

Waarom je hond geen fruit hoeft te eten

HUIS-, TUIN- EN KEUKENVERHALEN OVER DNA

Ken Kraaijeveld

met illustraties van
Janine Mariën

KNNV UITGEVERIJ

Inhoud

Inleiding	8
-----------	---

DEEL I

Alles leeft dankzij DNA

Stappen in het lab	10	Schaatsenrijders	35
DNA uit frambozen	11	Zullen we samen uitdrogen?	36
Het DNA-banket	15	DNA-uitwisseling 2.0	41
In de DNA-bibliotheek	21	Erfelijkheid 2.0	44
Een haperende brommer	21	Reclameblokken in je DNA	48
Ontploffende kopieerders	23	Geen vaders meer	50
Erfelijkheid 1.0	24	Salamanders	52
Grote sprongen	26	Dronken zigeuners	56
DNA-uitwisseling 1.0	27	Gescalpeerde virussen	58
Symbiose	29	Veenwortel	62
Hondenkots	33	Hongerwinter	64
Volvox	34	De kracht van de kleine aantallen	65
		Toeval is logisch	68



DEEL II

Alles kan met DNA



HOOFDSTUK 1: TUIN

Modelorganismen	70
Fax-DNA in mijn erwten?	71
Gekleurde slakken	72
Waarom je hond geen fruit hoeft te eten	76
De Ierse aardappelende	77
Dikbilkoeien	79
Bonte kraaien	80
Avondvliegen	82
Zwierige zwanen	85
Pollen tellen	86
Nieuwe soorten ontdekken in je tuinvijver	87
Slimme sluipwespen	90

HOOFDSTUK 2: HUIS

Wat maakt ons mens?	92
De mens stamt niet van de chimpansee af	94
Je bent wat je eet	96
Dikke baby's	97
Zweterige T-shirts	98
In Volendam is alles anders	98
Plantengenen voor blond haar	100
We zijn allemaal mutanten	102

HOOFDSTUK 3: KEUKEN

DNA aflezen. Toen en nu	104
Imagine	105
Meidoornspanners op Walcheren	109
Diagnostiek met DNA	110
Kloneren	112
Knock-down en knock-out	114
Exon skipping	115
CRISPR-Cas	116
DNA-knippende muggen	119
Synthetisch leven	120
Is dat nou allemaal wel zo verstandig?	121
De genomgeneratie	122

Notities	124
Literatuur	130
Dankwoord	134

Inleiding

WAAROM HET GOED IS OM WAT VAN DNA TE WETEN

Ik heb wat je noemt een wilde tuin. Veel groen, weinig steen. Er staat een sierappel om lijsters aan te trekken, een lariks die ik ooit eens van een collega kreeg en een hazelaar ter herinnering aan een vakantie op de Krim. In de zomer bakkeleien schaatsenrijders op de vijver en op warme najaarsavonden snuffelen er kleine egel-tjes rond, geboren in een mand die ik speciaal ervoor heb neergezet. Er speelt zich een hoop biologie af in mijn tuin. Veldbiologie, zoals in het geval van de vuurgoudhaan die iedere winter op zijn dagelijkse rondje even langskomt, of van de framboos van onbekende herkomst, die de hele tuin overwoekert. Maar ook moleculaire biologie, genetica en evolutiebiologie. Dat is waarover ik het in dit boek wil hebben.

De meeste mensen kunnen zich weinig voorstellen bij waarmee ik me als moleculair bioloog de hele dag bezig hou. Als ik op verjaardagen probeer uit te leggen wat ik doe, zijn lege blikken mijn deel. Meestal wordt het gespreksonderwerp snel verlegd naar een wat alledaagser onderwerp. Daar heb ik alle begrip voor; bij mij duurde het ook een tijd voordat het kwartje viel. Toch is dat jammer. DNA is belangrijk: het is de basis van alles wat leeft. Het speelt zich overal in en om ons heen af. Continue. In mijn tuin, op mijn vensterbank, mijn bonenplanten, mijzelf en mijn kinderen, overal zie ik DNA. Als twee Turkse tortels paren op het dak van de burens,

zie ik *recombinatie* en *allel-frequenties*. Kijk ik naar de salamanders in de vijver, dan vraag ik me af waarom ze zo'n enorm *genoom* hebben. De maïsplanten in de polder kan ik niet voorbijfietsen zonder dat begrippen als *differentiële genexpressie*, *transposons*, *RNA editing*, *methylering* en *alternatieve splicing* door mijn hoofd schieten. Al dit jargon is geen afstandelijkheid, het is juist heel intiem. Ik verwacht niet dat jij na het lezen van dit boek precies zo denkt. Maar wat ik hoop, is dat je je dan realiseert dat DNA, en alles wat daarmee samenhangt, gewoon overall om je heen is en gebeurt: in je huis, je tuin en je keuken. Dat kleine veranderingen in DNA kunnen leiden tot ziekten, maar ook tot de meest wonderlijke evolutionaire aanpassingen. En, dat het je kijk op het leven verrijkt, als je er iets van afweet.

En er is nog een tweede reden om wat meer van DNA te weten. De wereld van DNA is duizelingwekkend complex. We begrijpen nog maar fragmentarisch hoe die in elkaar steekt, maar we leren in een razend tempo. Rond de eeuwwisseling werd voor het eerst het complete genoom (de complete set aan DNA in een cel) van een mens in kaart gebracht. Het had tien jaar geduurd, tientallen laboratoria over de hele wereld beziggehouden en miljarden dollars gekost. Inmiddels hebben we machines die hetzelfde doen, in een paar uur, voor minder dan duizend dollar. Dagelijks wordt het DNA van duizenden mensen afgelezen. Van mensen met zeldzame ziektes of mensen die juist opvallend oud zijn geworden tot van de complete bevolking van de Faeröer Eilanden. En als je DNA van mensen kunt aflezen, kan dat ook met DNA van mieren, bladluizen, geraniums, champignons en Tibetaanse antilopen. De technieken om DNA af te lezen en zelfs te veranderen, ontwikkelen zich razendsnel. Hierdoor kunnen we ook steeds

vaker van DNA gebruikmaken. Bijvoorbeeld om te bestuderen hoe het leven zich heeft ontwikkeld, om maïs beter tegen insectenvraat te beschermen of om medische diagnoses te stellen; of zelfs om erfelijke ziektes te behandelen. DNA gaat in de komende jaren een steeds prominentere rol spelen in onze voedselvoorziening, onze gezondheidszorg, ons wereldbeeld, kortom, in ons dagelijks leven. De kans is groot dat je vroeg of laat met DNA te maken krijgt. Als de huisarts je bij een volgend bezoek voorstelt om 'je DNA maar eens te laten aflezen', is het goed om een beetje beslagen ten ijs te komen.

