

Voor het eerst is het erfelijk materiaal van een dier in kaart gebracht. De rondworm *C. elegans* telt 19.099 genen. Maar met deze informatie maak je nog geen beest, zegt bioloog Ronald Plasterk.

Want in het DNA staat nergens: 'neus' of 'staart'.

Marcel aan de Brugh

DAT HET KAN. Dat je de totale erfelijke code van een complex organisme in kaart kunt brengen. Een code van 97 miljoen A's, C's, G's en T's. Dat ziet prof. dr. Ronald Plasterk, hoofd van de sectie Moleculaire Biologie van het Nederlands Kanker Instituut (NKI) in Amsterdam, als het belangrijkste wapenfeit van het onlangs voltooide *C. elegans*-project. De DNA-volgorde van de nematode *Caenorhabditis elegans* is op een fractie na opgehelderd. En daarmee is het eerste genoom van een dier in kaart gebracht. De rondworm is bovendien de eerste meercellige waarvan de complete DNA-volgorde bekend is. Reden voor *Science* om de dier vorige week in de schijnwerpers te zetten. Het blad wijdde 34 pagina's aan de millimeter grote worm. Via het DNA van *C. elegans* hopen onderzoekers meer te leren over groei en werking van een complex organisme. Hoe vormt de worm zijn eigen zich voortplantend organisme? Hoe communiceren de cellen met elkaar? Hoe verwerkt een zenuwcell alle informatie die hij uit zijn omgeving opvangt?

"Het lijkt nu alweer evident dat zoets kan", aldus Plasterk. "Maar vijftien jaar geleden wend menen op hun voorhoofd. Het ophelderen en lezen van erfelijke informatie, het zogeheten sequencen, ging toen nog erg moeilijk."

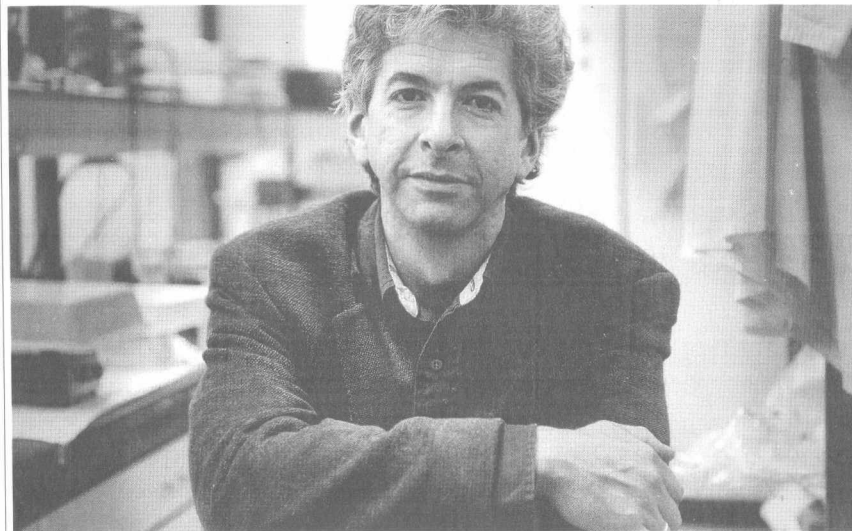
Plasterk was er twaalf jaar geleden bij toen in een café werd besloten om de worm te gaan sequencen. Plasterk: "Ik werkte als post-doc in Cambridge, bij de groep van John Sulistat. Het was heel project heel geleid. Op een late vrijdagmiddag gingen we naar de Frank Lee Pub. Natuurlijk werd er veel over de worm gesproken. Op een gegeven moment riep iemand: *I say, we can sequence the whole thing*. Het was uit de hand gelopen drankenspraak. Overmoeid in alle opzichten."

Intmiddels begint het sequencen van organismen routine te worden. De volledige DNA-sequenties van muizen, russen en bacteriën staan al op papier. Een belangrijk makkelijk karwei, want deze eencellige reddden het met enkele tientallen tot honderden genen, twee jaar geleden kwam het genoom van bakkersgist erbij. Dat was al iets forser. In totaal ruim 6.000 genen. De DNA-sequentie van de rondworm is weer een stuk omvangrijker dan die van gist. *C. elegans* heeft 19.099 genen.

