

# VAN MOLECULE TOT POPULATIE

REDE

UITGESPROKEN BIJ  
DE AANVAARDING VAN HET AMBT VAN  
GEWOON HOOGLERAAR IN DE ERFELIJKHEIDSLEER  
AAN DE LANDBOUWHOGESCHOOL TE WAGENINGEN  
OP 19 NOVEMBER 1970

DOOR

Dr Ir J. H. VAN DER VEEN

*Mijne Heren Leden van het Bestuur van de Landbouwhogeschool,  
Mijnheer de Rector Magnificus,  
Dames en Heren Hoogleraren, Lectoren, Docenten en Leden van  
de Wetenschappelijke Staf,  
Dames en Heren Studenten, en voorts Gij allen, die door Uw aan-  
wezigheid blijk geeft van Uw belangstelling,*

*Dames en Heren,*

In het '1e Interim Rapport van de Commissie Studierichting Biologie', dat in de voorzomer van dit jaar aan de Faculteit der Landbouwwetenschappen werd aangeboden, komt een passage voor welke culmineert in een zin, die ik volledig kan onderschrijven, maar die – wellicht juist daarom – tevens uitnodigt tot commentaar vanuit de denkwereeld van de genetica. Deze zin begint aldus: 'De tijd lijkt gekomen, de oude antithesen plant-dier en beschrijvend-experimenteel niet langer centraal te stellen...'

De dichotomie plant-dier stamt volgens het evolutiemodel weliswaar uit een ver en grijs verleden, maar deze overweging is voor de geneticus nooit aanleiding geweest tot twijfel in zijn overtuiging dat hij in de éérste plaats en bij uitstek op zoek is naar datgene wat alle biologische soorten gemeen hebben. Deze opvatting heeft van het begin af richting gegeven aan de historische ontwikkeling van het genetisch onderzoek, en de resultaten van dit onderzoek hebben van het begin af de juistheid van deze opvatting onderstreept.

Dit was het eerste begin: In 1901, een jaar nadat eindelijk de aandacht was gevallen op Mendel's 'Versuche über Pflanzenhybriden', kon Bateson alle Mendelregels bevestigen aan de hand van kruisingen tussen kipperassen, en in 1902 toonde Garrod aan dat bij de mens het stofwisselingsdefect alkaptonurie berust op een Mendelend gen. Sedertdien is de vooruitgang van het vakgebied veelal te danken aan onderzoekers die hun vragen wisten te stellen aan de, niet in de laatste plaats om technische redenen, meest geschikte objecten, zoals achtereenvolgens onder meer mais, *Drosophila*, *Neurospora*, *Escherichia coli*, fagen. Daarbij kan niet worden ontkend dat ook vele 'object-gebonden' onderzoekers – de geneticus-veredelaar, de medisch geneticus – belangrijke en fundamentele bijdragen hebben geleverd. Immers genetische principes zijn, zo bleek steeds weer, in hoge mate generaliseerbaar.

Nu, in 1970, bestaat er weinig twijfel omtrent de universaliteit van de in het desoxyribonucleïnezuur, het DNA, vervatte genetische code,

zoals die met behulp van de colibacterie is ontcijferd. Bij deze ontcijfering hebben de genetici, die met hun werk vele en velerlei voorbereidingen hadden getroffen, in spanning toegezien hoe biochemici het uiteindelijke en beslissende onderzoek verrichtten. Het moleculair genetisch onderzoek wordt intensief voortgezet mede met behulp van verschillende genetische technieken.

Er vallen op dit punt parallellen te trekken. Zo zijn vele theoretische grondslagen van de moderne populatiegenetica niet alleen door mathematisch begaafde genetici gelegd, maar ook door mathematici-van-origine; en na enige jaren betrekkelijke windstilte vindt dit werk weer voortgang, naar het zich laat aanzien op veelbelovende wijze.

Bij deze ontwikkelingen is wel eens de vraag gesteld of de genetica nog wel bestaat – althans bestaansrecht heeft – als afzonderlijk vakgebied. Deze vraag is ook in ander opzicht niet zo vreemd. Want wanneer we het genetisch onderzoek inventariseren, dat wordt verricht, niet alleen vanuit de biochemie of de wiskunde, maar vooral vanuit de verschillende deelgebieden van de biologie, en ook vanuit de veredeling, en al deze fragmenten worden gesommeerd, dan blijkt vrijwel de gehele genetica elders, dat wil zeggen buiten de eigenlijke genetische instituten, te zijn vertegenwoordigd, én te worden vooruitgebracht. Mijns inziens is het antwoord op de zojuist opgeworpen vraag – evenals voorheen – dat de studie van de genetica in algemene zin, dat is vrij van beperkingen tot object of methode, en gaande van molecule tot populatie, één der wegen is welke leidt tot het begrijpen van de levende wereld als één geheel.

Ook naar aanleiding van de tweede antithese waarvan in het citaat sprake was, die tussen beschrijvend en experimenteel, een korte opmerking.