Dit boek bestaat uit twee delen. Het eerste deel vertelt wat DNA is, wat het doet en hoe het is geëvolueerd én nog steeds evolueert. Het is een verhaal van basale chemie: van moleculen die zich als parasieten gedragen en hoog oplopende wapenwedlopen, tot aan intieme samenwerkingsverbanden. In het tweede deel laat ik de rijkdom aan mogelijkheden zien waar 4 miljard jaar DNA-evolutie voor gezorgd heeft; dit doe ik aan de hand van voorbeelden uit mijn dagelijks leven. Ik bespreek wat wij inmiddels zelf met DNA kunnen, van het achterhalen van de herkomst van motten tot het maken van synthetisch leven. Welkom in de keuken van DNA!

DEEL I

Alles leeft dankzij DNA

Stappen in het lab

DNA is een beetje abstract

Mijn eerste kennismaking met DNA was als eerstejaars student biologie in Amsterdam. Gekleed in een ongemakkelijke labjas en met het feest van de voorgaande avond nog in gedachten, betrad ik met mijn medestudenten voor het eerst een laboratorium. Met bibberende handen pipetteerde ik een druppel water, waarvan de prof zei dat er 'DNA' in zat, bij een andere druppel water waarin wat zouten zouden zitten. Vervolgens ging er nog een druppeltje bij dat naar verluid een 'enzym' bevatte. De uiteindelijke grote druppel ging voor een uurtje een machine in, waar het enzym een bepaald stukje van het DNA zou gaan 'kopiëren'. Daarna mocht ik een kleurstof toevoegen (het werd er in ieder geval mooi blauw van) en vervolgens het geheel weer in gaatjes in een gel pipetteren. Stroom

erop, even gewacht en daarna het hele zaakje op een UV-lichtbak voor het moment suprême: lichtten er toen bandjes op als teken dat de kleurstof aan het DNA was gaan zitten? Helaas.

In de jaren die volgden besteedde ik menig uur aan dit soort bezigheden. Ik werd er uiteindelijk wel iets beter in, maar het onbestendige gevoel dat ik maar moest geloven dat er in die waterdruppel iets gebeurde, ging nooit helemaal weg. Inmiddels heb ik het lab verlaten; ik zit nu de hele dag op mijn kont achter computers. Daar stoei ik met gigantische tekstbestanden die ik op mijn laptop niet eens geopend krijg. Ze bestaan uit eindeloze rijen A's, T's, G's en C's; de vier letters van het DNA-alfabet. Ik laat rekenprogramma's erop los waarvan ik maar ternauwernood begrijp wat ze doen. Elke keer blijkt DNA toch weer ingewikkelder in elkaar te zitten dan we al wisten. Ik vind dat prachtig. Toch kan ik het mijn omgeving moeilijk kwalijk nemen dat ze DNA een ietwat abstract onderwerp vinden.

DNA uit frambozen

Wat is DNA nu precies?

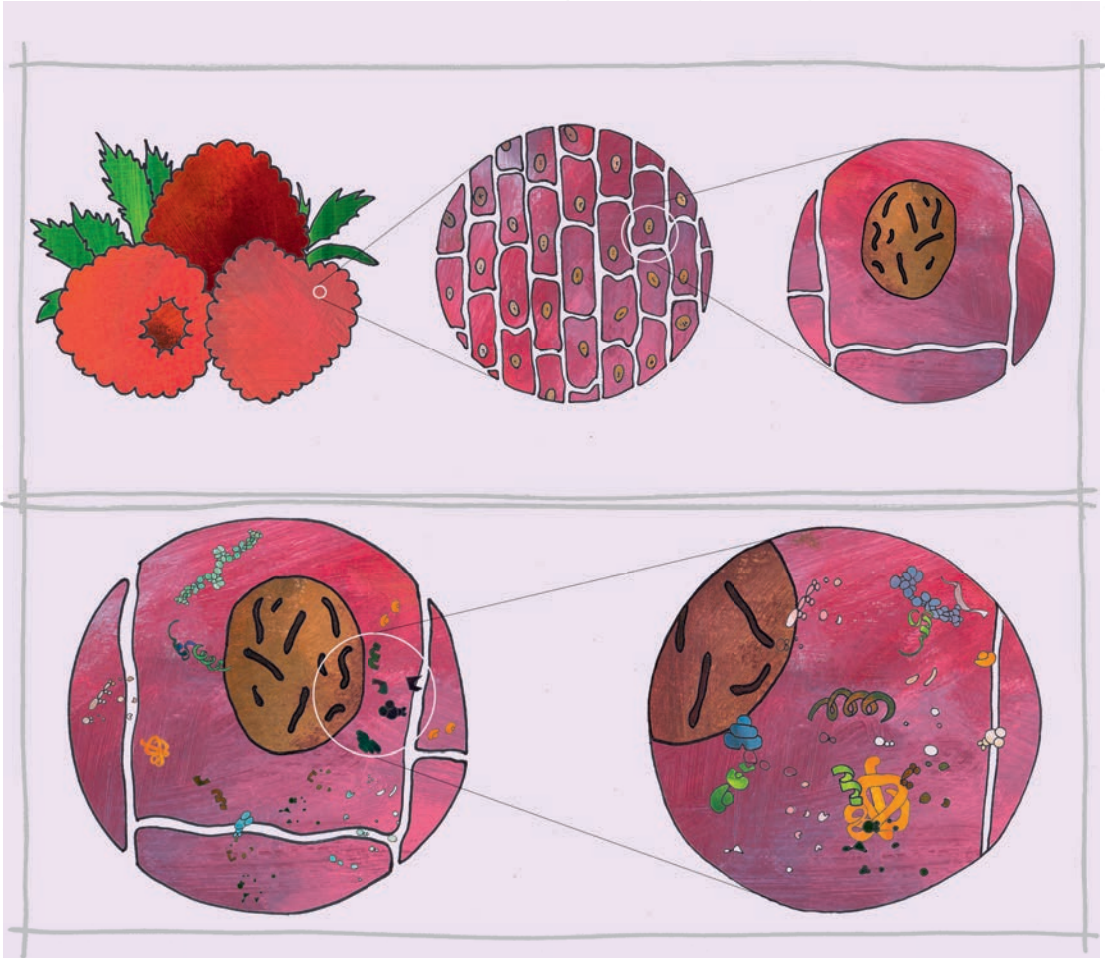
Iedere stof is opgebouwd uit moleculen. Water bestaat uit watermoleculen, suiker uit suikermoleculen en zout uit zoutmoleculen. Moleculen zijn als de legoblokjes die samen een kasteel vormen. Zelf bestaan moleculen uit atomen, en die op hun beurt uit protonen, neutronen en elektronen. Maar dat kan ik hier allemaal overslaan, het gaat mij om die moleculen.

