

VIJFTIG JAAR GENETICA

REDE

GEHOUDEN OP 21 OKTOBER 1969
TER GELEGENHEID VAN ZIJN AFTREDEN
ALS HOGLERAAR IN DE ERFELIJKHEIDSLEER
AAN DE LANDBOUWHOGESCHOOL
DOOR

R. PRAKKEN

H. VEENMAN & ZONEN N.V. - WAGENINGEN

In het begin van dit jaar mocht ik mijn 50-jarige werkzaamheid bij het onderwijs herdenken. In aansluiting daarop wil ik in dit afscheidscollege gaarne enkele herinneringen en beschouwingen geven onder de misschien wat vrijpostig lijkende titel: "Vijftig jaar genetica".

In mijn jongenstijd in het dorp Enter (Twente) maakte ik met mijn vader, hoofd van de dorpschool, vaak lange wandelingen of hielp hem graag in de grote tuin. Er werd toen voor mij wel gedacht aan een tuinbouwopleiding in Frederiksoord. Maar in 1913 stierf mijn vader, en van 1914-1918, precies de jaren van de eerste wereldoorlog, studeerde ik aan de Rijkskweekschool in Deventer voor onderwijzer.

Toen ik daar aankwam was er sedert enkele jaren een nieuwe, jonge leraar in natuurkunde, scheikunde en biologie, dr. HOOGENRAAD, enthousiast veldbioloog, knap onderzoeker van de *Thecamoeben*, en begenadigd docent. Veel van zijn oud-leerlingen werden bioloog.

Van 1918-1924 was ik onderwijzer in Enter, en na de hoofdtakte gehaald te hebben ging ik, onder leiding van Hoogenraad, de wis- en natuurkundige basisvakken bijwerken en biologie studeren. Daarnaast vond ik tijd voor het vooral botanisch verkennen van de omgeving, wat stof opleverde voor artikelen in 'De levende natuur' van die jaren.

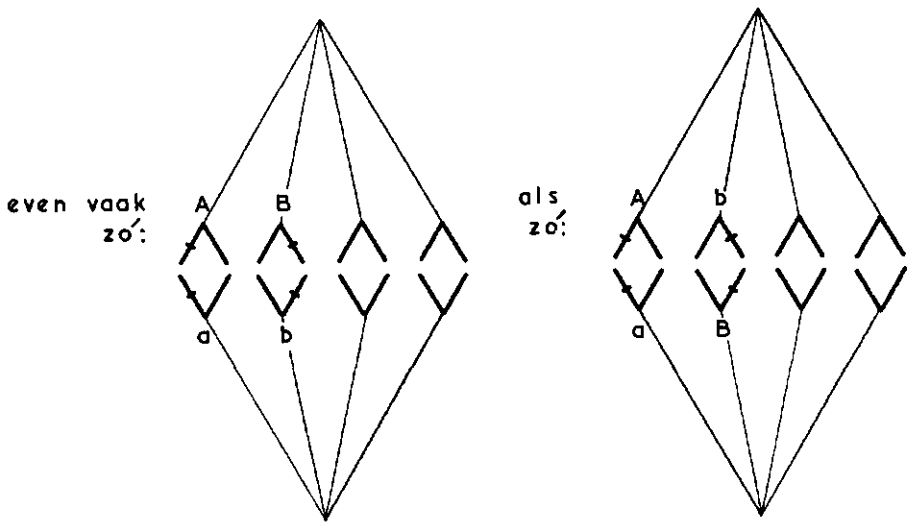
In januari 1920, *precies vijftig jaar geleden* dus, richtte een groepje oud-leerlingen van Hoogenraad, samen met hem, een biologenclub op, voor studie en bespreking van de nieuwere literatuur. Mijn eerste bijdrage was een bespreking van het enige jaren eerder verschenen boek van MORGAN en zijn medewerkers, over hun cytogenetisch onderzoek bij *Drosophila*: 'The mechanism of mendelian heredity'. Hun, ook thans nog geldende, conclusies waren:

a. Genenparen die in verschillendé chromosomenparen liggen, bv. A-a en B-b van fig. 1, vertonen *onafhankelijke splitsing*, en wel omdat de chromosomenparen zich in de metafase van de eerste reductiedeling volgens toeval oriënteren. Resultaat van de reductiedeling dus vier gametentypen, en wel elk der vier typen even talrijk:

de beide oude (resp. nieuwe) genencombinaties $\left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{4} AB \\ \frac{1}{4} ab \end{array} \right.$

de beide nieuwe (resp. oude) genencombinaties $\left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{4} Ab \\ \frac{1}{4} aB \end{array} \right.$

b. Genenparen die in hetzelfde chromosomenpaar liggen, hebben de neiging om bijeen te blijven (*koppeling*); maar door 'breken en



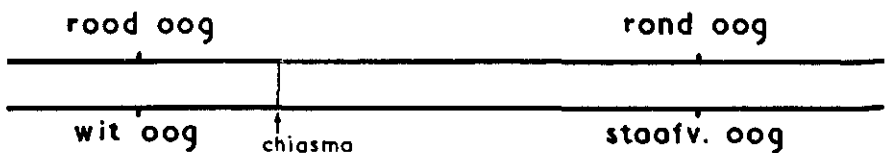
Figuur 1. Metafase (schematisch) van de eerste reductiedeling bij een bastaard, die heterozygoot is voor twee in verschillende chromosomenparen liggende genenparen, A-a en B-b. Zie tekst.

verkeerd verbinden' (bij *chiasma* in fig. 2) ontstaan toch ook, hoewel minder frequent, de beide nieuwe genencombinaties:

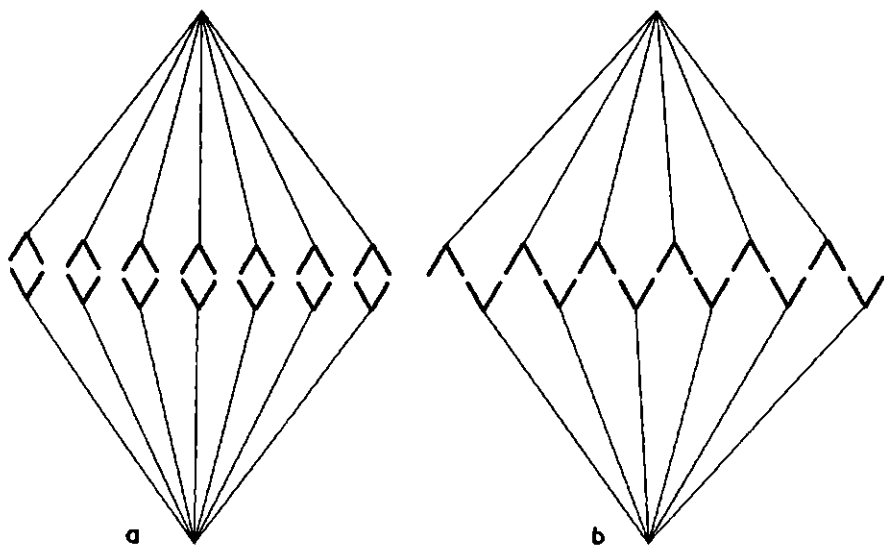
de beide, <i>frequente</i> , oude genencombinaties	{ rood oog, rond oog wit oog, staafv. oog
de beide, <i>minder frequente</i> , nieuwe genencomb.	
	{ rood oog, staafv. oog wit oog, rond oog