Een oude definitie luidt: 'Genetics is the study of heredity and variation'. Dus naast de vragen rond de overdracht van genetische informatie van ouders op nakomelingen, in nauwe samenhang daarmee ook de vraag naar het wezen der verschillen tussen individuen, allereerst binnen de soort. De uitspraak het fenotype is de resultante van genotype en milieu, van 'nature and nurture', kan begrepen worden als: fenotypische verschillen resulteren deels uit verschillen in genotype, deels uit verschillen in milieu, en om volledig te zijn, deels uit gebeurtenissen van stochastische aard welke zich tijdens de ontogenese voordoen. Voor zover deze fenotypische verschillen genotypisch bepaald worden, en in de mate waarin zij onder de gegeven omstandigheden relateren aan verschillen in 'fitness' (te meten als verschillen in het aantal nakomelingen), in zóverre vormen zij van moment tot moment het uitgangspunt voor evolutie van de soort. Wanneer binnen een soort genetisch divergente subgroepen ontstaan – een proces waarbij verschillende factoren een rol kunnen spelen – kan dit tot divergente soortsvorming leiden. Voor de geneticus rijst dan de vraag of er sprake

kan zijn van afzonderlijke soorten indien dergelijke groepen, ook al is het slechts zeer ten dele, tot één kruisingsgemeenschap behoren, of zouden kunnen behoren. Bij deze vraag naar de onderlinge genetische 'vervreemding' wordt het kruisingsexperiment actueel.

Deze gedachtengang wekt mogelijk de verwachting dat zij zal leiden tot het signaleren van een antithese experimenteel-beschrijvend, en wel, gelet op de verschillen in benadering van het soortsbegrip, tussen enerzijds de genetica en anderzijds de taxonomie, een van origine analytisch-beschrijvende wetenschap. Dit nu berust op een hardnekkig misverstand, hetgeen met feiten kan worden aangetoond. In de literatuur zijn niet alleen boeiende dialogen tussen de vertegenwoordigers van beide benaderingswijzen te vinden, maar ook vele vruchtbare pogingen tot synthese. Soms is het moeilijk te onderscheiden of de auteur een experimenteel taxonoom is die een vanuit de genetica gerezen vraag tracht te beantwoorden, dan wel een populatiegeneticus, of een ecologisch geneticus, of ook een cytogeneticus, die naar het antwoord op een vanuit de taxonomie gerezen vraag zoekt. Waar een zo breed gebied van overlapping bestaat, kan moeilijk van een antithese gesproken worden.

Na deze bespiegelingen naar aanleiding van het eerste gedeelte van de bedoelde zin uit het rapport, zou ik uitvoeriger willen ingaan op het tweede gedeelte, dat luidt: '...maar een indeling van de biologie te volgen, die gebaseerd is op integratieniveaus:

1. De populatie, geïntegreerd in het ecosysteem.
2. Het organisme met zijn organen en weefsels.
3. De cel en de subcellulaire structuren en processen.'

Bij welk niveau moet de genetica bij voorkeur aansluiten? Op de beantwoording van deze vraag werd reeds geanticipeerd, en men zou kunnen vervolgen met te verwijzen naar de geaccepteerde benamingen voor de vele specialismen binnen de genetica, benamingen welke in de titels van de eigen tijdschriften, leer- en handboeken worden teruggevonden. Reeds met de namen moleculaire genetica, ontwikkelingsgenetica, populatiegenetica en ecologische genetica wordt het gehele spectrum doorlopen van molecule tot populatie, en iets verder. Het is ongetwijfeld aantrekkelijk om in algemeen beschouwende bewoordingen aan te geven op welke wijze de verschillende specialismen hun plaats vinden binnen de onderkende integratieniveaus, en voorts hoe de soms zeer snelle doorstroming van de vraagstelling van het ene niveau naar het andere zich manifesteert, want ook binnen de genetica worden geen door vensterloze muren van elkaar gescheiden compartimenten aangetroffen.

Mijn voorkeur gaat echter uit naar toelichting aan de hand van een concreet voorbeeld, waarbij de keus is gevallen op het verhaal van de sikkelcellen. Bij het geven van een voorbeeld rijst het bezwaar dat het hanteren van enige genetische begrippen moeilijk te vermijden is. Het

zij mij daarom vergund een miniatuur college elementaire genetica in te lassen, vanzelfsprekend onder weglating van details, varianten en complicaties.

In de gewone cellen van hogere planten en dieren komen de chromosomen in duplo voor. (Reeds bij deze ongenueanceerde bewering zouden diverse kanttekeningen geplaatst moeten worden). Bij het ontstaan van de eerste embryonale cel is van elk tweetal overeenkomstige chromosomen de ene homoloog ingebracht door de vrouwelijke, de andere door de manlijke geslachtscel. Beide typen gameten bevatten de chromosomen namelijk in enkelvoud. Dankzij het exacte replicatiemechanisme der chromosomen verkrijgt in beginsel elke cel van het individu een kopie van de chromosomenset van deze eerste cel.

Voor de wijze (of wijzen) waarop het genetisch materiaal, het DNA, in de chromosomen is verpakt, zijn de laatste jaren modellen ontworpen, welke nog niet afdoende geverifieerd konden worden. In geen geval wordt echter de operationele waarde van de oude voorstelling aangetast, welke inhoudt dat de eenheden van genetische informatie, de genen, lineair in de chromosomen gerangschikt zijn. Daarbij heeft elk gen een vaste plaats in 'zijn' chromosoom, bijzondere gebeurtenissen leidend tot verplaatsingen en hergroeperingen daargelaten.

Waar chromosomen in duplo voorkomen is normaliter ook elk gen in duplo aanwezig. Zo'n tweetal allelen hoeft echter geenszins een identiek tweetal te zijn. Weliswaar is het DNA in hoge mate stabiel en kennen we zelfs interessante beschermings- en herstelmechanismen, toch is het optreden van mutaties van uiteenlopende aard een normaal verschijnsel, zij het dat per gen berekend de kans op mutatie klein is. Tenzij de mutatie fataal is voor individu of gameet, kan zij van generatie op generatie doorgegeven worden en kan zij zich eventueel in de populatie verbreiden, niet alleen in geval van de betrekkelijk zeldzame mutaties welke, met name bij zich wijzigende milieuomstandigheden, tot selectief voordeel leiden voor de dragers, maar ook in geval van de vele zogenaamde neutrale mutaties, waarvan de eventuele verbreiding gemakshalve aan het toeval toegeschreven wordt, en zelfs in geval van in wezen uitgesproken nadelige mutaties, zoals we zullen zien.

