



HET ALTIJD WEGGEHOONDE JUNK-DNA BLIJKT VEEL BELANGRIJKE FUNCTIES TE HEBBEN

## Het nut van junk

Junk-DNA verdient een nieuwe naam. De wetenschap beschouwde het jarenlang als onnutte ballast. Maar zonder het junk-DNA zou de mens geen mens zijn.

Sander Voormolen

‘WE DELEN BIJNA al onze genen met de chimpansee. Zelfs de helft van de genen van de banaan die we bij het ontbijt eten, is gelijk aan de onze. Het grote verschil zit niet zozeer in de genen, maar in hoe ze worden gereguleerd.’

Aan het woord is geneticus Marcelo Nóbrega van de University of Chicago. ‘Juist de niet-coderende volgordes in het DNA maken het verschil tussen de organismen.’ En dat niet-coderende DNA is het junk-DNA. Ooit zo genoemd omdat het overbodig zou zijn. Nóbrega: ‘Evolutionair lijkt junk-DNA extreem belangrijk, belangrijker nog dan genen.’ Slechts 2 procent van het menselijk DNA bestaat uit genen, de codes voor eiwitten die de basis vormen voor de bouw en de functionele machinerie van organismen. Voor de rest zag de biochemie van 30 jaar geleden geen functie. De Japanse geneticus Suzumu Ohno noemde al dat DNA in 1972 ‘junk-DNA’. Dat sprak tot de verbeelding. Sindsdien is die term een be-

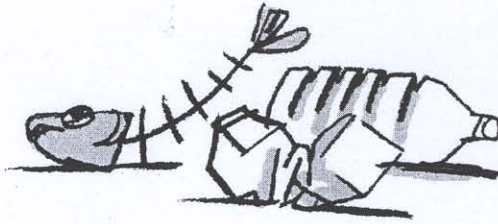
grip. Junk-DNA was afval tussen de genen, of zelfs parasitair. Jarenlang keek geen onderzoeker er meer naar om.

Volgens onderzoeker Maarten Fornerod van de afdeling Tumorbiolegie van het Nederlands Kanker Instituut (NKI) in Amsterdam is die blinde vlek jarenlang in stand gebleven. ‘De Amerikaanse wetenschapper W. Ford Doolittle schreef in 1980 bijvoorbeeld in *Nature*: ‘The search for other explanations may prove, if not intellectually sterile, ultimately futile’. Die uitspraak maakte enorm veel indruk’, aldus Fornerod.

Pas toen na de eeuwwisseling uit het humane genomoproject bleek dat de mens ‘slechts’ 23.000 genen had, niet veel meer dan het wormpje *C. elegans*, kwam er serieuze wetenschappelijke aandacht voor regelfuncties buiten de genen.

Volgens de nieuwste inzichten is junk-DNA essentieel voor de fijnafstelling van de genactiviteit, bevordert het snelle evolutionaire aanpassingen en is het onmisbaar voor de DNA-structuur in de celkern. En nog lang niet alles is ontdekt, laat staan begrepen.

Samen met genomonderzoeker Bas van Steensel van het NKI publiceerde het team van Fornerod vorige week een onderzoek waaruit bleek dat een gedeelte van het junk-DNA bij het fruitvliegje essentieel is voor de juiste organisatie van het DNA in de celkern (*Nature Genetics*, 30 juli). Elementen in het junk-DNA blijken te binden aan de binnenwand van de celkern. ‘Een deel van het junk-DNA heeft waarschijnlijk een structurele functie’, zegt Fornerod. ‘Dankzij de binding aan de binnenwand van de celkern kan het DNA op een bepaalde manier



vouwen waardoor belangrijke delen bereikbaar zijn en alles makkelijk gereguleerd kan worden. Door deze organisatie kan bijvoorbeeld het hele genoom in een paar minuten gedupliceerd worden.’