Alles wat leeft is ook opgebouwd uit moleculen. Eiwitten, vetzuren en DNA, allemaal zijn het

moleculen. Moleculen zelf leven niet. Ze zijn enkel onderhevig aan chemische processen. Dat klinkt misschien tegenstrijdig.

Terwijl ik dit schrijf, vriest het hard in Nederland. In de dikke laag ijs op de vijver zit een kikker vastgevroren. Hij is dood. Die kikker bestaat nog steeds uit dezelfde moleculen als toen hij nog leefde. Toen waren de moleculen in zijn lichaam bezig met allerlei processen; nieuwe bloedcellen werden aangemaakt en oude opgeruimd; hormonen (ook dat zijn moleculen) raasden door zijn lichaam, waardoor hij al vroeg in het jaar op zoek ging naar een plek om vrouwen aan de haak te slaan. In zijn enthousiasme kwam hij vast te zitten in het ijs, en nu is hij dood. De moleculen zijn er nog, maar zonder energiebron kunnen ze alleen nog maar uit elkaar vallen.

Wat voor een hele kikker geldt, geldt ook voor individuele kikkercellen. Alle levende organismen zijn opgebouwd uit cellen. Een cel is een verzameling van allerlei soorten moleculen verpakt in een belletje. Het omhulsel van dat belletje is een semidoorlatend vlies van vetzuurmoleculen. De simpelste organismen, zoals bacteriën, bestaan maar uit één cel. Complexe organismen als kikkers, mensen of frambozen bestaan uit een heleboel cellen. Ook cellen zelf kunnen leven en doodgaan. Als ik een tijd heb zitten schrijven, rollen er stofvlokken door het hele huis. Die bestaan voor het grootste deel uit mijn huidcellen. Toen ze nog aan mij zaten, waren ze levend. Nu ze over de grond waaien, zijn ze dood. Het essentiële verschil tussen leven en dood is dat tijdens leven de moleculen in je cellen samen actief zijn in allerlei energievragende processen, terwijl ze na je dood alleen nog maar bezig zijn met uit elkaar vallen.



Figuur 1.

BOVEN. Net als alle planten, dieren en schimmels bestaat een framboos uit cellen. In die cellen zit een celkern met daarin het DNA (des-oxy-ribo-nucleïne-zuur): een serie langgerekte moleculen die chromosomen heten. Iedere cel bevat een volledige kopie van al het DNA van een framboos, ofwel het genoom. In een cel van een framboos zit dus het DNA met de instructies voor het maken van een framboos, voor het

maken van de stengel waaraan de framboos hangt en die voor het maken van de bladeren en wortels van de frambozenplant.

ONDER. Zoom je nog verder in, dan zie je dat in de cel behalve DNA een enorme verscheidenheid aan moleculen zit, zoals eiwitten. Welke moleculen dat precies zijn, en hoeveel van elk, verschilt per celtype.

Veel moleculen gaan chemische reacties aan met andere moleculen als ze daarmee in contact komen. Sommige moleculen, zoals zuurstof, reageren makkelijk met allerlei andere moleculen; andere, zoals stikstof, reageren maar mondjesmaat. Het eindresultaat van een chemische reactie is dat de moleculen waarmee zij begon, veranderd zijn in andere moleculen. In sommige gevallen verloopt de reactie vanzelf en komt daarbij energie vrij, zoals de reactie van benzine met zuurstof die CO_2 , water en energie oplevert. In andere gevallen reageren moleculen alleen als er energie wordt toegevoegd; het kost bijvoorbeeld veel energie om eiwitten te maken. Specifieke andere moleculen kunnen bij zo'n reactie helpen door die te versnellen, ofwel katalyseren.

Door samen energieverstinkende processen draaiende te houden, zorgen moleculen dat het leven leeft. Ze laten je bewegen, horen, zien en voelen, en ze zijn nodig om na te denken. De energie die daarvoor nodig is, verkrijgen ze door je eten te verteren. Om dat alles in goede banen te leiden is er een gebruiksaanwijzing waarin staat wat er moleculair allemaal moet gebeuren om een levend wezen in leven te houden, op te laten groeien en nieuw leven te laten maken. Een foutje in dat handboek kan ervoor zorgen dat je te vroeg in het voorjaar op zoek gaat naar een partner en vast komt te zitten in het ijs. De gebruiksaanwijzing voor leven staat op een heel speciaal molecuul: DNA. En dit handboek zit in elke cel.

Er is nog een tweede verschil tussen leven en dood. Erfelijkheid. Kikkers, frambozen en bacteriën gaan uiteindelijk dood. De moleculen in de dode cellen vallen uit elkaar. Maar een succesvolle kikker heeft tijdens haar leven kikkerdri achtergelaten, de framboos heeft frambozen

achtergelaten waaruit nieuwe frambozenstruiken zullen groeien en de bacterie heeft zich gedeeld in twee bacteriën. Daarbij is hun DNA gekopieerd. Terwijl ieder levend wezen kan doodgaan, is de informatie die in hun DNA ligt opgeslagen onsterfelijk.

