties is geen aandacht besteedt aan de rol van individuele genen. Er is feitelijk uitgegaan van een model met een oneindig aantal genen met elk een klein effect. Het is gebleken dat deze modellen een goede voorspelling opleveren van de verandering in kenmerken als gevolg van selectie^{14,26}. De ontwikkelingen in de moleculaire genetica maken onderzoek mogelijk naar de vraag hoeveel genen in werkelijkheid van invloed zijn en wat de effecten zijn van individuele genen op verschillende kenmerken.

Genetische merkers bieden de mogelijkheid om de over-

erving te volgen van chromosoom-segmenten in een stamboom. Een significante associatie tussen de overerving voor een bepaalde merker en de fenotypes voor een kwantitatief kenmerk geeft aan dat er een gen gekoppeld is aan de betreffende merker. Ik zal dit principe nader toelichten aan de hand van het Meishan experiment wat in Wageningen is uitgevoerd. Hierbij zijn dieren van het Chinese Meishan ras gekruist met westerse varkens. De nakomelingen hiervan hebben op elk merker gen één Meishan en één Westers allel. Deze dieren zijn vervolgens onderling gepaard wat resulteert in een F₂-populatie waarin de dieren voor een gen respectievelijk 0, 1 of 2 Meishan allelen hebben. Het aantal Meishan allelen van een dier verschilt tussen merkers als gevolg van de onafhankelijke overerving van chromosomen en de mogelijke overkruising tussen genen op hetzelfde chromosoom. De spekdikte van de F₂-dieren is gemeten en gerelateerd aan het aantal Meishan allelen. Deze koppingsstudie¹² heeft aan het licht gebracht dat er op chromosoom 2, 7 en 10 genen liggen die spekdikte beïnvloeden. In tegenstelling tot wat verwacht werd op basis van de rasverschillen, is voor chromosoom 7 gevonden dat het allel afkomstig van het westerse ras leidt tot 4 mm dikker spek. In de hierboven beschreven analyse wordt impliciet uitgegaan van het feit dat de allelen gefixeerd zijn in de beide uitgangsrassen. In het experiment is echter niet uitgegaan van ingeteelde lijnen zoals vaak het geval is bij soortgelijke experimenten met planten of muizen. De uitgangsrassen verschillen duidelijk voor het kenmerk spekdikte maar ook binnen beide rassen is nog aanzienlijke genetische variantie aanwezig. Hierdoor kunnen er binnen één ras meerdere allelen op een gen voorkomen, wat er toe kan leiden dat er binnen bepaalde

families wel en andere families geen effect van een merkeren gevonden wordt. Door het toepassen van een binnen-familieanalyse zijn in een aantal gevallen aanzienlijke verschillen tussen families gevonden wat er op wijst dat er geen spraken lijkt te zijn van fixatie van allelen binnen de uitgangsrassen.

Voor het opsporen van genen bij landbouwhuisdieren worden in een aantal gevallen specifieke experimenten, zoals het eerder genoemde Meishan experiment, opgezet. In andere gevallen wordt gebruik gemaakt van gegevens die in een bestaande populatie worden verzameld. Door het uitvoerige gebruik van kunstmatige inseminatie is het in de melkvee-populatie mogelijk om gegevens te verzamelen van zeer grote families waarbij een familie veelal bestaat uit een grootvader en 30 tot 200 zonen. Deze familiestructuur biedt uitstekende mogelijkheden voor een koppelingsstudie. Vanzelfsprekend kan er geen melkproductie worden gemeten aan de zonen maar wordt gebruik gemaakt van de prestaties van dochters. De familiestructuur maakt het noodzakelijk om gebruik te maken van een binnen-familieanalyse. Een voorbeeld hiervan is de studie die bij melkvee is uitgevoerd in samenwerking met Universiteit in Luik en Massey University in Nieuw Zeeland. In deze analyse waren 20 families betrokken en is er onder andere op chromosoom 6 een gen gevonden dat een duidelijk invloed heeft op eiwit%⁴⁴. Bij nader onderzoek bleek in 2 van de 20 families spraken te zijn van een significant effect. In de melkveepopulaties zijn naast vader-zoon nog veel meer genetische relaties tussen dieren aanwezig, zo hebben een aantal zonen dezelfde moeder of maternale grootvader. Recent heeft Marco Bink¹ op overtuigende wijze

aangetoond dat het gebruik van deze extra relaties de kans op het detecteren van genen aanzienlijk vergroot. Op dit moment wordt nader onderzoek gedaan naar verdere verbeteringen van deze methode en mogelijkheden om informatie van meerdere kenmerken gelijktijdig te analyseren.

De interpretatie van resultaten van koppelingsstudies is het vaststellen van de juiste significantiegrenzen van groot belang. In een associatiestudie worden een groot aantal testen uitgevoerd waardoor toepassing van de waarden die gepresenteerd worden in statistische handboeken tot een groot aantal vals-positieve resultaten zou leiden, resultaten die op toeval en niet op waarheid berusten. Er zijn inmiddels methoden ontwikkeld om juiste grenzen te bepalen die rekening houden met het veelvuldig toetsen ⁸.

Het gebruik van genetische merkers leidt tot de identificatie van een interessant chromosoomsegment ter grootte van 1 tot 5 centiMorgan, een segment waarin nog tussen de 30 tot 150 genen liggen. Het opsporen van het verantwoordelijke gen is vervolgens niet eenvoudig vooral omdat mutaties in deze genen niet leiden tot een volledige functieverstoring, zoals vaak wel het geval is bij genetische ziekten, maar veel eerder een genuanceerder effect op het kenmerk hebben. Het is de verwachting dat DNA-chiptechnologie een belangrijke bijdrage zal leveren aan het gebied. Ik ben daarom ook blij dat Wageningen UR heeft besloten om op dit terrein te investeren waarbij ik vertrouw op samenwerking tussen groepen die aan planten, dieren en ook aan micro-organismen werken.

