

GEDRAG EN VLIJT DER CHROMOSOMEN

OPENBARE LES

UITGESPROKEN BIJ
DE AANVAARDING VAN HET AMBT VAN
LECTOR IN DE ERFELIJKHEIDSLEER
AAN DE LANDBOUWHOGESCHOOL TE WAGENINGEN
OP 21 JANUARI 1971

DOOR

Dr Ir J. SYBENGA

*Mijne Heren Leden van het Bestuur van de Landbouwhogeschool,
Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en Heren Hoogleraren, Lectors, Docenten en
Leden van de Wetenschappelijke, Technische en Administratieve
staf,
Dames en Heren studenten, familie en vrienden en voorts Gij allen
die door Uw aanwezigheid blijk geeft van Uw belangstelling,*

Dames en Heren,

Wie zich als cytogeneticus richt tot een gehoor waarin vakgenoten slechts een bescheiden minderheid vormen, heeft het tegenwoordig misschien iets gemakkelijker dan hij het enkele jaren geleden gehad zou hebben: de elementaire begrippen van het vak hebben geleidelijk een zekere algemene bekendheid gekregen. Die kennis blijft echter nog zo aan de oppervlakte dat het beter is daar niet te veel op te bouwen. Alvorens tot het eigenlijke onderwerp te komen en de suggestie die in de titel ligt uit te werken, zal ik daarom heel in het kort iets over chromosomen in het algemeen zeggen. Ingewijden zullen het nu volgende wel eens wat simplificerend vinden. Veel belangrijke principes zullen eenvoudig genegeerd worden.

Algemeen-bekend mag worden verondersteld dat de 'genen' die de eigenschappen van mens, dier, en plant bepalen, bestaan uit een samengestelde, maar niet eens zo gecompliceerde chemische stof, het DNA. Verder, dat deze genen achter elkaar in een welhaast eindeloze moleculaire keten liggen, bij hogere organismen dicht bezet met basische eiwitmoleculen (histonen), die regulerend werken ten opzichte van 1. de functie van de genen en 2. de uiterlijke vorm van het DNA-eiwit complex. Deze ketenvormige complexen worden chromosomen genoemd. Van een klein diertje als de paardespoelworm, *Ascaris*, is bekend dat er een soort bestaat die bescheiden is en het met één enkel chromosoom doet, waar al zijn genen in liggen. D.w.z. elke lichaamscel heeft één *type* chromosoom, maar daarvan zijn er twee stuks: één is er van zijn moeder afkomstig, en één van zijn vader. Deze twee zijn, op enkele details na, geheel aan elkaar gelijk. Ze liggen opgesloten in de celkern. Er zijn verwante spoelwormen bekend, die twee chromosomen van hun moeder en twee van hun vader hebben gekregen, zodat ze in totaal vier chromosomen in hun lichaamscellen hebben. Hier zijn ongeveer dezelfde genen als in de eerste soort voorkwamen verdeeld over twee in plaats van één chromosoom. De mens is minder bescheiden en krijgt er 23 van zijn moeder en 23 van zijn vader: die zijn alle 23 nodig voor een volledig stel genen. Zo'n volledig stel genen heet een *genoom*. De mens heeft 23 chromosomen per genoom, bepaalde

soorten *Ascaris* maar één. De lichaamscellen van de mens bevatten dus 46 chromosomen in twee genomen.

Bij de groei van het lichaam zijn nieuwe cellen nodig. Zij ontstaan door splitsing van bestaande cellen in twee dochtercellen. Bij deze splitsing moeten de genen meedoen, want elke cel moet een volledig stel hebben om goed te kunnen functioneren. De chromosomen waarin de genen liggen zijn onder normale omstandigheden echter onmogelijk lang, en als na verdubbeling de twee helften zonder meer uiteen zouden gaan, zou dat een onontwarbaar probleem geven. De chromosomen lossen dit op door zich na verdubbeling door een combinatie van vouwen en spiraliseren enorm te verkorten tot staafvormige lichaampjes, die zich dan netjes in een plat vlak midden in de cel rangschikken. Samen met deze verkorting wordt de biochemische functie van de genen, het laten vormen van enzymen en andere eiwitten, stop gezet. Alleen de genen die de beweging van de chromosomen voor hun rekening nemen, de centromeren, worden niet verkort en zijn vaak als een dun stukje in een overigens dik chromosoom te zien. Nu pas splitsen de chromosomen zich en bij de mens zwermen er 46 enkele naar de ene kant, en 46 naar de andere kant. Dan strekken ze zich weer en vormen een nieuwe kern. De cel deelt zich, en uit één moedercel zijn twee geheel volledige dochtercellen ontstaan, die het proces kunnen herhalen.

Dit proces, de *mitose*, leidt tot groei, dat wil zeggen, vergroting van de omvang van een individu. Het is mogelijk dat delen van het lichaam worden afgezonderd om daaruit nieuwe individuen te laten groeien, zoals dat bij veel planten voorkomt. In aanleg zijn deze nakomelingen allemaal gelijk aan elkaar en aan de ouder. Worden er ongewone eisen gesteld waar deze familie niet aan kan voldoen, dan is er geen mogelijkheid nakomelingen met beter aangepaste aanleg te produceren. Dit is wel mogelijk bij geslachtelijke voortplanting, waar door combinatie van de genomen die de vader en de moeder bijdragen iets geheel nieuws kan ontstaan. Hiervoor moeten die vader en die moeder enkelvoudige stellen chromosomen, genomen, leveren, die, door de bevruchting bij elkaar gevoegd, het dubbele stel van de nakomelingen vormen.