We noemen een individu heterozygoot ten aanzien van een bepaald genenpaar indien de ene homoloog het normale allel, de andere homoloog het gemuteerde allel bevat. De twee andere mogelijkheden zijn homozygoot voor het normale allel en homozygoot voor het gemuteerde allel. Anders dan bij de gewone celdelingen komen bij de meiotische celdelingen de leden van elk paar homologe chromosomen in verschillende dochtercellen terecht, hetgeen tot gevolg heeft dat de uiteindelijk gevormde gameten de chromosomen in enkelvoud bevatten. Dit heeft ook tot gevolg dat we in een willekeurige manlijke of vrouwelijke gameet van een *heterozygoot* evenveel kans hebben het normale allel als het gemuteerde allel aan te treffen, en tenslotte dat een wille-

keurige nakomeling uit de kruising tussen twee heterozygoten homozygoot-normaal, heterozygoot of homozygoot-mutant kan zijn, en wel met de kansverhouding 1:2:1. Dit is voor de eenvoudigste situatie het antwoord op de vraag hoe uit de genetische informatie van de ouders, via de gameten, de genetische informatie van de nakomelingen wordt samengesteld.

In veel gevallen komt in de heterozygoot het mutante allel slechts in geringe mate of in het geheel niet tot expressie, m.a.w. de heterozygoot vertoont het normale fenotype. (Ik denk op dit moment in de eerste plaats aan het fenotype in morfologische of fysiologische zin, en niet zozeer aan bijvoorbeeld het immunologische, het enzymatische of het elektroforetische fenotype). Het niet in de heterozygoot tot expressie komende mutante allel heet dan recessief, het normale allel dominant, terwijl detectie van de mutatie afhankelijk is van de aanwezigheid van homozygoot mutante individuen, welke voor het eerst of, indien ze steriel of vroegtijdig letaal zijn, uitsluitend ontstaan uit de kruising van twee heterozygoten. Is in de populatie de frekwentie van het mutante allel laag, dan is de kans op onderlinge kruising van de derhalve weinig frekwente heterozygoten gering; ténzij het kruisingen betreft tussen nakomelingen van eenzelfde heterozygoot individu, met andere woorden tussen verwanten, want de heterozygoot geeft het mutante allel door aan gemiddeld de helft van zijn kinderen, een kwart van zijn kleinkinderen, enzovoorts. Dit is ook de reden waarom in het experiment op ruime schaal gebruik gemaakt wordt van nauwe inteelt, teneinde de in elke populatie schuil gaande genetische variabiliteit te ontmaskeren. Daarom ook zijn onder de hogere organismen zelfbevruchtende planten zulke aantrekkelijke objecten voor het onderzoek naar aard en mate van het effect van chemische en fysieke mutagentia.

De genetische variabiliteit, welke zijn oorsprong vindt in mutatie, komt tot volledige ontplooiing via recombinatie. Dit is het tweede van oudsher in de genetica centraal staande principe. Stelt U zich een organisme voor met 23 paar chromosomen, met andere woorden een organisme dat van elk zijner ouders 23 chromosomen heeft gekregen. Bevat een door dit organisme gevormde geslachtscel een bepaald van een dier ouders afkomstig chromosoom, dan is de kans dat deze gameet de overige 22 van die ouder afkomstige chromosomen bevat slechts  $(\frac{1}{2})^{22}$ , dat is kleiner dan 1 op 4 miljoen. Maar dit is slechts de halve waarheid, want ook *binnen* elk paar homologen treedt, als normaal verschijnsel tijdens de meiose, recombinatie op ten gevolge van overkruising. Dit breken en verkeerd verbinden kan weliswaar in principe op elk willekeurig punt en ook gelijktijdig op meerdere punten van het chromosoom geschieden, maar bij één overkruisingsgebeurtenis zijn behoudens aberraties precies overeenkomstige punten van de twee homologe chromosomen betrokken.

Nu is bij kruisbevruchtters in de regel elk paar homologe chromosomen heterozygoot ten aanzien van meerdere genenparen, zodat

inter- en intrachromosomale recombinatie leiden tot een bijkans ongelimiteerde verscheidenheid van gameten, met als gevolg dat geen twee individuen genetisch identiek zijn. Behoudens eeneiige tweelingen is ook elke mens reeds genetisch gezien uniek. Juist het constateren van deze ongelijkheid van alle mensen, is reden om met des te meer klem het uitgangspunt te onderschrijven van de gelijkheid in menselijke waardigheid.

Bij prokaryoten zoals bacteriën is het DNA niet in chromosomen verpakt, doch als een lange, naakte keten aanwezig, waarvan na uitspreiden een fraai electronenmicroscopisch beeld verkregen kan worden. Met behulp van geavanceerde genetische technieken, waarbij twee typen bacteriofaag als handlangers werden gebruikt, lukte het om een specifiek gen, het gen voor het enzym  $\beta$ -galactosidase, samen met enig aangrenzend DNA, bij wijze van spreken uit het genoom van de colibacterie te knippen. Foto's van de aldus geïsoleerde genen hebt U een jaar geleden in de krant kunnen zien.