De moeilijkheden bij het opsporen van het verantwoordelijke gen worden soms aangegrepen als argument voor het gebruik van een alternatieve benadering voor het opsporen van genen, te weten de kandidaatgen benadering. In een aantal gevallen worden op basis van kennis van onderliggende fysiologische processen, genen aangewezen die mogelijk een rol spelen. Een verband tussen polymorfie in een kandidaatgen en het kenmerk wordt geïnterpreteerd als bewijs dat het gen betrokken is bij de genetische regulatie van het kenmerk. De benadering heeft zeer attractieve kanten maar zoals onlangs door Haley ²¹ samengevat kleven er ook een aantal gevaren aan de methode, waarbij met name linkage disequilibrium een probleem vormt. Dit probleem speelt niet alleen bij landbouwhuisdieren maar is mogelijk ook een verklaring voor de controversiële resultaten met betrekking tot de rol van het A2M-allel in het optreden van de ziekte van Alzheimer bij mensen¹⁵. Anderzijds vormt linkage disequilibrium, mits op de juiste wijze geanalyseerd, een belangrijk hulpmiddel gezien bij het opsporen van genen.

Met behulp van genetische merkers is het mogelijk genen op te sporen waarvoor sprake is van niet-Mendeliaanse overerving. Een voorbeeld daarvan is een verschijnsel wat wordt aangeduid als "gametic imprinting" waarbij genen onthouden van welke ouder ze afkomstig zijn en de vraag welk allel tot expressie komt afhankelijk is van het geslacht van de ouder. Maternale imprinting leidt tot de inactivering van het allel afkomstig van de moeder waardoor uitsluitend het allel afkomstig van de vader van invloed is op het kenmerk. De inactivering wordt opgeheven wanneer het maternale allel later door

een zoon wordt doorgegeven aan een nakomeling. Bij varkens is onlangs op overtuigende wijze aangetoond dat spraken is van gametic imprinting voor een gen op chromosoom 2 waardoor uitsluitend het paternale allel van invloed is op spekdikte^{25,38}. Ook voor genen gelegen op het geslachtschromosoom is spraken van niet-Mendeliaanse overerving. Voor een aantal genetische aandoeningen bij de mens is bekend dat de genen gelegen zijn op het X-chromosoom. De helft van de mannelijke nakomelingen van moeders die drager zijn van een erfelijke afwijking krijgt de ziekte omdat het Y-chromosoom niet voor het afwijkende gen op het X-chromosoom kan compenseren. In een Amerikaanse studie is aangetoond dat er op het X-chromosoom genen liggen die van invloed zijn op spekdikte⁴². Er zijn dus duidelijke aanwijzingen dat genen met een niet-Mendeliaanse overerving een rol spelen maar tot op dit moment wordt nauwelijks gebruik gemaakt van deze bron voor genetische verbetering.

Ik wil nu mijn overzicht van methoden voor het ontrafelen van bronnen van verschillen en overeenkomsten binnen populaties afsluiten. Voor het ontrafelen staan ons zowel kwantitatieve en moleculair genetische benaderingen ter beschikking. Het gaat hierbij niet om een keuze tussen beide benaderingen maar de optimale combinatie.

Gebruik van genetische bronnen

Een fokprogramma is gericht op de productie van een nieuwe generatie dieren die beter past onder de verwachte markt- en productieomstandigheden⁴⁰. De genetische verbetering van een populatie wordt gerealiseerd door de selectie van ouderdieren. Achtereenvolgens wil

ik stil staan bij het doel (wat wordt verstaan onder "beter past") en de keuze van het selectieprogramma.

Doel

De prestatie van dieren is een samenvatting van een scala aan kenmerken variërend van het vermogen om te overleven, te produceren, weerstand te bieden aan infecties, voedsel op te nemen en zich voort te planten. Het is van belang om alle relevante kenmerken te identificeren en voor elk kenmerk het relatieve economische belang te bepalen. Het belang van een kenmerk hangt af van de productieomstandigheden op het bedrijf en de verwachte marktomstandigheden. Het gaat hierbij niet om het maximaliseren van de netto-opbrengst per dier maar om verbetering van efficiëntie van het productiesysteem. Efficiëntie van het systeem kan afhankelijk van de productieomstandigheden worden vertaald in de totale kostprijs per eenheid product of de netto-opbrengst per eenheid input²⁰. De invloed van productieomstandigheden en de invloed van de plaats van een lijn in een productieketen is de afgelopen jaren onderwerp van onderzoek geweest. Een element wat mijns inziens onvoldoende aandacht heeft gekregen is de periode waarover efficiëntie wordt gemeten. Het is belangrijk dat gekeken wordt naar de prestatie van dieren gedurende het gehele leven en niet slechts naar een deel daarvan. Bij melkkoeien wordt erg veel waarde gehecht aan de productie gedurende de eerste 305 dagen na afkalven. In landen zoals Nieuw Zeeland met een sterk seizoensgebonden aanbod van voer ligt het voor de hand om koeien om de 365 dagen te laten kalven. Onder Nederlandse omstandigheden is dit veel minder voor de hand liggend en moet mijn inziens hoognodig worden nagegaan of het niet gewenst

is om een tussenkalftijd van 18 maanden tot regel in plaats van uitzondering te maken. Een dergelijke koerswijziging dient samen te hangen met meer aandacht voor het verloop van productie en de lengte van de lactatie. Dit past echter niet in de huidige traditie van vergelijken van koeien en bedrijven waarin de 305-dagen productie een prominente plaats inneemt.

Fokprogramma

Bij de keuze van ouderdieren kan geen gebruik gemaakt worden van de werkelijke genetische aanleg en daarom moet volstaan worden met het gebruik van een schatting daarvan, fokwaarde genoemd. De nauwkeurigheid waarmee de fokwaarde geschat kan worden is van invloed op de hoogte van de genetische vooruitgang binnen een populatie. De hoogte hangt verder af van de intensiteit van selectie (hoeveel ouderdieren zijn er nodig), de genetische spreiding in efficiëntie en het generatieinterval (de leeftijd van de ouderdieren)^{16,32}.

Voor de fokwaardeschatting wordt op dit moment bij de meeste landbouwhuisdieren gebruik gemaakt van het zogeheten diermodel. In het diermodel worden prestaties aan alle dieren in een populatie en de afstammingsgegevens op een optimale manier gecombineerd tot een schatting van de genetische aanleg van dieren. Deze methode is in 1949 beschreven door Henderson²³.