Er is over het algemeen een ingewikkeld proces nodig om uit de door elkaar liggende twee genomen die elk individu van zijn ouders heeft gekregen een volledig enkel genoom te extraheren. Tijdens dit proces is er de gelegenheid, eigenlijk de onvermijdelijkheid, een unieke nieuwe combinatie van chromosomen te vormen. De genen in die twee genomen hebben in principe wel op dezelfde functies betrekking, maar ze doen dit vaak op een wat andere wijze. Door nieuwe combinaties van chromosomen te vormen, ontstaan ook nieuwe combinaties van de daarin gelegen overeenkomstige, maar iets verschillende genen. Dit is de eerste vorm van genetische recombinatie. De reproductieve cyclus wordt nu voltooid door de samenvoeging van zo'n enkel genoom van de ene ouder met één van de andere ouder.

Een enkele keer wordt de reductie van dubbel tot enkel gerealiseerd

door een eenvoudig verloren raken van één genoom, zoals in bepaalde ontwikkelingsstadia van enkele schimmels, en in gevallen van secundaire specialisatie zoals die gevonden wordt in enkele insecten. Vrijwel alle hogere organismen doen het echter minder eenvoudig, maar wel heel efficiënt: de overeenkomstige (*homologe*) chromosomen van de twee genomen leggen zich aaneen (ze paren) en verkorten zich. Aan het begin van dit verkorten wisselen ze vervolgens kleine stukjes uit. Dit heeft weer recombinatie van genen tengevolge, de tweede vorm van genetische recombinatie. Tegelijkertijd heeft die uitwisseling tot gevolg dat de twee gepaarde chromosomen aan elkaar blijven hangen, ook als verdere verkorting de aantrekking doet verdwijnen en in afstoting verandert. De uitwisseling heeft dus twee functies: recombinatie van genen en bijeenhouden van homologe chromosomen. Dit laatste is zeker niet overbodig: bij het verdere verloop van de reductiedeling gedragen de twee homologe chromosomen zich ten opzichte van elkaar zoals in de mitose de twee helften van een enkel chromosoom: één richt zich naar één kant van de cel, het andere naar de andere kant. Het aan elkaar blijven zitten is nodig om een juiste orientatie mogelijk te maken, waardoor van ieder paar één uiteindelijk aan de ene pool van de cel kan belanden en het andere chromosoom aan de andere pool. De beweging naar die polen wordt weer geregeld door de centromeren en kan pas plaats vinden nadat de chromosomen elkaar los gelaten hebben. Dan komt er aan elke pool een volledig enkel genoom dat een willekeurige combinatie vormt uit de oorspronkelijke dubbele collectie. Direct op deze halveringsdeling volgt een meer normale deling waarbij de intussen dubbel geworden chromosomen zich in tweeën splitsen.

Dit proces, de *meiose*, mag dan enigszins ingewikkeld lijken, het verloopt heel regelmatig en is voor alle hogere organismen in principe hetzelfde. Alleen zijn er hier en daar wat min of meer curieuze afwijkingen te vinden die jaren geleden al in detail geregistreerd zijn, en waar alleen zo nu en dan een collectionneur wat aan toe weet te voegen. Het is dan ook wel begrijpelijk dat de moleculair geneticus die over een imponerend arsenaal aan technieken en analytische apparatuur beschikt, en die er hiermee steeds beter in slaagt het moleculaire naadje van de chromosoomkous te leren kennen, de geduldige cytogeneticus met zijn eenvoudig microscoop en wat cultures, als een (misschien zelfs nog wel interessant) overblijfsel uit een afgesloten tijdperk ziet.

Toch zijn er nog steeds cytogenetici, die, gefascineerd door de esthetica van het chromosomale gebeuren, het niet na kunnen laten die interessante kleine dingetjes, de chromosomen, te blijven bestuderen. En hoe meer hij kijkt, en probeert het geziene te interpreteren, hoe meer de cytogeneticus tot de enigszins verontrustende conclusie komt dat chromosomen weliswaar keurig de algemene regels van het spel volgen (wat ze wel moeten, want anders redden ze het niet), maar dat ze zich binnen

het gestelde patroon soms verrassend eigenzinnig kunnen gedragen.

Dit woord 'gedragen' valt hier niet toevallig. Door cytogenetici wordt sinds jaar en dag gesproken van chromosoomgedrag en bewust of onbewust wordt hierdoor een zekere anthropomorfie geïntroduceerd. En inderdaad valt bij het bekijken van zo'n groepje bezige chromosomen, hetzij in een film, hetzij in een serie momentwaarnemingen in gefixeerd materiaal, de individualiteit van de chromosomen op. Het gaat wat ver de chromosomen in een delende cel in de worteltop van de tuinboon, een klassiek studieobject, te vergelijken met een klas kinderen, maar ze volgen dan toch maar een 24 uur cyclus, waarin ze zich zo'n 6 uur voor ons vertonen. Wat ze de rest van de dag doen zien we niet, maar het heeft wel invloed op hun gedrag. Sommige chromosomen zijn duidelijk vlotter dan andere bij het vervullen van hun taak, zoals verkorting of splitsing. In elke cel zijn er wel een paar nakomers, maar meestal is het de ene dag het ene chromosoom, de andere dag een ander. Een enkele keer echter is het een speciaal chromosoom dat telkens weer moeite heeft om mee te komen, en dat moet dan goed oppassen, want anders raakt het verloren. Vooral wanneer chromosomen van verschillende soorten bij elkaar gebracht worden, gebeurt het wel eens dat die van één van de soorten de andere niet bij kunnen houden, en wanneer de deling van de cel niet op de nakomers wacht, worden ze na kortere of langere tijd geëlimineerd. Voorbeelden hiervan zijn bij natuurlijke en kunstmatige hybriden van verschillende planten gevonden. Een bijzonder interessant geval is dat van de celhybriden van mensen en muizen, waaruit geleidelijk aan de mensenchromosomen verdwijnen. Door het al of niet verdwijnen van bepaalde biochemische eigenschappen te correleren met het al of niet verdwijnen van bepaalde chromosomen, is na te gaan in welke menselijke chromosomen de genen voor bepaalde eigenschappen liggen. Incidenteel komt het niet mee kunnen komen van een enkel chromosoom bij alle organismen wel eens voor. Zijn zo verloren chromosomen voor de cel onmisbaar, dan kan het resultaat voor de gehele cel fataal zijn. Het resultaat van incidenteel te laat splitsen van chromosomen hoeft niet altijd te betekenen dat geen van de nieuwe kernen het betrokken chromosoom krijgt. Het is ook mogelijk dat één van de twee het chromosoom niet krijgt, terwijl de andere kern er één te veel krijgt. Dit laatste heeft niet zulke drastische effecten als het eerste, maar kan toch de genetische balans aanzienlijk verstoren. Het verschijnsel heet *trisomie* en leidt bij de mens tot zeer specifieke defecten, afhankelijk van welk chromosoom te veel voorkomt.