Voor twee bepaalde genenparen is het *recombinatiepercentage* een vaste waarde, en wel klein als de beide loci dicht bijeenliggen, groter naarmate ze verder vaneen liggen: *de genen(paren) liggen in het chromosomenpaar in lineaire volgorde, elk op zijn bepaalde, vaste plaats.*

Van 1924-1927 was ik onderwijzer in Culemborg en werkte op de vrije middagen in Utrecht. Uit die tijd herinner ik me vooral professor WENT, die mij op zaterdagmiddag bijzonder prettig wist op te vangen.



Figuur 2. Chromosomenpaar (begin eerste reductiedeling) van een bastaard die heterozygoot is voor twee in hetzelfde chromosomenpaar liggende genenparen. Bij een chiasma kan „breken en verkeerd verbinden” plaats vinden (d.i. uitwisseling of recombinatie). Zie tekst.



Figur 3. a. Normale metafase van de eerste reductiedeling: oriëntering der paren volgens toeval. b. Zig-zag keten metafase bij *Oenothera*: het ene „complex” naar de ene, het andere naar de andere pool, dus complexheterozygotie (HONING-RENNER-CLELAND). Zie tekst.

Op zo'n middag in 1925 demonstreerde de Amerikaan CLELAND zijn nieuwe cytologische ontdekking bij *Oenothera*, het beroemde mutatie-object van HUGO DE VRIES: geen twee aan twee paring van homologe chromosomen als in fig. 1 en fig. 3a, maar alle chromosomen in een zuivere 'zig-zag keten', als in fig. 3b, in de anafase als twee vaste 'complexen' uiteengaand, geheel aansluitend bij de door RENNER (1917, 1925), op grond van uitvoerige genetische analyse, voor *Oenothera* ontwikkelde complex-heterozygotie-theorie. Wat aanvankelijk een sterke bezwaar tegen de chromosomentheorie leek te vormen, werd, als in verschillende andere gevallen, juist de sterkste bevestiging ervan. Het was trouwens mijn voorganger, professor HONING, die in zijn dissertatie (1909), tegen de opvattingen van zijn leermeester en promotor De Vries in, deze eigenaardige bastaardnatuur van *Oenothera* het eerst aan het licht bracht.

In 1927 werd in Berlijn het 5de Internationale Genetische Congres gehouden. Met tegen de twintig personen was Nederland er vrij volledig vertegenwoordigd: de beide hoogleraren in de genetica, HONING uit Wageningen en TINE TAMMES uit Groningen; de laatste samen met een juist afgestudeerde, enthousiaste groep biologen-genetici, waaronder TOXOPEUS, DE HAAN en FERWERDA, die allen, benevens de wat jongere WIT, (meest) na hun jaren van onderzoek in Indië, ook in

Wageningen hun bijzonder vruchtbare sporen op het gebied van erfelijkheid en veredeling hebben gezet; SIRKS (Wageningen), later de opvolger van Tine Tammes; de hoogleraren VAN BEMMELEN en STOMPS (opvolger van De Vries), de laatste met zijn medewerkster Mejuffrouw LELIVELD (in 1932 een der zeer weinige Nederlandse afgevaardigden naar het 6de Int. Gen. Congres in Ithaca, U.S.A.; daarna ook naar Indië, om tenslotte als Mevr. FRAHM eveneens haar loopbaan in Wageningen voort te zetten); de helaas te vroeg overleden docente MARIANNE VAN HERWERDEN; de onderzoekers HAGEDOORN, NOORDUYN en de oogarts-geneticus WAARDENBURG; de pas afgestudeerde Utrechtse bioloog RÜMKE (die in 1918, als middelbare-schoolléerling, mede-oprichter van de Nederlandse Genetische Vereniging was; na zijn Indische loopbaan voorzitter ervan en hoogleraar in Utrecht); tenslotte enkele vooraanstaande figuren uit de veredelingswereld: de heren DUDOK VAN HEEL (suikerbieten, Kühn, Naarden), RUYLS (Moerheim, Dedemsvaart) en TJEBBES (suikerbieten, Hilleshög, Zweden).

Ik ben hier wat uitvoerig geweest, vooral ook om te laten zien, hoe gering de mogelijkheden waren in het Nederland van de jaren twintig en dertig; en tevens om duidelijk te maken hoeveel de Nederlandse wetenschap voor Indië en omgekeerd Indië voor de Nederlandse wetenschap heeft betekend. Ik moge in dit verband nog wijzen op het pas in Wageningen verschenen boekwerk '*Outlines of perennial crop breeding in the tropics*'.

Het was op dit congres van 1927, dat MULLER zijn klassiek geworden voordracht hield over '*The problem of genic modification*', en daarmee de stoot gaf tot het uiterst intensieve mutatie-onderzoek door bestraling. Deze onderzoekingen bevestigden in grote lijnen de hiervoor besproken resultaten van MORGAN c.s. De voorstelling van de chromosomen als een lineaire keten van genen werd meer en meer concreet (bij *Drosophila* is thans voor elk der drie grote chromosomenparen de ligging, d.i. volgorde en afstand, van omstreeks 200 loci bekend, in het kleine 4de paar van enkele tientallen), hoewel ook tal van complicaties optraden: multiple allelie, pseudo-allelie, step-allelie, complexe genen, sterk mutabele genen, positie-effect, enz. Hoe grote vorderingen er echter ook gemaakt werden, *de bouw en de werking van de genen bleven volkomen duister*.

In de jaren 1920-1940 kwam, naast de besproken *cytogenetica*, ook de *populatie* (plus *kwantitatieve*) *genetica* tot ontwikkeling. Ik noem hier slechts de namen CHETVERIKOV, FISCHER, WRIGHT en HALDANE (en later, na de tweede wereldoorlog, die van LUSH, JOHANSSON, MATHER, LERNER, e.a.).

