

ERFGOED VAN DE CELGENETICA

door prof.dr. C. Heyting



Inaugurele rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de generatieve en somatische celgenetica aan de Landbouwniversiteit te Wageningen op donderdag 11 oktober 1990.

ERFGOED VAN DE CELGENETICA

*Mijnheer de rector magnificus,
dames en heren,*

Inleiding

Wie tegenwoordig een wekker sloopst riskeert een teleurstelling: Het inwendige van het geval is niet te doorgronden, er beweegt niets, en de kans dat het ding het na reconstitutie nog doet is gering. Vroeger was het veel leuker: Het inwendig raderwerk zag eruit alsof het in principe te begrijpen was, maar toch werd je steeds voor verrassingen geplaatst. Meestal waren alleen enkele grote raderen nauwelijks zichtbaar in beweging, maar soms werden plotseling allerlei kleine radertjes meegenomen, en liep de wekker opeens af.

Het onderzoek heeft veel weg van het inwendige van zo'n wekker: Het lijkt alsof de consequenties van het onderzoek wel te overzien zijn, maar de verrassingen blijven zich aandienen. Meestal lijkt het alsof er nauwelijks beweging in de zaak zit, maar soms heeft de uitkomst van een proef of de lancering van een nieuwe theorie een lawine van gevolgen, en duurt het tijden voor de zaak weer tot rust is gekomen.

De celgenetica heeft als rader in het biologisch onderzoek ook perioden van nauwelijks zichtbare beweging gekend, evenals momenten waarop zij de hele biologie in beweging bracht. Zij bestudeert de vraag hoe erfelijk materiaal van levende cel naar levende cel wordt overgedragen. Zó belangrijk werd die vraag in de vorige eeuw, dat er een hele tak van wetenschap aan gewijd is. Waarom werd die vraag zo belangrijk? Is ze nu nog van belang? En in hoeverre is ze nu beantwoord?

Geschiedenis van de celgenetica

In 1837 concludeerden Schleiden en Schwann, daartoe in staat gesteld door recente verbeteringen van de lichtmicroscop, dat alle planten en dieren zijn opgebouwd uit min of meer gelijke eenheden, de cellen. Hiermee kwam een centrale rader in de biologische wetenschap in beweging, en de celgenetica kwam mee: Virchow vulde in 1855 de celtheorie aan met de stelling: "Omnis cellula e cellula", dat wil zeggen: elke cel komt voort uit een cel. Alle cellen van een individu zouden dus uiteindelijk moeten zijn ontstaan uit de ene bevruchte eicel waarmee zijn of haar ontwikkeling is begonnen. Alle erfelijke eigenschappen van een individu moeten dan in die bevruchte eicel besloten hebben gelegen, en daarvóór in de eicel en zaadcel waaruit die bevruchte eicel is ontstaan. Dit riep onmiddellijk de belangrijkste celgenetische vragen op: Hoe slagen die cellen erin om erfelijke eigenschappen over te dragen, van geslachtscellen naar alle cellen van een individu, en van de cellen van dat individu weer naar de geslachtscellen?

Aanvankelijk, toen men zich er nog niet van bewust was dat het hele individu is opgebouwd uit cellen, concentreerde men zich op de geslachtscellen. Heel wat uren zijn vruchteloos doorgebracht met de bestudering van die cellen. De Fransman d'Agoty zag zelfs een volledig ontwikkelde baby in de kop van een zaadcel. Tot ergernis van sommige vrouwen zag hij helemaal niets in eicellen, maar ik vind dat men hem dat niet kwalijk mag nemen, omdat zijn waarnemingen dateren vóór de verbeteringen van de lichtmicroscop, in 1827, door Giovanni Battista

Amici. Ik stel daarom voor om de kersverse celbiologen even de tijd te gunnen om zich met de verbeterde microscoop opnieuw over genoemde kwestie te buigen, en intussen de aandacht te richten op de celgenetische vragen die door andere wetenschappelijke ontwikkelingen werden opgeroepen.