Het onderzoek van Fornerod en Van Steensel is een van de eerste aanwijzingen dat DNA buiten de genen essentieel is bij de organisatie van het DNA in de celkern. Hoe het precies werkt, blijft nog onduidelijk, zegt Fornerod: ‘We hebben in dit DNA nog geen volgordes ontdekt die belangrijk zijn bij de binding, maar we vermoeden dat dit DNA bindt doordat inactief DNA een bepaalde compacte vouwing heeft. Die vouwing wordt herkend. Een belangrijke implicatie hiervan is dat de informatie niet in de basenvolgorde zit, zoals bij eiwitcoderende genen, maar in de structuur of lengte van het DNA. Ik denk dat junk bij alle organismen met een celkern cruciaal is voor de organisatie van het DNA. Het lab van Bas van Steensel is momenteel bezig dit te onderzoeken in menselijke cellen’

**GECONSERVEERD** Dat junk-DNA belangrijke functies heeft, blijkt uit onderzoek naar delen van het genoom die nauwelijks verschillen tussen verschillende soorten. Die zijn in de loop van de evolutie geconserveerd gebleven. *Kennelijk* is iedere verandering fataal. Nóbrega: ‘Uit nieuw onderzoek is komen vast te staan dat vijf procent van het menselijk genoom in de evolutie langzamer verandert dan je op basis van toevalsmutaties zou verwachten. Twee procent daarvan komt op conto van de eiwitcoderende genen.’ De rest zit in het junk-DNA.

Daarin zijn inmiddels zelfs *ultraconserveerde* gebieden gevonden. Het team van onderzoeker David Haussler van de University of California in Santa Cruz ontdekte 481 *ultraconserveerde* elementen langer dan 200 basenparen (*Science*, 28 mei 2004). In die volgorden bleek tussen mens, rat, muis, kip en hond in de loop van tientallen miljoenen jaren evolutie haast geen letter veranderd. Van de meeste geconserveerde stukken hebben wetenschappers echter nog geen idee wat de functie is. Nóbrega werkt mee aan een groot project, Encode geheten, waarin 30 miljoen geconserveerde segmenten zijn geïdentificeerd die buiten de genen liggen. ‘Het doel is om aan ieder segment een functie toe te wijzen. Geen eenvoudige taak, want we hebben nog geen goede methoden om dat te doen.’

Een andere methode om functioneel junk-DNA te ontdekken is door te kijken naar welke delen van het DNA in RNA worden vertaald: de RNA-genen. Onderzoekers onder leiding van Tom Gingeras van het Amerikaanse DNA-identificatiebedrijf Affymetrix inventariseerden voor tien menselijke chromosomen alle stukjes RNA langer dan 5 basenparen (*Science*, 20 mei 2005). Meer dan de helft van de

gevonden RNA's hoorde niet bij een eiwitcoderende genen. Ze moeten dus van junk-DNA afkomstig zijn. Dat betekent dat deze zogenaamde *Transcripts of Unknown Function* (TUF's) in het genoom even talrijk zijn als eiwitcoderende genen.

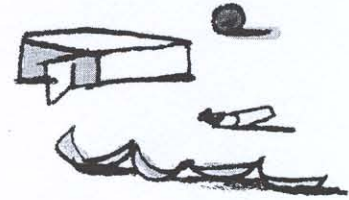
Nóbrega is er nog altijd van onder de indruk: ‘Een deel van dat RNA is ongetwijfeld per ongeluk gemaakt. Het wordt weer snel door de cel afgebroken, maar er is ongetwijfeld ook heel veel RNA bij met een functie. Welke taken het heeft, daarnaar kunnen we nu alleen nog maar gissen.’

De Australische geneticus John Mattick van de University of Queensland

geconserveerde DNA-segmenten ook RNA-genen zullen zijn. Hoeveel is moeilijk te zeggen, dat kan van alles zijn van tien tot vijftig procent. RNA-genen zijn soms heel kort en worden daardoor niet snel opgemerkt.

‘Hoe lang dit onderzoek naar het onbekende DNA gaat duren? Ik ben geen profet, maar ik denk dat het nog vijftig tot honderd jaar duurt voordat we dat allemaal hebben onttraafd. Collega's vinden dat veel te kort en noemen mij een optimist. Het lijkt een hopeloze onderneming, maar we weten hoe het met het humane genomoproject is verlopen. Technische vooruitgang kan de zaak enorm versnellen. Het ontcijferen van het eerste menselijke genoom duurde 15 tot 20 jaar; nu kan het in enkele weken.’