Binnen enkele jaren zullen nog grote-geenomen volgorde onder andere dat van tomaat, fruitvlieg, muus, tar, aardappel, varken. En rond 2003 moet het menselijke genoom project worden voltooid en is de erfelijke informatie van

De wonderworm gekraakt

MICROBIOLOOG RONALD PLASTERK OVER HET GENOOM VAN *C. ELEGANS*



Ronald Plasterk FOTO FREDDY RIKKEN

de mens bekend.

Plasterk was de eerste in Nederland die aan *C. elegans* begon te werken. Na een succesvolle promotie werkte hij twee jaar als post-doc, een jaar in Californië en een jaar in Cambridge. Daarna kreeg hij aan het NKI een eigen groep. "Een oudere hoogleraar uit het vak was erg verbaasd over mijn keuze voor de worm. Hij zei: waarom zou je

daaraan werken? Dat doet niemand in Nederland. Maar dat leek me nou juist een groot voordeel. Helemaal sluit je in het traditionele Europese medelmeestal aan bij het onderzoek van je hoogleraar. Je wacht tot hij met pensioen gaat om daarna de hoel over te nemen. Gelukkig verandert dat. Het is steeds meer de trend om jonge mensen op hun eigen onderwerpen aan te stellen. We hebben lang een systeem gehad waarbij mensen pas na hun vijftigste wetenschappelijke

onafhankelijk werden. Ik wil niet zeggen dat ze dan intrinsiek minder slim zijn, maar ze worden tegen die tijd opgeslokt door andere dingen.

"Mijn keuze viel op *C. elegans* omdat het een goed modeldier is om bijvoorbeeld de ontwikkelingsbiologie of de werking van het zenuwstelsel van een complex organisme te bestuderen. Het beest is eenvoudig van bouw, maar heeft wel kop en kont. Hij telt maar 959 genen, waarvan 302 zenuwgenen

worm laat zich makkelijk kweken en plant zich snel voort. In twee weken tijd legt hij 200 eieren."

Hoe belangrijk is het succes van het *C. elegans*-project?

"Het heeft een leidende rol gespeeld bij de beslissing om het humane genoom in kaart te gaan brengen. Het sequencen van de worm is voor 99 procent gedaan door twee groepen, in St. Louis en in Cambridge. Ze hebben in het begin een doorslaggevende keuze gemaakt. Ze besloten geen nieuwe technologie te ontwikkelen voor het grote-schaal-sequencen, maar ze gingen uit van de klassieke Sanger-methode, ontwikkeld door de Britse geneticus Sanger. Dat sloot uit op veel weerstand. Ik heb menig Nobelprijswinnaar keuring horen voorrekenen dat het met deze techniek minimaal 350 jaar zou duren om het humane genoom te sequencen. Maar de mensen in St. Louis en Cambridge hebben de lessen van autofabrikant Ford ter harte genomen. Je laat niet iedereen een auto maken, maar er doet een voorreder en de ander maakt het stuur. Zo kun je gigantische schaalvoordelen behalen. Je robotiseert, paralleliseert, specialiseert. Die les was nieuw voor de genetica. Door verbeteringen namen de verkregen DNA-sequenties exponentieel toe. Toen dat duidelijk werd durfde men de stap naar het veel grotere menselijke genoom te zetten."

De keuze voor *C. elegans* als modeldier hangt samen met zijn uitgebreide zenuwstelsel. Is het een goed model om leren en geheugen te bestuderen?

"Met dat idee zijn we ons een aantal jaren geleden op dat onderwerp gaan richten. Maar de resultaten vallen tegen. Er zijn wel geheugeneffecten,

maar het is dubieus of de worm associatief kan leren, zoals de hond van Pavlov begint te kwijlen als hij een bel hoort. Er zijn publicaties waaruit dat zou blijken. Maar wij hebben moeite om die te reproduceren, en we denken dat het niet aan ons ligt. Anderen hebben er ook moeite mee. Het kunt je ook afvragen of het voor de worm evolutionair nuttig was om leervermogen te hebben. Het beest leeft maar twee weken.

