

HONDERD JAAR MENDEL

Ontwikkeling van de erfelijkheidsleer van 1865 tot 1965



1965

Centrum voor

Landbouwpublikaties en Landbouwdocumentatie

Wageningen

157055

**Uitgaven verschenen naar aanleiding van vorige symposia,
georganiseerd door de Biologische Raad van de Koninklijke
Nederlandse Akademie van Wetenschappen:**

Evolutie. De huidige stand van het vraagstuk

Utrecht, Het Spectrum, 1960, 208 blz. Voordrachten gehouden
tijdens het symposium Evolutie op 20 en 21 november 1959 te
Amsterdam

**Op leven en dood. Problemen rondom de chemische en
biologische bestrijding van plagen**

2e Druk. Wageningen, Centrum voor Landbouwpublikaties en
Landbouwdocumentatie, 1965, 208 blz. Voordrachten gehouden
tijdens het symposium Op Leven en Dood op 31 maart en 1 april
1964 te Amsterdam

**BIBLIOTHEEK
DER
LANDBOUWHOGESCHOOL
WAGENINGEN**

Druk: N.V. Drukkerij Vada, Wageningen

**Copyright: Pudoc, Centrum voor Landbouwpublikaties en
Landbouwdocumentatie, Wageningen**

INHOUD

Voorwoord

Prof. Dr. J. Lever <i>Voorzitter van de Biologische Raad van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen</i>	7
--	---

Een eeuw erfelijkheidsleer

Prof. Dr. S. J. Geerts <i>Genetisch Laboratorium van de Katholieke Universiteit te Nijmegen</i>	9
---	---

De tijd van Mendel

Prof. Dr. H. Engel <i>Zoölogisch Museum van de Universiteit van Amsterdam</i>	27
---	----

Wie was Mendel?

Dr. J. Th. V. Meijknecht o.s.a. <i>Gymnasium Augustinianum te Eindhoven</i>	44
---	----

De herontdekking

Prof. Dr. J. Heimans <i>Emeritus hoogleraar van de Universiteit van Amsterdam</i>	62
---	----

Erwten toen en nu

Prof. Dr. Ir. S. J. Wellensiek <i>Afdeling Tuinbouwplantenteelt van de Landbouwhogeschool te Wageningen</i>	81
---	----

Mutatie

Prof. Dr. F. H. Sobels <i>Laboratorium voor Stralengenetica van de Rijksuniversiteit te Leiden</i>	93
--	----

Mendelisme en micro-organismen

Dr. A. Rörsch *Medisch Biologisch Laboratorium, Rijksverdedigingsorganisatie TNO te Rijswijk* 112

Het genbegrip

Prof. Dr. G. A. van Arkel *Genetisch Instituut van de Rijksuniversiteit te Utrecht* 128

Erfelijkheid en veredeling

Prof. Dr. R. Prakken *Afdeling Erfelijkheidsleer van de Landbouwhogeschool te Wageningen* 147

Het mendelisme en de mens

Prof. Dr. M. Siniscalco *Instituut voor Anthropogenetica van de Rijksuniversiteit te Leiden*. 168

Literatuur 192

Voorwoord

PROF. DR. J. LEVER

De Biologische Raad is als advies-lichaam verbonden aan de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen en functioneert voorts als contact-organisatie van alle Nederlandse wetenschappelijke verenigingen op biologisch gebied.

Dit laatste brengt tevens met zich mede dat de Biologische Raad van tijd tot tijd symposia organiseert, gewijd aan onderwerpen van algemeen biologische betekenis. Tot nu toe vonden een drietal symposia plaats.

In dit boek zijn de lezingen opgenomen van het op 20 en 21 april 1965 in het Koninklijk Instituut voor de Tropen te Amsterdam gehouden derde symposium onder de titel 'Honderd jaar Mendel', waarin de aandacht was gericht op de ontwikkeling die de erfelijkheidsleer heeft doorgemaakt sinds Gregor Mendel in 1865 de resultaten van zijn bekende kruisingsproeven bekend maakte.

De Biologische Raad prijst zich gelukkig dat ook de sprekers van dit symposium bereid waren hun manuscripten voor gemeenschappelijke publikatie af te staan. Wie dit boek doorleest, zal getroffen worden door de rijk geschakeerde deskundigheid van de sprekers, waardoor naast de figuur van Mendel niet alleen de geschiedenis maar ook de huidige problematiek van de erfelijkheidsleer op bijzonder heldere en waardevolle wijze wordt belicht.

De suggestie tot het houden van dit symposium werd reeds in 1959 gedaan door pater Dr. J. Th. V. Meijknecht en kwam naderhand via de Nederlandse Genetische Vereniging in de Biologische Raad. Deze stelde in 1964 een speciale voorbereidingscommissie in onder voorzitterschap van Prof. Dr. C. L. Rümke, hoogleraar in de erfelijkheidsleer aan de Rijksuniversiteit te Utrecht en bestuurslid van de Biologische Raad.

Prof. Rümke heeft zich met groot enthousiasme voor de totstandkoming en het slagen van dit symposium ingezet. Helaas heeft hij

door zijn overlijden op 17 november 1964 de voltooiing niet meer kunnen meemaken. Voor zijn stuwkracht en in het bijzonder ook voor de evenwichtigheid van het programma zijn wij zeer grote dank verschuldigd.

De verwachting is gewettigd dat dit boek, evenals de beide vorige, in brede kring de aandacht zal trekken.

Een eeuw erfelijkheidsleer

PROF. DR. S. J. GEERTS

Het testament van Mendel, in aanwezigheid van een veertig getuigen mondeling verleden op 8 februari en 8 maart 1865 en in 1866 schriftelijk bekrachtigd onder de titel 'Versuche über Pflanzen-Hybriden', werd eerst in 1900 door het triumviraat De Vries, Correns en Von Tschermak geopend en daarmee aan de vergetelheid ontrukkt. Voordien circuleerden wel enkele vage geruchten over een verborgen schat in boeken als Focke's 'Die Pflanzenmischlinge', maar eerst de notariële opening welke HEIMANS in dit symposium uitvoerig bespreekt, deed vermoeden welke erfenis ons werd nagelaten. Nu, een eeuw na deze testamentaire beschikking, past het de persoon van de erfslater te belichten (MEIJKNECHT), de geschiedenis van zijn tijd te schetsen (ENGEL) en de verschillende erfgoederen op hun waarde te taxeren. Deze erfgoederen, de gehele boedel met al het roerend en onroerend goed, zijn aanzienlijk uitgebreid in de 65 jaren, dat de internationale genetische gemeenschap deze in exploitatie heeft genomen. De inboedel bestond in het testament slechts uit Pisum (Erwt) en Phaseolus (Boon) en werd in een later neergelegde beschikking nog aangevuld met het heel wat ongemakkelijker meubel Hiëracium (Havikskruid). Hoe Pisum tot een modern ameublement is geworden, bespreekt WELLENSIEK. Het roerende goed - machines en apparaten - was bij Mendel wellicht beperkt tot enige pincetten, maar is inmiddels uitgebreid tot doeltreffende uitrustingen ten dienste van landbouw en geneeskunde, zoals PRAKKEN en SINISCALCO uiteen zullen zetten. Het onroerende goed, aanvankelijk niet meer dan een stuk veelbelovende grond, telt nu uitgestrekte gebieden, zoals het genbegrip en de mutatie, waarover respectievelijk VAN ARKEL en SOBELS rapporteren. Vooral met micro-organismen zijn gebieden ontsloten, die ongekende vergezichten opleverden, waar RÖRSCH enkele van toont.

De vraag ligt voor de hand of een dergelijk programma nog ruimte biedt voor een inleiding als deze. Het antwoord is, dat het in de bedoeling ligt met het testament als uitgangspunt enkele algemene beschouwingen te geven over de balans en de verlies- en winstrekening 1965.