**KOGELVIS** Maar is junk-DNA werkelijk net zo essentieel als eiwitcoderende genen? De kogelvis *Figu rubripes* kan kennelijk prima leven met een genoom dat acht keer kleiner is dan dat van de mens. Het aantal genen is bijna gelijk; het verschil zit in de hoeveelheid junk. Marcelo Nóbrega voer-



### JUNK-DNA KOMT IN DRIE SOORTEN

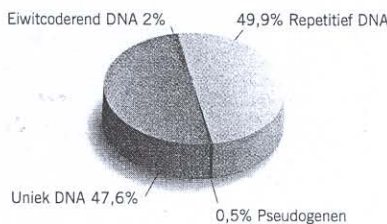
Junk-DNA heeft structuur. De betekenis ervan ligt echter niet onmiddellijk voor de hand. Vanwege dat schimmige karakter heeft dit DNA ook het predikaat ‘donkere materie van het genoom’ gekregen. Ongeveer de helft van het menselijke DNA bestaat uit zichzelf herhalende volgordes van basenparen, zogeheten repetitieve elementen. Daartoe behoort ook het zogeheten satelliet-DNA, korte zich herhalende elementen die monotoon achter elkaar geschakeld zijn (*tandem repeats*). Afhankelijk van de lengte van de fragmentjes krijgt het de naam micro-, mini-, of macro-satelliet.

Een andere klasse van repetitieve elementen zijn de zogeheten *transposons*, stukjes DNA die zich willekeurig door het genoom verplaatsen. In totaal zijn er wel 500 soor-

ten *transposons* in het menselijk genoom. De talrijkste zijn het L1-element (100.000 kopieën) en het Alu-elementen (met naar schatting wel 500.000 tot 900.000 duplicaten). In het DNA liggen ook zo'n 20.000 pseudogenen; oude genen die in de loop van de evolutie gedegradeerd zijn en geen eiwitten meer produceren.

De rest van het junk-DNA bestaat uit willekeurige DNA-volgordes waarin geen duidelijk patroon te ontdekken is. Dit wordt ‘uniek DNA’ genoemd, omdat het nergens in het genoom equivalenten heeft. Hierin liggen ook de genen van het niet-coderende RNA, zoals microRNA's. Het grootste deel van dit unieke DNA bestaat waarschijnlijk uit ‘kruimels’ van de genomevolutie, waarvan de oorsprong niet meer is te herleiden.

#### HET MENSELIJK GENOOM



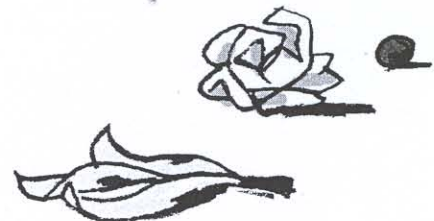
NRC Handelsblad 120806 / RB / Bron: Gene

schrijft in een commentaar (*European Journal of Human Genetics*, 22 juni 2005): ‘Er rijst een beeld op van het menselijk genoom, waarbij het niet langer een lege woestijn is met hier en daar wat eiwitproducerende eilandjes, maar een complex netwerk van verweven actieve elementen die zich uitstrekken over een groot deel van het genoom, inclusief de regio's tussen de genen die voorheen als inactief werden beschouwd.’ Volgens Mattick is het repertoire aan TUF's mogelijk nog veel groter omdat heel kleine RNA's, zoals microRNA's waarvan er al duizend zijn gevonden bij de mens, met de techniek van Gingeras niet worden gedetecteerd. Daarnaast blijkt dat de RNA's ook nog verschillen per celtipe, Gingeras testte in het onderzoek slechts acht cellijnen.