Er is een heel aparte categorie van chromosomen, die op bijzondere wijze misbruik maken van een systeem dat hun gebrek aan ijver belooft. Dit zijn de z.g. B-chromosomen. Zij komen nog al eens voor bij verschillende soorten planten en dieren en hebben op zichzelf voor het organisme geen nut. Ze kunnen zelfs nadelig zijn. Ze verdwijnen dan ook vaak uit grote delen van het organisme, maar de B-chromosomen

die zo succesrijk zijn geweest dat ze zich gehandhaafd hebben, blijven in elk geval bewaard in de cellijnen die tot de reproductieve organen leiden. Tot aan of zelfs na de reductiedeling gedragen ze zich als normale chromosomen, maar op een kritiek moment schorten ze hun deling even op tot het er te laat voor is: de twee helften komen allebei in één van de dochtercellen terecht, en daar is er dan één teveel. Het past natuurlijk in het systeem van de B-chromosomen dat juist de kern met het extra B-chromosoom aan de bevruchting deel neemt, de andere niet. Dit is geen gevolg van betere concurrentie mogelijkheden van deze kern, maar van het feit dat niet alle produkten van de reductiedeling tot geslachtsellen differentiëren, en hierbij blijken de B-chromosomen een voorkeur te hebben voor die cellen die voor reproductie bestemd zijn. Dit kan leiden tot een enorme accumulatie, vooral in planten, en inderdaad is het onder experimentele omstandigheden gelukt tot 20 in maïs en 8 in rogge te komen. In de natuur komen echter zelden meer dan twee voor, wat wel wijst op een in feite nadelige werking van B-chromosomen op het organisme: er wordt blijkbaar tegen geselecteerd.

Er zijn meer terreinen waarop chromosomale ijver variaties vertoont die belangrijke konsekwenties kunnen hebben. Al geruime tijd geleden hebben biochemici methoden uitgewerkt die het mogelijk maken allerlei processen in en aan de chromosomen te observeren. Dan blijkt b.v. het moment waarop verschillende chromosomen hun DNA verdubbelen zeer verschillend te zijn, zelfs in die mate dat individuele chromosomen eraan herkend kunnen worden. De geslachtschromosomen hebben in dit opzicht vaak een karakteristiek gedrag. Het Y-chromosoom is meestal laat, maar het X-chromosoom, althans bij de meeste zoogdieren, gedraagt zich variabel. Bij vrouwelijke dieren (en mensen) zijn er twee; één van deze twee verdubbelt zich meestal laat. Welke dat is, is een kwestie van toeval, althans op het moment dat het verschil tussen de twee X-chromosomen voor het eerst optreedt. Daarna blijft het in alle cel-nakomelingen hetzelfde. Dit betekent, dat in sommige groepen cellen het ene X-chromosoom zich laat verdubbelt, in andere groepen het andere. Deze verlating staat niet op zichzelf: de laat verdubbende X-chromosomen verliezen grotendeels hun genetische expressiemogelijkheden. In sommige groepen cellen zullen daarom de genen op het ene chromosoom in werking zijn, in andere groepen cellen de genen van het andere X-chromosoom. Zoals reeds opgemerkt, hebben de genen van deze twee chromosomen wel invloed op dezelfde processen, maar ze kunnen die op wat verschillende wijze uitoefenen. Het gevolg is dat in de ene groep cellen allerlei processen iets anders verlopen dan in de andere: de vrouw is een mozaïek als gevolg van variaties in het gedrag van haar X-chromosomen.

Afwijkend chromosomaal gedrag als gevolg van ingrepen van buitenaf (bestraling b.v.) waardoor overigens normale chromosomen tot

eigenaardige en soms fatale prestaties komen, is een onderwerp op zichzelf, waar nu geen tijd voor beschikbaar is.

In deze paar genoemde gevallen: accumulatie van B-chromosomen door traagheid op een kritiek moment, biochemische expressie door op tijd actief zijn, ongelukken door fatale invloeden, is er sprake van een kwalitatief verschil, voldoende of onvoldoende om een bepaald effect te bereiken. Een meer genuanceerd kwantitatief beoordelingssysteem van het chromosoomgedrag, zoals dat op het gedrag van schoolkinderen wordt toegepast, is er nog nauwelijks: een systeem waarin laten we zeggen een onderscheid tussen een 7 en een 8 voor gedrag zou kunnen worden gemaakt, zoals onderwijzers vroeger meenden hun discipelen met een cijfer te kunnen beschrijven.