Een tweede recente technische prestatie is de volledige de novo synthese van een gen voor alanine transport-RNA door het team van Khorana als bekroning op 5 jaar intensief biochemisch werk. (Vroegere berichten als zouden in de reageerbuis fagen gesynthetiseerd zijn, en aldus leven gemaakt, indien we virussen als moleculair leven mogen beschouwen, berusten op een misverstand. Het betreft hier geïnduceerde replicaties van het genoom van bestaande fagen buiten de gastheerbacterie om). De lineaire structuur van dit slechts 77 nucleotiden paren lange gen kan volgens het complementariteitsprincipe worden voorspeld uit de door Holley bepaalde nucleotidensekwentie in het alanine transport-RNA dat immers een rechtstreeks transcriptieproduct is van een gen. Afgewacht moet worden of het synthetische gen in vitro transcriptie tot dit transport-RNA kan ondergaan, en in het algemeen of ingebrachte synthetische genen tot genetisch herstel van voor het desbetreffende gen mutante bacterien kunnen leiden. Synthese van een volledig bacteriegenoom, dat vele miljoenen nucleotideparen lang is, valt buiten de mogelijkheden.

Nu zijn bij bacteriën onder laboratoriumomstandigheden drie mechanismen ontdekt en uitvoerig onderzocht welke tot recombinatie kunnen leiden, te weten 1e spontane DNA overdracht bij conjugatie, 2e transductie van genen van een donor naar een recipient door fagen, 3e contact met uit een donor geëxtraheerde DNA-segmentjes waarop zgn. transformatie van de recipient kan volgen. Door de veelheid van verschijnselen en het rijke arsenaal van genetische en biochemische technieken is de genetica van bacterien en fagen uitgegroeid tot een specialisme waarvan het voor de buitenstaander moeilijk is een gedetailleerd overzicht te verkrijgen.

Grote belangstelling gaat momenteel uit naar de theoretische mogelijkheid om langs de weg van transformatie of transductie te komen tot inbreng van geïsoleerde of synthetische genen in het genoom van

hogere planten, dieren en zelfs mensen. Belgische onderzoekers rapporteerden dat na behandeling van zaad van de crucifer *Arabidopsis* met DNA-extract uit *Escherichia coli* transformatie zou zijn opgetreden en dat het bacteriegen ook aan de generatieve nakomelingen zou zijn doorgegeven. Het is de vraag of hier niet alsnog aan spontane mutatie in het plantenmateriaal gedacht moet worden. Het zou echter onverstandig zijn eventuele toepassingen in de plantenveredeling zonder meer tot 'science fiction' te verklaren, vooral wanneer de mogelijkheid bestaat uit individuele plantencellen normale volgroeide planten te verkrijgen. Het pogen om genen van buitenaf in erfelijke zin, d.w.z. overdraagbaar op de nakomelingen, vast te leggen in het menselijk genoom, zou volgens mij een om meerdere redenen futiele bezigheid zijn. In een geheel ander vlak ligt het exploreren van mogelijkheden tot genetische therapie, want als alternatief van het toedienen van enzymen of hormonen in geval van genetisch bepaalde deficienties, mag zeker worden overwogen de incorporatie van deze stoffen producerende genen in het DNA van somatische cellen. Hiervoor is echter nog zeer veel onderzoek nodig.

Door dit uitstapje in de bacteriële genetica is het ingelaste miniatuurcollege inmiddels veel uitvoeriger geworden dan strikt genomen nodig is als aanloop tot het verhaal over de sikkelcellen, dat U is toegezegd ter illustratie van de doorstroming van vraagstellingen van het ene organisatieniveau naar het andere.

Dit verhaal begint met de ontdekking dat de rode bloedcellen van 5 à 10 percent der Amerikaanse negers zich in die zin afwijkend gedragen, dat in een microscopisch preparaat met afgesloten dekglas deze erythrocyten na 24 à 72 uur verschillende bizarre vormen aannemen, waaronder de sikkelvorm het meest typerend is. Al inventariserend vond men reeds vóór 1950 dat het kenmerk ook frekwent is onder de autochthone bevolking van grote delen van Afrika en regionaal vanaf het Oostelijk Middellandse Zee gebied tot in India. De frekwenties voor de verschillende populaties variëren van enkele percenten tot zelfs boven de 30 percent. Het kenmerk berust, zoals uit stamboom onderzoek blijkt, op een dominante mutatie welke op het eerste gezicht geen gevolgen voor de gezondheid van de dragers leek te hebben. Daarnaast werd echter ontdekt dat sommige sikkelcel dragers leden aan een chronische, haemolytische vorm van anaemie, en dat hun erythrocyten ook in het circulerend bloed de neiging hebben de sikkelvorm aan te nemen. Voor deze lijdens aan sikkelcelanaemie, wier frekwentie van populatie tot populatie varieert van  $\frac{1}{4}$  % tot zelfs 4 % van de totale bevolking, is als gevolg van progressieve verzwakking van verschillende organen de afloop vrijwel steeds op jeugdige leeftijd fataal.

Aanvankelijk werd gedacht dat sikkelcelanaemie te wijten was aan additionele oorzaken. Een andere verklaringsmogelijkheid was, dat het dominante sikkelcelgen niet tot anaemie leidt wanneer het heterozy-



goot, en wél wanneer het homozygoot voorkomt, hetgeen betekent dat dit gen ten aanzien van het anaemie fenotype als een recessief beschouwd moet worden. In 1949 kon deze hypothese zo goed als bewezen worden door Neel, die geheel overeenkomstig de verwachting vond dat de ouders van sikkelcelanaemische kinderen steeds *beide* het sikkelcelkenmerk vertonen, dus beide heterozygoot voor het sikkelcelgen zijn.