Darwin had in 1859, dat is ná de ontwikkeling van de celtheorie, zijn boek "On the origin of species by means of natural selection" gepubliceerd: Levende wezens raken gedurende opeenvolgende generaties geleidelijk aan hun omgeving aangepast als gevolg van de natuurlijke selectie van die varianten, die verhoudingsgewijs goed in staat zijn om in een bepaalde omgeving te overleven en zich voort te planten. Dat was alwéér een centrale rader van de biologie die in beweging kwam. Het betekende onder andere dat er van elke soort varianten moesten zijn waarvan de verschillen erfelijk bepaald waren, anders zou selectie geen effect hebben op de volgende generatie. Maar hoe viel het te rijmen dat selectie kan aangrijpen op alle cellen van een individu, terwijl de erfelijke eigenschappen alleen via de geslachtscellen worden overgedragen? Dit was een vraag met vele kanten. Ze raakte onder andere aan de kwestie of tijdens het leven verworven eigenschappen nu wel of niet op de volgende generatie werden overgedragen, en zo niet, wat dan wèl de bron van erfelijke variatie kon zijn.

Ik werk dat niet verder uit, maar volsta met vast te stellen dat ook de evolutiebiologen voor de vragen kwamen te staan wát nu de stoffelijke dragers van erfelijke eigenschappen waren, en hoe deze van cel op cel werden overgedragen. De vorderingen

zouden wat dit betreft op zich laten wachten tot de celbiologen hierover meer gegevens hadden verzameld.

Een andere rader die door het ontbreken van celgenetische informatie niet meekwam was het genetisch onderzoek dat door Mendel in gang gezet was. Mendels analyses waren voor zijn tijd heel ongewoon: Ten eerste concentreerde hij zich op *verschillen* tussen individuen van een soort en vroeg zich af hoe de overerving van die verschillen geregeled was, terwijl de meeste toenmalige onderzoekers geneigd waren de *constantheid* van de soort te benadrukken, en zich afvroegen hoe die constantheid in opvolgende generaties bewerkstelligd werd. Ten tweede onderzocht Mendel de overerving kenmerk voor kenmerk. Daartoe voerde hij tussen erwtenrassen kruisingen uit, waarvan hij de resultaten in 1866 publiceerde. Hij stelde vast dat zijn waarnemingen te verklaren waren als voor elk kenmerk een afzonderlijke factor verantwoordelijk zou zijn, die in enkelvoud in de geslachtscellen aanwezig was, en in tweevoud in de ongeslachtelijke cellen. Dat leek toen een vreemde verklaring, want niets wees op de "dubbele" aard van de ongeslachtelijke cellen. Bekeek Mendel de overerving van twee verschillende kenmerken, dan leek het alsof ze onafhankelijk overerfden, dat wil zeggen, alsof ze niet met elkaar verbonden waren. Ook dat paste niet in het meer holistische beeld dat men toen van erfelijkheid had.

Gelukkig maakten de celbiologen en celgenetici intussen goed gebruik van de mogelijkheden van de verbeterde lichtmicroscop. In 1875 zag Oscar Hertwig hoe bij de bevruchting van een zeeëgel-ei de *kern* van de zaadcel de eicel binnendrong. Ook de eicel

bleek een kern te hebben, die tot ieders tevredenheid ongeveer even groot was als die van de zaadcel. Na de bevruchting versmolten de kernen van zaadcel en eicel; het was dus van belang vooral de lotgevallen van *kernen* te bestuderen. Nu volgden de ontdekkingen elkaar snel op, en binnen een tijdsbestek van 10 jaar, tussen 1875 en 1885, was in principe de microscopische beschrijving van de normale celdeling compleet, inclusief de veranderingen die de kern daarbij ondergaat.