Ontwikkelingen in statistische methoden en computers hebben toepassing op grote schaal mogelijk gemaakt. Ter illustratie, in Nederland wordt de methode van fokwaardeschatting toegepast op een populatie met 8,2 miljoen koeien verdeeld over 2,1 miljoen bedrijfs-jaar-seizoen klassen. Selectie op basis van de rangschikking van

fokwaarde geschat met deze methode leidt tot de hoogste genetische aanleg in de nakomeling. Op de langere termijn leidt deze methode echter niet tot de hoogste respons. De respons op langere termijn hangt af van de mate waarin genetische variantie behouden blijft. De genetische variantie neemt af als gevolg van selectie maar, wanneer een groot aantal genen een rol spelen, treedt na een gering aantal generaties een evenwichtssituatie op⁶ waarbij de genetische variantie met 10 tot 30% is afgenomen in vergelijking tot de startsituatie. Deze benadering gaat voorbij aan het effect van inteelt dat een functie is van het aantal gebruikte ouderdieren. Een kleiner aantal fokdieren leidt tot sterkere inteelttoename en sterker verlies aan variantie. We hebben op de langere termijn te maken met conflicterende effecten die om een zorgvuldige afweging vragen. Bij een gegeven populatieomvang, is een verhoging van de selectieintensiteit slechts mogelijk door een verkleining van het aantal ouderdieren met als gevolg een verhoging van de inteelttoename. Het gebruik van familieinformatie ter verhoging van de nauwkeurigheid van selectie verhoogt de kans op selectie van familieleden binnen en over generaties en de variantie in familie grootte, opnieuw met als gevolg een toename van inteelt. Tot voor kort was het onmogelijk om inteelttoename in populaties onder selectie goed te voorspellen. Door baanbrekend werk van onderzoekers onder leiding van John Woolliams is een oplossing dichterbij gekomen ^{51,52}. Een kernelement in deze benadering vormt de voorspelling van de lange-termijn bijdrage van een individu aan de populatie. Door toepassing van de methode kan optimalisatie van fokprogramma's aanzienlijk worden verbeterd. Een hogere lange-termijn respons kan worden

bereikt door in het selectie criterium minder nadruk te leggen op familieinformatie ten gunste van informatie aan het dier zelf of nakomelingen. In de huidige fokwaardeschatting worden beide componenten gelijk ingewogen. Door Meuwissen³⁴ van het ID-DLO is een methode ontwikkeld waardoor deze principes in praktijk gebracht kunnen worden.

Toepassing van kwantitatief genetische theorie bij landbouwhuisdieren leidt momenteel tot een genetische verbetering in de combinatie van doelkenmerken van 1 tot 2 procent^{5,43}. Dit lijkt niet veel, maar erfelijke verbeteringen stapelen op. Zo is bijvoorbeeld de gemiddelde eiwitproductie van zwartbonte koeien in Nederland in periode van 1985 tot 1995 toegenomen van 195 naar 262 kg per koe per jaar en de toename kan voor 2/3 worden toegeschreven aan verandering in genetische aanleg.

Kruisingen

Tot op dit moment heb ik stil gestaan bij selectie in één populatie. Bij varkens en pluimvee wordt gebruik gemaakt van kruisingen tussen 3 of 4 rassen waardoor rasverschillen en kruisingseffecten (heterosis) benut kunnen worden. Bij de kruisingen worden rassen met goede vruchtbaarheids- en moedereigenschappen gebruikt als moederdieren terwijl rassen met goede productie- en producteigenschappen worden gebruikt als vaderdier. De uitgangsrassen zijn uiteindelijk verantwoordelijk voor de genetische aanleg van het eindproduct en genetische verbetering kan uitsluitend worden gerealiseerd door selectie binnen de uitgangsrassen. In toenemende mate wordt in de selectie binnen

de uitgangsrassen gebruik gemaakt van informatie van nakomelingen in de gekruiste populatie. Dit is een reactie op de constatering dat, mogelijk een gevolg van genotype-milieu interactie, de genetische correlatie tussen kenmerken gemeten in zuivere en gekruiste dieren kleiner is dan één⁵⁰. Het gevaar van gebruik van informatie van gekruiste dieren is echter dat een zwaarder gewicht wordt toegekend aan familieinformatie met als gevolg een toename in inteelt. Een gedegen afweging is hier op zijn plaats.

Ontwikkelingen in het onderzoek

Ik hoop U hiermee voldoende inzicht gegeven te hebben over het onderzoeksveld en de wijze waarop genetische verbetering wordt gerealiseerd. Ik wil nu met U stilstaan bij een aantal ontwikkelingen die mijn inziens de moeite waard zijn. Mensen die wat van mij gelezen^{29,45,48} of gehoord hebben, hadden hier misschien een pleidooi verwacht voor het gebruik van genetische merkers in de selectie. Een uitermate boeiend terrein met name ook voor de praktijk. Ik heb onlangs op de in de VS gehouden visions-conferentie verkondigd dat de toenemende kennis over het genoom zal leiden tot het gebruik van genomische modellen in de fokkerij⁴⁷. Ik wil hier echter volstaan met deze verwijzing en aandacht vragen voor een aantal andere onderwerpen.

Biodiversiteit

De klassieke benadering voor biodiversiteit bij dieren is het karakteriseren en conserveren van rassen binnen een soort. Verschillen tussen rassen zijn ontstaan als gevolg van veelal natuurlijke selectie en domesticatie gericht op aanpassing van de populatie aan de omgeving. Hierin

schuilt ook een belangrijke reden voor het behoud van genetische diversiteit: de mogelijkheid om te kunnen reageren op verschillen en veranderingen in omstandigheden. De definitie van een ras berust op waarneembare verschillen in kenmerken tussen populaties binnen een soort. Door DNA-studies kan een veel beter inzicht worden verkregen in de relaties tussen rassen. Op basis van genetische merkers kunnen relaties tussen rassen in beeld gebracht worden. Inzicht in de ontstaansgeschiedenis van rassen kan worden verkregen door de analyse van polymorfie op het Y-chromosoom en DNA in de mitochondriën. Het wordt verondersteld dat er twee plaatsen zijn geweest waar domesticatie van runderen heeft plaatsgevonden, het Midden Oosten als de oorsprong voor de *Bos Taurus* terwijl in Noord India/Pakistan de oorsprong ligt van *Bos Indicus*³⁰. Het wordt aangenomen dat de runderrassen in Afrika ook hun oorsprong vinden in deze twee centra, alhoewel een centrum voor domesticatie in Afrika nog niet kan worden uitgesloten⁴. Uit DNA-onderzoek komt helder naar voren³³ dat genetische diversiteit binnen een soort een continuüm is zonder duidelijke afbakening tuss rassen. Met DNA-onderzoek kunnen relaties tussen rassen en hun ontstaansgeschiedenis in kaart gebracht worden waardoor een betere basis ontstaat voor de conservering van genetische diversiteit dan op basis van de nog veelal gangbare definities gebaseerd op kenmerken die soms bepaald worden door een uitermate beperkt aantal genen.

