

M

Muizen stellen
onderzoekers voor
een raadsel

KNOCK-OUT EN TOCH SPRINGLEVENDE

De man in de witte laboratoriumjas be-
greep er niks van. Het fokken van deze
muis, waaraan van alles zou moeten man-
keren, had hem bloed, zweet en tranen
gekost en nu bleek het beest vrolijk rond
te springen! **De onderzoeker had een
enorm stuk DNA uit het beest weg-
genomen;** een stuk waarvan hij vermoed-
de dat het een zeer belangrijke functie
had. Maar de muis huppelde rond alsof er
niets aan de hand was. Hoe kan dat?



Om achter de functie van een onbekend gen te komen, hebben wetenschappers verschillende methoden ontwikkeld. Zo fokken ze muizen waarbij dat onbekende gen is verwijderd. Deze muizen, die men knock-outs noemt, worden daarna uitvoerig bestudeerd. Het idee hierbij is dat alle genen een meetbare selectiewaarde moeten hebben (ze moeten van invloed zijn op het overleven en voortplanten). Daardoor zou men knock-outs kunnen herkennen aan hun gebreken en andere uiterlijke kenmerken.

Maar wat blijkt nu? Veel genen hebben geen meetbare functie! Dat was één van de grootste biologische verrassingen van de afgelopen decennia binnen de functionele genetica, de wetenschap die zich bezighoudt met het opsporen en ontrafelen van de functies van het DNA.

ONGELOOF

Een groep Amerikaanse biologen, onder leiding van **Edward Rubin**, wilde weten wat de functie is van een groot stuk geconserveerd DNA. Je spreekt van geconserveerd DNA wanneer je precies dezelfde reeksen DNA-letters zowel in de mens als in de muis aantreft. Het gangbare

Darwinistische idee is dan dat zulke stukken een heel belangrijke functie moeten hebben, omdat natuurlijke selectie de sequenties heeft bewaard (geconserveerd) gedurende 80 miljoen jaren. Dat is de tijd die volgens het evolutionistische model is verstreken sinds mens en muis een gemeenschappelijke voorouder hadden. De onderzoekers gingen er dan ook van uit dat dit stuk DNA een enorm belangrijke functie zou moeten vervullen. Welke functie wisten ze niet en daarom maakten ze knock-outs, die deze unieke stukken DNA missen. Ze verwijderden meer dan twee miljoen DNA-letters! Tot hun grote verbazing vertoonden deze knock-out muizen geen tekenen van ziekte, degeneratieve verschijnselen of andere in het oog springende eigenschappen. Er stond blijkbaar helemaal geen enorme selectiedruk (zie kader hier naast) op dit stuk DNA.

lije voorouder hadden. De onderzoekers gingen er dan ook van uit dat dit stuk DNA een enorm belangrijke functie zou moeten vervullen. Welke functie wisten ze niet en daarom maakten ze knock-outs, die deze unieke stukken DNA missen. Ze verwijderden meer dan twee miljoen DNA-letters! Tot hun grote verbazing vertoonden deze knock-out muizen geen tekenen van ziekte, degeneratieve verschijnselen of andere in het oog springende eigenschappen. Er stond blijkbaar helemaal geen enorme selectiedruk (zie kader hier naast) op dit stuk DNA.

Het is te begrijpen dat de

„HET KAN NIET WAAR ZIJN...”

„Twee megabasen [dat wil zeggen: twee miljoen DNA-letters] uitschakelen zonder enig effect is zeer opmerkelijk”, zegt Jim Hudson, een geneticus van Open Biosystems in Huntsville, Alabama. „Het kan niet waar zijn”, zegt een sceptische Arend Sidow van de Stanford University. Citaat uit *Science*, 2004; 304:1590-1591



TWEE MILJOEN DNA-LETTERS SCHRAPPEN EN NIET ZIEK WORDEN: HET KAN!

SELECTIEDRUK

Om nieuwe biologische eigenschappen in een organisme te doen ontstaan en om bestaande eigenschappen te bewaren, is selectiedruk nodig. Althans, dat is het idee van Darwinistische biologen. Maar steeds meer nieuwe ontdekkingen tonen aan dat veel genetische eigenschappen er gewoon zijn, zonder dat er selectiedruk op staat. Dat plaatst een groot vraagteken bij de oorsprong van zulke eigenschappen.

De knock-out muis laat zien dat hij een knap staaltje intelligent ontwerp is.

verbazing enorm was, want hoe kunnen genen 80 miljoen jaren* bewaard blijven zonder selectiedruk?

Dat gigantische stukken bewaard DNA zonder problemen kunnen worden verwijderd, is volkomen onverwacht. Zonder selectiedruk konden deze stukken niet worden geconserveerd, verwachtte men. Maar genetische informatie blijkt gewoon in organismen aanwezig te zijn zonder dat natuurlijke selectie er zeggenschap over heeft. Dit merkwaardige fenomeen zie je in alle onderzochte organismen. Dit is een onoverkomelijk probleem voor evolutionisten, die denken dat Darwins selectie alle biologie kan verklaren.

