Algemeen medische informatie

Algemeen medische informatie
Ned Tijdschr Tandheelkd 107 (2000) september

Het menselijk genoom 1

Het menselijke erfelijke materiaal is nu grotendeels in kaart gebracht. Dit biedt de mogelijkheid om na de honderden genen die de laatste jaren bekend zijn geworden de rest van onze circa 100.000 genen te lokaliseren. Op termijn kan dit leiden tot veel scherpere preventie van de gevolgen van erfelijke ziekten en gerichte therapie van genetische aandoeningen. In deze eerste van twee afleveringen wordt in een notendop de bouw en de werking van het DNA beschreven. Daarnaast komt de detectie van de genen aan bod.

The human hereditary material has been mapped greatly by now. After the detection of several hundreds of genes during the last years, this offers the possibility to localise the rest of our presumed 100,000 genes. In the longer run this can lead to a much sharper prevention of the consequences of hereditary diseases and direct therapy of genetic disorders. In this first of two deliveries we describe the structure and functions of DNA in a nutshell. Also the methods for the detection of genes is discussed.

BOL P. Het menselijk genoom 1. Ned Tijdschr Tandheelkd 2000; 107: 000-000.

P. Bol

Samenvatting

Trefwoorden:
- Genetica

Datum van acceptatie: 7 augustus 2000.

Adres:
Dr. P. Bol,
arts-epidemioloog
Cliostraat 26-I
1077 KH Amsterdam

Inleiding

De titel van deze bijdrage doet onmiddellijk denken aan het ‘Human Genome Project’ dat onlangs de mijlpaal bereikte van 90% ontcijfering van het menselijk genetisch materiaal. Dat is dan ook

de aanleiding voor dit stuk. In het augustusnummer werd door Liem (2000) aangegeven waar informatie over het ‘Human Genome Project’ op Internet te vinden is. Het is niet de bedoeling om binnen het bestek van twee afleveringen een basiscursus ‘bouw en werking van het DNA’ te bieden. Wel worden enkele fundamentele zaken samengevat en zal vervolgens vooral ingegaan worden op de mogelijke gevolgen van de huidige kennis voor voorkóming en genezing van erfelijk bepaalde ziekten.

DNA

De afkorting DNA staat voor ‘desoxyribonucleic acid’. Het was al in de negentiende eeuw bekend dat de kernen van cellen een zure substantie bevatten. In het begin van de twintigste eeuw werd gepostuleerd dat de celkern de drager is van genetische informatie. In 1953 wisten James Watson en Francis Crick de structuur van het ‘kernzuur’ te bepalen (Nobelprijs 1962) en kon de speurtocht naar de stoffelijke basis van de karakteristieken van levende wezens beginnen. Dat was geen sinecure, getuige het feit dat pas in de laatste jaren de volledige ‘mapping’ van betrekkelijk eenvoudige organismen is gelukt. Daartoe behoren enkele bacteriën, gist, een wormpje en het fruitvliegje. Spectaculair is het daarom dat binnenkort gans de mens in kaart gebracht zal zijn, althans zijn genetische codering.

De codering van de circa 100.000 genen van de mens (de delen van het DNA waarin bepaalde eigenschappen verankerd liggen) is gebaseerd op een verbluffend eenvoudig stramien. Vier basische stofjes, te weten adenine (A), thymidine (T), cytosine (C) en guanine (G) vormen de letters van het genetische alfabet. Maar zoals men met vier verschillende kralen een duizelingwekkend aantal verschillende snoeren van honderd kralen kan samenstellen, zo kan met de vier letters A, T, C en G de hele diversiteit van de levende organismen op deze planeet beschreven worden.