Nagegaan zal worden of wij geheel tevreden kunnen zijn over de popularisering van de erfenis; daarna worden enkele door Mendel genoemde beschikkingen nader besproken. (Men zie voor andere overzichten: Iltis, 1923; Blakeslee, 1936; Babcock, 1950; Goldschmidt, 1951 en Zirkle, 1963).

'Versuche über Pflanzen-Hybriden'

Herlezing van het testament maakt duidelijk dat de zgn. 'wetten van Mendel' later naar voren zijn geschoven en dat hijzelf de nadruk legde op de constantheid en de combinatieleer. De volgende punten in de *Versuche* vragen de aandacht:

1 Onder de door Mendel gespatieerde passages vindt men evenmin de reciprociteitsregel, als de uniformiteitsregel, de dominantieregel, of de splitsingsregel, wel echter de onafhankelijkheidsregel. Hoewel deze empirische regels ook voor Mendel betekenis hadden, legde hij het accent in zijn artikel toch anders.

2 Zo staat er met klem in de paragraaf over 'Die erste Generation der Hybride', dat is dus over de F_2 : "Uebergangsformen wurden bei keinem Versuche beobachtet". Alle passages, die door hem werden benadrukt, spreken over de constantheid van de kenmerken en over de regels der combinatie. Het slot van de theoretische paragraaf 'Die Befruchtungs-Zellen der Hybriden', waarin hij de combinatieleer nog eens besprak, eindigt met: "Das Gesetz der Combinirung der differirenden Merkmale" (niet gespatieerd). In de passage over zijn *Phaseolus* (bonen)-kruisingen – waaronder de soortskruising *Ph. vulgaris* (slaboon), met witte bloemen en zaden, met *Ph. multiflorus* (pronkboon), met purperrode bloemen en zwartgevekte rose zaden – plaatst hij de voorzichtige opmerking: "Es wird die Aufgabe weiterer Versuche sein, zu ermitteln, ob das für *Pisum* gefundene Entwicklungsgesetz auch bei den Hybriden anderer Pflanzen Geltung habe". En dan eindigt de paragraaf weer met een spatiëring: "Combinirung mehrerer selbständiger Farbenmerkmale".

3 In de 'Schluss-Bemerkungen' komt duidelijk tot uitdrukking dat Mendel een goed inzicht had in de wezenlijke bijdragen van eikel en pollenkorrel tot het nieuwe embryo en in de grote betekenis die zijn leer van de combinaties van alternatieve kenmerken kon hebben voor de kennis van de cultuurgewassen.

4 Op verschillende plaatsen is het duidelijk dat hij deze ont-

wikkelingswet – de wet van de combinaties van alternatieve kenmerken – steunt op de hypothese van wat wij thans genen zouden noemen: “dass in den Fruchtknoten der Hybriden so vielerlei Keimzellen (Keimbläschen) und in den Antheren so vielerlei Pollenzellen gebildet werden, als constante (spatiëring van Mendel) Combinationsformen möglich sind, und dass diese Keim- und Pollenzellen ihrer inneren Beschaffenheit nach den einzelnen Formen entsprechen”. Elders: “Zurückführung des wesentlichen Unterschiedes in der Entwicklung der differirenden Zellelemente kann selbstverständlich nur den Werth einer Hypothese ansprechen”. Hij denkt dus aan alternatieve celementen. Hoewel impliciet, is de gedachtengang van Mendel duidelijk gesteund op constante elementen (genen) en alternatieven daarvan (allelen) in de (geslachts)cellen. Zijn accent ligt op de combinatieleer en de daaruitvolgende kansen, die hij met een groot statistisch aanvoelingsvermogen – de officiële statistiek was nog nauwelijks begonnen – herkent in zijn kruisingsmateriaal. Mendel was in zijn observaties vooral een numericus, in zijn interpretaties een stochasticus en het is deze sluier, die voor de tijdgenoten de verstrekkende leer van ‘innerlijk aangelegde constante celementen met alternatief karakter’ verborgen hield. Misschien gold dit des te meer omdat hij in zijn combinatieleer een niet geheel consequent notatie-systeem volgde en hij in zijn ‘Schluss-Bemerkungen’ de door Gärtner vermelde constante bastaarden poogde te verklaren door aan te nemen – in strijd met zijn *Pisum*-ervaringen en eigen overtuiging, – dat tussen “der materiellen Beschaffenheit und Anordnung der Elemente . . . welche die gegenseitigen Unterschiede bedingen, irgend eine Ausgleichung stattfindet . . . in dem Sinne nämlich . . . dass die Differenzen gänzlich und bleibend vermittelt sind” (spatiëring van Mendel).

Mendelisme en samenleving

Pas zij, die door eigen ervaring het numerieke en stochastische gewaad hebben leren doorzien, om de daaronder verborgen eigenaard te onderkennen, zoals Correns en Tschermak, of het wezenlijke zagen om het later in dit gewaad te accepteren, zoals De Vries, konden de pure schoonheid van de genenleer nader beschrijven. Buiten de kring der direct betrokkenen heeft deze genenleer geen

snelle zegetocht gemaakt. Practici, vooral in de landbouw, hebben tamelijk snel gereageerd, mede onder invloed van bijv. Hayes in de Verenigde Staten met de American Breeders Association en hier te lande van bijv. Rümke met de Nederlandse Vereniging voor de Wetenschappelijke Teelt (voorloper van de huidige Nederlandse Genetische Vereniging). In de dierenfokkerij was het tempo ondanks de onvermoeide steun van vooraanstaande genetici, zoals hier te lande Hagedoorn, aanzienlijk trager. Medici volgden aarzelend, met een enkele uitzondering als bijv. Waardenburg ten onzent, en zij zijn eerst sedert één hoogstens twee decennia overtuigd van het belang. Psychologen en sociologen kijken nog steeds de kat uit de boom en de overigen zijn nauwelijks aan deze materie toe.

De moleculaire theorie heeft sedert één decennium meer bijgedragen om de erfelijkheidsleer te populariseren dan de prestaties van negentig voorgaande jaren.

Met Lewontin (1964) kan men raillerend spreken van "the new gospel in genetics", waarin "*mendelian* is an adjective referring to the nineteenth century Austrian who established most of the ideas" in een voetnoot. Zolang men de Galtoniaanse termen halfbloed, kwartbloed, bloedverwant en vooral de Lamarckiaanse (en Darwinistische) erfelijkheid van verworven eigenschappen in brede lagen van de bevolking aanhangt, kan niet worden gezegd dat Mendel gewaardeerd is op het niveau waar enkele biologen – mede gezien dit symposium – hem menen te moeten plaatsen. Zelfs Morgans uitroep dat Mendels ontdekking de belangrijkste is in 500 jaren, evenals Delbrücks (1963) uitspraak, dat "de versmelting van biochemie, genetica en informatietheorie een van de zeer grote wetenschappelijke cultuurprestaties is, vergelijkbaar met de doorbraak van de atoomfysica in de kwantenmechanica", bieden slechts een schrale troost.

Buiten de kring der biologen, vooral bij de leiders van onze samenleving, blijft men nog een grote aarzeling tegenover het mendelisme constateren. Wat zijn daarvan de oorzaken?

Twijfels betreffende het mendelisme

De eerder vermelde versluiering van de werkelijke erfenis kan gedeeltelijk verklaren waarom men Mendel niet direct aanvaardde,

maar er zijn meer redenen. De vlotte popularisering van 'the new gospel' via moderne massa-media heeft weinig bijgedragen om het oude testament van Mendel daarin te doen delen. De schijnbaar concrete afbeeldingen van het uiterst complexe DNA intrigeren meer dan de symbolisering van genen en allelen in zwarte en witte bolletjes. De gelukkige omschrijving van "de taal der erfelijkheid in een alfabet van vier letters" spreekt meer aan dan de definiëring "alternatieve constante eenheden". De opmerking van Pontecorvo (1958), dat we nu weten, dat de taal der erfelijkheid niet in het chinees geschreven is, d.w.z. niet in een symbolentaal, maar in een lettertaal, is zeker geen gemeengoed: voor de meesten is mendelisme nog chinees.