Moleculen kun je met het blote oog niet zien. Dat maakt moleculaire biologie een onzichtbare wereld waarbij een rijk voorstellingsvermogen je helpt. Maar een heleboel bij elkaar geklonterde DNA-moleculen kun je wel zichtbaar maken. Hier is een methode om DNA uit frambozen te halen; mijn jongste dochter en ik plukten die van YouTube:

Neem een handje rijpe frambozen uit de achtertuin. Stop ze in een diepvrieszakje en kneed ze helemaal fijn, net zolang tot het goedje vloeibaar is geworden. Giet het in een helder glas. Doe er een theelepel afwasmiddel bij en roer flink, dit om de cellen van de framboos open te breken. Giet er pure alcohol bij uit een potje van de apotheek. Je ziet twee lagen ontstaan. In de bovenste, heldere laag verschijnen witte vlokken. Vis die eruit met de achterkant van je theelepel. Dit witte spul, dat is DNA.

Als de framboos een gerecht zou zijn, dan is DNA het recept. Dat een framboos rood en sappig is en niet blauw en hard, komt door wat dat witte spul voorschrijft. Net zoals er stekeltjes op zijn stengel zitten en de plant wortelstokken vormt waarmee hij mijn tuin overwoekert. Alles wat de framboos een framboos maakt, staat samengevat in die witte smurrie. Terwijl ik iedere dag met DNA werk, vind ik dat nog steeds verwonderlijk.

DEEL II

Alles kan met DNA

HOOFDSTUK 1 Tuin

Modelorganismen

Onze kennis over DNA danken we aan
modelorganismen

Onder de niet-aflatende verwijzingen naar *fake news* en *alternative facts* is het duidelijk dat wetenschap weinig aanzien geniet bij de Amerikaanse president Trump. In de aanloop naar zijn verkiezing kwam zelfs Sarah Palin kortstondig in beeld als potentieel vicepresident. Dat zou voor mijn Amerikaanse collega's zo mogelijk nog slechter nieuws hebben betekend. In 2008 was Palin de *running mate* van de toenmalig republikeinse presidentskandidaat John McCain. In een campagnespeech die de broek deed afzakken, veegde Palin de vloer aan met wetenschappelijk onderzoek dat volgens

haar geen maatschappelijk doel diende. “Er zijn zelfs wetenschappers,” zei Palin, “die onderzoek doen aan fruitvliegen: *I kid you not.*” Dat geld kon volgens haar veel beter besteed worden. Aan onderzoek naar autisme bijvoorbeeld. Amerikaanse onderzoekers waren er als de kippen bij om uit te leggen dat de moleculaire oorzaak van autisme net was opgehelderd. Juist dankzij onderzoek aan, jawel, fruitvliegen.

Vrijwel alles wat ik in dit boek over de werking van DNA beschrijf, is ontdekt door onderzoek aan modelorganismen. Met modelorganismen kunnen we studies doen die we in mensen niet of alleen met extreem veel moeite kunnen doen. De huismuis *Mus musculus*, de fruitvlieg *Drosophila melanogaster*, de zandraket *Arabidopsis thaliana*, de rondworm *Caenorhabditis elegans* en de darmbacterie *Escherichia coli*, ze verdienen allemaal ons diepste respect. Zonder deze wezentjes leefden we nog steeds in de intellectuele oertijd.

Wat maakt een organisme tot een goed modelorganisme? De belangrijkste eigenschap is kweekbaarheid. Neem bijvoorbeeld fruitvliegen. Die leggen eieren bij de vleet. Net als een zomerse fruitschaal met wat overrijp fruit, zit ook het kweekpotje van de onderzoeker binnen de kortste keren vol met nieuwe vliegen. Je kunt dus enorme aantallen vliegjes bekijken en een afwijking naar keuze eruit pikken. Daarmee kweek je net zo makkelijk verder om te bestuderen hoe die afwijking aan de nakomelingen wordt doorgegeven. Bovendien gaat het kweken van fruitvliegen snel; binnen twee weken heb je een nieuwe generatie. Dat is andere koek dan die erwten van Mendel, die maar één generatie per jaar produceren. Nog een voordeel van veel modelorganismen: ze hebben maar een klein genoom. Het DNA van de fruitvlieg bijvoorbeeld

bestaat uit ongeveer 150 miljoen letters, 20 keer zo weinig als wij er hebben. Dat maakt voor onze computers, die op DNA-analyses soms dagen staan te stampen, een enorm verschil.

Het zal nog wel even duren voordat we net zo veel weten van onszelf als van de fruitvlieg. Dus als er van de zomer weer eens zo’n gezellige wolk rond je gtf-bak zwermt, pak dan niet Google erbij hoe je er zo snel mogelijk vanaf komt. Kijk er juist eens goed naar, het liefst door een vergrootglas. Ze bijten niet en ze zien er met hun rode oogjes heel schattig uit. En wie weet, misschien zit er zelfs wel een autistische tussen.

Fax-DNA in mijn erwten?

Parasitair DNA kan zorgen voor nieuwe eigenschappen

Ze stonden er prachtig bij dit voorjaar, de erwten op mijn volkstuin. Alle planten puilden uit van de peulen en vooral de blauwschokkers groeiden hoog boven mijn vakkundig geplaatste hekwerk uit. Schitterend, al die volle, dieppaarse peulen. Er viel me wel wat op. Ze waren namelijk niet allemaal paars. Enkele peulen waren groen, andere waren groen met paarse vlekken, en dat terwijl ze aan dezelfde plant hingen. Die plant heeft in iedere cel hetzelfde DNA en dus in iedere cel het paarse peulkleur-gen. Dus waarom was de ene peul dan paars en de andere groen?

Zou er fax-DNA rondspringen in het DNA van mijn erwten? Als een stuk fax-DNA zich in het peulkleur-gen plakt, maakt hij dat geen stuk,

wordt die paarse kleurstof niet meer aangeemaakt en blijft de peul groen. Als zo'n stuk fax-DNA bij de celdelingen tijdens de groei van de plant zou rondspringen, zou dat theoretisch tot verschillend gekleurde peulen aan dezelfde plant kunnen leiden.