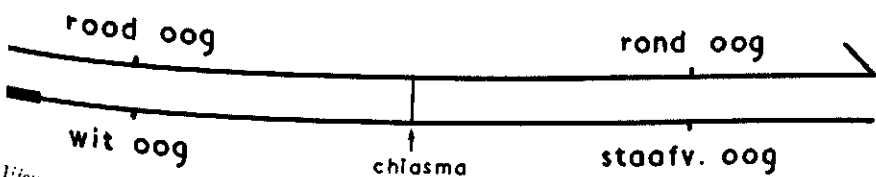
Aan het congres van Berlijn in 1927 heb ik niet deel kunnen nemen, daar ik toen nog onderwijzer was. Eind 1927 echter werd ik assistent

aan het Zoölogisch laboratorium in Utrecht, op voorstel van de Duitse lector HIRSCH, hard werker, knap onderzoeker, en m.i. uitstekend docent. De oorlog van 1940 bracht verwijdering tussen ons teweeg. In deze Utrechtse jaren, eind '27 tot begin '31, legde ik het examen voor middelbaar biologie (K IV) af, en daarna kandidaats- en doctoraalexamen, dit laatste met de erfelijkheidsleer, bij HONING, die ook (buitengewoon) hoogleraar in Utrecht was, als 'hoofdvak'.

De dag na het doctoraalexamen begon, op 1 april 1931, mijn nieuwe taak als assistent van professor Honing, aan het toen pas gebouwde Laboratorium voor Erfelijkheidsleer in Wageningen.

Hier heb ik me toen, naast de assistententaak, kunnen verdiepen in de erfelijkheid van kleuren en van peuleigenschappen bij de boon, *Phaseolus vulgaris*, om op dit onderwerp in 1934 te promoveren. In Honing bewonderde ik de toegewijdeheid aan zijn onderzoek, zijn groot geestelijk en fysiek uithoudingsvermogen, en vooral zijn absolute wetenschappelijke eerlijkheid. Na de promotie ging het *Phaseolus*-onderzoek door, en in die tijd werd op de vraag 'Waar is Prakken', het bijna stereotiepe antwoord 'In de bonen' gegeven.

In 1931 bezocht ik, zoals toen gebruikelijk voor eigen rekening, de jaarvergadering van de Deutsche Gesellschaft für Vererbungsforschung, voorzien van een grote koffer met genummerde, gekookte bonen, die op de hotelkamer in München beoordeeld werden op hardheid van schil en op draadsterkte, en die daarna meerdere papiermanden vulden. Op een der bijeenkomsten demonstreerde STERN zijn klassiek geworden *zichtbaar bewijs*, dat de recombinatie van twee genenparen die in hetzelfde chromosomenpaar liggen, inderdaad door uitwisseling tussen de beide homologe chromosomen (d.i. op overeenkomstige plaats *breken* en daarna *verkeerd verbinden*) tot stand komt. Zijn principe was, het chromosomenpaar van een ras met de ogen 'rood, rond' aan het ene eind te merken, zeg door het aanbrengen van een dwarsstukje bij het oogvorm-eind, en het paar van een ras met de ogen 'wit, staafvormig' aan het andere eind, zeg door het aanbrengen van een heterochromatische knop aan het oogkleur-eind. In de bastaard (fig. 4) verschilt het betreffende chromosomenpaar dan,



Figuur 4. Schematische voorstelling van Stern's methodiek, waardoor mikroskopisch *zichtbaar* wordt, dat in de bastaard de nieuwe genencombinaties inderdaad ontstaan door breken en verkeerd verbinden, d.i. door uitwisseling van overeenkomstige stukken tussen de beide homologe (dubbel heteromorfe) chromosomen. Zie tekst.

microscopisch zichtbaar, aan beide uiteinden, het is *dubbel heteromorf*. Bij analyse van de nakomelingen van zo'n bastaard wijfe vond Stern nu het volgende:

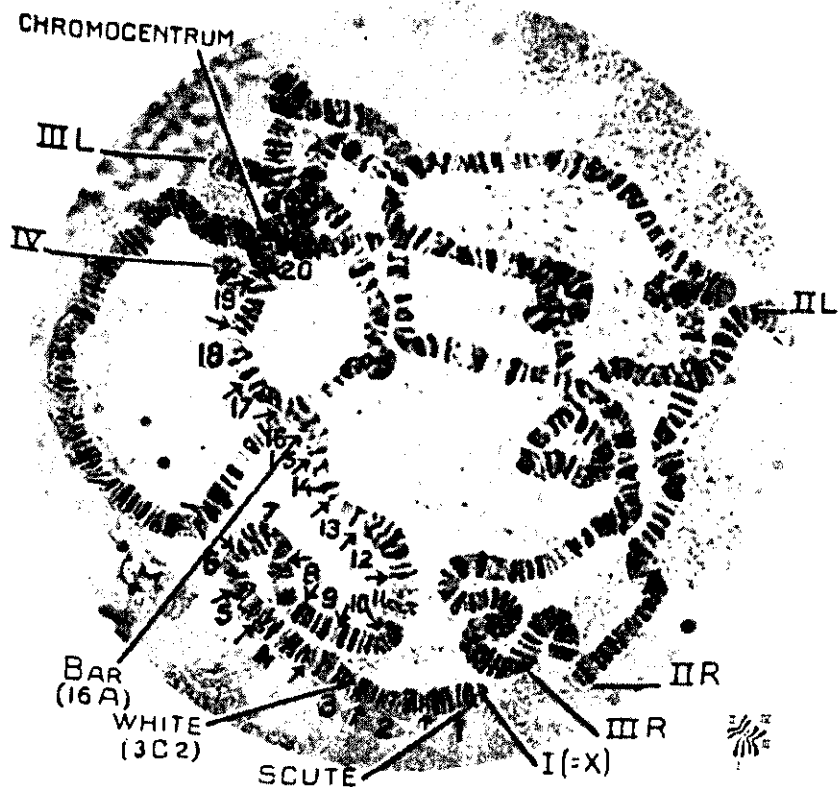
	<i>van moeder ont- vangen aanleg</i>	<i>aard van het chromosoom</i>
de beide oude genencomb.	{ 'rood, rond' 'wit, staafv.'	met dwarsstukje met heterochr. knop
de beide nieuwe genencomb.	{ 'rood, staafv.' 'wit, rond'	normaal chromosoom met dwarsstukje en knop

Op deze jaarvergadering werd RICHARD GOLDSCHMIDT, uit een sedert de vroegste middeleeuwen in midden-Duitsland wonend joods geslacht, met op-één-na-algemene stemmen tot voorzitter gekozen. Twee jaar later, voorjaar 1933, bezocht ik de jaarvergadering in Jena. Goldschmidt was niet aanwezig en bleek stilzwijgend als voorzitter vervangen te zijn. De vergadering, de laatste die ik bijwoonde, bracht (vrijwel) unaniem de Hitlergroet. Hier was duidelijk het begin van het misbruiken der genetica, in dienst van de politiek der '*rassentheorie*', binnen tien jaar uitlopend in de bijna niet te geloven. 'zuiveringstragedie'.

