TEKST PETER BORGER



Stel je eens voor dat deze honderden computers een mens aan zouden sturen. Het biologisch besturingsprogramma is waarschijnlijk minstens zo ingewikkeld. Onderzoekers kunnen steeds beter zien welke onderdelen waarvoor dienen.

BIOLOGISCH BESTURINGS-PROGRAMMA ONTRAFELD

JE HEBT MEER IN JE DAN JE DENKT

Je erft je genen van je ouders. Welke genen je precies erft? Daarover heb je niets te vertellen: met de genen die je krijgt zul je het je hele leven moeten doen. Maar hoewel je je genen niet kunt veranderen, kun je – door bewuster te leven en te eten – wél de activiteit van je genen beïnvloeden. En zelfs die van je kinderen!

Je DNA is vergelijkbaar met de harde schijf van je computer: volgepropt met informatie. Informatie die bepaalt hoe het lichaam zich ontvouwt vanuit een enkele bevruchte eicel, hoe het groeit en zich tot een volwassen individu ontwikkelt. Al deze informatie wordt als een pakket genen overgeërfd.

Vrijwel elke cel van het lichaam bevat hetzelfde aantal genen. Dat zijn er ongeveer 40 duizend (de ene helft codeert voor eiwitten, de andere helft voor regulators die uit RNA bestaan). Maar wat moet je met al die genen, als ze niet op de juiste plaats en juiste moment geactiveerd worden? Een gen is namelijk pas zinvol als het zijn functie uitvoert in precies de juiste cellen, op het juiste moment en in de juiste verhoudingen. Per celtype heb je misschien maar een paar duizend genen echt nodig (van de 40 duizend). Wat doe je dan met de rest? Hoe zorgt een hartcel ervoor dat lever-specifieke genen niet actief zijn? Er blijken allerlei complexe reguleringsmechanismen te bestaan die bepalen welke genen geactiveerd worden en welke genen op non-actief blijven staan.

WELKE GENEN MOGEN ACTIEF WORDEN EN WELKE NIET? JE LICHAAM WEET HET

Eén manier waarop de activiteit van genen gereguleerd wordt, is via epigenetische instructies. Deze instructies zorgen ervoor dat sommige delen van het genoom worden afgesloten. In de cellen van het hart worden bijvoorbeeld alle genen uitgezet die daar geen functie hebben. Deze epigenetische instructies worden door de wetenschappers DNA-methylaties en histon-modificaties genoemd.

DNA-METHYLATIES

Een methylgroep is een klein organisch molecuul bestaande uit één koolstofatoom met daaraan vast drie waterstofatomen ($-CH_3$). Cellen bezitten enzymen (DNA methyl-transferases) die zo'n methylgroep aan het DNA kunnen koppelen. Ze doen dit niet willekeurig, maar alleen op daarvoor bestemde plaatsen in een gen. Door de aankoppeling van een methylgroep wordt dat gen dan afgesloten. De methylgroep zorgt ervoor dat het gen op non-actief staat. Genen die niet nodig zijn in een bepaalde cel of in een bepaald orgaan worden op die manier afgesloten en uitgezet.

De methylgroep kan ook weer worden verwijderd. Dat gebeurt door andere enzymen (DNA-demethylases). Hierdoor kan het gen weer worden gebruikt om eiwitten te maken. Dit is één van de best begrepen regulatiemechanismen die cellen ter beschikking hebben om de juiste genen aan en uit te zetten.

UIT ÉÉN EICEL HONDERDEN CELTYPEN

Epigenetische instructies zorgen ervoor dat uit één eicel honderden verschillende celtypen ontstaan. Ze sturen de ontwikkeling en differentiatie van cellen aan. Ze maken van een rups een vlinder.

HISTON-MODIFICATIES

Binnen de menselijke cel staat het DNA niet op zichzelf. Het molecuul zit als een draad om een klosje eiwitten heen gewonden. Die eiwitten heten histonen (zie figuur hiernaast). Het klosje zelf bestaat uit acht eiwitten, die allemaal een lange staart hebben die uit het klosje steken. Deze staart, die net als alle eiwitten uit aminozuren is opgebouwd, kan op een aantal heel specifieke plaatsen worden aangepast (gemodificeerd) door er een methylgroep aan te hangen. Ook kan er een acetyl- of een fosfaatgroep aan worden gehangen.
Al deze chemische modificaties worden door enzymen bewerkstelligd en ze zijn omkeerbaar. De aankoppeling van deze chemische groepen kan op vele verschillende manieren gebeuren. Het vormt een nieuwe code, die soms ook wel de histoncode wordt genoemd.