Behoud genetische variantie binnen populatie

Genetische variantie in een populatie neemt af door genetische drift als gevolg van eindige omvang van pop-

ulatie, en door selectie. Genetische variantie in een populatie neemt niet alleen af, maar er zijn ook effecten die voor een toename zorgen: mutaties en immigratie. Het is van belang om stil te staan bij de situatie waarin er een evenwicht bestaat tussen beide krachten omdat dit evenwicht bepaald hoeveel genetische variantie kan worden benut in een fokprogramma. Er is geen algemeen geldige theorie beschikbaar voor het beschrijven van de veranderingen in genetische variantie maar door Hill²⁴ worden resultaten gegeven die als referentiepunt dienst kunnen doen. Hierbij wordt uitgegaan van één populatie (m.a.w. geen immigratie) met een constante effectieve omvang N_e . Elke generatie gaat $1/2N_e$ van de bestaande genetische variantie verloren als gevolg van genetische drift terwijl de toename als gevolg van mutaties per generatie V_m bedraagt. In de evenwichtsituatie is de genetische variantie in de populatie (V_a) gelijk aan $V_a=2N_eV_m$. Vaak wordt uitgegaan van mutatie variantie ter hoogte van 0.1% van de milieuvariantie, waarbij de meeste informatie afkomstig is van experimenten met *Drosophila*^{16,32}. Bij deze waarde is ,voor een kenmerk met een erfelijkheidsgraad van 0.33 ($V_e=2V_a$), een effectieve populatieomvang van 250 noodzakelijk om de genetische variantie in stand te houden. Schattingen van mutatievariantie bij zoogdieren zijn schaars. Keightley²⁷ komt in een recent gepubliceerd experiment bij muizen tot schatting van 0.23 tot 0.57% van de milieuvariantie wat resulteert in een minimale effectieve populatieomvang van 50 om de genetische variantie in stand te houden. Er zijn nog een aantal onopgeloste vragen waardoor het moeilijk is om harde uitspraken te doen over de minimale omvang van een populatie onder selectie die noodzakelijk is voor een constante genetische variantie

over een groot aantal generaties.

In de voorgaande beschouwingen is uitgegaan van het infinitesimal model waarin een groot aantal genen elk met een klein effect de genetische variantie verklaren. Voor genen met een groot effect is het van belang om te kijken naar de kans op fixatie van allelen met een gunstig effect op een kenmerk. Gebaseerd op werk van Robertson in 1960, komt Hill²⁴ tot de conclusie dat er alleen in een situatie met een lage frequentie of in kleine populaties ($N_e < 30$) een reële kans bestaat dat allelen met een groot effect verloren gaan.

Populaties die een groot aantal generaties onderworpen zijn aan selectie verschaffen experimentele informatie over de gevolgen van langdurige selectie en de vraag of respons en genetische variantie ook op langere termijn behouden blijven. Experimenten (bijvoorbeeld, Koerhuis and McKay²⁸; Dudley and Lambert¹⁴; Falconer and Mackay¹⁶) laten zien dat het mogelijk is om gedurende een groot aantal generaties selectierespons te realiseren, zelfs met populaties met een effectieve populatieomvang van minder dan 100, maar dat de respons toeneemt met populatieomvang. Mutaties dragen bij aan selectierespons, maar dit effect is slechts aantoonbaar door uit te gaan van ingeteelde populatie.

De belangrijkste zorgen met betrekking tot effecten van langdurige selectie zijn gelegen in gecorreleerde respons op fitness en welzijn van dieren en niet op het terrein van genetische variantie. Onderwerpen die in het onderzoek en de keuze van het fokdoel aandacht verdienen en krijgen.

Genotype-milieuinteractie

Dieren worden onder verschillende omstandigheden gehouden. Dit geldt voor Nederland waarin de diversiteit in omstandigheden toeneemt maar in veel sterkere mate in een internationaal perspectief. Bij optreden van genotype-milieuinteractie moet selecteren van dieren voor de verschillende omstandigheden overwogen worden. Een duidelijk voorbeeld van een dergelijke interactie zien we wanneer schapenrassen worden vergeleken onder Westerse en Tropische omstandigheden waarin sprake is van een hoge infectiedruk in de vorm van maagdarmwormen¹. Het optreden van genotype-milieuinteractie is van invloed op de rassenkeuze en de selectie binnen een ras. Er zijn duidelijke voorbeelden van het optreden van interactie met name wanneer productieomstandigheden sterk verschillen. Een groter probleem is om vast te stellen welke elementen in de omgeving de interactie veroorzaken en wanneer verschillen in deze elementen groot genoeg zijn om te kiezen voor een ander ras of fokprogramma binnen een ras. Ik hoor herhaaldelijk dat voor de bedrijven met biologische productiemethode andere koeien nodig zijn dan voor gangbare productieomstandigheden. Wanneer de reden is gelegen in verschillen in het voeraanbod voor de koeien zie ik daarvoor weinig genetische gronden. Vanuit een marketing oogpunt ligt dit mogelijk anders.

Genotype-milieuinteractie is wel aangetoond tussen groeps- en individuele huisvesting bij pluimvee³⁷, onbeperkte en beperkte voeding van vleesvarkens⁷, en aan- of afwezigheid van vaccinatie tegen ziekten. Deze lijst van voorbeelden is niet compleet maar illustreert dat interactie aandacht behoeft. Het streven dient gericht te zijn op een robuust dier dat onder uiteenlopende omstandigheden kan produceren.