**REGELEMENTEN** ‘De functies van het voormalige junk-DNA die we nu vinden, zijn nog maar het topje van de ijsberg’, zegt genomonderzoeker Wojciech Makalowski, een Pool verbonden aan de Penn State University. ‘We zullen de komende tijd nog veel meer lange-afstands regelementen en RNA-genen ontdekken. Ik denk dat een groot deel van de

de twee jaar geleden een spraakmakende experiment uit waarbij hij twee grote stukken junk-DNA uit het genoom van muizen knipte (*Nature*, 21 oktober 2004). De muizen verloren daardoor 0,1 procent van hun genoom. Nóbrega: ‘Het was een ruwe ingreep om te kijken of er iets zou veranderen. Maar de muizen groeiden normaal, leken gezond en hun genen waren in orde. Er was geen verschil in levensvatbaarheid met normale muizen, ze stierven niet jonger. Alles leek normaal. Maar we moeten wel bedenken dat het leven in laboratoriumkuis sterk verschilt van de natuur. Misschien dat in die situatie wel gebreken aan het licht komen, bijvoorbeeld als ze zelf voedsel moeten vinden of een groter beroep moeten doen op hun geheugen.’

De uitkomst van het experiment lijkt in tegenspraak met de bewering van Nóbrega dat junk heel belangrijk is. Maar ook volgens deze Braziliaan kan niet al het junk-DNA ongestraft worden verwijderd. ‘Dat leidt vast tot genominstabiliteit. Zelfs de gebieden die we nu als echte junk beschouwen hebben hun nut omdat ze een fysieke barrière vormen tussen verschillende genen. Als je die weghaalt heeft dat



consequenties, want genen die dan naast elkaar komen te liggen gaan elkaar beïnvloeden, met onvoorspelbare afloop."

Op grond van Nóbrega's experiment denkt ook Maarten Fornerod dat veel junk-DNA overtoellig is: "De mens heeft nog altijd tien keer meer junk dan bijvoorbeeld het fruitvliegje. Ik denk dat we grote stukken junk-DNA kunnen missen, maar niet alles. Je moet je de globale opbouw van junk-DNA voorstellen als de structuur van een boom. Als je er een grote tak afzaagt, blijft het nog steeds een boom, totdat je te veel takken verwijdert." Dat sluit aan bij de ideeën van Tom Gingeras die zegt dat de vorm van RNA's afkomstig van niet-eiwitcoderende genen veel belangrijker is voor hun functie dan de precieze basenvolgorde. Met hun lussen, rechte stukken en uitstulpingen kunnen micro-RNA's van 20 basenparen lengte dezelfde taken uitvoeren als een eiwit van 100 aminozuren, schrijft Gingeras in een overzichtsartikel in *Cell* (30 juni). Omdat de basenparen niet zo belangrijk zijn als de vorm, is de functie van deze genen voor micro-RNA's dus veel ongevoeliger voor mutaties. "Misschien moeten we de criteria waarmee we bepalen of genen evolutionair geconserveerd zijn herdefiniëren", zegt Gingeras. Hij wil er maar mee aangeven dat de grenzen van wat er mogelijk betekenis kan hebben in het junk-DNA nog lang niet in beeld zijn. Een paar maanden geleden werd er zelfs nog een geheel nieuwe klasse RNA's ontdekt, de zogeheten piRNA's, die alomtegenwoordig blijken te zijn (*Nature*, 4 juni).

**REPETEREND DNA** Behalve RNA's die zelfstandig functies uitvoeren, kan ook het repeterende DNA (de 'echte junk', zie kader links) bijdragen aan de regulatie. In een recent overzichtsartikel sommen de Israëliër Yechezkel Kashi en de Amerikaan David King enkele frappante voorbeelden op van hoe variatie in het junk-DNA kan leiden tot veranderde eigenschappen van een organisme (*Trends in Genetics*, mei 2006). Het gaat hier om kleine stukjes repeterend DNA in de buurt van een gen (microsatellieten, zie kader), die afhankelijk van de lengte van de herhalende stukjes de activiteit van dit gen kunnen bepalen. Kashi en King noemen het 'de fijnafstelling van het genoom'.