Bestaan zulke meer subtiele verschillen in het chromosoomgedrag dan niet? Bij nadere beschouwing blijken ze er inderdaad wel te zijn: verschillende B-chromosomen gedragen zich zeker niet gelijk; X-chromosoom inactivering vertoont interessante kwantitatieve variaties, en, om ons weer even tot deze drie willekeurig gekozen categorieën te beperken, de reactie van chromosomen op bestraling en daardoor geïnduceerde afwijkingen, kan aanzienlijk variëren. Meestal betreft dit verschillen tussen chromosomen van verschillende soorten, maar zelfs tussen de homologe chromosomen in verschillende individuen van eenzelfde soort, die eventueel ook nog samen in eenzelfde individu voor kunnen komen, is variatie mogelijk. Het blijkt echter vaak moeilijk deze verschillen kwantitatief uit te drukken.

Dit geldt in belangrijke mate eveneens voor het complex van processen dat tijdens de reductiedeling plaats vindt. Dit is eigenlijk het terrein dat voor de cytogeneticus het meest interessant is. Hier kunnen variaties in het gedragspatroon van de chromosomen belangrijke konsekwenties hebben voor de genen-samenstelling van de geslachtscellen die na bevruchting de nakomelingen opleveren. Maar hier moeten zoveel betrekkelijk onafhankelijke aspecten van het chromosoomgedrag beoordeeld worden dat een enkel cijfer te weinig zou uitdrukken. We kunnen dan het voorbeeld van het wat meer moderne onderwijs volgen en niet alleen het vlijt-aspect van het gedrag afzonderen, zoals in het voorgaande in feite gedaan is, maar nog meer aspecten van het gedrag onderscheiden: tempo, doorzettingsvermogen, geheugen, netheid, zelfstandigheid, gedrag in de groep, aspecten die, al lijkt het vreemd, tot op zekere hoogte ook op de chromosomen van toepassing zouden kunnen zijn. Maar we zullen er beter aan doen de parallel niet te ver door te trekken, en wat meer specifieke chromosoom-aspecten te zoeken.

In de reductiedeling zijn drie hoofdmomenten te onderscheiden, waarin variatie ingrijpende konsekwenties voor het nageslacht kan hebben, afgezien van ongelukken, die overal plaats kunnen vinden. Deze hoofdmomenten zijn:

1. Paring van homologe chromosomen, waarvan er normaal twee aanwezig zijn, één van de vader en één van de moeder.
2. Uitwisseling van overeenkomstige stukken tussen gepaarde chromosomen.
3. Oriëntatie van de chromosomenparen, waardoor bepaald wordt naar welke kant elk chromosoom zal gaan.

Eigenlijk weten we niets van het biochemisch mechanisme van de chromosoomparing af. Zelf heb ik het gevoel dat aantrekking tussen homologe chromosomen over lange afstand, d.w.z. van de ene kant kant van de kern naar de andere, wel eens via semi-stabiele eiwit polymerisatieproducten in de vorm van microtubuli zou kunnen plaatsvinden, maar daar is eigenlijk niet eens een helemaal bevredigend argument voor te vinden.

We weten dat chromosomen paren, en dat, als er meer dan twee homologen beschikbaar zijn zoals in het boven even aangeduide geval van trisomie, de parende chromosomen wel over hun lengte de ene voor de andere partner kunnen verwisselen, maar dat op elk punt slechts twee tegelijk kunnen paren. Het is waarschijnlijk dat de paring op een beperkt aantal, speciaal daartoe ingerichte punten, de zygotomen, begint. Aantal, plaatsing en activiteit van deze zygotomen wisselen van soort tot soort, en, in mindere mate eveneens van chromosoom tot chromosoom binnen een soort. Vanuit de punten van paringsbegin gaat de paring vrij snel als bij een ritssluiting voort. De al iets gecondenseerde chromosomen hebben dan binnenin een eiwit band gevormd, van waaruit tijdens het aaneenleggen van de homologen een centrale band tussen de twee chromosomen in wordt gevormd. Dit z.g. synaptonemale complex kan in electronenmicrofoto's fraai zichtbaar gemaakt worden, maar wat nu precies de betekenis ervan is, is niet bekend.

We weten verder dat ongelijksoortige chromosomen binnen een genoom niet met elkaar paren, maar dat *wel*-overeenkomstige chromosomen van soorten die niet na verwant zijn, vaak ook niet met elkaar paren, ook al zijn ze qua genensamenstelling bijna gelijk. Dit zijn een paar duidelijke kwalitatieve verschillen in het paringsgedrag, die deels genetisch bepaald zijn, maar waar we moeilijk cijfers voor kunnen geven. We hebben daarom op ons laboratorium geprobeerd wat minder op de extremen te letten, en eens na te gaan hoe de betreffende geringe variatie in paringsgedrag van overeenkomstige chromosomen binnen een enkele soort, rogge, kwantitatief is te beschrijven. Er werden drie chromosomen bij elkaar gebracht die geheel overeenkwamen, maar waar in de niet-essentiële delen kleine veranderingen waren aangebracht waardoor ze microscopisch herkenbaar waren. Zo was te zien welke twee het vaakst met elkaar paarden, met uitsluiting van de derde, terwijl ook het aantal partnerwisselingen kon worden nagegaan. Er kon een theoretisch model opgesteld worden van wat er te zien zou moeten zijn bij toevals-associatie. Het bleek nu dat als de chromosomen

van verschillende ouders afkomstig waren, er geen sprake was van toevalsparing. Chromosomen van bepaalde herkomsten waren altijd vaker in paring betrokken dan andere. Tegelijk bleek echter dat een chromosoom van een bepaalde herkomst in één gedeelte relatief erg actief kon zijn in z'n paringsgedrag, maar dat dit voor andere delen van hetzelfde chromosoom bepaald niet het geval hoefde te zijn. Door in allerlei combinaties van verschillende ouders de associaties van de drie gemerkte chromosomen af te tellen, konden de chromosomen van verschillende herkomst een relatief cijfer voor dit bepaalde aspect van hun paringsgedrag krijgen.