Er zijn meer voetangels en klemmen, zoals de wisselende en soms inconsequentie notatiesystemen. Vooral in de genetica van de mens is er een doolhof vol verwarringen, zoals de bloedgroepsystemen: ABO, MNSs en niet te vergeten JK voor Kidd of Fy voor Duffy. Maar de virus- en bacteriegenetica kan voor niet-ingewijden ook duistere notaties hanteren. Dan zijn er de terminologische moeilijkheden en slordigheden, zoals de verwisseling of het dooreen gebruiken van gen, allel, mutant en locus. Realiseert een nieuweling in dit Mekka zich voldoende, dat genotypen in allelen genoteerd worden, genfrequenties feitelijk allelenfrequenties zijn, dat de 'whitelocus' bij *Drosophila* in vele contexten niet direct slaat op band 3C 2-3 van het polyteen-chromosoom? Voorts is daar de historische accentuering van splitsingsverhoudingen als 9:3:4 of 12:3:1 enz., met alle cryptische benamingen als cryptomerie en epistasie, zonder dat dit wezenlijk bijdraagt tot verdieping van inzicht over de erfelijkheidsmodus. Om tot popularisering te komen is het vermijden van deze, zo vertrouwde doolhof gewenst.

Van meer belang echter is het de twijfels weg te nemen die rijzen bij hen die met de genenleer geconfronteerd worden. Deze betreffen het determinantenkarakter dat schijnt te staan tegenover de menselijke vrijheid en de eugenetische beklemtoneering van de gemeenschapsbelangen tegenover die van het individu. Monohybride en dihybride splitsingregels noch sex-linkage spreken persoonlijk aan, indien de genen als determinanten een pessimisme of fatalisme schijnen te bepleiten en het is dan een schrale troost wanneer als panacee het individu plaats moet maken voor de toekomstige gemeenschap.

Een 'erfelijkheid van verworven eigenschappen' is veel humaner en een 'bloedverwantschap' spreekt dan veel meer aan. Wij zijn in onze missie gefaald omdat wij onze toehoorders hebben onderschat. Mendels erfenis is in handen van enkele aandeelhouders gebleven en niet gebracht op het niveau van de weldenkende massa, die zich als mens wil verrijken met een vruchtbare kennis en een verruimend inzicht. De genetica levert slechts vage antwoorden op reële menselijke vragen. Eerst wanneer die vragen beantwoord worden in een duidelijk perspectief, zal ook de leek met graagte kennis nemen van een genen- en combinatieleer.

Is er zoiets te verwachten als de evolutietheorie te zien heeft gegeven? Na een aanvankelijk felle strijd is die nu een bestanddeel van onze mens- en wereldbeschouwing. Direct na Darwins *The Origin of species* werd de vraag geopperd: "en de mens dan?" Via Darwins antwoord: "it is like confessing a murder", en de daarop volgende felle discussies is er een zekere vertrouwdeheid ontstaan met de idee dat wij kinderen zijn van deze wereld, een vertrouwdeheid die steunt op een perspectief. Het perspectief is dat de evolutie niet alleen fatalistisch ondergaan behoeft te worden, maar bewust omgebogen kan worden tot heil van de mensheid (Teilhard de Chardin, 1962). Geldt dit analoog voor het mendelisme?

Sociale betekenis van het mendelisme

Niet alleen heeft de mens er recht op te begrijpen hoe hij kind is van deze wereld maar meer nog hoe hij kind is van zijn ouders.

Het lijkt het noodlot te zijn van Mendels werk, dat het miskend werd en in de bedoelde zin nog steeds wordt. Een erfelijkheidsbesef leeft er niet, zoals een evolutiebesef duidelijk groeit.

"For a variety of reasons, men and women find it harder to accept the implications of genetics than those of many other branches of science" (Haldane, 1965). "It does not much matter if many people know nothing about hybrid maize or progeny tests for milk yield. It matters a great deal if they know nothing about human genetics, because it is a topic of interest to all human beings, and the gaps in their knowledge will be filled by superstition or intellectually dishonest propaganda."

Wij kunnen duidelijk maken, dat ieder individu een mozaïek is van duizenden allelenparen en een éénmalige combinatie is, met

een uiterst geringe herhalingskans, op gevaar af dat ontgaat, dat de coherente genencombinatie, ondanks alle allelen-verschillen tussen individuen, hem lid doet zijn van de ene mensheid. Dit alles blijft een kille theorie, totdat we de genenleer in het emotionele vlak ontdoen van het determinantenkarakter, totdat we daaraan een visie verlenen, bijv. op de 'vrijheid, gelijkheid en broederschap'.

"I believe that any satisfactory political and economic system must be based on the recognition of human inequality", zegt Haldane (1965). Een dergelijke bezinning op de prestaties van een genenleer wenst de weldenkende massa te vernemen.

Niemand is méér gerechtigd dan de geneticus om te beklemtonen, dat genen niet altijd strikte determinanten zijn en een fatalisme dus niet verantwoord is, dat de omstandigheden, positief beïnvloed, veel ruimte laten voor compensaties. Wij moeten eugenetica in de eerste plaats beoefenen door een euthenie, d.w.z. ieder gelijke kansen bieden, niet door gelijke behandeling, maar door een individuele behandeling in overeenstemming met de individuele aanleg. Genen zijn geen kenmerken, maar mogelijkheden, soms onmogelijkheden, die zoveel doenlijk door passende maatregelen geactiveerd of gecompenseerd moeten worden. De mens is minder dan welke soort slaaf van strikte determinanten en beperkende omstandigheden, omdat hij met zijn taal verworvenheden kan overdragen en met zijn denken en doen omstandigheden kan wijzigen. De determinatie door genen van bijv. een bloedgroep kunnen we niet ongedaan maken, maar we kunnen door de kennis ervan wel transfusie-reacties voorkomen of bijv. rhesus-antagonisme voorzien en door tijdig ingrijpen de gevolgen reduceren. Vooralsnog kunnen we weinig doen om de overerving van geestelijke en lichamelijke gebreken te compenseren, maar wij zouden deze gedeeltelijk kunnen voorkomen door progenituur-beperkingen. Helaas moeten wij nog bescheiden zijn, omdat wij nog weinig, veel te weinig, weten, omdat in naam van de genetica misbruik is gemaakt van onze schaarse inzichten, maar vooral omdat wij ethisch nog niet ten volle deze problemen aankunnen.

Mogen wij mensen het recht ontzeggen het geluk van een gezond kind te bezitten, ook als zij daarvoor bewust de last willen aanvaarden van een ziek kind? Men kan vanuit populatiegenetische overwegingen en op grond van eugenetische motieven maatregelen bepleiten tegen een gevreesde toename van de groep van

lichamelijk en geestelijk gebrekkigen, maar de tijd is niet rijp voor een algemene aanvaarding van dit inzicht. Men voelt zich in onze samenleving fundamenteel te kort gedaan indien op dergelijke gronden gehandeld zou worden en daarmee is de situatie deze, dat in antwoord op de vraag: "en de mens dan?" geantwoord moet worden: "it is like confessing a crime", nl. het ontstelen van het recht op kinderen. De consequentie van de mendelistische toelichting op de vraag hoe wij kinderen van onze ouders zijn, wordt dan beleefd als het ontstelen van ouderschapsrechten. Een onge-nuanceerde prediking van de genenleer als een determinantenleer en het daarbij buiten beschouwing laten van de verworvenheden van het cultuurbezit, inclusief de controle over de omstandigheden, maakt Mendels atomisme onmenselijk en het is op basis daarvan niet te verwachten, dat psychologen, sociologen, criminologen spoedig con amore een dergelijke leer tot de hunne zullen maken. Wij moeten als genetici Mendels testament beleefbaar maken door de unieke individualiteit van de allelen in elke persoon te respecteren, maar moeten tegelijk de relativiteit daarvan verduidelijken als die van een korrel in de zandberg van onze naasten. Deze zijn allen voorzien van dezelfde genen, zijn allen representant in lengte van generaties en over de wereld verspreid, van de ene mensheid. Eén mensheid waarbuiten wij niet kunnen en in dienst waarvan wij allen staan, een dienst die offers kan verlangen om onze naasten. In deze naasten zien wij onszelf en dat kan slechts de troost zijn voor hen, wier lot het mocht zijn om der wille van onze naasten te moeten afzien van progenituur. Nog éénmaal past het hier Haldane te citeren: "...geneticists must consider their social function, which differs in some respects from that of other scientists".