Eerder beschreef ik hoe alle cellen van het nageslacht een nieuwe faxkopie meekrijgen als het fax-DNA springt tijdens de vorming van geslachtscellen. In dat geval zouden alle peulen aan de nieuwe plant groen zijn. Bij druiven is dit gebeurd. Normaal gesproken zijn druiven blauw, zoals bij de Cabernet-druif. Die blauwe kleur is te danken aan een eiwit dat door een gen genaamd *Vvmyb1A* wordt gemaakt. Echter, bij Chardonnay-druiven is er een stuk fax-DNA vlak voor dat gen terechtgekomen, precies op de plek waar bij Cabernet-druiven de transcriptiefactoren aan het DNA binden die ervoor zorgen dat het gen op het juiste moment naar RNA wordt overgeschreven. Een transcriptiefactor plakt vast aan zijn eigen specifieke DNA-lettercombinatie. Als zich daartussen fax-DNA nestelt, verstoort dat het systeem. Daarom zijn Chardonnay-druiven wit. Maar er is meer. Er zijn ook rassen, zoals Ruby Okuyama, waarbij het fax-DNA grotendeels weer is verdwenen. Het achtergebleven stukje verhindert de binding van de transcriptiefactor niet meer. Het gen maakt weer eiwit, dus heeft Ruby weer gekleurde druiven. Niet helemaal blauw, maar mooi dieprood.

Zoals gezegd, meestal is een stuk fax-DNA in of nabij een gen funest. Dan heb je een erwtenplant zonder peulen, of een rank zonder druiven. Een druivenrank zonder druiven laat in de natuur geen nakomelingen na. Vandaar dat er allerlei mechanismen zijn geëvolueerd om het rondspringen van fax-DNA tegen te gaan. Zolang het gesprink mildere symptomen veroorzaakt, zoals

groene peulen of witte druiven, maakt het voor de overleving van de plant weinig uit. Voor mij overigens ook niet: ik kon qua smaak geen verschil vinden tussen erwten uit paarse en groene peulen. Ze waren allemaal heerlijk.

Gekleurde slakken

DNA-varianten zorgen voor verschillende eigenschappen en de omgeving bepaalt welke daarvan het best overleven

Als ik op een zwoele, vochtige zomeravond in het donker naar mijn schuurtje loop, richt ik een slachting aan. Hoe voorzichtig ik ook loop, het ene na het andere slakkenhuisje kraakt onder mijn voeten. De volgende ochtend, in het daglicht, ben ik blij te zien dat er nog steeds overal slakjes zitten. Ze zijn allemaal ongeveer even groot, maar elk ziet er anders uit. Sommige zijn geel, andere bruin en er zitten zelfs een paar roze tussen. Sommige hebben een zwarte streep over hun huisje, andere hebben meerdere van die strepen en weer andere helemaal geen. Dit is *Cepaea nemoralis*, een van de grote helden uit het evolutieonderzoek.

Engelse onderzoekers verdiepten zich in de jaren vijftig en zestig in de huisjes van deze slak. Donkerbruine slakkenhuisjes bleken sneller op te warmen dan gele of roze. Donkere slakken doen het daarom beter op schaduwrijke plekken en lichte slakken op zonnige plekken. Daarnaast stond *Cepaea nemoralis* hoog op het menu van de zanglijster, halverwege de vorige eeuw in Engeland nog een algemene vogel. Het patroon van het huisje bepaalt hoe sterk een slak tegen de achtergrond opvalt. Een gele

Figuur 23.

Het modelorganisme van eerste uur: de fruitvlieg
Drosophila melanogaster. Hier op een appel.





slak met een zwarte streep valt in dor gras mooi weg, maar een bruine slak is op een donker hek juist veiliger voor zanglijsters. Slakkenjagers en temperatuur zorgen voor *natuurlijke selectie*. Met andere woorden, ze zorgen ervoor dat sommige slakken meer nakomelingen nalaten dan andere, afhankelijk van waar ze zich bevinden. In het gras kan een gele slak een lang en kinderrijk leven tegemoet zien, op een bruin hek is de kans groot kinderloos te sterven in de maag van een zanglijster.

Cepaea nemoralis biedt een makkelijke manier om met eigen ogen de principes van evolutie te zien. Als je wilt, kun je tellen hoeveel gele, bruine, gestreepte en ongestreepte slakken er in je eigen achtertuin zitten en die gegevens invoeren op de website van Evolutie-Megalab of op Snailsnap van waarneming.nl. Duizenden mensen in vijftien landen gingen je al voor. De gegevens worden onder meer gebruikt voor wetenschappelijke artikelen over de verandering van het klimaat. De voorspelling dat gele slakken algemener zouden worden nu het warmer wordt, is vooralsnog niet uitgekomen.

Diep in die databerg zit een kluit gegevens waarin ik zelf een hand had. Een aantal jaar geleden begeleidde ik een groepje middelbare scholieren in Dronten bij hun profielwerkstuk. Zelf had ik net de lettervolgorde van alle RNA's in het orgaan dat het slakkenhuisje produceert, laten aflezen voor twee gele, gestreepte slakken en twee bruine, ongestreepte slakken. Mijn

idee was dat de genen die de verschillen in kleur en bandering van de slakkenhuisjes in dat orgaan veroorzaken, van DNA naar RNA overgeschreven zouden moeten worden. Een gen dat betrokken is bij de vorming van de donkere bandering zou wel in gebandeerde slakken naar RNA worden overgeschreven, maar niet in de ongebandeerde. Een gen dat voor bruine kleur zorgt, zou alleen in de bruine slakken naar RNA moeten worden overgeschreven. Door het RNA uit die verschillende slakken met elkaar te vergelijken, zouden we dat soort genen moeten kunnen oppikken.