Onderzoekers John Fondon en Harold Garner die op zoek waren naar de genetische oorzaak van een verschillend uiterlijk van hondensrassen vonden tussen de rassen geen noemenswaardige verschillen in zeventien genen waarvan bekend was dat zij betrokken zijn bij de lichaamsbouw (*PNAS*, 28 december 2004). Echter in het junk-DNA in de omgeving van die genen waren wel duidelijke verschillen te zien. De lengte van het repeterende DNA rond het *Runx-2*-gen had een sterke correlatie met de snuitlengte. Fondon en Garner concludeerden dat de variatie in het junk-DNA hier op zijn minst deels verantwoordelijk was voor de verschillen in uiterlijk tussen hondensrassen. En zelfs het gedrag van zoogdieren wordt bepaald door junk, beweren de Amerikaanse onderzoekers Elizabeth Hammock en Larry Young (*Science*, 10 juni 2005). Ze fokten twee groepen prairiewoelmuisen, de een met een kort stuk junk rond het *avpr1a*-gen, de ander met een lang. Muisen met een lang stuk junk bleken veel meer vasopressinereceptoren te hebben,

ILLUSTRATIE: MICO

een hormoon dat in de hersenen betrokken is bij sociaal gedrag en zorg voor de jongen. Mannetjes van deze muizen besteedden meer zorg aan hun nageslacht en benaderden vreemde dieren sneller. Kortom, het verlengde stukje junk maakte hen socialer. En interessant is, zo merken Hammock en Young op, dat van alle

mensapen alleen bonobo's en mensen zo'n zelfde junk-verlenging van het *avpr1a*-gen kennen.

Genoemonderzoeker Wojciech Makalowski moet van dit onderzoek niet veel van hebben. "Het is een oversimplificatie. Sociaal gedrag ontstaat door een combinatie van genen en omgevingsinvloeden. Je kunt je daarom afvragen of dit onderzoeksresultaat algemeen geldt. Het lijkt mij een vrij unieke situatie."

Toch houden veel onderzoekers het voor mogelijk dat gedragsverschillen voortkomen uit het voormalige junk.

**OMSLAG** De nieuwe inzichten hebben bij geleid tot een omslag in het denken over evolutie, zo ook bij Maarten Fornerod: "Het spreekt voor zich zelf dat eiwitcoderend DNA veel belangrijker is dan junk. Je kunt je een organisme voorstellen zonder junk, maar omgekeerd is een organisme zonder genen veel moeilijker voorstelbaar. Toch denk ik dat het zo wel begonnen is."

Volgens Fornerod speelde junk DNA mogelijk een vooraanstaande rol bij het ontstaan van het leven. "De eerste functie van DNA was een structurele functie, pas daarna kwam de eiwitcode. Dat is een heel controversiële gedachte, want de meeste mensen den-