Interacterende fenotypes

De prestatie van een individu is het gevolg van de genetische aanleg en het milieu waarin het dier wordt gehouden. Veelal wordt het milieu als een toevalsfactor beschouwd. Hierop bestaan een aantal uitzonderingen waarvan de bekendste wel is de maternale invloed, de verzorging van de nakomelingen door de moeder zowel voor als na de geboorte. We moeten daarom ook twee bijdrages van de moeder onderscheiden: op de eerste plaats draagt zij 50% bij aan de genetische aanleg van de nakomeling en daarnaast is zij verantwoordelijk voor het maternale milieu waarin de nakomeling opgroeit. Het belang van maternale effecten varieert sterk tussen diersoorten en kenmerken. In gevallen waar spraken is van maternale effecten, dient de vraag zich aan of deze eigenschappen ook een erfelijke basis hebben. Vanuit de nakomeling gezien is het maternale effect een milieu-invloed maar vanuit de moeder gezien is spraken van een eigenschap, de verzorging van nakomeling, wat onder invloed staat van haar genetische aanleg. Een voorbeeld is de overlevingskans van pasgeboren biggen. De overlevingskans wordt beïnvloed door de genetische aanleg van de big voor vitaliteit maar ook de genetische aanleg van de moeder voor maternale invloeden. De genetische variantie in maternale eigenschappen verklaard ongeveer 10% van de variantie in overlevingskans van biggen⁴⁹. Dit betekent dat genetische verbetering van overlevingskans gericht kan worden op eigenschappen van de pasgeboren biggen en/of eigenschappen van de moeder. In dezelfde analyse werd echter een negatieve genetische correlatie gevonden tussen beide componenten wat genetische verbetering ernstig compliceert. Ook bij vleesvee is veelvuldig een negatief ver-

band aangetroffen maar Meyer³⁵ heeft laten zien dat deze deels verklaard kunnen worden uit genotype-milieu interacties. Dit is zeker niet een volledige verklaring voor het fenomeen van deze negatieve correlaties maar het onderstreept het belang van het vergelijken van resultaten onder verschillende genetische modellen. Er zijn echter ook andere voorbeelden die tot op dit moment minder aandacht hebben gekregen.

Veelbelovend lijkt de toepassing op kenmerken waarbij sociale interactie een rol speelt. Door Moore et al.³⁶ wordt de term "interacterende fenotypes" gebruikt om aan te geven dat de expressie van een eigenschap door een individu mede wordt bepaald door de interacties met andere individuen. Dit verschijnsel wordt veelvuldig in verband gebracht met gedragskenmerken en kenmerken waarbij onderlinge competitie een rol speelt.

Gedragskenmerken die een voordeel opleveren voor een bepaald individu kunnen een nadelig effect hebben op anderen binnen dezelfde groep. Zo kunnen bijvoorbeeld dieren met een hogere sociale status een groter deel krijgen van het beschikbare voer ten koste van andere dieren in hetzelfde hok maar met een lagere sociale status. Selectie op basis van het eigen fenotype van het dier voor voeropname of groei zal leiden tot de selectie van dieren met een hoge sociale status en de selectie van meer dieren uit families met grotere verschillen in sociale rangorde. Dit kan leiden tot een toename van de agressiviteit. Selectie op basis van de gemiddelde groei van een familie, waarbij niet wordt gekeken naar de individuele prestatie maar de prestatie van de familie als totaal, biedt echter betere perspectieven voor het verbeteren van kenmerken waarin sociale interacties van invloed zijn op welzijn en productiviteit. Bij landbouwhuisdieren biedt

het experiment met leghennen wat op Purdue University is uitgevoerd aanknopingspunten³⁷. Al een groot aantal jaren worden de snavels van legkippen gekapt om de schade van verenpikken te beperken. Snavelkappen vormt een ernstig probleem voor het welzijn van het dier. Het experiment was gericht op het verminderen van de verwondingen (leidend tot kannibalisme) als gevolg van het onderling pikken van dieren. Hiertoe werden kippen met intacte snavels gehuisvest in groepen. De groepen bestonden uit nakomelingen van dezelfde vader en families (en niet individuen binnen een familie) werden geselecteerd op een combinatie van eimassa en levensduur. Na 6 generaties van selectie was het sterftepercentage gedaald van 30.6% naar 9% wat overeenkomt met het niveau van de uitgangpopulatie met individuele huisvesting³⁷. In een later experiment¹⁰ onder meer stringente omstandigheden had de geselecteerde lijn een beduidend lager sterftepercentage dan controle en commerciële lijn. Dit experiment toont aan dat groepsselectie een veelbelovende methode is om dierlijk welzijn te verbeteren.

Het verschijnsel van interacterende fenotypes heeft gevolgen voor de genetische model wat bij genetische analyse van gegevens gehanteerd moet worden als ook voor de wijze van selectie. Zeker nu dieren meer in groepen gehuisvest gaan worden verdienen sociale interacties en de mogelijkheden van groepselectie nader onderzoek. Er mogen van mij initiatieven op dit terrein verwacht worden.

Genetische modificatie

Tot slot wil ik stil staan bij de titel en met name waarom ik gekozen heb voor het woord natuurlijk. Wanneer ik

praat met mensen over genetische verbetering van dieren dan hoor ik vaak de termen "Genetische manipulatie", "Herman" en "Dolly". Deze reactie is begrijpelijk omdat de onderwerpen in de media veel aandacht krijgen. Palmiter et al.³⁹ hebben in 1982 laten zien dat introductie van het menselijk groeihormoon in muizen leidt tot een dramatische toename in gewicht. In de jaren daarop zijn soortgelijke experimenten ook bij varkens uitgevoerd met als resultaat een enigszins verhoogde groei maar ernstig nadelige effecten op gezondheid en vruchtbaarheid⁴¹. Bij de gehanteerde techniek werd een extra gen ingebracht op een willekeurig plaats in het genoom. Het ontbreken van controle over de plaats van integratie en de gebrekkige manier waarop expressie van het extra gen gereguleerd kan worden zijn de grootste technische obstakels die toepassing bij landbouwhuisdieren in de weg staan. Bij landbouwhuisdieren kan niet volstaan worden met het modificeren van 1 individu maar moet een groot aantal dieren worden gemodificeerd om behoud van bestaande genetische variantie in de fokpopulatie te waarborgen. Dit kan echter alleen wanneer het gen bij alle dieren op exact dezelfde plaats in het genoom, en bij voorkeur de plaats van het oorspronkelijk gen, wordt ingebracht. Dit vergt een technische doorbraak die nog ver weg lijkt maar moet niet worden uitgesloten. Klonen kan hieraan ook niets veranderen. Toepassing van genetische modificatie bij traditionele kenmerken als groei en vetaanzet ligt niet voor de hand omdat de noodzakelijke zorgvuldige evaluatie van welzijn en gezondheid van gemodificeerde dieren veel tijd vergt terwijl tegelijkertijd met de huidige fokprogramma's een vooruitgang van 1 tot 2% per jaar gerealiseerd kan worden. Toepassing op deze kenmerken is ook op