Er zijn allerlei variaties in de vorm van de chromosomen aan te brengen: door bestraling kunnen we b.v. een stuk van één afbreken en voor een stuk van een ander, niet homolog chromosoom verwisselen: dit is een translocatie. Zo'n translocatie heeft allerlei konsekwenties: één ervan is dat ze de paringskeuze tussen de chromosomen kan beïnvloeden wanneer naast de translocatie ook de gewone, onveranderde chromosomen voorkomen. Komen er in totaal meer dan twee homologen voor, dan ontstaat n.l. een concurrentiesituatie waarin bepaalde voorkeuren voor paring tussen bepaalde partners ontstaan die op een vrij ingewikkelde manier samenhangen met het type van de translocatie en de paringseigenschappen van de betrokken chromosomen. Deze relaties zijn soms verrassend gecompliceerd, maar ze kunnen gelukkig weer kwantitatief uitgedrukt worden door aantallen associatietypen in de reductiedeling te tellen en door na te gaan welke kwantitatieve verschuivingen latere generaties te zien geven. Het eenvoudig weergeven van frequenties van associatietypen is hier niet meer voldoende om een zinvolle weergave van de relaties te geven. We moeten de waarnemingsuitkomsten invullen in een wiskundig geformuleerd model van de paringsrelaties om zo tot een zinvolle waardering van het chromosoomgedrag te komen. Hoe dieper we in deze processen doordringen hoe belangrijker exacte formuleringen worden. Ik zal u details en verdere voorbeelden echter besparen.

Het tweede hoofdmoment van de reductiedeling hangt in zoverre met het eerste samen, dat de paring bepaalt waar uitwisseling tussen homologe chromosomen plaats kan vinden. Deze uitwisseling is ook weer een gebied waar op moleculair niveau nog maar bijzonder weinig concreets van te zeggen is. Er zijn mooie modellen, o.a. van Holliday en van Whitehouse en men kent allerlei enzymen die er betrekking op hebben. Men weet verder dat sommige van deze enzymen ook belangrijk zijn voor processen die het herstel van kunstmatig geïnduceerde chromosoombreuk bewerkstelligen.

Ook hier is weer sprake van grote variatie: plaats en frequentie van de punten van uitwisseling kunnen sterk wisselen. In de klassieke genetica wordt uitwisseling gewoonlijk bestudeerd aan recombinatie tussen eigenschappen in de nakomelingen van een individu waarin bepaalde alternatieve eigenschappen waren gecombineerd. Ook

microscopische waarnemingen aan bepaalde stadia van de reductiedeling, mits zorgvuldig geïnterpreteerd, kunnen veel informatie verschaffen.

Variatie treedt op tussen de niet-homologe chromosomen binnen een cel en zelfs tussen verschillende delen van eenzelfde chromosoom, maar ook weer wanneer homologe chromosomen van verschillende herkomsten in verschillende combinaties worden bekeken. Ook hier blijken vele factoren, waaronder weer structuurveranderingen, hun invloed uit te oefenen. Dit is een gebied, waar het chromosoomgedrag reeds lang kwantitatief geanalyseerd is, en waar uitgebreid is gewerkt met genetische varianten die invloed hebben op de genetische uitwisseling. Het is een bijzonder belangrijk gebied, en zo uitgebreid dat ik er maar van afzie een voorbeeld te kiezen.

Ik ga dan ook direct over op het derde hoofdmoment van de reductiedeling, de oriëntatie van de tijdelijk aan elkaar verbonden chromosomenparen. In tegenstelling tot het vorige, is dit een gebied dat bepaald verwaarloosd is, maar waar een aantal ontdekkingen van de laatste tijd aangetoond hebben dat er intrigerende relaties bestaan met een drastisch effect op de afloop van de meiose en daardoor op de genetische samenstelling van de nakomelingschap. Juist omdat dit een wat verwaarloosd gebied met verrassingen is, wil ik er wat verder op ingaan.

We kunnen twee aspecten onderscheiden: ten eerste variaties in het oriëntatiegedrag van normale chromosomen. Ten tweede variaties die het gevolg zijn van veranderingen in de structuur van de chromosomen, zoals bij de al eerder genoemde translocaties. Wanneer hierbij naast een veranderd genoom een normaal genoom voorkomt, spreekt men van een translocatie heterozygoot. Dan kunnen via de verwisselde stukken twee maal twee chromosomen met elkaar verbonden worden zodat een associatie van vier ontstaat. Zo'n associatie van vier chromosomen kan zich op verschillende manieren oriënteren als voorbereiding op het uiteengaan die voor de reductie wordt vereist. Sommige van deze oriëntaties leiden tot combinaties van twee chromosomen die weer volledig zijn wat hun genensamenstelling betreft, maar andere combinaties van twee uit de vier chromosomen, die bij andere oriëntaties ontstaan, zijn verkeerd. Met zulke chromosomen kunnen de geslachtscellen niet tot ontwikkeling komen, of de eventueel daarmee gevormde nakomelingen zijn niet levensvatbaar: een individu met een heterozygote translocatie heeft een verminderde fertiliteit. Wij hebben een bescheiden poging gedaan het oriëntatiegedrag van translocaties in rogge kwantitatief weer te geven. Aan het Laboratorium van Dietz in Tübingen is door Rohloff onlangs meer uitgebreid onderzocht hoe bij *Tipuliden* de oriëntatie van translocatie associaties tot stand komt.