Voor de jaren dertig wijs ik nog op twee zeer sterke impulsen. In 1934 ontdekte PAINTER de constantheid en herkenbaarheid van de ruim 5000 dwarsbandjes in de reuzenchromosomen van de speekselklierellen der larven van *Drosophila* en andere Dipteren. Binnen korte tijd was ieder bandje systematisch genummerd en spoedig was van vrij veel genenparen bekend, in of bij welk dwarsbandje ze gelocaliseerd zijn: bv. de genoemde oogkleurlocus (rood-wit) in 3C₂, en de oogvorm (rond-staafvormig) in afdeling 16A (vgl. fig. 5, foto naar preparaat van 1935). De tweede impuls was de vinding, door BLAKESLEE en door AVERY, dat behandeling van een groeitop met een zwakke colchicine-oplossing de spoelfiguur onwerkzaam maakt, en zo het aantal chromosomen kan doen verdubbelen. De eerste ontdekking had vooral *theoretische*, de tweede daarnaast ook grote *praktische consequenties*: polyploidieveredeling.

In januari 1940 vertrok ik als Rockefeller-fellow naar Zweden, om aan het laboratorium van MÜNTZING in Lund een jaar lang cytogenetisch onderzoek te gaan doen. Als gevolg van de tweede wereldoorlog groeide het ene jaar afwezigheid uit tot bijna zes: twee en een half jaar cytogenetica, twee jaar cytogenetica plus landbouw en economie, het laatste jaar alleen landbouw en economie. Aan MÜNTZING en mijn verdere Zweedse vrienden, BONNIER, GUSTAFSSON, LAMM, LEVAN e.a., ben ik voor die lange jaren veel dank verschuldigd.

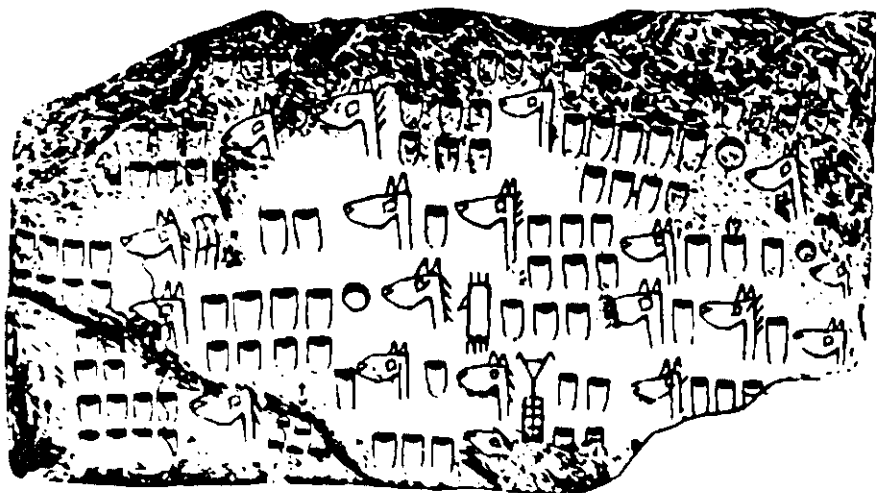
Eind november 1945 viel ik per kustvaarder met hebben en houden in Delfzijl binnen, werd namens de bovengronds geworden onder-



Figuur 5. Reuzenchromosomen uit de speekselklierellen der larven van *Drosophila melanogaster*. Apart, rechts onder, een gewone somatische metafaseplaat, met dezelfde vergroting, $\pm 1200\times$. In de speekselklier zijn de homologe chromosomen geconjugueerd; uit het chromocentrum steken daardoor vijf lange armen. De grote lengte ontstaat door totale despiralisering, de grote dikte door interne vermeerdering tot enkel honderden genenstrengen. Alleen bij chromosoom I (= X-chromosoom) is de verdeling in 20 hoofdafdelingen (1-20) aangebracht.

grondse van Groningen per rammelauto met aanhangkarretje naar Wageningen vervoerd, mocht op een droge kamer van het laboratorium wonen te midden der muizen, en kon, met de twee- of driedubbele groepen van studenten, mijn in januari 1940 afgebroken werk weer hervatten.

Begin 1947 trad ik in Gotenburg in het huwelijk en mijn vrouw ging mee naar Wageningen, waarbij we onderweg al een voorproefje van het toen in diverse opzichten nog kille klimaat van Nederland kregen, door in de Sont vast te vriezen. Ik kan niet nalaten hier uit



Figuur 6. Steen, opgegraven in Ur der Chaldeeën, met erop gegraveerde paardestamboom (± 3000 v.C.):

voorhoofd	$\left\{ \begin{array}{l} \text{bol,} \\ \text{vlak of} \\ \text{hol} \end{array} \right.$	manen	$\left\{ \begin{array}{l} \text{hangend,} \\ \text{afstaand of} \\ \text{ontbrekend.} \end{array} \right.$
-----------	--------------------------------------------------------------------------------------------	-------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------

te spreken, hoe in die moeilijke en drukke na-oorlogse jaren, en evenzeer daarna, mijn vrouw door haar zorg en haar grote belangstelling in de uit te voeren taak, de uitvoering ervan lichter hielp maken. Onze dochter heeft niet de richting van haar vader gekozen, maar doordat zij haar werk in de ruiters- en paardenwereld heeft gevonden, kent zij toch de betekenis van het goede fokken. En Birgitta, zoals je waarschijnlijk weet, heeft de vroegste genetische afbeelding, op een steen gevonden in Ur der Chaldeeën en ruim 5000 jaar oud, betrekking juist op stambomen van paarden (fig. 6). Ik vind het bijzonder leuk, Birgitta, dat je voor deze dag uit Ierland bent overgekomen.