'Een nieuw stelsel voor het biologisch denken'

Een eerlijke verslaggeving over een eeuw erfelijkheidsleer moest vermelden, dat de externe relaties niet geheel aan de verwachtingen beantwoorden. Daartegenover staan interne ontwikkelingen, die een optimisme rechtvaardigen aangaande de verdere uitbouw van het bedrijf.

Het oorspronkelijke en bescheiden éénmans-zaakje in Brünn is uitgegroeid tot een uiterst complexe en veelzijdige internationale

organisatie. Kon Goldschmidt in 1951 reeds wijzen op de steeds meer om zich heen grijpende invloed op allerlei biologische disciplines, nu kunnen we met trots wijzen op bloeiende activiteiten op eertijds onbekende terreinen: van de moleculaire genetica met zijn relaties tot de informatietheorie tot aan de gedragsgenetica en zijn verbindingen met de ethologie en dierpsychologie. De bescheiden Mendel heeft nooit kunnen bevroeden dat zijn arbeid deze omvang kon aannemen. Dalton (1842) heeft in zijn *A new system of Chemical Philosophy* doelbewust en expliciet de grondslag gelegd voor de hedendaagse chemie. In Mendels *Versuche* kan men slechts impliciet 'een nieuw stelsel voor het biologisch denken' herkennen.

Zo vruchtbaar als het atoombegrip voor de chemie was, is het ook voor de biologie gebleken: biologische atomen en een daarop gebaseerde combinatieleer.

Niet alleen zijn de erwten, de bonen en het havikskruid uitgebreid met teunisbloem, bananenvlieg, muis, enz., maar in principe reikt onze blik thans over al wat leeft, van virus tot mens. Kon men zich destijds nog afvragen of vira niet in 's levens nevels' stonden, vandaag verstout men zich met het grootste gemak om heen en terug langs deze gehele *scala naturae* te generaliseren en van universele mechanismen te spreken. Dat daarmede aan bacteriën en vira chromosomen worden toegekend, waar nauwelijks sprake is van kleurbaarheid en zeker niet van soma (met de impliciete mitosevermogens), is wat slordig. Evenmin is het toe te juichen, dat men op basis van de universaliteit van genen en DNA ook bacteriële regulatiesystemen, als van Jacob en Monod (1961), hanteert ter verklaring van regulaties van genwerkingen bij de mens. Wij zijn zo vertrouwd geraakt met het nieuwe stelsel voor het biologisch denken, dat wij dreigen uit het oog te verliezen, dat virus en mens niet in alles op elkaar gelijkjen.

Wat onze apparatuur betreft, kan men opmerken dat de genetica gebruik maakt van alle denkbare middelen. Het genetisch laboratorium van vandaag is onvergelijkbaar met het proeftuintje van Mendel, een fytotron ter grootte van deze tuin is nauwelijks genoeg.

De celtheorie van Schleiden en Schwann (1839), de evolutietheorie van Darwin (1859) en de genentheorie van Mendel - Darwin sprak evenmin van evolutie als Mendel van genen - deze theorieën

hebben tesamen het biologisch denken gemetamorfoseerd, al moeten wij met Delbrück (1963) constateren, dat er een gevaarlijke traagheid aan de Europese universiteiten bestaat in het volgen van deze lijn.

'Das Gesetz der Combinirung'

Zoals reeds werd opgemerkt hechtte Mendel sterk aan 'das Gesetz der Combinirung'. Na een eeuw zijn deze combinatieregels aanzienlijk uitgebreid en verdiept, maar er zijn toch nog grote vraagstukken.

De splitsing van onafhankelijke genen volgt nog geheel Mendels voorstelling van zaken en kan dan ook met recht 'mendelen' genoemd worden. Dat zich daarbij een enkele maal vreemde zaken voordoen, bijv. bij de door Margaret Wallace (1960) beschreven affiniteit of de 'segregation distortion' bij *Drosophila* (Peacock en Erickson, 1965), doet ons wel de wenkbrauwen fronsen, maar voorlopig niet twijfelen aan het toevalskarakter van de verdeling der allelen over de meiose-produkten der reductiedeling. (Toch zou het stellen van vragen voor de hand liggen).

Janssens (1909) beschrijving van de meiose van *Batrachoseps*, met chiasmata in het diploten, en diens chiasmatypie-theorie gaven Morgan de grondslag voor de theorie van de lokalisatie in de chromosomen. Daarmede was een nieuw stel spelregels gevormd: koppeling in groepen overeenkomende met de chromosomenparen en uitwisseling van homologe chromosoomstukken. Bateson en Punnett (1905) spraken van coupling en repulsion; in Morgans theorie werden die in 1911 samengevat onder de term 'linkage'. Crossing-over zou verklaren hoe deze twee dihybride heterozygoten (coupling en repulsion) – door de modernisten als *cis* en *trans* aangeduid – in elkander kunnen overgaan. Pas twaalf jaar later, in 1923, voerden Bridges en Morgan (Rieger en Michaelis, 1958) het begrip recombinatie in, ter onderscheiding van de gameten-typen, die andere dan de oorspronkelijk gekoppelde combinaties hadden.

Het lijkt allemaal zo klaar en eenvoudig. We zien in het kruisingsexperiment koppeling en recombinatie, onder het microscoop chromosomen en chiasmata en de crossing-over-theorie legt een verband tussen deze verschijnselen. Vraagt men echter hoe nu crossing-over tot stand komt, dan kan men vanaf Janssens chias-

matypie-hypothese (1909) in de halve eeuw daarna ongeveer dertig min of meer verschillende hypothesen vinden (Fagerlind, 1960; Westergaard, 1964). Toen ook DNA in deze gedachten betrokken kon, ja moest worden, is de problematiek eerder onduidelijker en ingewikkelder gebleken dan hij reeds was.

Recombinatie en conversie

Ondanks alle crossing-over-verklaringen (die zich onderscheiden in het tijdstip van de cytologische verwisseling van homologe chromosoomdelen; in de vraag of dit in een 2-streng of 4-streng-stadium geschiedt; in de verklaring voor het optreden van breuken op homologe plaatsen; in de aan te nemen synapsis-krachten; in de vraag of de eerste meiose-deling reductioneel of equationeel is) is er weinig twijfel aan de crossing-over-theorie zelf. Sedert Creighton en Mc Clintock bij mais, en in hetzelfde jaar 1931 Stern bij *Drosophila*, met behulp van heteromorfe homologe chromosomen de hergroepering van chromosomen-einden zichtbaar maakten (parallel met de fenotypische recombinaties), wordt gesproken van het cytologisch bewijs voor de crossing-over.

Ondanks dat heeft Sirks in zijn bekende leerboek een lange kritische argumentatie gegeven, die nog niet aan actualiteit heeft ingeboet, tegen een al te vlotte aanvaarding van de crossing-over-theorie. In die bespreking werd uitvoerig Winklers conversie-hypothese (1930) aangehaald. Deze hypothese stelde dat in een heterozygoot het ene allel in het andere geconverteerd kan worden. Zelfs Stern erkende dat Winklers hypothese niet geheel verworpen kon worden.

Belangrijke steun voor zijn hypothese putte Winkler uit de opvatting van vooraanstaande cytologen (Wilson, McClung, Seiler), dat de chiasmata optische artefacten zouden zijn en voorts uit de in 1924 door Brunswick bij de schimmel *Coprinus* gevonden uitzonderingstetraden (dit zijn tetraden van ascosporen die in de volgorde van de genotypen niet geheel passen in het meiotische verdelingsschema). De latere analyses bij de schimmels *Neurospora*, *Sordaria*, enz. hebben zoveel van deze uitzonderingstetraden opgeleverd dat hernieuwd de vraag aan de orde gesteld werd hoe deze ontstaan als ze niet in een crossing-over-theorie passen.