"Het zenuwstelsel dient dus ergens anders een doel. Anderen hebben er *C. elegans* bezit een fenomenaal reukvermogen. De wormen leven met zijn miljoenen in de bodem. Ze kunnen van enkele meters afstand ruiken of er een doode vogel op de grond gevallen is. Daarna kruipen ze vervolgens massaal naartoe. Zij zie bij het vogeltje dan beginnen ze eraan te proeven, ook een functie van het zenuwstelsel. Ze voeden zich daar onder andere met de bacteriën die zich aan de vogel te goed doen. Er zit al trouwens sprake van die vies vanden. Konofit bijvoorbeeld, of een hoge concentratie zout of suiker. Ook zware metalen en zeep stoot hen af. De wormen hebben twee zenuwcellen in de kop die betrokken zijn bij aversie. Als die cellen met een laser uitschakeld, dan verliezen de wormen die eigenschap. Dat kun je experimenteel aantonen. Je zet een groepje normale wormen aan de ene kant in een peirschakel, aan de andere kant druppel je een geurstof die ze lekker vinden. Op weg naar die stof moeten ze een lijntje kopersulfaat passeren. Als ze bij dat lijntje komen denken ze terug, want kopersulfaat vinden ze afschuwelijk. Na een tijdje ruiken ze toch die lekkere geurstof weer en ze zetten zich opnieuw in beweging. Maar bij het kopersulfaat stoppen ze weer. Resultaat: een rij wormen die voor dat lijntje kopersulfaat heen en weer jojoet. Maar dan de mutanten waarbij die twee neuronen hebt uitgeschakeld proeven het kopersulfaat niet en kruipen over

"De soortspecifiteit zit 'm niet in het hebben van een bepaald gen. We denken bijvoorbeeld dat de mens genetisch ongeveer verschild van de muus. Wat is dan het verschil? Wat maakt een Beatles-cantante zoveel anders dan een liedje van de Beatles? Dat zit 'm niet in de afzonderlijke noten, dat zit 'm in hoe ze op elkaar rijgt. Het gaat erom hoe ze samen spelen."

gen is veel groter dan we ooit gedacht hadden. Tegenvoerlijk is dat eigenlijk meer nieuws als je een menselijk gen niet terugvindt in de worm. Dat wil natuurlijk niet zeggen dat de mens eigenlijk een wormpje is. De nematode is geen geveelnde, heeft geen bloedsomloop, zijn hersenen zijn niet uiters ingewikkeld, hij vervelt, legt eieren. Van alle DNA-sequenties wordt je niet veel wijzer. Je kunt geen worm maken op basis van zijn DNA, zoals sommige Amerikanen vorige week bewoerden. Wat doet al die 19.099 genen van *C. elegans*? Van de helft kennen we het coderende effect niet, laat staan dat we iets over de functie van die eiwitten weten. Je hebt nu weliswaar het genotype in handen. Daarnaast moet je nog met het fenotype, de uiterlijke verschijningsvorm. In het DNA staat namelijk nergens: 'neus' of 'staart'. Er staat: 'groeifactor', of 'hormoon'. We zullen proeven moeten doen om te begrijpen hoe dit wordt Eerzeld maar iets wat uiteindelijk tot een neus of een staart uitgroeit.

"De soortspecifiteit zit 'm niet in het hebben van een bepaald gen. We denken bijvoorbeeld dat de mens genetisch ongeveer verschild van de muus. Wat is dan het verschil? Wat maakt een Beatles-cantante zoveel anders dan een liedje van de Beatles? Dat zit 'm niet in de afzonderlijke noten, dat zit 'm in hoe ze op elkaar rijgt. Het gaat erom hoe ze samen spelen."

Als al die genoom-projecten achter rug zijn, krijgt de genetica dan een ander aanzicht?

"Ja, de genetica gaat veranderen. Dat maakt richting fysiologie. Genen ontleen hun functie maar aan een ding, hun selectief voordeel. Maar wat is dat voordeel precies, hoe functioneert dat gunstige gen in het organisme? Dat kunnen we alleen begrijpen in relatie tot de fysiologie, de neurobiologie, de ontwikkelingsbiologie en uiteindelijk populatiebiologie en ecologie, dus de interactie met de omgeving die uiteindelijk bepaalt of je het in dat milieu reedt jaf."

