

# Met brute kracht door de hooiberg



Om genen te vinden die iets te maken hebben met gedrag, is fijnzinnig speurwerk niet meer voldoende. Genetici gaan steeds rigouzeuzer te werk; het uitkammen van DNA wordt een grootschalige routineklus.

MARTIN ENSERINK

**S**tel, het zit in de familie. Leden van meerdere generaties vallen ten prooi aan een ziekte, of er zijn (dank zij tweelingen-, adoptie- en familie-onderzoek) duidelijke aanwijzingen dat een bepaalde geestelijke eigenschap op z'n minst ten dele erfelijk bepaald is. Hoe vind je dan het verantwoordelijke gen?

Alle erfelijke eigenschappen liggen vast in een soort databank-molecule dat enorme hoeveelheden informatie bevat: DNA. Het menselijk DNA bevat naar schatting honderdduizend genen, die zijn verdeeld over 46 chromosomen - 44 'gewone' en twee geslachtschromosomen.

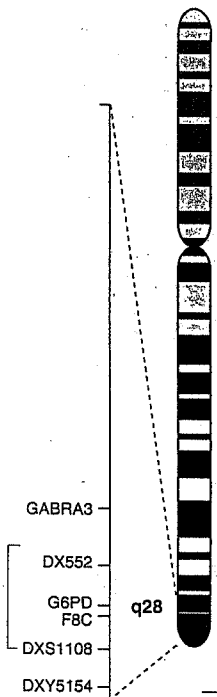
Chromosomen bevatten tussen de genen in ook enorme hoeveelheden 'junk-DNA', dat geen enkele functie lijkt te hebben. Alles bij elkaar bestaat ons DNA uit drie miljard 'baseparen', die allemaal door één letter kunnen worden voorgesteld: een A, C, G of T. Ter vergelijking: deze pagina bevat circa zesduizend letters. Het afdrukken van de volledige DNA-code van een mens zou dus een half miljoen *Intermediair*-pagina's vergen, ofwel 125 jaargangen. Al die informatie ligt in iedere menselijke lichaamscel opgeslagen.

Het vinden van het rijtje van een paar honderd of duizend letters die samen een gen vormen, lijkt een probleem dat de speld in de hooiberg verre overtreft. Toch lukt het steeds vaker.

## Buisje bloed

Om te beginnen hebben onderzoekers een familie of gemeenschap nodig waar de bewuste eigenschap flink vaak voorkomt. Bij de ziekte van Huntington was dat een arm dorpje in Venezuela, dat zwaar gebukt ging onder *el mal*, zoals de aandoening daar heet. Bij manisch-depressiviteit werden het de *Amish*, een traditionele streng-religieuze gemeenschap op het Amerikaanse platteland.

Het X-chromosoom. Op het uiteinde, in de regio q28, liggen vijf markers (DX552 tot en met DXYS154) die bij broers die beiden zich homo noemen opvallend vaak overeenkomen. Daarom bevat deze regio waarschijnlijk een gen of genen voor homoseksualiteit.



land, en een drietal Israëliëse families.

Binnen zo'n gemeenschap worden eerst de familielaties in kaart gebracht, en wordt van ieder individu vastgesteld of hij de eigenschap wel of niet heeft; bij psychiatrische stroomissen een probleem op zichzelf. Vervolgens wordt - bijvoorbeeld via een buisje bloed - van alle proefpersonen het DNA verzameld. Daarna kan het echte speurwerk beginnen.

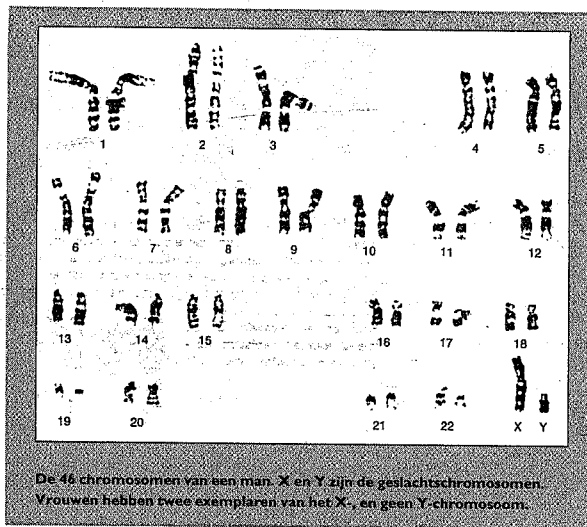
De drie miljard letters van het DNA zijn al lang geen *terra incognita* meer. Sinds 1980 hebben genetici steeds meer plaatsen op het DNA ontdekt die van individu tot individu sterk variëren: *restriction fragment length polymorphisms* of RFLP's. Al snel had men op elk chromosoom een aantal van deze stukjes te pakken.