Crossing-over veronderstelt uitwisseling van homologe chro-

mosoomstukken en recombinaties moeten dan reciprook zijn, d.w.z. twee complementaire vormen in gelijke aantallen geven. De uitzonderingstetraden zijn niet-reciprook en dus niet het resultaat van een dergelijke uitwisseling. De Angelsaksische gewoonte deze gevallen aan te halen als "non reciprocal recombination" is niet elegant en het verdient aanbeveling deze gevallen als conversies te blijven betitelen. Zoals resp. chiasma en chiasmatype een verschijnsel en een theorie aangeven, kan conversie en conversietheorie worden onderscheiden; conversie staat dan naast recombinatie, terwijl de conversietheorie naast de crossing-over-theorie gesteld moet worden.

Sirks (1951) had gelijk, de crossing-over-theorie heeft wel sterke argumenten, maar ook de conversietheorie verdient aandacht, al was het alleen vanwege de conversiegevallen. De crossing-over-theorie is, in welke vorm dan ook, een mechanische theorie: paring, torsie, breuk, herstel, kortweg uitwisseling. De conversietheorie is in principe een meer functionele theorie: beïnvloeding van allelen. Beide zijn theorieën in het formele niveau en vragen om concretisering; voor de crossing-over-theorie in één der dertig beschreven vormen; voor de conversietheorie bijv. in een matrijskeuze-theorie op het DNA-niveau. Deze matrijskeuze-theorie (copy choice; Freese, 1957) hangt ten nauwste samen met onze inzichten over de replicatie van het DNA. Vanuit het cytologische vlak van chromosomen, bivalenten, chromatiden, chromonemata, chiasmata, centromeer en matrix is geen volledig inzicht verkregen en men zoekt nu op moleculair niveau in helices, complementaire polynucleotiden, polymerasen, nucleasen, enz. (Zie ook de bijdrage van Dr. A. Rörsch, p. 112, in dit boek).

Paring en replicatie

Door de voor DNA specifieke bouwsteen thymidine, of voor RNA specifieke stof uridine met radio-isotopen te markeren, kan men de DNA- en RNA-synthese bestuderen. Veelal wordt daarbij gebruik gemaakt van de waterstof-isotoop tritium en de zwakke straling daarvan wordt geregistreerd op een stukje film welke op het microscopische preparaat is gelegd. Deze autoradiografie maakt het mogelijk de opname in DNA en RNA van chromosomen en andere celbestanddelen te bestuderen.

Door middel van dit tritium-thymidine-onderzoek werd duidelijk, dat DNA slechts in een beperkte periode in de interfase gesynthetiseerd wordt en in verband daarmee werd de interfase verdeeld in drie perioden, de G_1 - ($G = \text{gap}$), de S - ($S = \text{synthese}$) en de G_2 -fase (Howard en Pelc, 1953). Ook voorafgaande aan de meiose, dus in de premeiotische interfase wordt DNA gesynthetiseerd, maar volgens gangbare opvattingen niet gedurende de eerste reductiedeling zelf. Slechts enkelen, bijv. Wimber en Prensky (1963) vonden enige synthetische activiteit in zygo-pachyteen in de spermiogenese van salamanders.

Langzamerhand staan we voor raadsels. Uitwisseling van welke aard ook, recombinatie of conversie, vereist een nauwe ruimtelijke relatie tussen de heterozygote erfelijkheidsdragers, chromosomen of DNA. Voorts valt het moeilijk voor te stellen hoe uitwisseling zou kunnen plaatsvinden zonder chromosoom- of DNA-replicatie. Paring en replicatie lijken onmisbare rekvisieten voor genetische uitwisseling. Chromosomenparing vindt echter volgens de gangbare opvatting eerst plaats in het pachyteen en chiasmata zijn eerst zichtbaar in het diploten. Maar replicatie of synthese van DNA vindt plaats in de premeiotische interfase.

Zou de synthetische activiteit in het pachyteen, zoals boven vermeld, wellicht een brug slaan en steun bieden aan een theorie als die van Whitehouse (1965), die, na crossing-over en dus recombinatie, voor het herstel van één der DNA-ketens resynthese verlangt, waarbij conversie kan optreden.

Anderen pogen tot een oplossing te komen, niet door DNA-synthese tot in de meiose aan te nemen, maar door paring van DNA in de interfase te veronderstellen (S. G. Smith, 1942). Dan kan men op DNA-niveau vrijelijk theoretiseren en zich spiegelen aan faag en bacterie en de vraag open laten wat paring, chiasmata e.d. in de meiose beduiden. Wil men die vraag toch onder ogen zien, dan is een nadere studie en misschien herinterpretatie van de meiose gewenst. Zijn de chromosomen al premeiotisch gepaard en in de vroege profase dus bivalenten? Hoe zijn dan de pachyteen-structuren te begrijpen en hoe het diploten? Somatische paring is vermoedelijk frequenter dan men meent (Douglas, 1962) en wellicht heeft dat hiermede iets te maken.

Een waarschuwing is hier op zijn plaats. Zo schrijft Hotchkiss (1965): "But it is by no means to be taken for granted that the

linear continuum in a chromosome of higher organisms is precisely a molecule of DNA, doubly stranded and chemically continuous. To estimate the problem, one may imagine a chromosome expanded to the size of a woollen scarf, having richly ultravioletcolored crossbands and made in part of DNA having the nature and size of the yarn threads. We are faced with the difficulty of finding how the scarf is made – is it made of many threads woven together, discontinuous at the colored bands, or may be elsewhere? – or is it knitted of a continuous strand? – how in the world can one pull each part of the yarn into two parts and come away with two scarves?”

De garensplanners vergeten in hun dagelijks bedrijf wel eens dat hun draad in een sjaal thuishoort en de sjaalbreiers verliezen wellicht wel eens uit het oog welke kwaliteiten de wollen draad heeft, maar het één veronderstelt het ander. Willen we verder komen dan Pontecorvo (1965) opmerkte, dat “in our understanding of recombination we have not advanced much beyond the stage reached 45 years ago” en nemen we Mendels testament ter harte om ‘das Gesetz der Combinirung’ te bestuderen, dan moeten nog veel punten opgehelderd worden. Een herwaardering van de meiose is daarvoor evenzo aangewezen als de studie van de DNA-replicatie. De eerste symptomen van een heroriëntatie in de meiose zijn aanwijsbaar, bijv. bij Moens (1964), die bij de tomaat tot een geheel andere interpretatie van de klassieke volgorde van stadia meent te moeten komen.

Men ontkomt niet aan de indruk, dat enkele auteurs (Janssens, Darlington, 1937) ons een visie voorgehouden hebben, die wij onkritisch beaamden; onbevooroordeelde onderzoekers, nog niet met deze visies belast, zagen stadia (zie bijv. Geerts, 1909), die niet in de gangbare opvatting passen.

‘Die Entwicklung der differirenden Zellelementen’

De laatste testamentaire beschikking waaraan hier nog aandacht besteed wordt, is Mendels aanduiding, dat wij te doen hebben met een ‘Entwicklungsgesetz’.

Van de aanvang af heeft het besef bestaan, dat dit het geval is, dat allelen verschillen in aanleg betekenen, die tot uitdrukking

kunnen komen als verschillen in het uiterlijk, hetgeen door Johannsen werd onderstreept in de termen genotype en fenotype. Al reeds spoedig poogde men nader inzicht te krijgen in de keten van werkingen van 'gen' tot 'phaen'. Dat dit een complexe problematiek is werd duidelijk, toen polyfenie of pleiotropie eer regel dan uitzondering bleek te zijn, toen polymere factoren, modificerende genen, suppressoren en allerlei fenotypische interacties (kryptomerie, epistasie enz.), dominantie, codominantie, penetrantie, expressiviteit in alle nuances voor bleken te komen. Geïsoleerde genen en genwerkingen zijn onbestaanbaar, er is steeds een individu met een geïntegreerd werkingsmechanisme. Zorgvuldige analyse van de embryologie leerde fenokritische fasen, topo- en fasespecificiteiten van genwerkingen kennen, die evenzovele raadsels opriepen. Een voorbeeld kan dit toelichten.