De vier stofjes liggen in zeer lange strengen als kralen aan een snoer. Het DNA-molecuul bestaat uit twee van dergelijke snoeren die om elkaar spiralen als de touwen van een gedraaide touwladder. De ‘sporten’ van die ladder zijn de vier basen, die basenparen vormen, waarbij steeds A tegenover T ligt en C tegenover G. In één menselijke cel is de totale lengte van het DNA-materiaal ongeveer twee meter. Op die lengte past een geheel van maar liefst 3 miljard basenparen. Om een indruk te krijgen van de ontzaglijke hoeveelheid informatie die dat inhoudt: er zouden 60 dikke telefoonboeken voor nodig zijn om het vierletterverhaal te bevatten in drukletters. Een ander beeld: als het DNA van één cel uitvergroot zou worden tot een lange aaneengeknoopte touwladder, zou de lengte meer dan 300.000 km bedragen, goed voor een verbinding met de maan en terug. Dat een cel van pakweg een honderdste millimeter doorsnede het DNA kan bevatten, komt door een efficiënte opslag in opgedraaide vorm, waarbij die opgewonden koorden nog een keer extra opgedraaid kunnen worden zoals een telefoonsnoer. Dus de dubbele helix van het DNA wordt dan uiteindelijk een helix tot de derde macht. Dat is wat we als donkerkleurig worstvormig materiaal in menselijke celkernen kunnen zien: de zogenoemde chromosomen. Onze miljarden cellen bevatten tezamen ongeveer een pond DNA.

Steeds drie achter elkaar gelegen letters vormen een zogenoemde triplet. Zo'n triplet codeert voor één bepaald aminozuur. In principe zijn er dus 4 x 4 x 4 = 64 coderingen mogelijk voor 64 verschillende aminozuren. Zoveel bestaan er niet, in de mens komen er zo'n 30 voor. Aminozuren zijn de elementen waaruit eiwitten worden opgebouwd; eiwitten zijn een aaneenrijging van aminozuren. De meeste eiwitten hebben tientallen tot honderden samenstellende aminozuren, die bepaald worden door evenzoveel triplets. Het gemiddelde eiwit, dat pakweg 400 aminozuren telt, wordt dus gecodeerd door ruim duizend basenparen. Die kunnen overigens op diverse genlocaties op meerdere chromosomen liggen. Eiwitten zijn de bouwstenen van het leven; alle erfelijke eigenschappen komen tot uiting in de diverse eiwitten van een organisme. Daar zijn structuureiwitten bij, immunoglobulinen, hormonen, toxinen en een enorm palet aan enzymen. Dus zoals vrijwel alle wilsfuncties neerkomen op het geven van commando's aan spieren, zo is de chemie van het leven essentieel een eiwitchemie.

Functie

Van een deel van de twee strengen van het DNA kan een 'negatief' gemaakt worden (waarin bijv. een C zit waar in de DNA-streng een G zit). Zo'n keten heet RNA (ribonucleïnezuur), waarin ook vier letters achtereen liggen, waarbij de T vervangen is door uridine (U).

In de 'breimachines' van de cel, de ribosomen, worden de strengen van dat zogenoemde 'boodschapper-RNA' afgelezen en worden er complementaire stukjes 'transport-RNA' tegenaan gezet. Dat transport-RNA bestaat uit stukjes van drie letters, ook weer triplets dus. Aan elke triplet hangt een aminozuur. Die aminozuren worden door het ribosoom aaneengekoppeld, keurig in de volgorde van de triplets die op het boodschapper-RNA liggen. Het uiteindelijk gevormde eiwit is derhalve een afspiegeling van de basenvolgorde op de DNA-streng. Deze slimme assemblagemethode berust dus op eenvoudige principes. De evolutie van het geheel is nog duister. Wellicht was er eerst aminozuur en eiwit, daarna RNA en ten slotte pas DNA. Het omgekeerde, het hoogst ingewikkelde DNA-molecuul dat in een wereld zonder organismen het leven gaat coderen, lijkt niet logisch. Hoewel, exobiologen houden er rekening mee dat DNA via meteorieten geïntroduceerd kan zijn. Het probleem hoe dat DNA dan ooit ontstaan is, wordt daarmee verplaatst naar een andere plek in het universum.

Ontcijfering

Toen prof.dr. P. Borst rond 1970 in Amsterdam colleges gaf over medische biochemie was het voorgaande verhaal al gedetailleerd bekend. Maar het bepalen van de basenvolgorde in een klein stukje DNA van zo'n twintig triplets kostte toen nog weken. Het eerste gen dat volledig geanalyseerd werd, van een bacterie, betekende een sensatie in november 1969. Het was toen nog ondenkbaar dat de miljarden basenparen van de menselijke cel ooit in druk zouden verschijnen. Dertig jaar later is het bijna zo ver. Zeker wat betreft de relevante onderdelen van het DNA. Want onze circa 100.000

genen beslaan maar ongeveer 3% van ons totale DNA. Enkele lastig te bereiken delen van het genoom kunnen voorlopig buiten beschouwing blijven.