Na de eerste hersteljaren ging de wereldsituatie, ook en vooral op het gebied van de genetica, al gauw zeer gunstig afsteken bij de relatieve stilstand tussen de beide wereldoorlogen. Ik breng dit met nadruk naar voren, omdat we zo licht geneigd zijn, minder gunstige of zeer sombere aspecten (denk aan de A-, B-, C-dreigingen) sterk te ervaren en te beklemtonen, maar de vele lichtpunten en verbeteringen als geheel vanzelfsprekend te aanvaarden.

Eer ik op de na-oorlogse ontwikkeling inga, nog een droevig intermezzo. Hiervòòr noemde ik het misbruiken van de genetica in Duitsland: *rassentheorie*. Een tweede verkrachtingstragedie speelde zich af

in de Sovjet Unie, waar vanaf \pm 1930 een steeds sterkere tegenstelling groeide. De quasi 'erfelijkheidstheorieën' van de fanatieke LYSSENKO, op genetisch gebied een charlatan te noemen, begonnen politiek de overhand te krijgen. In 1939 werd VAVILOV ontslagen als directeur van het zeer grote Genetisch Instituut, en opgevolgd door LYSSENKO, die tevens tot voorzitter van de Landbouwakademie werd benoemd, en tot ondervoorzitter van de Opperste Sovjet. In 1940 verdwenen VAVILOV, KARPECHENKO en NAWASHIN naar Siberië. Als gevolg van de uitbrekende oorlog bleef de controverser verder sluimeren, tot 1948, toen op 31 juli, door een uitspraak van de Opperste Sovjet, d.w.z. van STALIN, het 'Lyssenkoïsme', of liever het 'Michurinisme', tot een soort 'staats erfelijkheidsleer' werd: mendelende genen zijn van weinig of geen betekenis; door *voeding*, *opvoeding* of door *enting* kan de 'erfelijkheid' van plant en dier (en mens) snel in de gewenste richting veranderd worden. Een ideale theorie voor veredelingsmogelijkheden dus, die ook in Nederland sommige geesten niet onberoerd liet. Tussen 1947 en 1951 heb ik veel van de betreffende Russische literatuur (in vertaling) bestudeerd; ze is vaak onzorgvuldig en verward, en zeer dogmatisch. Verder heb ik entproeven genomen tussen tabak en tomaat (resp. met en zonder nicotine) en tussen tomaatrassen onderling (verschillend in vruchtvorm en -kleur), met *geheel negatief resultaat*, als bij vrijwel alle andere onderzoekers. Pas in 1964, na veel bitter leergeld, verdween de macht van Lyssenko, en werd de genetica van haar politieke boeien ontdaan.

Met deze twee voorbeelden van afgedwongen dogmatische gelijk-schakeling voor ogen, wil ik wijzen op de onschatbare betekenis van vrijheid, vooral ook vrijheid van onderzoek. Dit betekent niet, dat er geen algemene 'planning' of coördinatie zou mogen zijn. Die is zeker *even noodzakelijk* te achten, als *samenwerking vanzelfsprekend* dient te zijn.

Wat zijn nu de achtergronden van de bijna onvoorstelbare vlucht, die de genetica na de oorlog kon nemen? Het zijn er vele.

1. Het vrijkomen van oorlogspotentieel (materiaal en mensen) en van onder de oorlog gedane ontdekkingen, bv. van de zo uiterst belangrijke *chemische mutagentia*. Helaas ook voortzetting van militair onderzoek op A-, B- en C-gebied.
2. De sterke uitbreiding van *kanker- en bloedonderzoek* bij de mens, en daarmee van cel-, chromosoom- en immuniteitsonderzoek, ook bij dieren.
3. Het overgaan, van genetisch onderzoek bij hogere planten en dieren, op *micro-organismen*: eerst op schimmels en daarna ook op bacteriën, bacteriofagen en overige virussen (samen *Prokaryoten* genoemd: wel een genenstreng, maar geen duidelijke kern met chromosomen).

Tot 1940 waren, door verschillende oorzaken, bacteriën zeer lastige en ontoegankelijke objecten voor genetisch onderzoek. Van ± 1943 tot 1953 veranderde dit totaal, en de Prokaryoten werden bijna ideale onderzoeksobjecten: haploid, korte generatieduur, dus snel veel nakomelingen, en, uiterst belangrijk, met duidelijke *recombinatie-verschijnselen* tussen in twee of meer genen verschillende objecten. *De genen blijken er, als bij de Eukaryoten, in vaste lineaire volgorde in de genenstreng te liggen.* Hier moge ik even opmerken, dat de drie onderzoekers die vorige week de Nobelprijs ontvingen, DELBRÜCK, LURIA en HERSHEY, deze juist kregen voor dit toegankelijk maken van bacteriën en bacteriofagen voor genetische analyse, in de jaren veertig.

4. De sterke ontwikkeling, naast cytogenetica en populatiegenetica, van de *biochemische-* en (of) de *moleculaire genetica*. Reeds in 1941 maakten BEADLE en TATUM duidelijk, dat de werking van *een bepaald (normaal) gen*, bestaat in het (vermogen tot) produceren van *een bepaald enzym*, dat in staat is *een bepaalde chemische omzetting* te doen verlopen of te regelen. Men noemt dit de 'één gen - één enzym' theorie, of liever de 'één gen - één polypeptide' theorie. Beadle en Tatum vergaten niet, zoals helaas vaak gebeurt, op hun vroege voorganger te wijzen, de Engelse arts GARROD, die reeds in 1904 een recessieve erfelijke afwijking bij de mens (zwart verkleurende urine: alkaptonurie), toeschreef aan het, als gevolg van het defect zijn van het gen, ontbreken of onwerkzaam zijn van een zeer bepaald afbraakenzym.
5. Het zich, juist voor en na 1950, ontwikkelen of vervolmaken van *velerlei nieuwe technieken*, fysische, chemische, biochemische, enzymologische, en biologische: electronenmicroscopie, spectrofotometrie, chromatografie, gelfiltratie, centrifugeren en ultracentrifugeren, merken met radioactieve of met zware isotopen, en vooral ook het werken met *celvrije systemen*, dat zijn fijngemaakte cellen, waaraan naar wens bepaalde bestanddelen onttrokken of toegevoegd kunnen worden, en met behulp waarvan stofwisselingsprocessen, i.h.b. de *enzym synthese* (polypeptidensynthese), bestudeerd kunnen worden.

Kortom: na de oorlog waren er nieuwe grote mogelijkheden, waarbij nieuwe onderzoekers, met behulp van nieuwe organismen en met tal van nieuwe methoden, (oude en) nieuwe vraagstukken trachtten op te lossen.