Van 'gen' tot 'phaen'

De 'flexed-tail'-muis bleek een recessieve homozygoot te zijn (ff); bij onderlinge paring van deze dieren, was er geen 100% penetrantie, enkele dieren hadden een normale staart. Nadere studie (Grüneberg, 1952) liet zien, dat er sprake is van polyfenie; behalve de staart was er soms bontheid aan de buikzijde van de vacht en voorts bleek er een tijdelijke bloedarmoede kort voor en na de geboorte op te treden. Lettend op elk van deze symptomen uit het hele syndroom was de penetrantie nagenoeg 100%. De tijdelijke anemie bleek in de foetale ontwikkeling duidelijk beperkt te zijn tot de erythrocyten gevormd in lever en milt en te berusten op een onstabiel hemoglobine, blijkens het vrijkomen van ijzer in deze erythrocyten. Men sprak daarom ook wel van siderocyten-anemie. De topospecificiteit was duidelijk beperkt tot lever en milt (niet in de embryonale organen en het beenmerg), zodat ook de fase-specificiteit beperkt was tot deze erythropoëtische fase en niet reikte over de embryonale en volwassen erythrocytenvorming.

Wat maakt deze lever-, resp. miltcellen incapabel om stabiel hemoglobine te vormen, als dezelfde muis dat wel kan in embryonale organen of in het beenmerg en in de lever in het verdere leven geen stoornissen schijnt te hebben? We nemen toch aan dat alle cellen, door mitose uit de zygote ontstaan, dezelfde chromosomen en genen hebben? Waarom manifesteert een genwerking zich

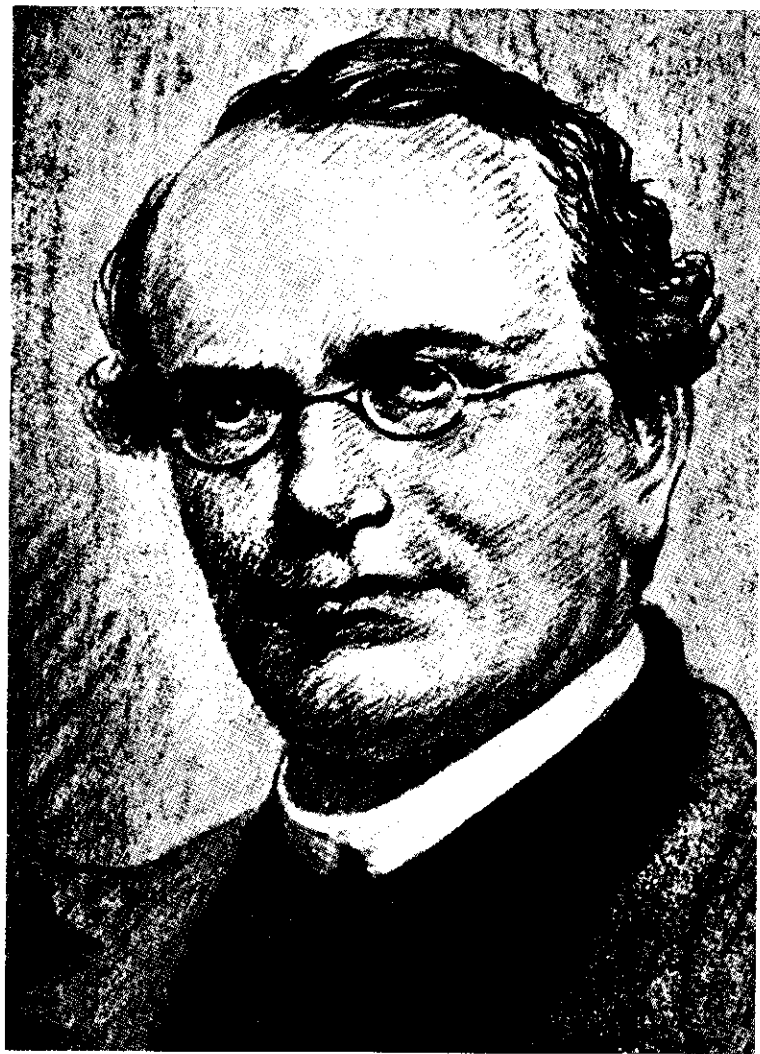
slechts op een bepaald moment en bepaalde plaats terwijl het in alle cellen aanwezig is? Algemeener gesteld is dit het differentiatievraagstuk, de vraag waarom cellen met dezelfde genetische informatie verschillend gevormd zijn en functioneren; de vraag hoe de werking van de genen naar plaats en tijd geregeld wordt.

Men zou meer kunnen verwachten van het biochemisch-, en eventueel, moleculair-genetisch onderzoek. Een fraai voorbeeld op dit terrein is te vinden in de analyse van hemoglobine-varianten van de mens, waarvan de sikkelcelanemie er één is. Het globine van het hemoglobine blijkt te bestaan uit vier eiwitketens en is dus een tetrameer; daarvan zijn er telkens twee gelijk en komen als dimeren beschikbaar. Bij pasgeborenen en foeten zijn er een alfa- en een gammadimeer, bij ouderen een alfa- en een bèta-dimeer, in een klein percentage ook een alfa- en een delta-dimeer.

Welk mechanisme is er voor verantwoordelijk, dat de alfaketen het gehele leven en de andere ketens slechts op bepaalde tijdstippen en in verschillende concentratie worden gevormd? Ingram (1963), aan wie deze gegevens ontleend zijn, vermeldt hoe men heeft gepoogd hierop antwoord te geven door de operon-theorie van Jacob en Monod (1961) erop toe te passen onder verwijzing naar de onderdrukking van de produktie van bepaalde ketens, door erfelijke factoren, zoals de thalassemiën. Deze genen zouden dan regulator- of operator-genen kunnen zijn. Zolang virus en mens niet in alles op elkaar gelijken, is deze hypothese evenveel of weinig waard als andere theorieën. Nance (1963) heeft gepoogd een verklaring te zoeken in processen van lusvorming in het DNA met de consequentie dat stukken inactief worden. Een matrijskeuze tussen DNA en boodschap-RNA kan hier even speculatief overwogen worden.

Differentiatie en regulatie

Differentiatie, van oudsher het probleem van de embryologie komt meer en meer in het gezichtsveld van de genetica en het aantal theorieën dat zich presenteert neemt snel toe. Naast de operon-theorie en die van Nance, wordt met Stedman (1947) aan histonen gedacht, die DNA zouden afschermen of vrijgeven voor de transcriptie van DNA naar boodschap-RNA, maar daarmee wordt het probleem slechts verplaatst. Pavan (1965) heeft nog op



Gregor Johann Mendel o.s.a. (1822—1884).

de mogelijkheid gewezen, op grond van zijn ervaringen met reuzenchromosomen van *Rhynchosciara*: "If there is chromosomal differentiation in mammals and vertebrates then the comparison of the pattern of synthesis of DNA in corresponding cells at different stages of development or in cells in different organs of the same organism is a way to identify this differentiation".

Bij de bestudering van deze reuzenchromosomen bij dipteren zoals *Rhynchosciara*, *Drosophila* en *Chironomus* viel het op, dat in bepaalde larvale ontwikkelingsstadia bepaalde delen van een chromosoom gezwollen waren tot een zgn. puff. Middels getritieerd thymidine of uridine konden Pavan (1965), Beermann (1965) e.a. aantonen, dat in deze puffs RNA en ook DNA gevormd werd. De conclusie lag voor de hand dat dit centra waren, die op een bepaald moment gezwollen en actief zijn en op andere tijdstippen gecondenseerd en inactief.