ethische gronden niet te verantwoorden. Dit ligt mogelijk anders voor modificatie van de genetische aanleg voor ziekteresistentie met een gunstig effect op dierlijk welzijn en in sommige gevallen menselijke gezondheid. Genetisch modificatie wordt in toenemende mate gebruikt voor niet-landbouw toepassingen zoals het produceren van eiwitten t.b.v. menselijke geneeskunde zoals α_1 -antitrypsine en factor IX⁹. Verder vormt genetische modificatie bij modeldieren (muizen) een onmisbare schakel in de ontrafeling van de functie van genen. Voor de genetische verbetering van landbouwhuisdieren ten behoeve van voedselproductie wordt al geruime tijd geput uit natuurlijke bronnen en dit zal ook nog lange tijd zo blijven.

Onderwijs

Tot slot een paar woorden over onderwijs. Ik heb lang stil gestaan bij het onderzoek omdat dat de basis vormt voor een goede wetenschappelijke opleiding. De combinatie van onderwijs en onderzoek plaatst mij continu voor de uitdaging om recente ontwikkelingen op het vakgebied in een breder perspectief te plaatsen. Verder zorgt de actieve betrokkenheid van studenten bij onderzoek zorgt voor het klimaat wat een universiteit uniek maakt.

Op dit moment wordt hard gewerkt aan de herprogrammering van het onderwijs. Een vermindering van het aantal onderwijs-elementen vraagt een nauwere samenwerking tussen leerstoelgroepen. Dit biedt mogelijkheden tot verbetering van kwaliteit maar dit kan alleen slagen wanneer leerstoelgroepen zich niet in hun voortbestaan bedreigd hoeven te voelen. De afgelopen jaren is er

binnen het onderzoek een vruchtbare samenwerking ontstaan tussen zoölogische en zootechnische groepen binnen dierwetenschappen. Dit verdient navolging op het terrein van onderwijs.

De invoering van een BSc/MSc structuur biedt een unieke mogelijkheid om meer buitenlandse studenten naar onze universiteit te trekken. Dit kan mijn inziens alleen wanneer de MSc-programma's voor Nederlandse en buitenlandse studenten volledig parallel lopen. Op dit moment wordt sterk gekeken naar het programma voor de Nederlandse studenten waardoor het gevaar bestaat dat voordelen van gezamenlijk onderwijsprogramma's -en daardoor de interacties met buitenlandse studenten- verloren gaan. Integratie tussen studenten met verschillende nationaliteiten kan Wageningen tot een werelduniversiteit maken waarin studenten op een ideale manier worden opgeleid voor bedrijven en instellingen die ook in toenemende mate internationaal opereren.

Dankwoord

Ik dank u, meneer de rector magnificus en met u de Raad van Bestuur van Wageningen Universiteit en Researchcentrum, voor mijn benoeming. Ik sta hier vandaag slechts doordat anderen mij kansen, vertrouwen en hulp hebben gegeven. Ik wil een paar personen met naam noemen.

Hooggeleerde Politiek, beste Rommert,

Jij was het die mij op het spoor zette van onderzoek door mij op praktijk te sturen naar Noorwegen. Daar hebben we destijds niet veel woorden over gewisseld en

ik vond het in eerste instantie maar lastig dat ik weer een nieuwe taal moest leren. Het werd een ervaring die een belangrijke bijdrage heeft geleverd in mijn keuze voor fokkerijonderzoek. Ik heb daarna het voorrecht gehad om onder jouw leiding te mogen werken als promovendus en universitair docent.

Hooggeleerde Renkema, beste Jan,

Ik heb destijds onder jouw begeleiding een afstudeervak uitgevoerd aan de Faculteit der Diergeneeskunde. De samenwerking is later voortgezet tijdens mijn promotieonderzoek bij de vakgroepen Veefokkerij en Agrarische Bedrijfseconomie. Ik ben je dankbaar voor de geboden mogelijkheden en de bijdrages die jij hebt geleverd aan mijn wetenschappelijke carrière.

Wijlen professor Brian Kennedy en wijlen professor Charley Smith,

Over het vakgebied kwantitatieve genetica heb ik veel geleerd tijdens mij sabbatical verblijf aan de University of Guelph in 1988. Gedurende die periode is mijn belangstelling voor integratie van kwantitatieve en moleculaire genetica ontstaan. Aan de vele discussies die ik met jullie heb gehad, bewaar ik plezierige herinneringen. Ik betreur het dat jullie deze dag, waaraan jullie zo'n belangrijke bijdrage hebben geleverd, niet mochten meemaken.

Hooggeleerde Brascamp, beste Pim,

Sinds 1989 heb ik gewerkt onder jouw enthousiaste

leiding. De samenwerking tussen jou en mij heeft van begin goed geklikt, en ik ben je bijzonder dankbaar voor de vrijheid en mogelijkheden die je me gegeven hebt. Ik verheug me op voortzetting van onze samenwerking.

Medewerkers van leerstoelgroep,

Onderzoek is niet langer het werk van individuen maar gebaseerd op goed teamwork. Het feit dat ik hier vandaag sta heb ik aan jullie te danken. Dankzij hard werken en de bereidheid tot samenwerking heeft de leerstoelgroep succes geboekt en staat Wageningen als centrum voor fokkerijonderzoek op de wereldkaart. Er ligt een veelbelovende toekomst voor ons en ik hoop dat we daar samen iets moois van kunnen maken.