De meest centrale vraag in de genetica is die naar *het gen*:

- a. Hoe is een gen gebouwd?
- b. Hoe gaat zijn verdubbeling?
- c. Hoe werkt het gen?

De op deze vragen thans te geven antwoorden wil ik, aan de hand van een schematische tekening (fig. 7) zeer in het kort trachten te bespreken.

a. *Bouw* (structuur)

De genenstreng (fig. 7, boven) is een onvertakte *nucleotideketen*, opgebouwd uit 4 verschillende nucleotiden. Iedere nucleotide heeft een suikergroep (pentose) en een fosforgroep: suiker-fosfor-suiker-fosfor, enz.; het verschil zit in de derde, dwars erop staande, stikstofhoudende groep, die aan de pentose zit:

bij twee een <i>purine</i> (groter: 2 ringen)	{ Adenine (A)
	{ Guanine (G)
bij twee een <i>pyrimidine</i> (kleiner: 1 ring)	{ Thymine (T)
	{ Cytosine (C)

Nu 'passen' bij of op elkaar:

A en T (met 2 waterstofbruggen)

G en C (met 3 waterstofbruggen)

De genenstreng is dan ook niet een enkele, maar een *dubbele streng* (fig. 7, boven), waarbij iedere groep zijn 'complement' tegenover zich heeft; de beide strengen zijn spiraalsgewijs om elkaar gedraaid (niet in fig. 7 weergegeven), en men spreekt daarom, naar de uiteindelijke auteurs van het model, van de *dubbele gen-spiraal* of de *dubbele DNA-spiraal* van WATSON-CRICK (1953) (DNA = *desoxyribose nucleic acid*).

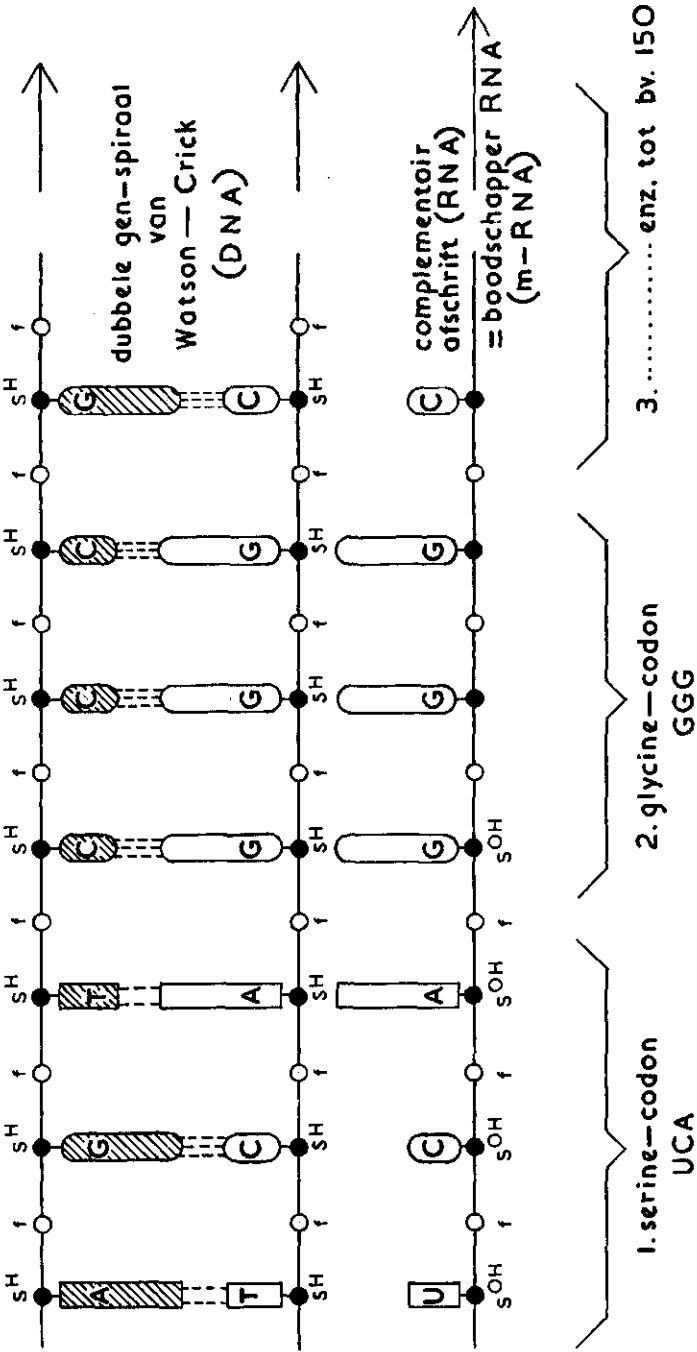
b. *Verdubbeling* (duplicatie, reproductie)

De verdubbeling is nu heel eenvoudig voor te stellen: de verbindende waterstofbruggen vallen weg, en elk der twee enkelvoudige strengen vormt weer zijn *complementaire streng*. Er zijn dan twee precies gelijke dubbele strengen, die bij de celdeling uiteen gaan. Bij deze korte beschrijving zijn 1000 en 1 problemen buiten beschouwing gelaten. Het (voor) laatste van de beroemde Symposia in Cold Spring Harbour, dat van zomer 1968, over 'Replication of DNA in microorganisms', heeft Proceedings van 900 kwarto bladzijden! (In aansluiting aan de opmerking op p. 12 over de recente drie nobelprijswinnaars, DELBRÜCK, LURIA en HERSHEY, moge ik hier nog vermelden, dat deze Symposia vanaf 1945 iedere zomer in Cold Spring Harbour, op Long-Island bij New-York, georganiseerd worden, juist door dit drietal nauw samenwerkende onderzoekers).

c. *Werking* (actie).

Het *gen* vormt zijn bijbehorend *enzym*, dat in principe een polypeptide is, dat is een *aminozurenketen*, en er zijn 20 verschillende *enkelvoudige aminozuren*. De keten van ieder bepaald enzym bevat zijn zeer bepaalde aantal aminozuren, bv. 150, en wel op *iedere plaats*, 1 tot 150, een *bepaald aminozuur*. De vraag werd dus:

hoe kunnen 4 nucleotiden 20 aminozuren coderen?



Figuur 7. *Boven*, genenstreng of dubbele DNA-spiiraal volgens Watson-Crick (spiraalstructuur niet weergegeven; ^H = suiker, en wel desoxyribose, f = fosforgroep). *Midden*, enkelvoudige streng van boodschapper- of messenger-RNA, gevormd als complement van de gearceerde streng (soh = suiker, en wel ribose). *Onder*, betekenis van de eerste twee tripletten. Zie tekst.