Toediening van ecdyson, het verpoppingshormoon van deze insecten, doet specifieke puffs verschijnen en andere verdwijnen. Deze fraaie studies hebben hun einde nog niet bereikt en de tijd zal leren of hiermede dieper doorgedrongen kan worden in dit grensgebied van chromosomen en DNA-activiteit en daardoor in het differentiatievraagstuk.

Van geheel andere aard lijkt de ontdekking van Barr en Bertram (1949) dat er een opvallend chromocentrum in de interfase-kernen van weefsels van vrouwelijke individuen aanwezig is en in slechts enkele kernen van weefsels van mannetjes gevonden wordt. Dit gaf aanleiding tot de benaming seks-chromatine, maar de voorkeur moet gegeven worden aan een neutrale benaming als Barr-lichaampje. Mary Lyon (1961) veronderstelde, dat het lichaampje van Barr een inactief gecondenseerd X-chromosoom zou zijn, zodat bij man en vrouw slechts één actief X-chromosoom aanwezig is. Vroeg embryonaal zou in iedere cel één der X-chromosomen geïnactiveerd worden en dan in deze cellijn zo doorgegeven worden. De conclusie van deze lyonisatie-theorie, zoals de staande uitdrukking inmiddels luidt, zou zijn, dat vrouwen met heterozygote X-chromosomale eigenschappen van cel tot cel een alternatief type kunnen vertonen en inderdaad is dit voor enkele eigenschappen waarschijnlijk gemaakt (Beutler *c.s.*, 1962). Men kan hiermede ook begrijpen, dat de ene vrouw, heterozygoot voor hemofilie of kleurenblindheid, normaal is en de ander afwijkend.

Er is dus reden om aan te nemen, dat chromocentra inactieve chromosomendelen zijn en dat dus van weefsel tot weefsel en tijdstip tot tijdstip een verschillend patroon van chromocentra kan voorkomen. Deze hypothese is complementair aan die van Pavan, die aanneemt dat bepaalde loci op bepaalde tijdstippen in bepaalde cellen actief DNA en RNA synthetiseren. Twee onderzoekrichtingen dringen zich op:

1 de verificatie van de stelling, dat patronen van chromocentra weefsel-specifiek zijn,

2 te pogen de eiwitten- *c.q.* enzymactiviteiten te zien verdwijnen met het verschijnen van een bepaald chromocentrum of een enzymactiviteit te zien verschijnen met het verdwijnen van een chromocentrum. Voorlopige proeven in deze richting geven voorsnog geen reden de hypothese te verwerpen (Douglas, 1962).

Het hedendaagse cytologisch onderzoek is dus actief bezig de celdifferentiatie en genregulatie te bestuderen en er ontwikkelt zich dan ook al een heel gebied van de zgn. somatische celanalyse. Een van de interessantste mogelijkheden, welke schuilen in deze somatische celanalyse is 'de mens *in vitro*' te hebben en langs die weg niet alleen differentiatie en regulatie, maar eventueel ook lokalisatie te bestuderen. De zgn. 'celhybridisatie' (Barski *c.s.*, 1960) en uitwisselingen geïnduceerd door mitomycine C (Shaw en Cohen, 1965) maken deze perspectieven nog boeiender.

Mendel heeft in zijn *Versuche* een grondslag gelegd voor een ontwikkeling, die hij niet heeft kunnen voorzien en die zowel in de invloed op de biologie als op onze samenleving nog niet ten einde is, ja nog maar aan het begin staat en die gemeengoed moet worden in een erfelijkheidsbesef.

Hij heeft een nieuw stelsel voor het biologisch denken verschaft, waarin hij o.a. de aandacht vestigde op de wet der combinaties van alternatieve kenmerken, een ontwikkelingswet voor alle levende wezens.

Het is duidelijk, dat hij zorgvuldig heeft geobserveerd en geformuleerd, nu nog vinden wij in zijn werk impliciete uitspraken, die nauwelijks toevallig zijn; veeleer een bewijs zijn van zijn diepe inzicht, weergegeven met alle wetenschappelijke terughoudendheid die hem sierde. Hij heeft geen letter behoeven terug te nemen en wij mogen hem dankbaar zijn voor zijn inspirerende erfenis.

De tijd van Mendel

PROF. DR. H. ENGEL

Voor-Aristotelische erfelijkheidsopvattingen

"De gelijkenis van kinderen op de ouders is geen bewijs, dat het zaad van het gehele lichaam afkomstig is, immers de gelijkenis gaat ook op voor zulke eigenschappen die niets tot het zaad kunnen bijdragen, als de stem, het haar, de nagels, de wijze van lopen en zich bewegen." Aldus Aristoteles (384-322 voor Chr.) in zijn werk over de voortplanting der dieren, bekend als *De generatione animalium*.¹

In deze regel, kritiek vooral op de theorie der Hippokratische School, is de gehele problematiek van de oudere erfelijkheids-theorieën vervat. De medische school van Hippokrates (Geurts, 1941; Sarton, 1927, 1952) leerde dat de bestanddelen van het zaad afkomstig zijn van alle plaatsen van het lichaam, van de gezonde een gezond, van de zieke een ziek partikel, zoals het gezegd wordt in het *Corpus Hippocraticum*: in 'de morbo sacro'², en in 'de aere, aquis et locis'³. Dit schijnt een algemene opvatting geweest te zijn in de oudheid die o.a. ook te vinden is bij Demokritos (ca. 460-ca. 370 voor Chr.) en misschien ook werd aangehangen door de nog oudere Leukippos (vijfde eeuw voor Chr.). In ieder geval komt zij overeen met de zg. pangensis-theorie van Darwin die hij in 1868 in *The Variation of Animals and Plants under Domestication* poneerde. In het tweede deel van dit werk, in het begin van hoofdstuk 27, zegt hij: "I venture to advance the hypothesis of Pangensis, which implies that every separate part of the whole organization reproduces itself. So that ovules, spermatozoa, and pollen-grains, — the fertilized egg or seed, as well as buds, — include and consist of a multitude of germs thrown off from each separate part

¹ I 18 r. 3-7 ² c. 2, VI, 364 ³ c. 14, II, 58 v.

or unit". Verderop neemt hij aan, dat die 'granules' of 'gemmules' zich voeden en vermenigvuldigen en dan weer de 'units' vormen waar ze oorspronkelijk door waren afgescheiden.

Uit dit alles blijkt, hoe moeilijk het probleem van de erfelijkheid in zijn details is geweest, tot Mendel op het geniale idee kwam als het ware de atoomtheorie op de erfelijkheid toe te passen; d.w.z. de erfelijke eigenschappen als separate, discrete eenheden te beschouwen.

Voordien heeft men altijd moeite gehad met de mengeling der eigenschappen. Vaak heeft men de eigen theorie niet voldoende helder geanalyseerd. Ik zou willen vragen: "doen wij dat wel altijd?" en paradox willen antwoorden: "gelukkig niet, want dat zou de ontwikkeling van de wetenschap eerder afremmen dan bevorderen".

Van Geurts in zijn zo even genoemde dissertatie kunnen wij leren hoeveel variaties er mogelijk zijn op het oude Hippokratische denkschema. Alkmaïoon beschouwde het sperma als afkomstig van de hersenen. Empedokles dacht wel aan de 'generische' erfelijkheid, de overdracht van het algemene type, maar niet aan de gedetailleerde overdracht van individuele eigenschappen.

Anaxagoras vatte volgens Geurts het sperma op als een mengsel van lichaamsbouwstoffen, dus niet in de pangenetische zin als partikels der lichaamsdelen, maar in 'trofische' zin als stoffen waaruit de lichaamsdelen kunnen groeien. Hippoon beschouwde alleen het mannelijk sperma (tegenover het vrouwelijk menstruum) als actief. Evenals Diogenes van Apollonia nam hij, misschien, in het schuimend sperma een geestelijk (pneumatisch) beginsel aan. Demokritos van Abdera wijst op de uitputting na de coïtus: van de mens scheidt zich als het ware een mens af. Hij neemt ook vrouwelijk sperma aan, maar het blijft vaag of hij de afscheiding als een reël afscheiden van actuele deeltjes, dan wel als afscheiding van met potenties beladen stoffen beschouwt.