Medewerkers op Zodiac,

Ik rij elke dag met veel plezier naar Zodiac. Dat heeft niets te maken met de stenen waarvan Zodiac gebouwd is maar de prettige werkomgeving die heerst in het gebouw. Ik wil hier graag de mensen van het bureau dierwetenschappen en de kantine noemen die hieraan een belangrijke bijdrage leveren. Verder wil ik ook de onderzoekschool WIAS noemen die in hoge mate bijdraagt aan de samenwerking tussen leerstoelgroepen en de opleiding van aio's.

Dames en heren studenten,

Ik beschouw het elk jaar weer als een uitdaging om enthousiasme voor het vakgebied op jullie over te brengen. Ik hoop met mijn rede duidelijk te hebben gemaakt

dat het niet alleen een boeiend gebied van de wetenschap is maar dat het ook oplossingen kan bieden voor vraagstukken in de dierlijke productie. In toenemende mate nemen ook studenten uit het buitenland deel aan ons onderwijs. Dit voegt een extra dimensie toe aan de opleiding.

Mijn ouders, lieve Toon en Nel,

Dankzij jullie genen maar belangrijker nog de door jullie geschapen omgeving sta ik hier vandaag. Ik ben jullie zeer dankbaar voor alles wat jullie voor mij hebben gedaan.

Mijn partner, lieve Thea,

Jij bent al geruime tijd mijn steun en toeverlaat. Woorden schieten tekort om dit tot uitdrukking te brengen. Samen met de andere drie grietjes op de Grietjeshof zorg je voor een geweldige thuissituatie. Ik hoop dat dat nog lang zo mag blijven.

Mijnheer de rector magnificus, dames en heren,

Ik dank u voor uw aandacht.

Referenties:

1. Baker, R.L., 1998. Genetic resistance to endoparasites in sheep and goats. A review of genetic resistance to gastrointestinal nematode parasites in sheep and goats in the tropics and evidence for resistance in some sheep and goat breeds in sub-humid coastal Kenya. *Anim. Genet. Resources Inf.* 24: 13-30.
2. Bink, M.C.A.M., and J.A.M. van Arendonk, 1999. Detection of quantitative trait loci in outbred populations with incomplete marker data. *Genetics* 151: 409-420.
3. Bradford, G.E., 1999. Contributions of animal agriculture to meeting global human food demand. *Livest. Prod. Sci.* 59: 95-112.
4. Bradley, D.G., D.E. MagHugh, E.P. Cunningham, and R.T. Loftus, 1996. Mitochondrial diversity and the origins of African and European cattle. *Proc. National Acad. Sci. USA* 3: 5331-5135.
5. Brascamp, E.W., 1990. *Fokkerij en DNA*, Inaugurale rede, Landbouwniversiteit, Wageningen.
6. Bulmer, M.G., 1970. *The mathematical theory of quantitative genetics*. Oxford Univ. Press, NY.
7. Cameron, N.D., and M.K. Curran, 1995. Genotype with feeding regime interaction in pigs divergently selected for components of efficient lean growth rate. *Anim. Sci.* 61: 123-132.
8. Churchill, G.A., and R.W. Doerge, 1994. Empirical threshold values for quantitative trait mapping. *Genetics* 138: 963-971.
9. Clark, A.J., 1998. Genetic modification of livestock. In: *"Annual report 97/98 Roslin Institute Edinburgh"*, Roslin, 32-41.

10. Craig, J.V., and W.M. Muir, 1996. Group selection for adaptation to multiple-hen cages: beak-related mortality, feathering, and body weight responses. *Poultry Sci.* 77: 1781-1788.
11. Cunningham, E.P., 1999. The application of biotechnologies to enhance production in different farming systems. *Livest. Prod. Sci.* 58: 1-24.
12. De Koning, D.J., L.L.G. Janss, A.P. Rattink, P.A.M. van Oers, B.J. de Vries, M.A.M. Groenen, J.J. van der Poel, P.M. de Groot, E.W. Brascamp, and J.A.M. van Arendonk, 1999. Detection of quantitative trait loci for backfat thickness and intramuscular fat content in pigs (*Sus scrofa*). *Genetics* (in press).
13. Deloukas, P., G.D. Schuler, G. Gyapay, E.M. Beasley et al., 1998. A physical map of 30,000 human genes. *Science* 282: 744-746.
14. Dudley, J.W., and R.J. Lambert, 1992. Ninety generations of selection for oil and protein in maize. *Maydica* 37: 1-7.
15. Editorial, 1999. Freely associating. *Nature Genetics* 22: 1-2.
16. Falconer, D.S., and T.F.C. Mackay, 1996. *Introduction to Quantitative Genetics*. 4th Edition, Longman, Harlow, Essex.
17. FAO, 1989. *World agriculture: Towards 2010*, (Ed. Alexandratos, N.) FAO/Wiley.
18. Georges, M., and L. Anderson, 1996. Livestock genomics comes of age. *Genome Research* 6: 907-921.
19. Grobet L., L.J.R. Martin, D. Poncelet, D. Pirottin, B. Brouwers, J. Riquet, A. Schoeberlein, S. Dunner, F. Ménéssier, J. Massabanda, R. Fries, R. Hanset, and M. Georges, 1997. A deletion in the

- Bovine myostatin gene causes the double-muscled phenotype in cattle. *Nature Genetics* 17: 71.
20. Groen, A.F., T. Steine, J.-J. Colleau, J. Pedersen, J. Pribyl, and N. Reinsch, 1997. Economic values in dairy cattle breeding with special emphasis to functional traits: Report of an EAAP working group. *Livest. Prod. Sci.* 49: 1-21.
 21. Groenen, M.A.M., R.P.M.A. Crooijmans, A. Veenendaal, H.H. Cheng, M. Siwek, and J.J. van der Poel, 1998. A comprehensive microsatellite linkage map of the chicken genome. *Genomics* 49: 265-274.
 22. Haley, C.S., 1999. Advances in quantitative trait locus mapping. In proceedings of symposium "From J.L Lush to genomics: visions for animal breeding and genetics" (Editors J.C.M. Dekkers, S.J. Lamont, and M.F. Rothschild), May 16-18, Iowa State University, Ames pp 47-59.
 23. Henderson, C.R., 1949. Estimates of changes in herd environment. *J. Dairy Sci.* 32: 706.
 24. Hill, W.G. , 1999. Maintenance of quantitative genetic variation in animal breeding programmes. *Livest. Prod. Sci.* (in press).
 25. Jeon, T.T., Ö. Carlborg, A. Törnsten, E. Giuffra, V. Amarger, P. Chardon, L. Andersson-Eklund, I. Hansson, K. Lundström, and L. Andersson, 1999. A paternally expressed QTL affecting skeletal and cardiac muscle mass in pigs maps to the *IGF2* locus *Nature Genetics* 21: 157-158.
 26. Kennedy, B.W., L.R. Schaeffer, and D.A. Sörensen, 1988. Genetic properties of animal models. *J. Dairy Sci.* 71 (suppl 2): 17-26.