RFLP's vervullen een cruciale rol bij het opsporen van genen. Ze fungeren als een soort kilometerpaaltjes langs het eindeloze DNA-lint, en worden dan ook wel *markers* genoemd. Om de positie van een bepaald gen te bepalen, zoeken onderzoekers naar RFLP's die hetzelfde overervingspatroon vertonen als de bewuste eigenschap. Erft een zekere ziekte ongeveer volgens hetzelfde patroon over als een marker op chromosoom 19, dan ligt het gen voor de ziekte waarschijnlijk ook op dat chromosoom. Komt de overerving zeer sterk overeen, dan ligt het gen zelfs zeer dicht bij de marker in de buurt. Het begin van de genenjacht is altijd zo'n *linkage-studie*, waarin naar koppelingen met bekende markers wordt gezocht.

Zo bleek al in 1983 uit onderzoek in het Venezolaanse dorpje dat Huntington samen met een aantal markers aan het einde van chromosoom 4 overerft. Daar moest dus het gen liggen. Met dezelfde techniek vond een onderzoeksteam van het Amerikaanse National Cancer Institute dat van veertig paren broers die zich allebei homoseksueel noemden, er 33 een rijtje markers aan het einde van het X-chromosoom gemeen hadden. Dat lijkt erop te wijzen dat ergens in deze regio een gen moet liggen dat verband houdt met homoseksualiteit.

## Tergende jaren

Na zo'n eerste plaatsbepaling willen genetici verder: ze willen de plaats van het gen exact kennen, en de basenvolgorde ervan vaststellen. Het aantal bekende markers neemt nog steeds toe; de kilometerpaaltjes worden hectometerpaaltjes. Daardoor wordt het mogelijk de exacte positie van een gen steeds nauwkeuriger vast te stellen. Uiteindelijk is het dan een kwestie van letter voor letter het DNA



De 46 chromosomen van een man. X en Y zijn de geslachtschromosomen. Vrouwen hebben twee exemplaren van het X, en geen Y-chromosoom.

aflopen en de volgorde bepalen. Toch kan dat alles nog lang duren. De lokalisering van het gen voor Huntington kwam pas tien jaar na de ontdekking van de eerste markers.

Op *success stories* zoals het Huntington-gen kunnen de genetici van het gedrag nog niet bogen; in tegendeel, steevast als zij een *link* tussen een bepaalde marker en een eigenschap melden, moest die later worden ingetrokken. De moleculaire biologie van de geest bleek lastiger dan die van lichamelijke kwalen.

Een van de problemen, denkt men nu, is dat gedragsgenetici zich vaak concentreerden op één veelbelovende plek op één chromosoom. Chromosoom 11 is zo'n favoriet jachtveld; er zijn genen gezocht voor een hele reeks psychische afwijkingen. Als zo'n speurtocht uiteindelijk niets oplevert, kunnen de onderzoekers weer opnieuw beginnen.

Daarom wordt nu de omgekeerde benadering geprobeerd: in een 'operatie brute kracht' worden honderden markers, verdeeld over het hele genoom, gescand op een link met de betreffende eigenschap.

In 1987 rapporteerden onderzoekers van de University of Miami Medical School een link tussen manisch-depressiviteit en een marker op chromosoom 11 in de *Amish* - die later niet bleek te bestaan. Nu heeft de groep een grootscheepse scan van alle chromosomen op het programma staan, waarbij 300 markers worden 'meegenomen'. Later hopen ze daar nog eens 300 nieuwe markers aan toe te voegen. Vermenigvuldigd met 200 proefpersonen zijn dat 120 duizend genetische tests.

In sommige andere studies zijn nog meer proefpersonen en nog meer markers betrokken. Zo'n 'complete-genoom-scan' kost wel jaren vervelend routinewerk in het lab (niemand heeft de klus tot nu toe geklaard), maar zou uiteindelijk wel eens efficiënter kunnen zijn dan het individueel opsporen van kandidaat-genen. Het is het verschil tussen met een schepnetje achter een vis aanzitten, of de vijver met een sleepnet in één keer leegvissen. ■

Ingezonden mededeling (zie ook pagina 19)

**HYPOTHEEK CENTRUM**  
voor academici

**Rekenmeesters met fiscale inslag.**