Het leek mij leuk om de scholieren eens met die gegevens te laten spelen als onderdeel van hun profielwerkstuk. Eén van hen vond dat zo leuk dat hij het jaar daarop bio-informatica ging studeren aan de Hogeschool Leiden. Toen hij in zijn derde jaar een stage zocht, lagen die RNA-gegevens er nog steeds, onaangeroerd (ik had andere dingen te doen gehad, zoals dat gaat). Thomas vond 300 één-letterverschillen tussen het RNA van de gele en dat van bruine slakken. Een aantal van die verschillen zat in een stukje dat volgens de RNA-database precies lijkt op RNA dat bij een andere slak betrokken is bij de productie van melanine: een donker pigment! Dat stukje is dus een goede kandidaat om het verschil tussen de gele en bruine slakken te verklaren (maar toen had mijn stagair alweer andere dingen te doen, zoals dat gaat).

Figuur 24.

Verschillende kleurvormen van de tuinslak *Cepaea nemoralis*. De achtergrond bepaalt hoe sterk de verschillende kleurvormen opvallen. Dat beïnvloedt hoe makkelijk roofdieren slakken kunnen vinden en daarmee de overlevingskansen van een slak.

gestopt. Bij een andere dikbil, de Piedmontese, is de verandering subtieler. Daar zijn maar twee letters anders; dat zorgt ervoor dat de koks twee verkeerde aminozuren inbouwen en dat lijkt al genoeg te zijn om de werking van het eiwit te niet te doen. Omdat zo'n minieme verandering al genoeg was om effect te bereiken, zijn de dikbilarassen heel plotseling ontstaan. Een kalf van een normale koe ontwikkelde zich als bodybuilder. De boer dacht: hé, daar zit een bonk vlees aan! en fokte ermee verder.

Bonte kraaien

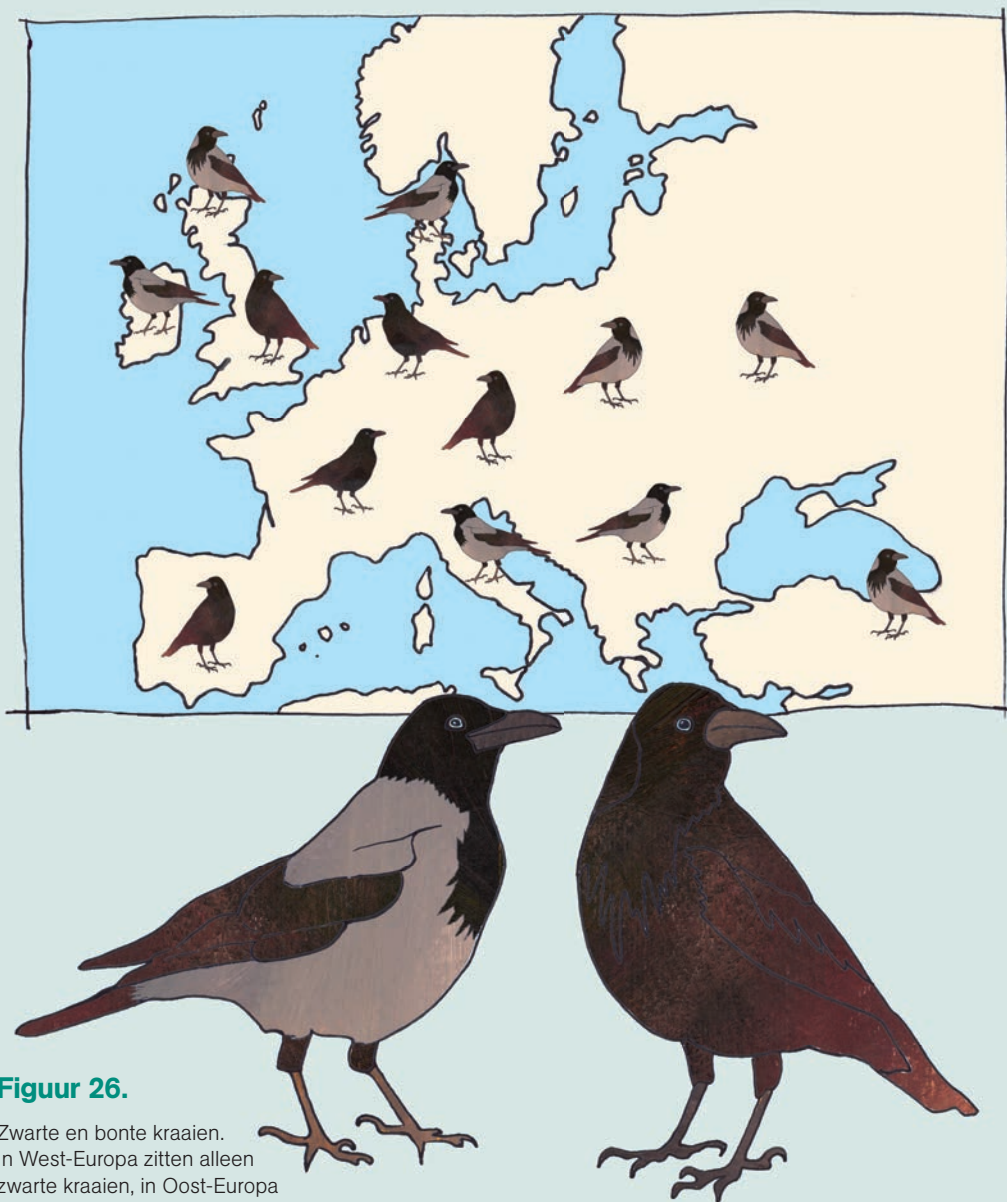
Hoe soorten gescheiden blijven

Als kleine jongen ging ik ieder weekend met mijn vader op pad om vogels te kijken. Onze bestemming wisselde nog al eens. Soms struinden we maandenlang elke zondag door de duinen, dan weer was de zuidpier van IJmuiden favoriet. Eind jaren tachtig van de vorige eeuw was de Flevopolder de vogelhotspot van Nederland. Als je in die tijd 's winters de Flevopolder in reed, belandde je op een einde-loze, boomloze vlakte. Vlagen droge sneeuw stoven over de bevroren vaarten. Op de kale akkers scharrelden groepjes bonte kraaien, met hun zwarte koppen en grijze lijven, koolrestjes bij elkaar.