De laatste tijd neemt de belangstelling voor deze translocatiesteriliteit toe omdat men een mogelijkheid ziet er populaties van schadelijke insecten mee te belasten zodat het reproductievermogen van de

populatie als geheel ernstig geschaad wordt. Dit als onderdeel van een geïntegreerde bestrijding. Interessant hiervoor is dat er een grote variatie is in de mate waarin verschillende translocaties in verschillende organismen tot steriliteit leiden: deze kan variëren van praktisch nul (bijna volledige fertiliteit) tot meer dan 80 %, en bij combinaties van meer translocaties tot bijna volledige steriliteit. Dat men het hierbij maar voor het uitzoeken zou hebben is helaas niet waar: ten eerste is er nog maar heel weinig van bekend onder welke omstandigheden welke mate van steriliteit het gewenste effect zal geven en ten tweede hangt de mate van steriliteit niet alleen af van b.v. de grootte van de verwisselde stukken, maar in nog veel sterkere mate van allerlei genetisch bepaalde eigenschappen van de betrokken chromosomen. Deze variatie verklaart ook het op het eerste gezicht paradoxale verschijnsel dat in allerlei natuurlijke populaties van planten zowel als dieren translocaties heterozygoot voorkomen die juist een belangrijke *positieve* rol spelen door het bij elkaar houden van gunstige genencombinaties o.a. door het handhaven van heterozygotie voor grote chromosoomsegmenten, waar deze door inteelt verloren dreigt te gaan. Uiteraard zijn dit alleen die translocaties die de fertiliteit niet ongunstig beïnvloeden. Er zijn er verder die in gering aantal voorkomen zonder duidelijk positief of negatief effect. Zo vond Gustavsson in het Zweedse SRB veeras 14 % heterozygoten voor een bepaalde translocatie die waarschijnlijk toevallig in een goed genotype was ontstaan en zich heeft weten te handhaven, zonder dat er duidelijk gunstige eigenschappen mee verbonden waren. Het voorkomen van chromosomale afwijkingen in huisdierpopulaties en de consequenties hiervan voor de fertiliteit, en het optreden van afwijkende dieren zijn problemen waar fokkerij- en veterinaire instanties wel wat meer aandacht aan zouden kunnen geven. Gezegd moet overigens worden, dat er op verschillende plaatsen in Nederland zeker belangstelling voor bestaat. Ook bij mensen komen translocaties van allerlei typen voor, waar ze lange tijd onopgemerkt kunnen blijven. Er zijn echter bepaalde typen die in hoge frequentie kinderen met afwijkingen kunnen veroorzaken en deze translocaties zijn daardoor zeer ongewenst. In de totale populatie zijn zij echter zeldzaam.

Ook heterozygote inversies, waarbij in één van de twee homologe chromosomen een stuk is omgekeerd, leiden vaak tot steriliteit, maar ook hier zijn er typen die in bepaalde populaties juist een gunstig effect hebben, dat niet begeleid wordt door steriliteit. Zij zijn echter minder algemeen verbreid dan translocaties, maar wel veel gedetailleerder bestudeerd, omdat ze toevallig op grote schaal in enkele *Drosophila*-soorten voorkomen. En *Drosophila* is nu een keer een geliefd object van cytogeneticus en populatiegeneticus.

Waarom ligt nu het verschil in oriëntatiegedrag in de reductiedeling bij verschillende translocaties en daarmee het verschil in fertiliteit? Enerzijds aan de stijfheid van het translocatie complex tijdens de

oriëntatie, waardoor bepaalde oriëntaties eenvoudig niet mogelijk zijn. Deze stijfheid wordt bepaald door de eigenschappen van de chromosomen zelf en door de grootte van de uitgewisselde stukken. Anderzijds speelt *reoriëntatie* een rol: gebleken is dat een één keer bereikte oriëntatie niet permanent is; volledige omkeer is mogelijk. Nu zijn er bepaalde oriëntatie typen die veel stabiel zijn dan andere: is dit type één keer gerealiseerd, dan zal reoriëntatie onwaarschijnlijk zijn. Is er voldoende tijd, dan zal dit type accumuleren. Dit blijkt het geval te zijn in rogge waar een lange periode voor oriëntatie beschikbaar is. Toevallig betreft het een oriëntatie-type dat tot de goede chromosoomcombinaties leidt en daarom zijn de meeste translocatie-heterozygoten bij rogge vrij fertiel. Mocht iemand ooit van plan zijn rogge met behulp van kunstmatige translocaties te bestrijden, dan mag hij weinig resultaat verwachten. Aan de andere kant zou juist wel te verwachten zijn dat translocaties met een gunstig effect in rogge populaties gevonden worden. Translocaties zijn er inderdaad, en o.a. door Prakken en door Müntzing beschreven, maar hun frequentie is zo gering, dat ze geen rol van betekenis spelen. Dit lijkt misschien mysterieus, maar is het eigenlijk niet: de dreiging van inteelt, die zo belangrijk is voor het in de populatie opnemen van translocaties, wordt hier ook in kleinere populaties o.a. door een efficiënt incompatibiliteitssysteem voorkomen. Bovendien zijn het juist niet de kleine, geïsoleerde populaties die bestudeerd zijn.