Deze serie veranderingen die door Flemming in 1882 voor het eerst werd aangeduid met het woord *mitose*, hield het volgende in: Voordat een cel zich deelt blijkt eerst de kern te delen. Ze valt daarbij uiteen in kleinere, sterk kleurbare deeltjes, die nu *chromosomen* genoemd worden. Deze splitsen zich overlans in tweeën, en van ieder gespleten chromosoom wordt de ene helft in de ene dochterkern opgenomen, en de andere helft in de andere dochterkern. Zo was dus een volkomen gelijke verdeling van kernmateriaal over de dochtercellen gegarandeerd: Men kon op basis hiervan verwachten dat de verschillende celtypen van een individu hetzelfde aantal chromosomen hebben en dit werd bij diverse objecten bevestigd. Wilhelm Roux merkte bovendien op dat chromosomen kennelijk in de lengterichting uit verschillende elementen zijn opgebouwd, omdat ze ook in de lengterichting splitsen. In 1885 was het zover dat Hertwig en Strassburger stelden dat de basis van de erfelijkheid in de kern gelegen was, dat de kern voorafgaand aan elke celdeling uiteenviel in chromosomen, en dat deze zich overlans splitsten, zodanig dat elke dochtercel hetzelfde aantal chromosomen kreeg als de moedercel.

Kort na de formulering van dit voorstel signaleerde August Weismann het volgende probleem: Hoewel alle cellen van een individu hetzelfde aantal chromosomen lijken te bevatten, moeten de geslachtscellen hierop toch een uitzondering zijn: Anders zou het aantal chromosomen per cel elke generatie verdubbelen, en de cellen zouden tenslotte barsten van de chromosomen. Hij voorspelde dat er voorafgaand aan de geslachtscelvorming een delingsproces moest zijn waarbij het aantal chromosomen per kern wordt gehalveerd.

In feite had Van Beneden al in 1883 zo'n deling gezien, en wel bij de paardenspoelworm. Die cellen van dit dier waaruit later de eicellen ontstaan hebben vóór de zogenaamde reductiedeling, afhankelijk van de variëteit, 2 of 4 chromosomen per kern. Laten we voor deze gelegenheid uitgaan van 4 per kern. Na die speciale deling waren er nog maar 2 per kern. De bevruchte eicel had er weer 4, zoals te verwachten was. Na de voorspelling van Weismann vond men ook bij andere organismen een reductiedeling. Het werd verder duidelijk dat er vóór de reductiedeling van alle verschillende chromosomen twee stuks aanwezig waren. De cellen van de paardenspoelworm hadden op dat moment dus tweemaal twee overeenkomstige (homologe) chromosomen. Dat was niet moeilijk te begrijpen: Van alle verschillende chromosomen was er ooit één exemplaar van vaders zijde bijgedragen, en één van moeders zijde.

De reductiedeling of *meiose* bleek eigenlijk uit twee delingen te bestaan, de meiose I en II. Vóór de meiose verdubbelen de chromosomen wel, maar ze splitsen aanvankelijk niet. In plaats daarvan zoeken de overeenkomstige (homologe) chromosomen elkaar op en vormen paren. Dit stadium heet de meiotische

profase, en hierop kom ik nog terug. Na enige tijd gaat van elk chromosomenpaar één exemplaar naar de ene dochtercel, en één naar de andere; de chromosomen van verschillende paren gedragen zich daarbij onafhankelijk van elkaar. Als deze eerste deling, de meiose I, voltooid is, is het aantal chromosomen per cel gehalveerd; dit is dus de eigenlijke reductiedeling, en in de profase daarvan vinden de meest kenmerkende gebeurtenissen plaats. Na de meiose I splitsen de chromosomen alsnog, en er volgt een tweede deling die sterk op mitose lijkt. Het resultaat is, zoals mijn collega Hoekstra zojuist heeft samengevat, dat het erfelijke materiaal afkomstig van beide ouders in nieuwe combinaties over de geslachtscellen wordt verdeeld.

Formulering van de chromosoomtheorie van de erfelijkheid

Het belangrijkste effect van de celgenetische ontdekkingen was, dat nu de weg werd vrijgemaakt voor de acceptatie van Mendels postulaten. Het erfelijk materiaal in de cel bleek te bestaan uit een aantal discrete eenheden, de chromosomen. Het leek daardoor niet meer zo vreemd dat Mendel discrete factoren veronderstelde voor de afzonderlijke erfelijke kenmerken. Ook bleek het erfelijk materiaal dubbel aanwezig te zijn in ongeslachtelijke cellen, en in enkelvoud in de geslachtscellen, en ook dat kwam goed overeen met wat Mendel voor zijn factoren gesteld had. Nu grepen de raderen van de celbiologie en de genetica in elkaar: Rond 1900 hadden minstens drie onderzoekers, waaronder Hugo de Vries, onafhankelijk van elkaar het belang van Mendels publikaties ingezien; zij begonnen zijn proeven te