BOEING

Maar wat is er dan aan de hand? Je kunt je een levend organisme voorstellen als een Boeing 747. Zo'n vliegend bakbeest is een knap staaltje intelligent ontwerp.



Om het steeds goed te laten functioneren vergt enorm veel samenwerkende (elektronische) systemen. Er zijn vrijwel nooit problemen, omdat vliegtuigingenieurs de 747 van back-upsystemen voorzien. Mocht er bijvoorbeeld een systeem uitvallen, dan wordt de functie ervan meteen overgenomen door een ander, gelijkwaardig systeem. Deze ingenieuze back-upsystemen vormen een soort veiligheidsnetwerk en maken het ontwerp enorm robuust.

WOEKERING

Tumoren ontstaan vrijwel nooit door één defect gen. Er moeten meerdere genen in een regulatienetwerk stuk gaan voordat er een celwoeking ontstaat. Nog meer defecte genen in zo'n netwerk leiden uiteindelijk tot kwaadaardige gezwellen.

SAMENSPEL

Back-upsystemen en veiligheidsnetwerken vind je ook terug in levende cellen. Als er functies bij een gen verloren gaan, bijvoorbeeld door mutaties, dan worden die vaak overgenomen door een ander gen. Ook kan hetzelfde biologische resultaat behaald worden via een andere, soms lange-

re weg. Door deze uitgekende biologische netwerken zijn de gevolgen van de duizenden fouten die zich dagelijks in onze cellen voordoen zelden merkbaar.

Het leven is ontworpen als een samenspel van netwerken waarbinnen de in-

ALS EEN SYSTEEM UITVALT WORDT DE FUNCTIE OVERGENOMEN DOOR EEN ANDER, GELIJKWAARDIG SYSTEEM

dividuele knooppunten niet van belang zijn om het levende systeem als geheel te laten werken. Je kunt dit vergelijken met het internet. Elk moment van de dag raken routers inactief. Hierdoor zijn kleine delen van het internet tijdelijk niet operationeel, maar het internet als geheel lijdt zelden onder zulke storingen. Al zou tachtig procent van alle routers wegvallen, de resterende twintig procent zal het netwerk overeind houden. Ze zullen altijd een verbinding weten te creëren tussen twee willekeurig gekozen knooppunten in het netwerk.

LICHAAMSNETWERKEN

Je mag blij zijn dat ook ons lichaam

OORZAAK EN GEVOLG?

Het huidige biologische denken is grotendeels gebaseerd op een **lineair principe** van oorzaak en gevolg. Dit principe voert terug op de ideeën van de oude **Griekse wijsgeren** en werd tijdens de **Renaissance** door Europese wetenschappers overgenomen. Ook Darwins **evolutietheorie** is gebaseerd op dit principe, waarbij **variatie** (oorzaak) en **selectie** (gevolg) de boventoon voeren. Maar de netwerken die je overal in de biologie waarneemt kunnen zo niet zijn ontstaan. Er staat namelijk geen selectiedruk op individuele knooppunten. De conserverende werking die van selectie uitgaat, kan hooguit essentiële biologische informatie voor het nageslacht bewaren, maar voor bufferende back-upsystemen (zie artikel) is dat uitgesloten.

met vergelijkbare netwerken in cellen is uitgerust. Het zou niet best zijn als celdelingen bijvoorbeeld door een **lineair systeem** zouden worden gestuurd. Net als bij een ketting bepaalt de zwakste schakel dan de sterkte van het hele systeem. Eén foutje zou al voldoende zijn om ongebreidelde groei te veroorzaken. Kanker en tumoren zouden aan de orde van de dag zijn. Sterker nog, leven gebaseerd op lineaire systemen is onmogelijk!

Gelukkig is het leven gebaseerd op sterk met elkaar verweven netwerken met een ongelooflijk bufferende (fouten tegengaan) capaciteit. Zulke netwerken controleren de cellulair evenwicht (homeostase), reguleren en handhaven de genetische output (hoe de genetische informatie tot uitdrukking wordt gebracht) en stabiliseren het genoom. Hierdoor leveren mutaties vrijwel nooit direct een probleem op. Netwerken verlenen organismen robuustheid, zodat ze in harmonie met hun omgeving kunnen leven.

Deze netwerken zijn een ontworpen eigenschap van organismen. Net als de beschreven back-upsystemen in de Boeing 747 getuigen ze van een intelligent design, ontsproten uit een Meesterbrein. ◀

WEET MEER

■ P. Borger, Terug naar de Oorsprong, uitgeverij De Oude Wereld, ISBN 9789057982989, 325 pagina's, € 19,95.

* Er zijn geen 80 miljoen jaren geweest, want DNA-sequenties waarop geen selectiedruk staat zouden dan juist enorm snel door mutaties zijn veranderd. Ze worden zeer zeker niet geconserveerd. Deze waarnemingen tonen dat er sprake moet zijn van een vrij recente oorsprong.