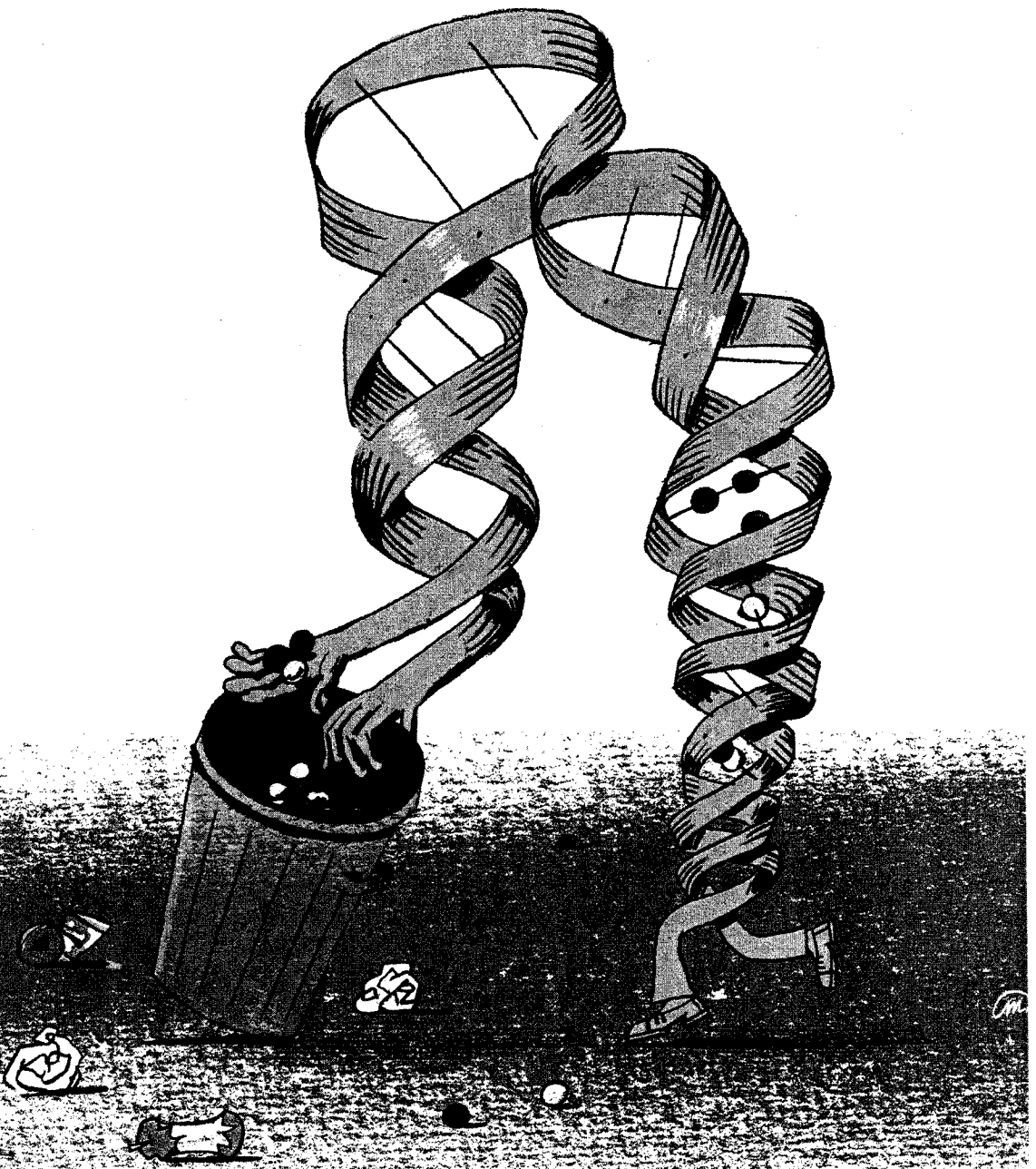
ken bij het vroege leven aan bacteriën en die hebben nou juist geen junk DNA. Daarom denken velen dat junk DNA een late uitvinding is in de evolutie, maar dat geloof ik niet. Bacteriën zijn in veel opzichten geavanceerder dan hogere organismen, zeker hun stofwisseling is vele malen efficiënter. Zij hebben de junk eruit

gegooid. Hogere organismen kunnen weggomen met een grote hoeveelheid junk omdat efficiëntie bij hen niet de hoogste prioriteit heeft. Ze hebben ook nog meer primitieve kenmerken, zoals heel veel regulatie door middel van RNA. Dat sluit aan bij de hypothese dat het leven met een RNA-wereld begonnen is."

## DE ROL VAN RNA EN JUNK-DNA IN DE CEL

De klassieke genetica leert dat de erfelijke informatie is gecodeerd in genen in het DNA. In een gen bevat de volgorde van de basenparen (aangeduid met de letters A, T, C en G) bevat de informatie voor de synthese van eiwitten. De code van het gen wordt afgelezen en omgezet in boodschapper-RNA (mRNA). Dat molecuul verhuist uit de celkern (waar het DNA ligt) naar de plaats in de cel waar de eiwit-synthese plaatsvindt. De basenvolgorde in het mRNA wordt vervolgens vertaald naar de aminozuurketen in een eiwit. Elke combinatie van drie 'letters' in het mRNA staat voor één bepaald aminozuur in de eiwitketen. De tienduizenden verschillende ei-

witten kunnen in de cel bouwsteen, boodschappermolecuul en enzym zijn. Niet in iedere cel en op elk moment zijn alle genen actief. In levende cellen staan heel andere genen 'aan' dan bijvoorbeeld in hartspiercellen. Vlak voor ieder gen zit een promotor die bepaalt of een gen wel of niet aanstaat. Het activiteitenpatroon van de genen in verschillende cellen blijkt nu vooral gereguleerd te worden door elementen in het junk-DNA. Dat gaat via een een nieuw soort genetica, waarbij ruimtelijke structuren en de plaats in het genoom van stukken junk-DNA belangrijker zijn dan de precieze code.



**In de evolutie  
was er eerst  
junk-DNA,  
daarna pas  
kwamen de  
genen**