27. Keightley, P.D., 1998. Genetic basis for response to 50 generations of selection on body weight in inbred mice. *Genetics* 148: 1931-1939.
28. Koerhuis, A.N.M., and J.C. MacKay, 1996. Restricted maximum likelihood estimation of genetic parameters for egg production traits in relation to juvenile body weight in broiler chicken. *Livest. Prod. Sci.* 46: 117-127.
29. Koudande, O.D., P.C. Thomson and J.A.M. van Arendonk, 1999. Experimental design for marker assisted introgression. *Heredity* 82: 16-24.
30. Loftus, R.T., D.E. MacHugh, D.G. Bradley, P.M. Sharp, and E.P. Cunningham, 1994. Evidence for two independent domestications of cattle. *Proc. National Acad. Sci. USA* 91: 119-144.
31. Lush, J.L., 1933. The bull index problem in the light of modern genetics. *J. Dairy Sci.* 16: 501.
32. Lynch, M., and J. B. Walsh, 1998. *Genetics and analysis of quantitative traits*. Sinauer Associates, Sunderland USA, 980 pp.
33. Marshall, E., 1998. DNA studies challenge the meaning of race. *Science* 282: 654-655.
34. Meuwissen, T.H.E., 1997. Maximizing the response of selection with a predefined rate of inbreeding. *J. Anim. Sci.* 75:934-940.
35. Meyer, K., 1997. Estimates of genetic parameters for weaning weight of beef cattle accounting for direct-maternal environmental covariances. *Livest. Prod. Sci.* 52: 187-199.
36. Moore, A.J., E.D. Brodie, III, and J.B. Wolf, 1997. Interacting phenotypes and the evolutionary process: direct and indirect genetic effects of social interactions. *Evolution* 51: 1352-1362.

37. Muir, W.M., and J.V. Craig, 1998. Improving animal well-being through genetic selection. *Poultry Sci.* 77: 1781-1788.
38. Nezer, C., Moreau, L., Brouwers, B., Coppieters, W., Detilleux, J., Hanset, R, Karim, L., Kvasz, A. Leroy, P. and M.Georges, 1999. An imprinted QTL with major effect on muscle mass and fat deposition maps to the *IGF2* locus in pigs. *Nature Genetics* 21: 155-156
39. Palmiter et al., 1982. Dramatic growth of mice develop from eggs microinjected with emtallothionein-growth hormone fusion genes. *Nature* 300: 611.
40. Politiek, R.D., 1962. Doel en streven in de rundveefokkerij. Openbare les, Landbouwniversiteit, Wageningen.
41. Pursel, V.G., C.A. Pinkert, K.F. Miller, D.J. Bolt, R.G. Campbell, R.D. Palmiter, R.L. Brinster, and R.E. Hammer, 1989. Genetic engineering of livestock. *Science* 244: 1281-1288.
42. Rohrer, G.A., and J.W. Keele, 1998. Identification of quantitative trait loci affecting carcass composition in swine: I Fat deposition traits. *J. Anim. Sci.* 76: 2247-2254.
43. Smith, C., 1984. Rates of genetic change in farm livestock. *Research and Development in Agriculture*: 1: 79-85.
44. Spelman, R.J. W. Coppieters, L. Karim, J.A.M. van Arendonk and H. Bovenhuis, 1996. Quantitative trait loci analysis for fice milk production traits on chromosome six in the dutch Holstein-Friesian population. *Genetics* 144: 1799-1808.

45. Spelman, R.J., and J.A.M. van Arendonk, 1997. Effect of inaccurate parameter estimates on genetic response to marker-assisted selection in an outbred population. *J. Dairy Sci.* 80: 3399-3410.
46. The *C. elegans* Sequencing Consortium, 1998. Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology. *Science* 282: 2012-2018.
47. Van Arendonk, J.A.M., M.C.A.M. Bink, P. Bijma, H. Bovenhuis, D.-J. de Koning*, and E.W. Brascamp, 1999. Use of Phenotypic and Molecular Data for Genetic Evaluation of Livestock. In proceedings of symposium "*From J.L Lush to genomics: visions for animal breeding and genetics*" (Ed. J.C.M. Dekkers, S.J. Lamont, and M.F. Rothschild), May 16-18, Iowa State University, Ames pp 60-69. (eveneens gepubliceerd in AgBiotechNet at <http://agbio.cabweb.org>).
48. Van Arendonk J.A.M., B. Tier, and B.P. Kinghorn, 1994. Use of multiple genetic markers in prediction of breeding values. *Genetics* 137:319-329
49. Van Arendonk, J.A.M., C. van Rosmeulen, L.L.G. Janss, and E.F. Knol, 1996. Estimation of direct and maternal genetic (co)variances for piglet mortality using Gibbs sampling. *Livest. Prod. Sci.* 46: 163-171.
50. Wei, M., and J.H.J. van der Werf, 1994. Maximising genetic response in crossbreds using both purebred and crossbred information. *Anim. Prod.* 59: 401-423.
51. Woolliams, J.A., and R. Thompson, 1994. A theory of genetic contributions. *Proc. 5th World Congr. Genet. Appl. Livest. Prod., Guelph*, 19: 127-134.

52. Woolliams, J. A., Bijma, P., and B. Villanueva, 1999. Expected genetic contributions and their impact on gene flow and genetic gain. *Genetics* (in press).