"De genetica zoals we die nu kennen zal een set van technieken worden, net zoals de microscopie. Iedereen kan op elk gewenst moment pakken wat hij wil. Het zijn niet meer de dingen die we dadelijk al die genen in handen hebben en alle sequenties liggen op tafel, dan moeten al die mensen die tijdens hun opleiding alleen geleerd hebben om een gen te isoleren, toch wat nieuws leren."

Volgens de laatste plannen van minister Hermans krijgen biogestudanten daar nog maar vier jaar. Wat vindt u van die ontwikkeling?

"Ik hoop echt dat de Tweede Kamer op die beslissing terugkomt. Het is een blunder om voor die studie maar vier jaar te geven. Volgens mij heeft het oude versoorde voordeel dat echt water is schap iets met fysica te maken heeft. Biologie is maar een soft vak. Ik geef toe dat de eerste helft van deze eeuw de periode van de fysica is geweest. Maar we zitten nu in het tijdperk van de biologie. Daar zijn nu de doelen. Het is heel belangrijk om de biomedische wetenschappen, de farmacie, de biotechnologie, de landbouw-wetenschappen. Vorige week bekeek ik nog een overzicht van het budget van Onderwijs en Wetenschapsplan. Wees je wat we Europa bijdragen aan CERn, aan de deeltjesfysica dus, en aan het ruimteprogramma van de ESA? CERn krijgt 53 miljoen, ESA 57,7 miljoen. En er gaat 4,6 miljoen naar het EMBL, de Europese moleculaire biologie. Het is heel belangrijk als je kijkt wat er omvang aan topinstituten in Nederland is erkend, daar komt die hele ruimtevaart niet in voor. De deeltjesfysica trouwens ook niet. Maar de moleculaire genetica wel."

EEN WORM MET 19.099 GENEN

De rondworm *Caenorhabditis elegans* bestaat uit 959 cellen. Het dier heeft een darmkanaal, spieren, een geslachtsapparaat en een zenuwstelsel. Elk van de 959 cellen bevat dezelfde erfelijke informatie, in totaal 97 miljoen basenparen verdeeld over zes chromosomen. Het erfelijk materiaal telt 19.099 genen, drie keer zo veel als gist, vijf keer minder dan de mens.

Twintig procent van de genen in *C. elegans* is betrokken bij standaard biologische processen. Deze genen zijn ook terug te vinden in eencelligen en zorgen bijvoorbeeld voor het reguleren van DNA en RNA, het sturen van metabolische processen en het vervoeren en afbreken van eiwitten. Andere genen zijn typisch voor meercelligen, bijvoorbeeld de genen die de ontwikkeling van een complex organisme sturen. Dan zijn er nog de genen die een cel gebruikt voor de signaalverwerking (voel het opvangen van boodschappermoleculen, zoals hormonen en groeifactoren, en het verwerken van dergelijke signalen). Ook de mens beschikt over deze 'signaalroute'.

genen. Als ze muteren verwerkt een cel de signalen verkeerd en kan er kanker ontstaan. De rondworm kan weliswaar geen kanker krijgen, maar de werking van de betrokken genen is vergelijkbaar. Door ze te bestuderen komen onderzoekers meer te weten over dit ziekteproces.

De 19.099 genen van *C. elegans* maken slechts een klein deel uit van het totale DNA, ongeveer twintig procent. De naar schatting 80.000 genen die de mens telt maken slechts drie procent uit van de totale 3 miljard basenparen. De rest is zogeheten 'junk-DNA' volgens van de functie niet duidelijk is. Vrijgenomme berichten zouden delen van het 'junk-DNA' nodig zijn voor het goed aflezen van erfelijke informatie. Volgens prof. dr. Ronald Plasterk, hoogleraar moleculaire biologie aan het Nederlands Kanker Instituut in Amsterdam, zijn grote delen van dat 'junk-DNA' zonder enige functie. Plasterk: "Er zitten stukjes zelfzuchtig DNA in die niet meer doen dan zich kopiëren. Ze hebben dezelfde functie als een vlo op een hond: geen."