herhalen, en konden zijn resultaten bevestigen met verschillende objecten. In 1902 tenslotte merkten Sutton, Correns en Boveri onafhankelijk van elkaar op dat het gedrag van chromosomen wel erg veel overeenkomst vertoonde met dat van Mendels factoren, en dat die factoren wel eens op de chromosomen zouden kunnen liggen. Dit was de eerste aanzet tot de chromosoomtheorie van de erfelijkheid, en als ik nu nog de vergelijking met die wekker zou moeten doortrekken, dan kan ik alleen maar zeggen dat het ding begon te rinkelen: Geen uithoek van de biologie dreigde onberoerd te blijven, en diverse biologen schrokken dan ook op, en begonnen tegenwerpingen te verzinnen. Maar zoals dat gaat bij grote theorieën, elke beproeving leverde slechts nieuwe interessante gegevens op die de theorie alleen maar versterkten.

Een belangrijke tegenwerping kwam van de genetici, en betrof het verschijnsel koppeling. Mendel had gevonden dat verschillende erfelijke factoren onafhankelijk van elkaar overerfden, en de verklaring daarvoor was het onafhankelijk gedrag van de verschillende chromosomen tijdens de meiose. Men kan zich ook voorstellen dat twee factoren op hetzelfde chromosoom liggen, en in dat geval zou men verwachten dat ze altijd samen overerven, d.w.z. dat ze absoluut gekoppeld zijn. Maar iets ertussen in, niet-absolute koppeling dus, was moeilijk te verklaren. Toch werd dat gevonden, alweer bij bepaalde kruisingen van de erwten. De verklaring werd echter vrijwel onmiddellijk door Lock gesuggereerd: Misschien trad er uitwisseling tussen homologe chromosomen op, bijvoorbeeld als ze gepaard zijn in de meiotische profase. De absolute koppeling tussen twee factoren op hetzelfde chromosoom wordt dan doorbroken, terwijl

zo'n uitwisseling toch zo zeldzaam kan zijn, dat beide factoren niet geheel onafhankelijk van elkaar overerven. Al in 1909 nam Janssens in de meiose chromosoom-configuraties waar, de zogenaamde chiasmata, die duiden op dergelijke uitwisselingen; en in 1931 toonden Stern en Creighton en McClintock aan dat uitwisseling van genetische factoren gecorreleerd was met de fysieke uitwisseling van erfelijk materiaal tussen homologe chromosomen tijdens de meiotische profase.

Diverse onderzoekers, tenslotte, met name Morgan, lieten zien, dat het mogelijk is om lineaire kaarten te maken van de positie van erfelijke factoren op de chromosomen op basis van de mate van koppeling tussen die factoren.

En zo stond aan het begin van deze eeuw de chromosoomtheorie van de erfelijkheid overeind. Ze kan als volgt worden samengevat:

1. De erfelijke eigenschappen liggen vastgelegd in chromosomen.
2. Zij liggen vastgelegd in de vorm van discrete factoren die nu *genen* genoemd worden.
3. De genen liggen in een lineaire volgorde achter elkaar op het chromosoom.
4. Zij worden nauwkeurig verdubbeld als het chromosoom verdubbelt.
5. Bij celdeling krijgt elk van beide dochtercellen een complete set chromosomen.
6. Voorafgaand aan de vorming van geslachtscellen vindt de meiose plaats, waarbij de oorspronkelijk aanwezige dubbele set van chromosomen

uiteindelijk verdeeld wordt over vier meioseprodukten die ieder een enkele set van chromosomen krijgen.

