

Genetica in beweging

De moeite waard om te leren

Het tiende boek in de NVON-reeks heeft als titel *Genetica in beweging*, de moeite waard om te leren. Op 25 april 2012 zal dit boek worden gepresenteerd tijdens een studiemiddag. Ter gelegenheid daarvan heeft prof. Hans de Jong het volgende artikel voor *NVOX* geschreven.

■ **Hans de Jong / Wageningen University**

Natuurwetenschappen ontwikkelen zich tegenwoordig in hoog tempo. Dagelijks brengen de media ons nieuwe technologieën, fascinerende resultaten en grote doorbraken op het gebied van natuurkunde, scheikunde, geneeskunde en biologie. We zuchten onder de overdaad aan nieuwe informatie die op ons af komt. Voor een docent is het dan een grote uitdaging om op de hoogte te blijven van de meest interessante zaken die wij onze leerlingen willen vertellen.

Laat ik beginnen met een paar algemene problemen die leerlingen kunnen hebben met genetica. Het vak lijkt ouderwets; van de wetten van Mendel (circa 1865), die de grondslag vormen van het vakgebied hebben niet veel leerlingen gehoord. Begrippen als genen, allelen en meiose spreken slechts weinigen aan. Daarnaast vindt men genetica een lastig puzzelvak. Genetica vereist een speciale manier van denken. Je kijkt naar het fenotype, moet kritisch nadenken over de overerving van waargenomen eigenschappen; een model bedenken over de genetische basis, dat toetsen, liefst met behulp van statistische methoden, en vervolgens nieuwe experimenten bedenken waaraan je eerdere hypothesen kunt toetsen. In plaats daarvan kijken leerlingen liever naar het concept van DNA – RNA – eiwit; dat is duidelijker en concreter in een experiment te duiden. Juist door die moleculaire benadering lijkt genetica zijn unieke gezicht te hebben verloren. Immers de meeste levende organismen bezitten DNA als drager van erfelijke informatie, sommigen alleen RNA, al dan niet in complexe verbinding met speciale eiwitten, genen zijn



Verschillende varianten van paprika; ontwikkeld in Wageningen. Foto: Marijke Domis.

op te vatten als een stukje DNA of RNA. Daarmee lijkt de unieke benadering van de genetica als specialisme in de biologie te vervagen. Maar genetica is veel meer dan DNA. Het bestudeert vooral de overerving en recombinatie van

eigenschappen, ook als die niet direct in het concept van DNA, transcriptie en translatie vallen. De genetica, soms beter beschreven als erfelijkheidsleer, kijkt ook naar kwantitatieve eigenschappen, zoals groeisnelheid en bloeitijd, en de

mate waarin omgeving en celstructuur het fenotype beïnvloeden. Ze bestudeert ook de frequentie van erfelijke eigenschappen in families en populaties, en de rol van genetische veranderingen in evolutionaire processen.

Hier zal ik een aantal wetenschappelijke ontwikkelingen van de laatste tien jaar samenvatten. Deze worden door vele genetici beschouwd als grensverleggend voor hun eigen vakgebied en die van de hele biologie. In dit prachtige boek¹ komen ze ook aan de orde.

Ontwikkeling en gebruik van modelsoorten

Toen onderzoek aan levende organismen groter en kostbaarder werd realiseerde men zich dat het beter was om veel te weten van één soort dan een beetje van heel veel soorten. Het voordeel is dan dat je met elkaar kunt samenwerken en snel een grote hoeveelheid kennis kunt vergaren. Klassieke voorbeelden zijn het fruitvliegje en maïs, en meer recent, door toename van biochemische en moleculaire technieken, kwamen daaronder meer *Escherichia coli* en bakkersgist bij. Tegenwoordig kent iedere grote prokaryotische of eukaryotische groep wel zijn eigen model, zoals de zandraket voor de hogere planten, het aaltje en fruitvliegje voor de ongewervelde, en natuurlijk de mens als belangrijkste model voor de zoogdieren². Het eerste wat een geneticus doet is het maken van een gedetailleerde genetische kaart (koppelingkaart) om zo veel mogelijk genen in kaart te brengen. Voor elk chromosoom is een koppelingsgroep, met een groot aantal genen. Vroeger had men slechts de beschikking over een zeer beperkt aantal genen die als eenvoudige morfologische Mendelse eigenschap makkelijk te scoren was. Bij de mens zijn dat maar enkele tientallen³, en dus veel te weinig voor het maken van een goede genetische kaart. Echter, door gebruik te maken van restrictie-enzymen- en PCR-technologieën, en tegenwoordig meer en meer ook van DNA-sequentieanalyses is het mogelijk geworden om in korte tijd voor elk nieuw organisme vele duizenden moleculaire DNA-varianten te vinden, die kunnen worden gebruikt als merkers voor een genetische kaart. Zo'n DNA-variant heet een SNP, dat staat voor *Single Nucleotide Polymorphism*. Modelorganismen moeten naast een goede genetische kaart het liefst ook een