De rest van het DNA bestaat uit tot dusver niet als zinvol te duiden codes. Deels is het materiaal dat we gemeen hebben met bijvoorbeeld bacteriën en dat voor ons niet van belang is. Voor een deel kan het ook DNA zijn dat zijn functie verloren heeft, maar ooit zinvol geweest is. Zo heeft de mens een defect gen voor de vorming van vitamine C, waardoor hij afhankelijk is van opname ervan met het voedsel. In ieder geval is er veel 'junk-DNA' dat deling na deling geduldig meegekopieerd wordt, millennium na millennium. Zo'n deling is een hachelijk avontuur. In een tijdspanne van een paar kwartier tot een paar uur moeten 3 miljard basenparen nauwkeurig gekopieerd worden en eerlijk over twee dochtercellen worden verdeeld. Wanneer dat misgaat, en vooral als er meerdere fouten in een klein fragment optreden, is er kans op het ontstaan van een levensvatbare gemuteerde cel, die het begin kan zijn van kanker.

De klassieke manier om DNA-sequenties te bepalen is het losknippen van specifieke fragmenten met knipenzymen. Na bepaling van de basenvolgorde wordt de overlapping gezocht met andere geanalyseerde fragmenten van hetzelfde chromosoom. Zo werkt het consortium van overheidsinstellingen en onderzoeksinstituten. Concurrent Celera Genomics, een Amerikaanse firma van onderzoeker Craig Venter, heeft een rigoureuzere aanpak. Het hele pakket van 46 chromosomen wordt in enkele honderdduizenden stukken geknipt van elk tussen de 2.000 en 10.000 basenparen. Forse computers bepalen de sequenties en kunnen razendsnel de overlappingen bijeenzoeken. Dit heeft de ontrafeling van ons genoom met reuzenstappen nader gebracht.

De vergelijking dringt zich op van een schaakcomputer die met 'brute force' een probleem te lijf gaat versus het fijnzinnige wikken en wegen van een grootmeester. Het lijkt erop dat de eerste steeds succesvoller wordt terwijl de vermogens van de tweede aan hun limiet zitten.

Verscheidenheid en bescheidenheid

De mensen op deze planeet zijn genetisch gelijk voor 99,9 % van hun genoom. Dat lijkt zeer veel voor wie een Zweed vergelijkt met een Aboriginal of een Masaï met een Japanner. Echter, 0,1 % van het genoom is nog altijd zo'n 3 miljoen basenparen, hetgeen variatie genoeg garandeert. Op betrekkelijk korte DNA-fragmenten kan gecodeerd worden voor kroes- of sluik haar, donkere of lichte pigmentatie. Meer dan 0,1% variatie zou trouwens ertoe leiden dat niet alle mensen met elkaar te kruisen zijn, hetgeen nu wel het geval is; de mensheid is dus één soort. Interessanter is nog de afstand tot onze medeschepselen. Meer dan 98% van het genoom hebben we gemeen met onze neef de chimpansee. Niet veel minder delen we met het varken. Zelfs met de hagedis en de salamander is er een overlap van rond de 90%. Voor sommigen zullen deze percentages een oefening betekenen in bescheidenheid, voor anderen vormen zij een treffend bewijs van de steekhoudendheid van het Darwinisme.

Literatuur

• HOLTZMAN NA, MARTEAU TM. Will genetics revolutionize medicine? New Engl J Med 2000; 343: 141-144.
• LESCHOT NJ, MANNENS MMAM. De ontrafeling van het humane genoom: een mijlpaal, geen eindstreep. Ned Tijdschr Geneeskd 2000: 1093-1096.
• LIEM SL. Het Human Genome Project op Internet 1. Ned Tijdschr Tandheelkd 2000; 107: 346.
• NRC-HANDELSBLAD. Themanummer 'Het Humane Genoom'. Wetenschapsbijlage zaterdag 24 juni 2000: 49-57. Te bestellen: tel. 0800-0323 (e-mail: nrc@nrc.nl). Te raadplegen op Internet: http://www.nrc.nl.
• WATSON JD. The double helix. New York: New American Library, 1968.