7. Bij de meiose worden nieuwe combinaties van erfelijke factoren, afkomstig van beide ouders, gegenereerd.

Het opmerkelijke uniforme gedrag van chromosomen bij planten, dieren zowel als schimmels maakte voorspellingen en afleidingen mogelijk over een zeer breed terrein; daardoor had deze theorie niet alleen, haar uitwerking op de celgenetica, maar op vrijwel alle takken van de biologie. In de evolutie-biologie rees, zoals ik heb aangestipt, de vraag naar de oorsprong van erfelijke variatie. Nu het gedrag van chromosomen tijdens de meiose als een belangrijke factor is herkend bij het genereren van genetische variatie, is de analyse hiervan intrinsiek onderdeel van evolutie-biologisch onderzoek geworden. Andere disciplines waarin vragen rezen waren de embryologie, waar het probleem van de celdifferentiatie zich aandeede; de celbiologie, die de vraag kreeg voorgeschoteld hoe het gedrag van chromosomen op dat van de rest van de cel werd afgestemd; het foetus van de moleculaire genetica, dat de vragen naar moleculaire aard van het erfelijk materiaal, en naar de moleculaire mechanismen van verdubbeling, uitwisseling en vertaling van erfelijk materiaal zou krijgen toegeschoven; de taxonomie; de disciplines die zich bezighouden met de toegepaste aspecten van de erfelijkheidsleer, waaronder de veredeling van planten en landbouwhuisdieren en de erfelijkheidsleer van de mens; en talloze disciplines die ik nu vergeet te noemen.

Kortom, de chromosoomtheorie van de erfelijkheid is een zeer groot erfstuk van de celgenetica; maar een groter erfgoed nog is het voorbeeld dat de eerste celgenetici ons hebben gegeven, vasthoudend aan de belangrijkste vragen en dankbaar gebruikmakend van technologische vernieuwingen.

Recente ontwikkelingen en toekomstverwachtingen

Rond 1930 keerde de rust in de celgenetica geleidelijk terug en tenslotte was er nog maar weinig beweging in deze rader waarneembaar. Uit deze tijd stamt de verzuchting van een celgeneticus tegen zijn collega Darlington dat de grote vragen van de celgenetica nu wel zijn opgelost, en dat volgende generaties celgenetici nog slechts de losse eindjes hoeven af te werken. Veel celgenetici berustten daarin, en wijdden zich aan de gedetailleerde microscopische beschrijving van chromosoomgedrag in talloze bijzondere situaties. Dit werd zelfs zo gebruikelijk, dat men in sommige teksten de lichtmicroscopische bestudering van het chromosoomgedrag synoniem verklaarde met de celgenetica. Het microscopisch onderzoek heeft de belangrijke conclusie opgeleverd dat de mitose zowel als de meiose bij een groot aantal hierop onderzochte soorten een opvallend uniform verloop hadden, al zijn voor beide processen wel varianten op het basisschema gevonden. Het belang en de reikwijdte van de chromosoomtheorie werden hierdoor vergroot. Maar *waarom* de mitose en de meiose gaan zoals ze gaan is nog een raadsel: Wij weten niet door welke combinatie van toevalsfactoren en selectiedruk deze processen zich hebben ontwikkeld. Het wordt daardoor bijzonder moeilijk om aan specifieke waarnemingen een

betekenis toe te kennen: Waarom heeft een mens 46 chromosomen per kern, en een spoelworm 4? Waarom heeft de tomaat tweemaal zoveel uitwisselingen per meiotische profase als een bepaalde aardappellijn met hetzelfde chromosomenaantal? Waarom zitten bij de gecultiveerde ui de chiasmata helemaal aan de uiteinden van de chromosomen, en bij de grove bieslook juist in het midden? Onder andere Darlington betoogde dat de betekenis van dit soort specifieke eigenschappen van de chromosomen van een soort gelegen kan zijn in de optimalisatie van de hoeveelheid en de aard van de genetische variatie die per generatie ontstaat. Maar ik moet zeggen dat er vaak weinig lijn te ontdekken valt wat betreft het chromosomenaantal, en de frequentie en plaats van genetische uitwisselingen, als men verwante soorten met een verschillende leefwijze vergelijkt, of onverwante soorten met ongeveer dezelfde leefwijze, of andere vergelijkingen maakt die in dit opzicht verhelderend zouden kunnen werken. De recente geschiedenis van het chromosomenbestand van een soort speelt wat dit betreft mogelijk een verhoudingsgewijs belangrijke rol. Maar het kan ook zijn dat louter toevalsfactoren tot zulke specifieke eigenschappen hebben geleid.