gering aantal chromosomen bezitten (de mens is een begrijpelijke uitzondering) en daarnaast ook een klein genoom. Een klein genoom heeft als voordeel dat het relatief gemakkelijk is om de volledige DNA-sequentie te krijgen die nodig is voor een perfecte fysieke kaart. Daarnaast bezit een klein genoom relatief weinig repetitieve DNA-sequenties, die ook op hun beurt het sequensen eenvoudiger maakt.

rafeling van een dergelijk kostbare en langdurige DNA-sequentie-analyse leidt op termijn tot een kwalitatief hoogwaardig referentiegenoom. Zo'n genoom dat onder andere bestaat voor de mens heeft als extra voordeel dat het sequensen van een tweede genoom via zogenaamde shotgun-sequencing veel sneller en dus goedkoper kan. Zo bestaat er een 1000 genoomproject voor de mens⁴, en zijn onderzoekers bezig met soortge-



Nakomelingen van een kruising tussen een roos met lichtrode en donkerrode bloemen. Voor de opheldering van de overerving wordt gebruik gemaakt van genetische merkers. Foto: Marijke Domis.

High-throughput genome sequencing

De grote doorbraak in het genomsequensen kwam door de nieuwe generatie DNA-sequentie-apparatuur, en door de sterk verbeterde computers en bioin-

lijke projecten voor andere belangrijke modelorganismen. Het nut van dit soort onderzoek is dat we op termijn steeds beter de genetische variatie in kaart kunnen brengen, kunnen zien welke SNPs representatief zijn voor bepaalde rassen

Het is beter veel te weten van één soort dan een beetje van veel soorten

formaticasoftware die de enorme stroom aan DNA data konden verwerken. Grote internationale consortia werden gevormd die elk het genoom van een belangrijk modelorganisme, of een economisch belangrijke soort zoals rijst of druif volledig gingen sequensen. Ikzelf ben betrokken bij het tot stand komen van het maken van de genomkaart van tomaat en aardappel, en maak daarnaast dagelijks gebruik van genomische informatie van rijst en zandraket. De volledige ont-

en welke SNPs geassocieerd zijn met bepaalde ziektes. De techniek die daarvoor wordt gebruikt heet Genome Wide Association Studies (GWA). Het is dus heel duidelijk dat de genetische grote voordelen ondervindt van de enorme hoeveelheid genomische informatie.

Kwantitatieve overerving van complexe eigenschappen

De meeste kenmerken, inclusief de meeste menselijke ziektes, berusten op

het resultaat van diverse, soms zelfs vele genen. Dat is niet zo verwonderlijk als we ons realiseren dat de 23.000 coderende genen van de mens slechts 1,5% van het genoom zijn. De rest van het genoom bestaat uit niet-coderende RNA-genen, regulerende elementen, introns en niet-coderend DNA sequenties. Toch bestaan er naar schatting in een enkele cel 105–106 eiwit–eiwit en DNA–eiwitinteracties, om nog maar te zwijgen van het aantal kwantitatieve verschillen die er bij al die interacties kunnen bestaan. De laatste jaren zijn er daarom diverse complexe genetische en statistische methoden ontwikkeld voor de analyse van kwantitatieve eigenschappen. Bij de humane genetica leidt het onderzoek door de Genome Wide Association (GWA) tot meer inzicht in genexpressie en -functie die niet noodzakelijkerwijze zijn te verklaren door duidelijke veranderingen in het DNA van de vermeende kandidaatgenen. Bij planten, waar de experimentele genetica zo veel eenvoudiger is – je kunt ouders kiezen, en nakomelingen analyseren, zo veel je wilt – heeft het onderzoek naar kwantitatieve eigenschappen (zogenoemde *Quantitative Trait Loci*) ook een enorme vlucht genomen. Vooral de kwantitatieve eigenschappen voor groeisnelheid, plantgrootte, zaadgrootte, eiwitsamenstelling enzovoorts zijn voor de veredeling en landbouw van enorm belang.