Dit klassiek genetisch onderzoek op het niveau van het individu vond nog in hetzelfde jaar zijn pendant op het niveau van het molecuul. In een publicatie getiteld 'Sickle cell anemia, a molecular disease' vermelden Pauling en medewerkers dat het haemoglobine van niet-sikkelcel dragers van dat van sikkelcelanaemiepatiënten verschilt in electroforetische mobiliteit, de oorzaak waarvan in de globinecomponent zou liggen. De erythrocyten van niet-anaemische sikkelcel dragers, de heterozygoten zoals we zagen, bleken beide typen haemoglobine (Hb-A en Hb-S) te bevatten, en wel in ongeveer gelijke hoeveelheid. Elk der beide allelen leidt dus tot de productie van een specifiek haemoglobine. Dit illustreerde dat een verandering van een gen kan resulteren in een verandering van een eiwitmolecuul. Maar welke verandering?

Het antwoord werd tussen 1957 en 1959 gegeven door Ingram en medewerkers. Zij ontwikkelden hiertoe de zogenaamde 'fingerprinting' techniek, waarbij de ongeveer 30 korte peptidefragmenten, verkregen na behandeling van het haemoglobine met trypsine, werden gescheiden op een vel papier met behulp van electroforese in de ene richting en chromatografie in de andere richting.

Bij het Hb-S bleek de 'spot' van één peptide van plaats veranderd te zijn in vergelijking met de Hb-A 'fingerprint'. Nadere analyse liet zien dat in dit peptide één der twee glutaminezuur residuen was vervangen door valine, en dat deze vervanging het 6e aminozuur betreft gerekend vanaf de N-terminus van de  $\beta$ -keten van het haemoglobine. Hiermee werd voor het eerst aangetoond dat een mutatie kan leiden tot één aminozuurenvanging in een eiwit. Het hier voorhanden effect van één aminozuurenvanging in een keten van een kleine 150 aminozuren illustreert op fraaie wijze de stelling dat de conformatie en daarmee samenhangend de functie van globinen, enzymen en diverse andere eiwitten in hoge mate worden bepaald door de primaire structuur, de specifieke aminozuur sekwentie. Bij de honderden monogen bepaalde eiwitvarianten, waaronder enige tientallen haemoglobine varianten die nu, nog geen 15 jaar later, bekend zijn is bijna steeds slechts één aminozuursubstitutie in het spel, althans binnen de biologische soort.

In 1957 schrijft Ingram: 'A substitution in the nucleic acid leads to a substitution in the polypeptide'. Het antwoord op de vraag, welke vervanging in het DNA leidt tot deze aminozuurenvanging in het haemoglobine, moest wachten op de ontcijfering van de genetische code. Daarbij enige toelichting.

De code is vervat in de volgorde der vier typen nucleotiden, welke A, C, G en T worden genoemd naar de respectievelijke stikstofbasen adenine, cytosine, guanine en thymine. Het complementariteitsprincipe houdt in dat A en T, evenals C en G, een specifieke bindingsaffiniteit tot elkaar bezitten via twee respectievelijk drie waterstofbindingen. Op grond daarvan is, behalve bij enkele fagen, het DNA een dubbelstreng met paren complementaire basen. Bij DNA replicatie worden deze bindingen verbroken waarna langs elk der beide strengen een complementaire streng gesynthetiseerd wordt, zodat bij elke replicatie twee precies gelijke replica's ontstaan. Hiermee wordt voldaan aan de eerste vereiste voor genetisch materiaal. Hoewel dit in principe wel zou kunnen, is het DNA niet rechtstreeks betrokken bij de eiwitsynthese, maar worden per gen meerdere enkelstrengig blijvende moleculen boodschapper-RNA gesynthetiseerd als complementaire basensekwenties langs één der beide DNA strengen. Hoe bij deze transcriptie het eigenlijke gen herkend wordt onder de beide strengen, alsook het begin- en eindpunt van elk gen, wordt bepaald door nog onvolledig opgehelderde structurele constellaties van het DNA. Het RNA bevat in plaats van thymine uracil, zodat het codealfabet van RNA bestaat uit de letters A, C, G en U. Hoe wordt nu de uit deze letters bestaande taal der nucleinezuren vertaald in de taal der aminozuren?

Op grond van genetisch onderzoek waren sterke aanwijzingen verkregen dat de genetische zinnen, de genen, opgebouwd zijn uit op elkaar volgende codewoorden van 3 letters. Bij een 4-letterig alfabet betekent dit 64 verschillende codons, van AAA, AAC, enzovoorts, tot en met UUU. Het biochemisch onderzoek culmineerde na 1960 in het werk van Nirenberg die met behulp van een celvrij systeem van *E. coli* voor de 64 synthetische trinucleotiden naging met welk aminozuur het zich verenigde. In de zo voor *E. coli* verkregen codetabel treffen we 3 triplets aan welke geen aminozuur coderen, en welke beschouwd mogen worden als te betekenen 'einde zin'. Elk der 61 overige triplets codeert één bepaald aminozuur, maar omgekeerd worden bijna alle der 20 in de natuur voorkomende aminozuren door twee of meer triplets gecodeerd. Dit berust voornamelijk hierop, dat steeds U en C, veelal A en G, en voor de helft van de gevallen alle vier, synoniem zijn wanneer zij als derde letter fungeren.