Niet alleen is het *waarom* van de belangrijkste celgenetische processen nog een raadsel, maar ook het *hoe*. Ofschoon de mitose en de meiose betrekkelijk tot zeer betrouwbare processen zijn, worden wij toch geregeld verrast door afwijkingen – vaak verstoringen – van het normale verloop. Wij kunnen niet betrouwbaar voorspellen onder welke omstandigheden en in welke vorm deze zich zullen voordoen, omdat wij de mechanismen en de regulatie van het

chromosoomgedrag niet kennen. Een voorbeeld van verstoring van de mitose waar sommigen van onze vakgroep (en zij niet alleen!) vrijwel dagelijks mee geconfronteerd worden is het volgende: Er zijn methoden ontwikkeld om ongeslachtelijke cellen afkomstig van verschillende soorten, hetzij plantaardig, hetzij dierlijk, te laten versmelten (te fuseren). Als de cellen van niet al te verschillende herkomst zijn, kan het fusieproduct vaak nog delen. Echter, meestal verloopt daarbij de verdeling van chromosomen over de dochtercellen niet correct, en gaan de chromosomen van één van beide fusie-ouders preferentieel verloren. Waardoor? Dat weten wij niet. Van welke ouder? Dat kunnen wij niet voorspellen. Welke chromosomen? Dat moeten wij raden. Dat is een behoorlijke handicap als men door fusie van ongeslachtelijke cellen bepaalde erfelijke eigenschappen (en andere juist niet) probeert over te brengen van de ene soort naar de andere!

Een ander voorbeeld is de grote variatie in het chromosomenbestand die men aantreft in de cellen van sommige tumoren als die bezig zijn zich te ontwikkelen naar aggressievere stadia. Wat er in die cellen bij de mitose precies misgaat en waardoor, is meestal niet duidelijk.

Dit zijn maar twee van de vele situaties waarin het van wetenschappelijk en/of praktisch belang is om betrouwbare voorspellingen te kunnen doen over de genetische stabiliteit van ongeslachtelijke cellen; het is dan ook belangrijk om het mechanisme van de mitose zover te ontrafelen dat zulke voorspellingen mogelijk zijn. Nu is dat geen doelstelling die in één stap gehaald wordt, en er is ook meer voor nodig dan alleen een lichtmicroscop; maar toch is men er gedurende de laatste tien jaar in geslaagd

om bepaalde deelvragen te beantwoorden. Men kan nu kunstmatige chromosomen laten ontstaan, die in de cellen van de bakkersgist min of meer correct verdubbelen en verdeeld worden, tijdens de mitose zowel als de meiose. Een inventarisatie van de chromosoomcomponenten die voor deze processen vereist zijn, althans bij gist, moet nu mogelijk zijn. Ook begint men enig inzicht te krijgen in het regulatieschema van de gebeurtenissen in de mitose.

Wat geldt voor de mitose, geldt in versterkte mate voor de meiose. Voortdurend worden wij voor verrassingen geplaatst wat betreft het gedrag van chromosomen tijdens de meiotische profase, omdat wij de mechanismen van chromosoomparing, -uitwisseling en -verdeling niet begrijpen. Hoewel zo'n begrip allesbepalend is voor de interpretatie van genetische experimenten bij hogere organismen, begint er pas het laatste decennium vaart te komen in het onderzoek hiernaar.

Eerst een paar voorbeelden:

Wanneer men vertegenwoordigers van twee verwante soorten kruist - zoals zoveel gebeurt bij de veredeling van planten - dan ontstaan dikwijls levensvatbare nakomelingen die geheel of gedeeltelijk steriel zijn. Vaak blijkt de oorzaak van steriliteit gelegen te zijn in een verstoring van de chromosoomparing tijdens de meiose. Kennelijk zijn de chromosomen van vaders- en moeders zijde niet geheel overeenkomstig zegt men dan. Maar wát moet er dan precies overeenkomen? Of: welke verschillen verstoren precies de paring? Dat weet men niet. Het belang van de beantwoording van deze vraag gaat verder dan de plantenveredeling, onder andere omdat het hier één

van de mechanismen betreft waardoor genetische barrières tussen soorten kunnen ontstaan.