Er zijn waarnemingen gedaan, waaruit blijkt dat er allerlei bijzondere oriëntatiesystemen bestaan. Eén wil ik nog even noemen, omdat er uit kan blijken hoe mysterieus sommige gedragsverschijnselen van de chromosomen nog zijn. Het is Nicklas gelukt door micromanipulatie de al georiënteerde chromosomenparen weer los te maken uit de spoelvormige draderige structuur waarbinnen de centromeren naar de polen worden getrokken. Zij werden daarna in een willekeurige positie gebracht en dan bleken de chromosomenparen zich na korte tijd opnieuw georiënteerd te hebben, in de oorspronkelijke of in de omgekeerde richting, grotendeels afhankelijk van de positie waarin ze geplaatst werden. In samenwerking met Nicklas vond Camenzind in de veenmol een eigenaardige interactie tussen het in enkelvoud aanwezige geslachtschromosoom (het enkele X-chromosoom) en een heteromorf chromosomenpaar, bestaande uit één groot en één klein chromosoom. Al eerder hadden Payne en White aan gefixeerd materiaal gezien dat, hoewel er geen fysieke verbinding tussen het X-chromosoom en het heteromorfe bivalent te zien was en zij ook bepaald niet altijd vlak bij elkaar lagen, het X-chromosoom zich toch altijd op dezelfde pool oriënteerde als het grote chromosoom. Camenzind en Nicklas konden nu het X-chromosoom naar de andere pool verplaatsen, maar het kwam altijd weer terug. Omkering van het heteromorfe bivalent had meteen heroriëntatie van het X-chromosoom tengevolge. Verwijdering van dit bivalent bracht het X-chromosoom in moeilijk-

heden: het zwierf van de ene pool naar de andere. Hier ligt nog een groot gebied voor speculatie open. Misschien liggen dergelijke mysterieuze relaties ook ten grondslag aan de vele gevallen waar gevonden is dat niet met elkaar verbonden chromosomen toch naar dezelfde pool gaan zoals bij 'affinity', sommige vormen van 'meiotic drive', 'distributive pairing' en het interessante verschijnsel van het juist wel of juist niet op bepaalde polen oriënteren van bepaalde chromosomen in *Drosophila* zoals door Douglas in Nijmegen gevonden is. Ook hier kon een kwantitatieve analyse gemaakt worden, met het gebruik van de uitkomsten in modellen die het mogelijk maken tussen een aantal alternatieven te kiezen. Het is belangrijk hier op te merken dat deze keuze zonder mathematisch formuleerbare modellen niet mogelijk zou zijn geweest.

In de korte beschikbare tijd kunnen we niet veel verder komen dan deze oppervlakkige beschouwing van het kwantitatief beoordelen van het chromosoomgedrag. De vraag waartoe dit alles leidt of kan dienen is hier nog niet gesteld noch beantwoord. Aan de ene kant is het duidelijk dat kwantitatieve gegevens nodig zijn om tussen verschillende alternatieve, mathematisch formuleerbare modellen van bepaalde aspecten van het chromosoomgedrag te kunnen kiezen. Hierdoor wordt onze kennis van het genetisch systeem verdiept. Terwijl de biochemie er steeds beter in slaagt inzicht te verschaffen in de moleculaire structuur van de samenstellende delen van levende organismen en in de chemische processen die daarin en aan plaats vinden, is er aan dit inzicht een grens gesteld door de complexiteit van de interrelatie van grote aantallen ingewikkelde processen en structuren. Deze zijn misschien uiteindelijk voor een groot deel wel moleculair te beschrijven, maar zij vormen een enorme barrière voor het menselijk voorstellingsvermogen. Het is dan niet meer mogelijk in te zien waarom, laat staan te voorspellen dat bepaalde situaties wel gerealiseerd kunnen worden, maar andere blijkbaar niet. Het kan dan nuttig zijn zoveel mogelijk van de waarneembare relaties op een iets hoger organisatieniveau zo exact mogelijk te weten te komen en in kwantitatief toetsbare modellen neer te leggen, zodat men misschien de beperkingen van het systeem kan leren kennen, en zelfs kan benaderen waarom het juist die bepaalde beperkingen zouden kunnen zijn. Juist de kwantitatieve analyse van het chromosoomgedrag is in dit opzicht interessant, omdat het een organisatieniveau betreft dat niet zo erg ver van het moleculaire af ligt. Bovendien kan het op verschillende waarnemingsniveaus tegelijk bestudeerd worden: biochemisch, electronen-microscopisch, licht-microscopisch en op populatie (d.w.z. uitsplitsings-) niveau. Tenslotte is juist de cytogeneticus op de hoogte van de mogelijkheden die genetische manipulatie biedt bij de analyse van de in feite biochemische verschijnselen die hij wil bestuderen.

We kunnen ook de parallel met het toekennen van cijfers voor gedrag en vlijt op school weer oproepen en ons afvragen wat de onder-

wijzer daar eigenlijk mee voor heeft. Hij geeft die cijfers niet zomaar, of met het doel zijn eigen kennis van het menselijk gedrag te verdiepen: in de grond gaat het hem erom zijn objectjes te kunnen manipuleren, door differentiatie, selectie, misschien subtiele intimidatie. In menselijke verhoudingen wekt het begrip manipulatie ongunstige associaties op. Chromosoom-manipulatie daarentegen is een respectabel vak, waar hoopvol gestemde conferenties aan zijn gewijd. We manipuleren dus chromosomen, en we doen dit met behulp van b.v. mutatie, selectie, combinatie, tot we een groepje hebben met gedrags- en andere eigenschappen, waar we wat mee kunnen doen. Het is hierbij van niet te onderschatten belang dit gedrag telkens opnieuw bij iedere stap in het manipulatieproces kwantitatief te kunnen beoordelen en op grond van de uitkomsten op tijd het proces te kunnen bijregelen.