De oplossing van de jaren '55-'65 is: *d.m.v. de triplet-code*: drie opeenvolgende nucleotiden vormen het codewoord (*triplet* of *codon*) voor één bepaald aminozuur. Met telkens 3 van de 4 letters A, G, T en C, zijn $4 \times 4 \times 4 = 64$ codewoordjes te vormen. In overeenstemming hiermee is gevonden, dat voor elk der 20 aminozuren meestal niet één codon bestaat, maar i.h.a. 2 of 4, in een enkel geval zelfs 6.

Van alle 64 codons is thans de aminozuurbetekenis bekend.

Voor het maken van een polypeptideketen (*enzym*), van zeg 150 aminozuren, is dus een *gen* nodig van $150 \times 3 = 450$ nucleotidenparen (de hele genenstreng van een klein virus bevat ± 5000 paren, die van de bacterie *Escherichia coli* en ook die van *Drosophila* ± 1000 keer zoveel, die van hogere organismen nog veel meer). Het gen maakt het enzym echter niet direct, maar een der twee strengen (in fig. 7 de bovenste, gearceerde) maakt daartoe een *complementair afschrift* (= *transcriptie*), in hoofdzaak dus gelijk aan de onderste streng, echter met de suiker ribose (s^{OH}) i.p.v. desoxyribose (s^H ; daarom RNA en niet DNA), en met uracil (U) i.p.v. thymine. Deze streng (fig. 7, midden; in de 4 elementen daarvan, A, G, U en C, worden i.h.a. de 64 codons uitgedrukt) gaat als *messenger-RNA*, in het Nederlands *boodschapper-RNA*, naar het cytoplasma, en daar worden, op hier niet nader te bespreken wijze, de aminozuren no. 1 tot no. 150 erop *in de rij geplaatst*, en dan tot de polypeptide- of enzymketen aaneen verbonden. Dit proces wordt *vertaling* (*translatie*) genoemd.

Op vele wijzen is de hier gegeven voorstelling omtrent genstructuur, genduplicatie en genwerking bevestigd, vooral bij de Prokaryoten. Maar ook voor de hogere organismen lijkt ze geldig, al zal nog veel verder onderzoek nodig zijn, en veel confrontatie met de vooroorlogse resultaten¹).

Merkwaardig of opvallend is vooral, dat de besproken *tripletcode universeel* lijkt te zijn, d.w.z. dat voor elk der 20 aparte aminozuren *dezelfde codons* bestaan, onverschillig of het virus of bacterie, dan wel de mens betreft.

Men heeft daarom dan ook, o.a. in verband met speculaties naar of onderzoek omtrent het ontstaan van leven, vooral de laatste tien jaar, veel theoretische en experimentele moeite gedaan om *een logische samenhang* te vinden tussen aminozuur en zijn codons, tot nu toe vergeefs (PELC, WOESE). Maar juist in het augustusnummer 1969 van Nature lijkt, door LACEY en PRUITT, een allereerste begin van een oplossing gegeven te worden, die ik echter niet op zijn merites beoordelen kan:

¹ In het artikel „Hedendaagse ontwikkelingen in de genetica: bouw en werking van de genen” (Landbouwk. Tijdschr. 78, oct/nov. 1966) bespreekt schrijver dezes de hele ontwikkeling wat uitvoeriger; een overdruk daarvan wordt op aanvraag gaarne toegezonden.

door *experimenteren met driedimensionale atoommodellen*, volgens PAULING, en door berekingen omtrent de (*minste*) *vrije energie*, vinden zij, dat het RNA-codon GGG (fig. 7, onder) inderdaad het allerbest op of bij het aminozuur *glycine* past. Verdere berekingen zullen volgen.

Dit was iets over de fantastische ontwikkeling van de genetica na de oorlog. Maar krantenkoppen als:

'Bijna leven gemaakt' of

'Verbetering van de genen van de mens nu mogelijk',

zijn zeer tendentius. De weg daarheen zal, als het ooit zo ver komt, naar mijn mening nog lang zijn.

Toch heeft de ontwikkeling heel belangrijke consequenties, niet alleen voor de veredeling van plant en dier, maar ook direct voor de mens. Tot 1940 was, als de bacteriën, maar door heel andere oorzaken, ook de mens een moeilijk toegankelijk object voor de geneticus. Maar na de oorlog zijn er, juist ook bij de mens, keer op keer belangrijke ontdekkingen gedaan en grote vorderingen gemaakt. Ik zal ze niet opnoemen, maar ze liggen op elk gebied van de erfelijkheid: formele of klassieke genetica, cytogenetica, biochemische en moleculaire genetica, immunogenetica, ontwikkelings- en populatiegenetica. Deze meerdere kennis geeft in allerlei opzichten nieuwe of betere mogelijkheden van *voorspellen*, *verzorgen* en *genezen*, of van *voorkómen*. Dit brengt problemen mee op medisch, ethisch, sociaal, economisch, organisatorisch en juridisch gebied, maar vóór alles op *voorlichtingsgebied*. Naar mijn mening moet aan al deze problemen veel groter aandacht worden geschonken dan tot nu toe het geval is!

Wanneer ik van dit globale overzicht van de genetica thans terugkeer tot *Nederland*, dan zien we, dat ook hier na de oorlog een sterke ontwikkeling heeft plaats gevonden. Ik wijs er alleen maar op, dat gedurende enkele tientallen jaren het alleen Groningen en Wageningen waren die een leerstoel in de genetica bezaten. Na de oorlog echter volgden, in snel tempo, leerstoelen in Nijmegen, Utrecht, Leiden en Amsterdam, met laboratoria die een voorspoedige groei doormaakten. In verband met wat ik hiervoor over het erfelijkheidsonderzoek bij de mens heb gezegd, is het duidelijk, dat ik me bijzonder erin verheug, dat ook het onderwijs en onderzoek in de humane- of antropogenetica sterk toeneemt. SIRKS propageerde hiervoor heel sterk reeds in de jaren '30 en '40. In de second edition, sept. 1969, van 'Birth defects; genetic services', zijn niet minder dan 16 Nederlandse laboratoria of instituten opgenomen.

Van Nederland naar *Wageningen*. De erfelijkheidsleer heeft hier in de eerste plaats *een dienende functie*, als belangrijk basisvak voor de veredeling van plant en dier, micro-organismen steeds meer inbegrepen.