Een ander voorbeeld: Men is in staat om van de tomaat lijnen te construeren waarin één van de twee chromosomen van een bepaald paar vervangen is door het overeenkomstige chromosoom van een verwante soort, bijvoorbeeld *Lycopersicon penelli*. De chromosoomparing in zulke lijnen lijkt perfect, ook in het chromosomenpaar dat is samengesteld uit een tomaten- en een *L.penelli*-chromosoom. Maar het aantal genetische uitwisselingen in zulke hybride chromosomenparen is verlaagd al is het effect vaak beperkt tot bepaalde chromosoomsegmenten. De vragen naar het hoe en het waarom van dit effect strijden om de voorrang, maar ik beperk mij tot het hoe: Wij hadden dit niet kunnen voorspellen omdat wij niet weten hoe het aantal en de plaats van de genetische uitwisselingen tijdens de meiotische profase wordt bepaald. Dat er regulatie is, blijkt uit de voorbeelden van specifieke chiasmlocalisatie die ik zojuist noemde, en uit het feit dat er vrijwel altijd minstens één chiasma per chromosomenpaar gevormd wordt tijdens de meiose.

Kortom, de wijze van overdracht van erfelijk materiaal door levende cellen is nog lang niet opgehelderd. Er staan nog essentiële vragen open, onder andere betreffende het mechanisme van de mitose, en het mechanisme en de regulatie van de meiotische chromosoomparing en recombinatie. Deze laatste vragen zijn voor de Vakgroep Erfelijkheidsleer een belangrijk onderwerp van onderzoek. Welke middelen staan ons nu hiervoor ter beschikking? Er lijken zich twee experimentele strategieën af te

tekenen volgens welke men complexe processen als chromosoomparing kan bestuderen, de genetische en de celbiologische/biochemische strategie. Volgens de genetische strategie identificeert men eerst de genen die bij het proces betrokken zijn, en vervolgens analyseert men hun functie. Anderen dan wij volgen deze strategie bij de analyse van het mechanisme van de chromosoomparing bij gist. Deze mensen worden voortdurend geplaagd door de vrees dat ze genen bestuderen die slechts zijdelings met de chromosoomparing te maken hebben.

De biochemische/celbiologische strategie houdt in dat die onderdelen van de cel die een bepaald proces lijken te regelen worden geïsoleerd en op hun samenstelling geanalyseerd, en deze benadering volgen wij; wij kunnen dat doen omdat er tijdens de meiotische profase een duidelijk herkenbare structuur aanwezig is, het synaptonemale complex, die de chromosoomparing lijkt te regelen, en omdat het mogelijk blijkt te zijn om die structuur te isoleren. Wij zijn nu bezig de samenstelling van het synaptonemale complex te analyseren, en de functie van de afzonderlijke componenten te onderzoeken. Wij leven in grote zorg of wij geen verontreinigingen van de geïsoleerde synaptonemale complexen aan het bestuderen zijn.

Het zullen daarom nog spannende momenten worden wanneer opnieuw de genetica en de celbiologie in elkaar grijpen en de uitkomsten van beide benaderingen vergeleken worden. Wie weet wat voor raderen er dan in beweging zullen komen.

Mijnheer de rector magnificus, leden van het Bestuur van de Landbouwhogeschool, leden van het Wetenschappelijk Corps, leden van de Vakgroep Erfelijkheidsleer, studenten en alle anderen waarmee ik in het dagelijks werk te maken heb,

Aan het einde van mijn voordracht gekomen richt ik mij tot U allen gezamenlijk. Niet alleen vanwege de beperkte spreektijd, maar ook omdat het niet zo heel verschillend is wat ik U afzonderlijk te zeggen heb. Natuurlijk ben ik dankbaar voor het in mij gestelde vertrouwen.