Tegenwoordig is dat een zeldzaam beeld. Bonte kraaien zie ik in Nederland niet meer. Er zijn bijna alleen maar zwarte kraaien; ook in de winter. Niet dat de bonte kraai een zeldzame vogel is geworden: in Polen en verder oostelijk is hij heel algemeen. Daar zie je juist weer geen zwarte kraaien. De scheiding tussen beide

soorten is heel abrupt. Dat was vroeger ook al zo. Als we in onze Opel Kadett naar Oostenrijk op vakantie gingen, zag je in Duitsland de hele tijd zwarte kraaien. En dan opeens, ergens in Zuid-Duitsland, vlogen er alleen maar bonte kraaien. Er is één strook van enkele tientallen kilometers breed met zowel zwarte als bonte kraaien en met kruisingen tussen die twee. Die mengstrook loopt van Schotland dwars door Duitsland, tot aan Italië. Vanuit deze mengstrook verspreiden halfbloedkraaien zich naar oost en west om daar respectievelijk weer met bonte en zwarte kraaien te paren. Daarmee komt DNA van zwarte kraaien in de bonte kraaienpopulatie, en vice versa.

Dat zie je terug in het DNA. Tussen het DNA van de zwarte en dat van de bonte zit nauwelijks verschil. Behalve in één stuk. In dat stuk chromosoom zijn bonte kraaien anders dan zwarte kraaien, zelfs bij de exemplaren die aan weerszijden van de mengstrook leven. Het DNA ligt er andersom. Leest het bij de zwarte kraai van links naar rechts, dan bij de bonte kraai van rechts naar links. Deze omkering zorgt ervoor dat tijdens de meiose, voorafgaand aan de vorming van geslachtscellen, in een halfbloedkraai de bonte en zwarte variant niet op elkaar passen. Daardoor kunnen ze geen DNA met elkaar uitwisselen en blijven de verschillen intact. Als zo'n halfbloed vervolgens met een bonte of zwarte kraai paart, is al het DNA van de nakomelingen een mengelmoes van zwart en bont, behalve het omgekeerde stuk. Daarvan krijgen de kuikens óf de complete zwarte versie óf de complete bonte versie. Geen mengsel. Op dat omgekeerde stuk ligt onder andere een aantal genen dat de veerkleur beïnvloedt. En daardoor zie je dus een bonte of een zwarte kraai, ook al is hun DNA grotendeels hetzelfde.



Figuur 26.

Zwarte en bonte kraaien.
In West-Europa zitten alleen
zwarte kraaien, in Oost-Europa
alleen bonte. De scheiding loopt
door Duitsland. Het verschil tussen de
twee typen kraaien wordt veroorzaakt
door een stuk DNA dat bij zwarte anders-
om zit dan bij bonte.



HOOFDSTUK 2

Huis

Wat maakt ons mens?

In ons DNA zijn sporen te zien van onze evolutie

Iedere werkdag kom ik langs Schiphol. Dat gebeurt nooit. Als ik vanuit mijn stapvoets rijdende auto een vliegtuig zie opstijgen, wil ik mee. Mee naar een ver land, waar alles anders is, waar de mensen er anders uit zien en ik hen niet kan verstaan. Geweldig vind ik dat. Daar worden veel andere mensen, een beetje afhankelijk van waar je bent, namelijk heel aardig van.

Ik stel me zo voor dat het onze voorouders enkele tienduizenden jaren geleden net zo verging, toen ze zich vanuit Afrika op onbekend terrein begaven. In het Midden-Oosten en Europa, waar alles anders was dan in Afrika, kwamen ze Neanderthalers tegen en in Siberië Denisovans (ook wel Denisova-mensen). Die beide verre neven stamden af van een andere groep vroegere mensen die Afrika al enkele honderdduizenden jaren eerder had verlaten. Ze zagen er anders uit en je kon ze niet verstaan, maar ze waren misschien wel heel aardig. Wellicht voelden sommigen onder onze voorouders zich gastvrij ontvangen en dompelden ze zich onder in die andere cultuur.

Maar misschien romantiseer ik. Het kan ook zijn dat ze elkaar de hersens insloegen en elkaars dochters de bosjes in sleurden. Hoe dan ook, beide scenario's zouden verklaren waarom wij nog een beetje Neanderthaler-DNA bij ons dragen. Sinds het gelukt is om DNA te halen uit fossiele stukjes Neanderthaler-bot en -tand, gevonden in droge grotten, weten we dat ongeveer 2 procent van ons westerse DNA afkomstig is van Neanderthalers. En dat ongeveer 8 procent van het DNA van de hedendaagse Papoea's van Denisovans komt. Afrikanen hebben dat allemaal niet. Dat is alleen te verklaren als het uit Afrika vertrokken deel van onze voorouders het zo af en toe met die anderen deed. Uit liefde of met hardhandige lust, dat vertelt het DNA dan weer niet.

Neanderthalers bestaan niet meer. Die hebben wij verdrongen. Wij waren 'beter', maar blijkbaar niet in alle opzichten. Neanderthalers hadden blijkbaar ook aanpassingen waaraan wij wat hadden, anders waren die stukjes Neanderthaler-DNA in ons genoom wel weer gedegenerieerd. Via die liefdesbaby's hebben we de Neanderthalerkenmerken binnengehaald, en de gunstige bleven bewaard. Wat de voordelen waren, kun je wel raden als je kijkt bij welke processen de Neanderthalse genen betrokken zijn: een aantal varianten doet mee bij immuunreacties tegen ziekteverwekkers en een ander bij vetopslag. Dat laatste gen veroorzaakt overigens nu helaas vooral een verhoogde kans op diabetes type 2.

De verschillen tussen ons DNA en dat van de Neanderthaler zijn ook verhelderend. Wie vindt dat Neanderthalers geen volwaardige mensen waren, zou kunnen zeggen dat die verschillen zijn wat ons wel mens maakt. Alle moderne mensen hebben op ruim 31 duizend

plaatsen in hun genoom een andere letter dan Neanderthalers en Denisovans. Sommige daarvan zorgen ervoor dat bepaalde genen meer of juist minder worden overgeschreven, andere veranderen de instructies voor een eiwit. Het gaat om 87 eiwitten. Wat al die 87 precies doen, is nog niet helemaal bekend, maar wel is duidelijk dat een groot deel ervan betrokken is bij de ontwikkeling van onze hersenen.