Chromosoom
tijdens de celdeling

WHAT YOU WISH IS WHAT YOU GET

Je kunt je het genoom voorstellen als de opslagloods van een groot warenhuis, waar duizenden verschillende koopwaren worden bewaard. Aan de balie hoef je alleen maar een nummer af te geven. Na enige tijd verschijnt een medewerker met bijvoorbeeld precies de klapstoel die je in de showroom had uitgezocht. Op enigszins vergelijkbare wijze zorgt de epigenetische code ervoor dat precies de juiste genen worden aan- en uitgeschakeld.

DE ONTRAFELING BEGINT

De ontrafeling van de epigenetische aansturing van informatie in het genoom is momenteel in volle gang. Wellicht één van interessantste bevindingen komt voort uit studies die tonen dat het aan- en uitzetten van genen kan worden beïnvloed door de omgeving (zoals leefwijze en voeding). Dit gebeurt door een direct effect van de omgeving op de epigenetische instructies die aan DNA en histonen worden gegeven. De oorzaken van ziekte en ouderdom blijken eveneens vaak op het niveau van de epigenetica te liggen, maar de details hiervan zijn grotendeels (nog) onbekend.

BIJ PLANTEN

Planten kunnen op epigenetische wijze de eigenschappen van hun nakomelingen sturen, zodat ze zijn voorbereid op de omstandigheden waar de ouderplanten zelf aan blootstonden. Denk daarbij aan kou of vraat door rupsen. Paardenbloemen bijvoorbeeld kunnen een gifstof maken zodra ze last ondervinden van aanvretende rupsen. Een schakelaartje op het DNA zet dan een gen aan die voor de vorming van gifstoffen gaat zorgen. De nakomelingen van die paardenbloem krijgen deze geactiveerde eigenschap doorgegeven, waardoor ook zij later geen last hebben van rupsen.

BIJ DE MENS

Net als bij planten erft de mens de epigenetische code, die door de levensstijl van de moeder, vader of zelfs door de grootouders werd vastgelegd. Zo kunnen bijvoorbeeld de kleinere baby's van rokende moeders worden teruggevoerd op epigenetische veranderingen, met name op veranderende DNA-methylatiepatronen.
Een Zweedse studie toonde dat de kleinkinderen van hongerende grootouders nog steeds dezelfde verworven epigenetische code bezitten als hun grootouders.
En aan de hand van de epigenetische labels die aan het DNA hangen kun je bij mensen zien of ze (te) vet eten of onder stress leven. Zulke labels kun je zelfs doorgeven aan je kinderen!
Hoewel nog lang niet alle details bekend zijn, is het al wel duidelijk dat de levenswijze en omgeving van invloed zijn op de eigenschappen van het nageslacht.

De epigenetica stelt ook evolutie in een heel nieuw perspectief: welke eigenschappen zijn terug te voeren op kopieerfouten (DNA-mutaties), en welke zijn omkeerbare epigenetische aanpassingen? Zelfs een groot deel van de variatie die Darwin waarnam bij vinken op de Galapagos blijkt namelijk terug te voeren op omkeerbare epigenetische veranderingen.
Hoe het ook zij, de ontdekking van nieuwe codes en instructies, die als besturingsprogramma fungeren om de informatie in het DNA op de juiste wijze tot uitdrukking te laten komen, voegen opnieuw een extra dimensie toe aan de toch al immense complexiteit van de levende cel.

NUCLEOSOMEN

Het DNA zit om 'bolletjes' heen gewikkeld die nucleosomen worden genoemd. Die nucleosomen bestaan op hun beurt weer uit eiwitten die histonen heten.

HISTONEN

Er kunnen kleine moleculen aan de histonen geplakt worden. Dit heeft dan invloed op de mate waarin het DNA 'ingepakt' ligt. Een nauwe, dichte inpakking betekent dat de genen in dit deel van het DNA op non-actief komen te staan. Een losse inpakking betekent dat genen in dit deel van het DNA makkelijk actief kunnen worden.

GEMETHYLEERD DNA

Dit DNA is gemethyleerd. Dat wil zeggen dat er een methylgroep (een klein molecuul bestaande uit een koolstof- en drie waterstofatomen) aan het DNA is gekoppeld. Hierdoor worden genen uitgezet.