U zult uit mijn voordracht mijn sterke voorkeur voor fundamenteel onderzoek hebben kunnen opmaken. Dat moge misplaatst lijken aan een Landbouwuniversiteit, maar dat is het niet. Er zijn aan deze universiteit diverse vakgroepen die zich dagelijks bezighouden met de uitwerking van de toegepaste aspecten van de genetica. Ik zie als taak voor de Vakgroep Erfelijkheidsleer het verschaffen van een theoretisch kader voor deze activiteiten, en het creëren van nieuwe ideeën en mogelijkheden van toepassing. Als onze vakgroep dat aan de Landbouwuniversiteit niet zou doen, wie dan wèl? Dat betekent wel dat voortdurend contacten met de toegepast gerichte vakgroepen onderhouden moeten worden; echter dat is geen last, maar een bron van inspiratie. Zoals dat gold voor de medisch getinte vragen waarmee ik in het verleden in aanraking kwam, zo geldt ook voor de stroom van vragen uit de landbouwkundige praktijk, dat er fundamentele problemen onder schuil gaan. Een voorbeeld is het zojuist besproken probleem van de chromosoomherkenning dat onder andere uit de plantenveredeling naar voren kwam. Het belang van de opheldering van dergelijke problemen reikt

vaak veel verder dan de context waarin de vraag oorspronkelijk is gesteld. Ik hoop daarom op een voortdurende intensieve samenwerking met andere vakgroepen van deze universiteit, en verwacht dat de voordelen aan beide kanten zullen liggen. Niet alleen zal ik proberen om zo het onderzoek naar beste weten en kunnen te organiseren en helpen uitvoeren, ook zal ik proberen om naar vermogen iets over te dragen van de spanning, de verrassingen en de intellectuele uitdagingen die het onderzoek met zich meebrengt. Wat dit laatste betreft zitten de studenten voor mij op de voorste rij.

Geachte leden van de Vakgroep Erfelijkheidssleer,

Een paar woorden wil ik tot U afzonderlijk richten. Toen Rolf en ik ons werk bij de Vakgroep Erfelijkheidssleer begonnen, nu al weer anderhalf jaar geleden, had de Vakgroep een lange onzekere hoogleraarloze periode achter de rug. Voor de bereidwilligheid waarmee ik ben ontvangen, en de steun die ik in de beginperiode heb gekregen ben ik jullie heel dankbaar. Vooral Henk van den Broek en Kees Bos, die veel van het bestuurlijke werk voor hun rekening namen, en nog steeds nemen, ben ik zeer erkentelijk. Het resultaat van die coöperatieve instelling tekent zich al af in een grotere rust en een goede samenhang in het onderzoek. Ik hoop dat de Vakgroep Erfelijkheidssleer een plaats zal blijven waar op plezierige en vruchtbare wijze genetisch onderzoek gedaan kan worden en onderwijs kan worden gegeven.

Geachte toehoorders,

De drijfveren om onderzoek te doen zijn divers en vaak buitengewoon sterk. De wens om te weten waar wij vandaan komen en wat er van ons zal worden is één zo'n drijfveer. De wens om de omgeving te beheersen een andere. Deze wensen leven niet alleen bij onderzoekers, integendeel, ze zijn zeer algemeen. De genetica handelt rechtstreeks om de vraag naar onze herkomst; bovendien vergroot genetische kennis ons vermogen om de omgeving te beheersen. Het vak mag zich dan ook verheugen in een grote belangstelling van het publiek. Deze belangstelling is vaak, maar niet altijd een onverdeeld genoegen. In het verleden werden nieuwe suggesties over onze herkomst met man en macht bestreden. Nu deinst men terug voor de mogelijkheden die de nieuw verworven genetische kennis heeft opgeleverd voor toepassing. Vanwaar deze wrijving?

Over ieder nieuw gezichtspunt en iedere nieuwe toepassingsmogelijkheid moet opnieuw een maatschappelijke consensus bereikt worden. Hoe breder het toepassingsgebied van een nieuwe vondst of theorie, hoe groter de achterstand bij de vorming van een consensus is, en hoe groter de kans op wrijving en ontwrichting. Hoe sneller het onderzoek gaat, hoe groter datzelfde effect. Het is daarom essentieel dat onderzoekers veel aandacht besteden aan de verspreiding van informatie over nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen, en dat er bij het publiek veel interesse bestaat voor zulke informatie.

Ik dank U daarom om meer dan één reden voor Uw komst en voor Uw aandacht.