Eén voorbeeld van chromosoom manipulatie is al genoemd: het met behulp van geïnduceerde translocaties bestrijden van insecten door gebruik te maken van de reductie in fertiliteit die deze translocaties kunnen veroorzaken als ze zich op de (voor ons) juiste wijze oriënteren. Er is geen reden waarom dit tot insecten beperkt zou blijven. Het moet evengoed, of nog beter, mogelijk zijn een onkruid of anderszins lastig gewas binnen (of juist buiten) de perken te houden. Ik denk hierbij b.v. aan de Canadese vogelkers, *Prunus serotina*, die hoewel met opzet ingevoerd, het nu de bosbouw plaatselijk vrij lastig maakt en best wat beteugeling kan gebruiken.

Naar mijn gevoel belangrijker zijn de mogelijkheden die de manipulatie van het chromosoomgedrag kan bieden aan de veredeling van dier en plant, vooral de laatste: planten-chromosomen laten zich nu een keer gemakkelijker manipuleren dan die van dieren. Het aantal mogelijkheden is legio vooral wanneer niet alleen het gedrag, maar ook vorm en aantal van de chromosomen geregeld worden. Zo kan men verschillende (meer dan twee) gelijkwaardige, maar niet geheel identieke genomen combineren (in een polyploid) en bepalen welke chromosomen wel en welke niet met elkaar mogen paren en tevens welke stukken wel en welke niet uitgewisseld mogen worden. Dan kunnen stabiele genetische systemen opgebouwd worden met welhaast onbegrensde mogelijkheden. Natuurlijk is chromosoommanipulatie maar een eerste stap. Een doeltreffende samenwerking van chromosoommanipulatie, hybridisatie en mutatie met anatomie, physiologie en biochemie, alles in het kader van de plantenveredeling, is nodig om uiteindelijk tot praktische resultaten te komen. Vraag niet wat het kost om zulke complexe genetische systemen in detail uit te werken. Ik zie dan ook niet aankomen dat we binnenkort net als de mannetjes uit een televisiestrip de openbare vervoermiddelen zomaar van de bomen zullen plukken. Ook gaat het voorlopig nog te ver te verwachten dat de chemische industrie zich geleidelijk weer naar zijn uitgangspunt terug zal buigen: van extractie via synthese terug naar extractie, nu van landbouwgewassen die alles produceren wat men wensen kan.

Het is echter zonder twijfel mogelijk te komen tot een economische plantaardige productie op een veel efficiëntere wijze dan tot nu toe mogelijk werd geacht, van materialen die nu nog in de sfeer van de industriële productie liggen of als exploiteerbaar produkt nog onbekend zijn. Het heeft weinig zin deze fantasieën op Nederland te betrekken, waar het beeld van de landbouw in de ogen van de beleidvormende instanties steeds verder afzakt naar recreatie (voor de stedeling) en maatschappelijk werk (ten behoeve van de boer). Maar voor ontwikkelingslanden die voor de opbouw van hun economische en sociale structuur nog zo sterk op de landbouw aangewezen zijn, is het misschien van belang een grondlegend onderzoek te doen naar de mogelijkheden van een drastische verbetering van de plantaardige produktie, gebaseerd op de moderne ontwikkelingen in de cytogenetica en de biochemie. Men mag verwachten dat nieuwe landbouwprodukten, buiten de voedingsmiddelen sfeer, een redelijke plaats op de wereldmarkt kunnen verwerven en daardoor een meer solide basis aan de economie van deze landen kunnen geven dan het traditionele produktenpakket.

Aan het einde van mijn voordracht gekomen, dank ik Hare Majesteit de Koningin voor mijn benoeming tot lector aan de Landbouwhogeschool.

Het bestuur van de Landbouwhogeschool wil ik gaarne voor het in mij gestelde vertrouwen mijn erkentelijkheid betuigen.

Dames en Heren Leden van het Wetenschappelijk Corps,

Ik hoop dat de waardevolle contacten die ik reeds lang met enkelen Uwer had zich uit zullen breiden en verdiepen.

Dames en Heren, verbonden aan het Laboratorium voor Erfelijkheidsleer, in welke functie of kwaliteit dan ook,

Graag sluit ik mij aan bij de woorden die Van der Veen twee maanden geleden bij zijn inaugurele rede van deze plaats heeft gesproken. Ik wil er nog aan toe voegen dat ik hoop dat onze goede verstandhouding nog lang zal blijven bestaan.

Dames en Heren Studenten,

Mijn benoeming tot lector zal aan de feitelijke situatie weinig veranderen. Degenen onder U die zich aangetrokken voelen tot chromosoomonderzoek, hetzij vanuit een meer theoretisch, hetzij vanuit een meer praktisch gerichte belangstelling, en zich daarom enige tijd met dit onderzoek willen bezig houden, zullen ervaren dat het eigenzinnig gedrag van de chromosomen vaak fascinerend, en in elk geval verras-

send kan zijn. Mocht de verrassing eens minder aangenaam uitvallen, dan hoop ik dat U het geduld en het begrip zult hebben die nodig zijn om de achtergronden van dit lastige gedrag te leren doorzien.

Ik dank U voor Uw aandacht.