Het translatiemechanisme, dat wordt begeleid door een bonte verscheidenheid van enzymen, kan nu als volgt worden beschreven: De verschillende typen transport-RNA zijn dubbelspecifiek, omdat elk type enerzijds is gespecialiseerd in het binden van een bepaald aminozuur en anderzijds een geëxponerd karakteristiek basentriplet bevat, het zogenaamde anticodon. Elk codon van een boodschapper RNA, de vertegenwoordiger van een gen, kan door de eerder genoemde bindingsaffiniteit een complementair anticodon oproepen en daarmee een op het vertalen naar één bepaald aminozuur gespecialiseerde tolk. Deze privé tolken, de transport-RNA's, hebben trouwens in uiteen-

lopende mate het vermogen, of ook de taak, te reageren op de oproep van derde letter synoniemen in het boodschapper RNA. In de langs dit boodschapper RNA lopende vertaalcabines, de ribosomen, moeten de successievelijk opgeroepen tolken hun vertaling inleveren en ontstaan de vertaalde zinnen, met andere woorden worden de achtereenvolgende aminozuren tot een polypeptideketen geassembleerd.

In 1969 gaf Sanger de stoot tot een belangrijke nieuwe ontwikkeling. Uit het slechts ongeveer 3500 nucleotiden lange genoom van de zeer kleine RNA faag R17 wist hij een segment van 57 nucleotiden qua basensekwentie te analyseren.

In de codetabel werd de bijbehorende reeks van 19 aminozuren opgezocht en deze bleek overeen te komen met de aminozuren no. 81 t/m 99 van het reeds eerder geanalyseerde manteleiwit van deze faag. Dit werk aan R17 en ook aan de faag Q $\beta$  is door een aantal werkgroepen intensief voortgezet. Ik noem dit omdat hiermee voor het eerst de mogelijkheid verschijnt genen te identificeren *zonder* dat hiervan mutaties bekend zijn.

Met de codetabel in de hand kan de vraag naar de oorzaak van de éne aminozuurvervanging in het haemoglobine snel beantwoord worden. In een boodschapper-RNA codon voor glutaminezuur is de tweede letter, een A, vervangen door U, zodat een codon voor valine is ontstaan. Anders gezegd, bij mutatie in het DNA is het nucleotidepaar A-T vervangen door T-A. Wanneer we bedenken dat de genetische informatie in de menselijke cel uit zo'n 10 miljard nucleotideparen bestaat, is het verwonderlijk dat substitutie van één dezer paren zulke ingrijpende gevolgen kan hebben.

Bij al dit intrigerend biochemisch onderzoek zien, zoals gezegd, de genetici met belangstelling toe. Niet alleen omdat zij oorspronkelijk de vraag naar het gen hebben gesteld, maar ook omdat vele vragen bij hun terugkomen. Eén voorbeeld. De polypeptideketens van die eiwitten, welke we in uiteenlopende biologische soorten aantreffen, verschillen in enkele tot vele aminozuren. Op basis van deze verschillen kan voor het desbetreffende eiwit een fylogenetische stamboom worden opgesteld. De stamboom van het zeer verbreid voorkomende cytochrom-c blijkt dan lang niet onaardig overeen te komen met de klassieke fylogenetische stamboom. Uit het onderzoek naar 'Protein Evolution' komen vragen over de tijdsduur van genvervanging in een populatie, en over de mate van selectiedruk welke hierbij verondersteld moet worden. In zijn algemeenheid een probleem waarover populatiegenetici al tientallen jaren polemiseren.

Op dit moment herinner ik me mijn voornemen om de populatie aan de hand van de sikkelcellen te introduceren. De ontdekking immers dat sikkelcelanaemie een genetische ziekte is heeft vrijwel onmiddellijk een vraag opgeworpen, welke slechts op het niveau van de populatie beantwoord kan worden. Deze luidt: hoe komt het dat de frekwentie

van kinderen met sikkelcelanaemie zo hoog is (in sommige populaties zelfs 4 %). Het populatiegenetische model waarin, per generatie gezien, afvoer van een gen door selectie gecompenseerd wordt door aanvoer door bij herhaling optredende mutatie, zodat, over de generaties gezien een stabiele evenwichtsfrekwentie voor het mutante gen bestaat, moet onmiddellijk verworpen worden. Immers het reeds op jeugdige leeftijd vrijwel steeds letaal zijn van de vrij frekwente homozygoot-mutanten impliceert een selectiedruk, welke slechts gecompenseerd kan worden door een mutatiedruk die ver buiten de gebruikelijke orde van grootte valt. Bovendien, waarom zou dan elders ter wereld het gen slechts zeer zelden op deze wijze muteren.

Een ander eenvoudig populatiegenetisch model lijkt a priori meer adequaat te zijn en kon in 1954 en volgende jaren door Allison worden geverifieerd. Hierbij wordt selectiedruk tegen het sikkelcelgen via de anaemische sikkelcel homozygoten gedacht gecompenseerd te worden door selectiedruk tegen het normale allel via de homozygoot normale individuen, met andere woorden ook deze laatste moeten als groep selectief in het nadeel zijn ten opzichte van de sikkelcel heterozygoten als groep. Ter verklaring van een stabiele evenwichtsfrekwentie van bijvoorbeeld 1 % sikkelcel homozygoten, welke door hun anaemie een selectief nadeel van 100 % hebben, moet een selectief nadeel van ongeveer 10 % voor de homozygoot normalen gesteld worden, zo volgt uit de desbetreffende formule. Waaruit bestaat nu het selectieve nadeel van deze laatste, juist in deze populaties?