In 1949, precies 20 jaar geleden, werd ik tot opvolger van HONING benoemd. Dank zij de medewerking van het Bestuur, en ik denk hier ook aan instanties als Z.W.O. enz., kon na de oorlog geleidelijk de noodzakelijke uitbreiding en specialisatie plaats vinden. De steeds bereidwillig verleende medewerking van de diverse diensten van het „hoofdgebouw” en de effectieve hulp of bemiddeling van de ‘hoofdbibliotheek’ wil ik hier gaarne ook in dank memoreren.

De afdeling Erfelijkheidslcer, met haar wetenschappelijke medewerkers, voor wier enthousiaste werk en goede vriendschap ik bijzonder erkentelijk ben, was en is daardoor in staat op de belangrijkste terreinen, vaak in samenwerking met andere afdelingen, aan de behoeften en wensen van de verschillende studenten en studierichtingen tegemoet te komen. En wel door onderwijs en onderzoek op het gebied van de *cytogenetica*, de *mutatiegenetica*, de *populatie- plus kwantitatieve genetica* en de *genetica van microorganismen*.

De *biochemische* en (of) *moleculaire genetica* heb ik nog niet genoemd, daar ze onder de vaste medewerkers als gevolg van een vacature momenteel niet vertegenwoordigd is. Het overgrote deel van de hiervoor kort beschreven ontwikkelingen op dit gebied is verkregen door experimenten met de ‘eencellige’ Prokaryoten. Maar onze cultuurplanten en huisdieren zijn i.h.a. *veelcellig*. De bevruchte eicel deelt zich tot 2, 4, 8 enz. cellen, alle met hetzelfde dubbele stel chromosomen, *met dezelfde genen* dus. Maar deze cellen gaan in bouw en functie steeds meer verschillen, ze vormen weefsels en organen. Er is dus, steeds in samenwerking tussen *erfelijke aanleg* en *uitwendige omstandigheden*, groei en differentiatie, samen aan te duiden als *ontwikkeling*. Hieruit valt af te leiden, en het is direct experimenteel bevestigd, dat in bepaalde cellen of weefsels en op bepaalde tijden, slechts bepaalde genen ‘werkzaam’ zijn. Maar hoe ‘weet’ een gen *in welke cellen* en *op welke tijdstip* het werkzaam moet zijn? Dit is het probleem van de *regulatie*, het centrale probleem van wat ik als *biochemische ontwikkelingsgenetica* zou willen aanduiden. Het is een gecompliceerd en fascinerend gebied, dat aan de afdeling erfelijkheidslcer zeker een belangrijke rol zal moeten spelen, ongetwijfeld weer in samenwerking met andere afdelingen. Vooral de laatste vijf jaar zijn, ook bij planten, reeds vele aanwijzingen gevonden en resultaten bereikt, maar als ik op deze *regulatie*-problemen zelfs maar beknopt zou ingaan, zou ik zeker de *regeling* van deze mid-dag in de war sturen.

Ook een *afdeling* werkt en ontwikkelt zich, net als plant en dier, als een gecoördineerd geheel. Nòch op het laboratorium, nòch in tuin of kassen, mag er wat aan haperen. Ik moge daarom hier mijn warme dank en waardering uitspreken voor de opgewekte en zorgvuldige uitvoering van zijn of haar taak, door alle medewerkers en medewerkerssters. Speciaal noem ik hier het tweetal dat nog langer dan ikzelf

aan de afdeling verbonden was of is: de oud-tuinbaas JANSEN en onze fotograaf-technicus de heer KNOOP. En ook mijn opeenvolgende secretaresses en technisch-assistenten, thans, ik bedoel tot 1 september jongstleden, Mevrouw ELLEN SCHEIJGROND-WEGKAMP en Mejufvrouw TIA BOSMA. Nogmaals: allen hartelijk dank!

Het werk aan de afdeling is ten dienste van, en dus ingesteld op, de *studenten*, jongere en oudere. Het inleidende college erfelijkheidsleer heb ik steeds met veel genoegen gegeven, soms een wat geringe opkomst of geestelijke afwezigheid betreurend, maar meestal toch aangevuurd door de actieve belangstelling van velen. De nadere kennismaking bij het gezamenlijk werken op ingenieurscolleges en practica, of ook daarbuiten, is voor mij steeds een bron van vreugde en inspiratie geweest. En hierbij denk ik niet alleen aan de Wageningse studenten, maar evenzeer aan de vele jonge en oudere buitenlanders uit alle werelddelen, die een kortere of langere tijd aan onze afdeling gewerkt hebben.

Wie op het laboratorium gedacht mocht hebben mij nu kwijt te zijn, had het mis. De laatste weken van mijn loopbaan was ik met vacantie, en toen ik terug kwam bleek er een heel mooie 'oudheidkamer' voor mij ingericht te zijn. Aan mijn opvolger, professor VAN DER VEEN, en zijn medewerkers, en aan het Bestuur dat zijn toestemming hiervoor verleende, mijn hartelijke dank.

Ik hoop nog enige jaren in, al te lang verzuimde, bonenproblemen te kunnen duiken, vooral de lastige 'complexe locus' C. Het koffie- en theekeurtier, waar zoveel besproken en besloten is, ongereguleerd, wil ik graag nog vaak meemaken. Ik hoop, en ben ervan overtuigd, dat ook de toekomstige laboratoriumbesprekingen, met studenten inclusief en in meer gereguleerde vorm, vruchtbaar zullen zijn, vruchtbaar voor ieder persoonlijk, maar vooral vruchtbaar ten aanzien van de gemeenschappelijke taak.

Ik heb gezegd.

NASCHRIFT

Uit een artikel van SHAPIRO, BECKWITH, e.a. (Harvard Medical School), in *Nature* van 22 nov. 1969, blijkt nog eens weer hoe snel de ontwikkeling gaat. Het is deze groep gelukt, met behulp van geraffineerde genetische en chemische technieken, het *Escherichia coli*-gen voor de vorming van β -galactosidase, via zijn inbouw in de genenstreng van twee kleine virustypen, in grote aantallen zuiver te isoleren, als strengetjes van ruim 1.4 μm . En wel het eigenlijke (strukturele) gen (3700 nukleotidenparen, d.i. 1,26 μm) samen met zijn regulerende elementen 'promoter' en 'operator' (dus 0.14 μm , d.i. ruim 400 paren): onder het elektronenmikroskoop, bij 40.000-voudige vergroting, strengetjes van circa 6 μm . Dit resultaat, zeker spoedig gevolgd door het isoleren van andere bacterie-genen, opent de weg naar belangrijke, tot nu niet mogelijke experimenten in vitro, omtrent de genwerking en de regulatie ervan.