In totaal codeert ons DNA voor ruim 20.000 verschillende eiwitten. Van die 20.000 onderscheiden 87 eiwitten ons van voorhistorische holbewoners. Ik vind dat weinig. Als je, net als ik, vindt dat we die Neanderthalers ook gerust mensen mogen noemen, dan kun je kijken naar waarin wij verschillen van neven en nichten die iets verder weg staan, de mensapen. Daarmee zijn uiteraard veel meer verschillen dan met de Neanderthalers, maar ook hier zit een groot deel van de variatie in genen die een rol spelen in de ontwikkeling van de hersenen. Zo hebben wij twee varianten in het gen *FOXP2*. Breng je deze veranderingen aan in muizen, dan groeien uit hun hersencellen langere dendriten (de uitlopers van zenuwcellen waarmee ze contact met elkaar maken). Mensen met fouten in hun *FOXP2*-gen hebben last van ernstige spraakproblemen. Ook missen wij een stukje DNA in de buurt van een gen dat bij mensapen een rem is op de celdeling in de hersenschors. Daardoor werkt die rem niet goed meer en groeien onze hersenen verder door. Net als bij die dikbilkoeien, waar de rem op spiergroei kapot is. Kapotte genen hebben ons afhankelijk gemaakt van fruit en de dikbilkoeien van keizersneden, maar ze hebben ons ook onze grote hersenen bezorgd.

HOOFDSTUK 3

Keuken

DNA aflezen. Toen en nu

De ontwikkelingen in DNA-technologie gaan razendsnel

Het is 26 juni 2000. Drie mannen hebben zich verzameld voor een persconferentie. Het zijn Craig Venter en Francis Collins, twee grootheiden uit de wereld van de humane genetica en, oh ja, president Bill Clinton. Ze komen vertellen dat het complete DNA van de mens, oftewel het menselijk genoom, is afgelezen. Alle drie miljard A's, T's, G's en C's zijn in kaart gebracht. Het is een grote stap voorwaarts. Nu zullen we weten wat ons mens maakt en waar we vandaan komen. Nu kunnen we de oorzaken van ziekten opsporen en bestrijden.

Het is 13 maart 2012. Vier mensen hebben zich verzameld in een radiostudio in Hilversum. Het zijn twee onderzoekers van het Leids Universitair Medisch Centrum, een student van Hogeschool Leiden en ik. We hebben het genoom van één van de dj's afgelezen en komen daarover praten op de radio. Alle drie miljard A's, T's, G's en C's van Daniël Lippens zijn precies in kaart gebracht. Weten we nu wat Daniël Lippens, Daniël Lippens maakt? Waar hij vandaan komt, wat hij

onder de leden heeft? En wat denken de luisteraars daarvan?

Wat in 2000 een project was van tien jaar, deden we in 2012 in tien dagen. Inmiddels zijn we weer zes jaar verder, en ieder jaar gaat het sneller en goedkoper. Onderzoekers likken hun vingers af bij de mogelijkheden die deze technische vooruitgang geeft. IT-ers breken zich het hoofd over de problemen met dataopslag die dit oplevert. En ethici krabben zich achter de oren over de maatschappelijke consequenties die dit met zich mee brengt. De tijd is nabij dat je zelf een beetje van je wangslimvlies in een apparaatje kunt stoppen, dit verbindt met je laptop en je DNA-sequentie weet. Je genoom voor de prijs van een tas boodschappen. Zelfs al doe je er helemaal niks mee, het is een leuk hebbeding.

Ik ken inmiddels de nodige mannen en één vrouw die hun genoom op een USB-stick hebben. Wat kunnen ze daarmee nu eigenlijk, met hun hele genoom? Om heel eerlijk te zijn, ik moet het eerste schokkende nieuws nog horen. Hun DNA vertelt aan hen dat ze, op die vrouw na, blanke mannen zijn uit West-Europa. Ze hebben geen ernstige aangeboren afwijkingen, maar elk is drager van een paar varianten die hun eigenlijk een ziekte zou moeten geven die ze niet hebben. Eentje is wat overgevoelig voor een bepaald medicijn, wat misschien nog wel eens handig is om te weten als hij op de operatietafel ligt. Een ander blijkt een verhoogde kans op de ziekte van Alzheimer te hebben (hij wist al dat Alzheimer in de familie zat). Met andere woorden, als ze iets echt ergs onder de leden hadden gehad, hadden ze het al wel geweten. Mensen vragen mij wel eens of ik in het lab ook niet even stiekem mijn eigen genoom heb aflezen. Ik heb daar geen haast bij. Er zijn wel één of twee dingen die ik zou willen weten, zodat mijn dochters

hun voordeel ermee zouden kunnen doen, maar verder interesseert het me eigenlijk weinig, mijn eigen genoom. Als ik mag kiezen tussen dat of het genoom van een aardvarken, ga ik altijd voor het aardvarken. Veel interessanter.

Imagine

Mensen in sloppenwijken helpen met DNA-technieken

Televisie en film zetten wetenschappers vaak weg als koele technocraten, gehuld in witte jassen, die in glimmende laboratoria allerlei dubieuze ingrepen doen. Ik loop al mijn hele werkende leven in de wetenschap rond en kan melden dat de realiteit heel anders is. De meeste wetenschappers willen de wereld niet veranderen, maar begrijpen. En de meesten moeten niks van witte labjassen hebben. Maar goed, de macht van Hollywood is groot en in de publieke opinie komen wetenschappers er vaak niet zo goed vanaf.

In een poging het imago te verbeteren, runde de Technische Universiteit Delft jarenlang het project *Imagine*. Middelbare scholieren konden daar samen met wetenschappers technologische oplossingen verzinnen om het leven van mensen in de derde wereld te verbeteren. Ieder jaar werd het beste idee op kosten van de TUD gerealiseerd.

LeveDNA!, een stichting waar ik bij betrokken ben, deed mee. We vroegen ons af hoe we dat met DNA-onderzoek konden doen. Een enthousiast groepje scholieren kwam met een interessante vraag: kon je met DNA drinkwater testen op de aanwezigheid van de cholerabacterie?