Het antwoord wordt gevonden op het niveau van een soortenassociatie, in casu een protozo, een insect en een zoogdier. Het sikkelcelgen komt namelijk uitsluitend in hoog te noemen frekwenties voor onder bevolkingsgroepen die autochtoon zijn in, of afkomstig zijn uit, gebieden waar *Plasmodium falciparum malaria* endemisch is. Deze kwaadaardige parasiet vermeerdert zich in synchrone cycli in de erythrocyten onder destructie daarvan en maakt in de overbrenger, de malariamug, een sexuele generatie door. Tellingen in verschillende daartoe in aanmerking komende populaties wezen uit dat onder niet-sikkelcel kinderen het percentage zware *falciparum* infecties vaak meer dan twee maal zo hoog is als onder sikkelcel kinderen. Blijkbaar is de sikkelcelheterozygoot in hogere mate beschermd.

De geringere overlevingskans van kinderen met het homozygoot normale genotype, berekend op grond van de frekwentie van zware *falciparum* infecties en het daaraan verbonden mortaliteitsrisico, komt globaal overeen met het selectief nadeel van dit genotype zoals dat kan worden voorspeld uit de frekwentie van het sikkelcelgen aan de hand van het model.

Waar de selectie tegen het homozygoot normale genotype vervalft, bijvoorbeeld als gevolg van bestrijding van de malariamug of als gevolg van emigratie naar malariavrije streken, mag volgens hetzelfde model verwacht worden dat de frekwentie van het sikkelcelgen in de loop der

generaties langzaam maar zeker zal teruglopen. Dit blijkt dan ook het geval te zijn bij negerpopulaties op het westelijk halfrond wier voorouders een paar eeuwen geleden onvrijwillig uit West-Afrika emigreerden. Bij deze conclusie is rekening gehouden met de onzekerheden bij de herkomstbepaling en met het effect van vermenging met andere bevolkingsgroepen. Interessant is in dit verband de bevinding van Jonxis dat het sikkelcelgen twee à drie maal zo frekwent is in een aantal populaties in Suriname als op Curaçao, dat malaria niet als endemisch heeft gekend.

Hoewel er voor de medicus op het niveau van het individu geen causaal verband bestaat tussen sikkelcelanaemie en anderdaagse koorts, is populatiegenetisch gezien *falciparum* de directe oorzaak van de hoge frekwentie van deze vorm van anaemie.

Uit de analyse van deze situatie komt de populatie overtuigend naar voren als genetische eenheid. Wel is het zo dat natuurlijke selectie relateert aan het individu, immers natuurlijke selectie *is* het verschijnsel dat sommige individuen meer nakomelingen hebben dan andere, gedeeltelijk als gevolg van verschillen in genotype, steeds echter is de populatie meer dan de som der individuen.

Door de keuze van het verhaal der sikkelcellen en de zich daarbij voordoende gelegenheden tot afdwalen, is een kaleidoscopisch beeld van de genetica ontstaan. Bij opnieuw schudden (het kiezen van een ander voorbeeld) zouden andere patronen (andere deelgebieden) zichtbaar worden, zoals bijvoorbeeld de ontwikkelingsgenetica, de cytogenetica, de immunogenetica en de gedragsgenetica. Over elk van deze vier, en in deze volgorde, zou ik nog een vluchtige opmerking willen maken.

Inherent aan de ontwikkeling van een organisme is de aanwezigheid van een complex netwerk van feedback relaties, waarbij een belangrijke rol wordt gespeeld door gecoördineerde repressie en derepressie van gentranscriptie, gentranslatie en enzymactiviteit, via uiteenlopende typen moleculen als specifieke repressor eiwitten, RNA's, histonen en hormonen. Het inmiddels klassieke regulatiemodel van Jacob en Monod van het lactose operon bij *E. coli* is de uitkomst van geïnspireerd genetisch onderzoek. Er wordt in toenemende mate onderzoek van uiteenlopende aard naar regulatiemechanismen op gen- of chromosoom-niveau verricht, maar de resultaten, hoe fascinerend soms, zijn slechts een bescheiden begin van het vele werk dat nog verricht moet worden. In eerste instantie is de vraag naar ontogenetische regulatiemechanismen een fysiologische. Of een onderzoek op het hierboven aangegeven vlak gerekend moet worden tot de ontwikkelingsfysiologie dan wel tot de ontwikkelingsgenetica zou ervan kunnen afhangen of de meest opvallende der gebruikte technieken van fysiologische dan wel van genetische aard zijn. En veelal zal de biochemicus daaraan kunnen toevoegen: in beide gevallen óók van biochemische aard.

Daar de erythrocyten van de mens tijdens hun ontogenese de kern verliezen, was er geen gelegenheid tot het vermelden van het chromosoom als eenheid van organisatie. Cytologisch en cytogenetisch onderzoek naar het mechanisme van de meiose en naar de implicaties van chromosomale structuur- en aantalsvarianten heeft vanaf het begin een centrale plaats ingenomen binnen de genetica. De plantenveredelaar staat een grote verscheidenheid van cytogenetische technieken ten dienste, welke voor een deel samen te vatten zijn onder de naam 'chromosome engineering', en sedert ruim 10 jaar speelt de analyse van het chromosoompreparaat een duidelijke rol bij de diagnostiek van pathologische condities bij mensen, en ook dieren. Op dit moment zien we hoe de vraag naar de in wezen nog onopgehelderde chromosoomparings- en overkruisingsmechanismen zich in moleculaire richting beweegt, hoe regulatieprocessen op chromosomaal niveau worden bestudeerd, onder meer aan de reuzenchromosomen van diptere insecten, en voorts hoe interessant de lotgevallen van chromosomale structuurvarianten in populaties kunnen zijn. Mijns inziens is de cytogenetica anno 1970 de alternatieve wijze om de genetica te bestuderen, van molecule tot populatie.