Epigenetica

Een nieuwe hype in het geneticaonderzoek van de afgelopen jaren is dat van de epigenetica: verandering van genfunctie zonder dat de DNA-code zelf is gewijzigd. Dat is te zien bij eenige tweelingen die genetisch identiek zijn maar toch duidelijk fenotypische verschillen kunnen vertonen. Mensen die een ernstige traumatische ervaring hebben opgedaan, of zijn verwekt onder extreme omstandigheden van honger en oorlog, kunnen op latere leeftijd bepaalde ernstige ziektes vertonen. Bij planten kunnen dergelijke onverwachte veranderingen optreden bij bepaalde kruisingen. Het moleculaire mechanisme blijkt te berusten op methylering van cytosine. Ook modificaties van histoneiwitten en kleine dubbelstrengige RNA-moleculen kunnen leiden tot epigenetische veranderingen. De grote belangstelling voor het epigenetisch onderzoek bij de mens is vooral gericht

op kankeronderzoek en behandeling van bepaalde stofwisselingsziekten. Epigenetisch onderzoek heeft ook geleid tot ontdekking van onvoorziene functies van niet-coderende microRNA's en RNA-bindende eiwitten die via de geslachtscellen overgedragen kunnen worden naar de volgende generatie: een verschijnsel dat wel wordt omschreven als het geheugen van een gen.

Transposons

Een ander verschijnsel dat de genetica de laatste jaren enorm op zijn kop heeft gezet is de ontdekking van kleine springende DNA-moleculen, de zogenoemde springende genen of *transposable elements*. Van dit in de jaren '50 aan mais ontdekte verschijnsel is het moleculaire mechanisme pas enkele decennia geleden ontrafeld. Transposons zijn een groot deel van de chromosomen, maar gelukkig springen ze meestal niet omdat DNA-methylering de activiteit van de transposons onderdrukt. Bepaalde factoren zoals fysiologische stress en soortkruisingen kunnen leiden tot heractivering van transposons. En wanneer transposons gaan springen kunnen ze chromosombreuken veroorzaken, nieuwe transcriptiefactoren creëren en mutaties aanbrengen in bestaande genen. Daarmee wordt duidelijk dat transposons – hoewel af en toe actief – toch een enorme rol kunnen spelen in de evolutie. En natuurlijk kunnen ze transposons ook gebruiken om waar ook in het genoom nieuwe mutaties te creëren. Door dit artikel hoop ik een bescheiden bijdrage te hebben geleverd aan de pre-



Conceptcartoon, getekend door Horst Wolter. Illustratie uit het boek *Genetica in beweging*.

sentatie van dit geneticaboek. Ik wens u veel plezier met het lezen ervan.

Op 25 april wordt het boek *Genetica in beweging* aangeboden tijdens een studiemiddag voor docenten. Zie ook de agenda.

Noten

1. Domis-Hoos, M., Kapteijn, M. & Boerwinkel, D.J. (2012). *Genetica in beweging, de moeite waard om te leren*. Utrecht: NVON. Te bestellen bij ledenservice@nvon.nl.
2. http://en.wikipedia.org/wiki/Model_organism
3. http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_Mendelian_traits_in_humans
4. www.100genomes.org/about



♦ Hans de Jong is persoonlijk hoogleraar Cytogenetica aan Wageningen Universiteit. Hij is voorzitter van de Stichting Nationale Biologie Olympiade.