Van onze drie geheugens blijft ons eigenlijke geheugen nog een mysterie, ook al wordt met de gedachte gespeeld aan informatieopslag in het nucleïnezuur. Over de moleculaire basis van het genetische geheugen zijn wij uitstekend ingelicht. De wijze waarop het DNA tevens aan de basis ligt van ons immunologisch geheugen is momenteel onderwerp van snel vorderend onderzoek; en daarmee krijgt ook de immunogenetica een nieuwe dimensie. Wélbekend is reeds het genetisch onderzoek aan bloedgroepsystemen bij Vertebraten, inclusief de mens, en hier mag gewezen worden op de fraaie analyse van het gencomplex voor het B-systeem bij rundvee zoals verricht aan de afdeling Bloedgroepenonderzoek van deze Hogeschool.

Mede naar aanleiding van de bij weefsel- en orgaantransplantaties optredende reacties, staan de immunoglobulinen, die in zekere zin onze biochemische individualiteit uitmaken, in het centrum van de aandacht. De cardinale vraag hierbij is of de enorme potentiële diversiteit der antilichamen berust op een overeenkomstig groot aantal specifieke genen, dan wel op een beperkt aantal genen, waarbij binnen het gen een flexibel en voor de genetica nieuw recombinatie mechanisme voor ligt, eventueel gereguleerd in, en/of beperkt tot, bepaalde somatische cellen.

De in fysica en chemie ontwikkelde methoden zijn met groot succes toegepast in de biologie, en nu lijkt de tijd gekomen om biologische methoden op ruime schaal toe te passen in de sociale wetenschappen. De gedragsgenetica als onderdeel van de biologie van het gedrag beweegt zich op het uitgestrekte terrein dat in mijn apperceptie ligt tussen de genenkaart van de muis en onze eigen begaafdheid. Het vertonen

van een dia van de genenkaart van de muis veroorzaakt meestal enige hilariteit onder de studenten, want daarop ontwaart men de locatie van mutaties als 'waltzer', 'jittery', 'trembler', 'shaker' en 'tipsy'. Het onderzoek van dergelijke neurologische mutanten en ook van binnen het normale traject liggende, genetische meer gecompliceerde, gedrags-contrasten, heeft noodzakelijkerwijs ontwikkelingsfysiologische en neurobiologische facetten.

Bij de mens is de meest betrouwbare methode bij genetische analyse van de individuele variatie in gedrag, intelligentie, temperament, de vergelijking van tweelingen, zowel één- als tweeëige, welke in hetzelfde milieu opgegroeid zijn, met tweelingen welke vanaf de geboorte gescheiden opgegroeid zijn. Hierbij komt meestal een duidelijke, soms een overheersende, genetische component naar voren. Het is van maatschappelijk belang te weten wat de relatieve grootte is van de genetische en de milieucomponent in de geconstateerde verschillen zowel binnen als tussen sociaal-economisch of ethnologisch te onderscheiden bevolkingsgroepen. Maar het onderzoek hiernaar is moeilijk en tijdrovend.

*Zeer gewaardeerde Toehoorders,*

Aan het einde van mijn voordracht betuig ik mijn dank aan Hare Majesteit de Koningin, die mijn benoeming heeft willen bekrachtigen.

*Mijne Heren Leden van het Bestuur,*

De differentiatie in de onderwijsstaak van de studievakgroep Erfelijkheidsleer blijkt reeds uit de bij de statuutsherziening opgestelde programma's voor de kandidaatsstudie, en binnenkort dienen zich ook de studenten uit de richting Biologie aan. De hoop is gevestigd op Uw helpende hand, mocht ons schip onder de druk van deze taak slagzij dreigen te maken. Van mijn kant kan ik U slechts verzekeren er naar te streven de mij toevertrouwde taak naar beste vermogen te vervullen.

*Dames en Heren Leden van het Wetenschappelijk Corps,*

De prettige en inspirerende contacten welke ik met velen van U mocht hebben, en welke voortvloeien uit onze gemeenschappelijke taak, stel ik ten eerste op prijs.

*Dames en Heren werkzaam aan de afdeling Erfelijkheidsleer,*

Wij allen ontmoeten elkaar dagelijks in een sfeer van goede verstandhouding. Het komt mij wat onwezenlijk voor om hieraan vanaf deze plaats nog enige volzinnen toe te voegen. Daarom zie ik daar maar van af.

*Dames en Heren Studenten,*

Een groot aantal Uwer die de erfelijkheidsleer beoefenen als keuzevak tijdens de ingenieursstudie doen dit op grond van hun studie in de

veredeling van planten of dieren. Zij zullen zich mogelijk met enige verbazing afgevraagd hebben, waarom ik de rol van de genetica in de veredeling niet ter sprake heb gebracht, want dit zou toch zeer voor de hand gelegen hebben, ook al gezien mijn persoonlijke belangstelling hiervoor. Inderdaad, juist omdat het zo voor de hand ligt, heb ik dit niet gedaan.

In toenemende mate vinden ook vele studenten uit andere richtingen de weg naar de Afdeling, vaak met uitgesproken belangstelling voor bepaalde facetten van de genetica. Bij dit alles rijst de vraag: 'Wat verwacht U van iemand die uit hoofde van zijn leeropdracht verondersteld wordt de hele genetica globaal bij te houden'. Hem bekruipt het gevoel een goed bedoelende amateur over de hele linie te worden. Maar gelukkig weet U ook rechtstreeks aan te kloppen bij de andere leden van de studievakgroep, elk met zijn eigen specialisatie. Wat mij persoonlijk betreft zou ik U willen vragen: 'Don't shoot at the pianist, he does his best'.

Ik dank U voor Uw aandacht.