Plato in de *Timaios* ziet het sperma als 'merg' (vgl. hierbij Onians, 1954), dus als het wezen van het lichaam. Hij spreekt zelfs van, wegens hun kleinheid onzichtbare, kleine en vormloze diertjes, die in de uterus als op een akker worden uitgestrooid¹. Bij de Koïsche en Knidische artsen uit de Hippokratische School

¹ *Timaios*, 91 d

vindt men de pangenetische opvatting, die o.a. ook gebruikt wordt om het overerven van later verworven eigenschappen te verklaren. Polybos, de zoon van Hippokrates, beschouwt het sperma als een extract uit de vier lichaamssappen of humeuren, die weer met de vier elementen samenhangen. Bij deze 'humorale spermatologie' wijst Geurts er op, dat de moeder ook via de voeding in de uterus humeuren, dus daarmede eigenschappen kan overbrengen. Men ziet hoeveel variaties er op het thema mogelijk zijn. Er is een strijd tussen de van de vader en de moeder afkomstige aanleg, de sterkste overwint.

De opvattingen van Aristoteles

Het is jammer, dat Darwin Aristoteles' *De generatione animalium* blijkbaar niet gekend heeft. Daar immers vindt men een uitvoerige kritiek op de pangenesis-leer: ook delen die geen partikels meer kunnen afgeven erven over; een grijsaard brengt geen grijsharig kind voort; kinderen lijken vaak meer op de grootouders dan op de ouders; bij planten ontstaan dikwijls ook delen, die bij de ouders ontbreken of die pas bij de vruchtvorming ontstaan; hoe verklaart men de vorming van een volledige plant uit een stek; komt het zaad van homogene delen als vlees, been, bloed, of van heterogene delen als hand, voet, neus, oog; hoe blijven die partikeltjes in het zaad levend, hoe vormen ze één geheel (hoe komen bijv. gelaats-trekken tot stand); waarom ontstaan er geen twee kinderen; waarom geen hermafrodiet, maar óf een mannelijk, óf een vrouwelijk kind; de gewone groei weerspreekt de veronderstelling, dat vlees uit vlees, been uit been moet ontstaan! In het kort, Aristoteles meent dat het zaad beschouwd moet worden als een 'nuttige afscheiding' van het lichaam, die de *potentie* heeft alle delen van het lichaam te vormen, dus niet *van* alle delen komt, maar later *naar* alle delen toegaat. Het is een soort voedsel, dat aan het lichaam onttrokken wordt, vandaar ook het gevoel van uitputting na de afscheiding. Vette mensen hebben weinig voortplantingsvermogen, zij zetten alles om in vet.

Dan komt Aristoteles met zijn eigen theorie: het mannelijk zaad brengt de vorm, de morphè, het vrouwelijk zaad of menstruum het materiaal, de stof. Het mannelijk zaad doet als het ware het vrouwelijk zaad als melk stremmen tot een bepaalde vorm. Het

kind lijkt op de ouder waarvan het meeste zaad afkomstig is. Het mannelijk, zowel als het vrouwelijk zaad is een mengsel van het zaad van alle elementen (hij spreekt van panspermia); de eigenschappen worden in potentie, niet actueel, doorgegeven en daarom kan een kind ook op de grootouders lijken.

Lucretius (98 à 95 tot 55 voor Chr.), de Romein, die zich in zijn *De natura rerum* verzet tegen de bijgelovige angst en de rede over deze angst wil doen zegevieren, zegt:

“Niets wordt ooit uit niets geschapen door goddelijke werking. Als iets uit niets werd gevormd, dan zouden toch uit alle dingen alle soorten kunnen ontstaan; niets zou een kiem meer behoeven. Ook bleven niet regelmatig de vruchten hetzelfde aan de bomen maar zij wisselden af: elke boom kon elke vrucht dragen.

Ook voor het wassen der dingen was verder geen tijdsverloop nodig, tot de verbinding der zaden, als zij uit *niets* konden groeien.

Immers dan groeiden er plotseling mannen uit heel kleine kinderen. En uit de grond kwamen eensklaps de bomen te voorschijn.”

Men ziet hier duidelijk wat in wezen de weg is van onze immer voortworstelende wetenschap: een steeds minutieuzer toepassen van de causaliteit.

In zijn vierde boek toont Lucretius de erfelijkheidstheorieën te kennen: Wanneer de kracht van de moeder sterker is dan die van de man, dan lijkt het nakroost meer op haar en omgekeerd. Maar als het kind hun beider trekken mengelend laat zien, dan blijkt dat vaders kracht en moeders bloed in harmonie tezamen smolten. De ouders bewaren vaak in hun lichaam de aanleg tot de trekken van de grootouders of van de groot-grootouders, ook hun stem, hun haar; de dochters kunnen op de vaders lijken, de zoons vaak op de moeders.

Men kan zo doorgaan door de geschiedenis van de biologie: in de encyclopedie van de Getrouwe Broeders van Basra (Sarton, 1927; de Boer, 1901, 1903 en 1921) vindt men dat sperma en menstruum door zuivering uit het bloed ontstaan. Behalve naar Geurts (1941) zij voor verdere informatie omtrent de antieke opvattingen verwezen naar Lesky (1951).

De overerving van de ziel

In een voorgaande paragraaf werd bij Diogenes van Apollonia de rol van het pneuma bij de bevruchting reeds genoemd; ook Aristoteles¹ snijdt dit vraagstuk aan. Ons vak is echter reeds lang gewend de geest voorlopig buiten beschouwing te laten. Voor degenen die daarvoor belangstelling hebben, zij vermeld dat er veel oude opvattingen te vinden zijn bij Verbeke (1945), Cazemier (1930), Dasgupta (1932) en in het nog te verschijnen laatste deel van Poortmans *Ochêma*, dat de auteur zo vriendelijk was mij als manuscript ter inzage te geven. Hier zij ook het zg. 'traducianisme' genoemd, dat leert hoe bij de bevruchting een deel van de *ziel* van de ouders op het kind wordt overgedragen; een opvatting die in de Oudheid vanzelfsprekend zeer algemeen was, naast het 'pre-existentïanisme' en het 'creatianisme', welke respectievelijk aannemen dat de ziel onafhankelijk van het lichaam reeds bestond, dan wel opnieuw bij ieder foetus geschapen werd.

Natuurlijk hadden Paracelsus en Van Helmont eigen opvattingen over de niet-lichamelijke kant van de bevruchting. Wij kunnen daarop hier niet nader ingaan.

Zeventiende eeuwse belangstelling

Vermeldenswaard is de brief van 16 juli 1683 van Antoni van Leeuwenhoek waarin hij schrijft: "Veele van onse inwoonders houden konijnen, eenige om haar vermaak, andere weder om proffijt, en dit sijn ordinair, groote witte konijnen, met seer lange ooren, datse voor een van de schoonheden stellen; en om deze witte konijnen graeuwe jongen te doen krijgen, omme deselvige inde voortijt (d.i. voorjaar) voor wilde konijnen te verkoopen, brengen sij een graeuw manneken bij de witte wijfkens, welk graeuw manneken, nog jong sijnde, in onze sant-bergen (dat zijn: duinen) (alwaar al de konijnen graeuw sijn) is gevangen. Dit graeuw manneken, dat sij een vast graeuw noemen, setten sij niet alleen bij witte, maar bij bonte, blaeuwe en swarte wijfkens, en al wat jongen dat hier van voort komen, nemen de graeuwe couleur van de Vader aan, sonder datmen gesien heeft, dat eenig jong

¹ *De generatione animalium*, 736 b

konijn, eenige de minste witte of andere hairen als grateuw hadde; en daer en boven sullen sij noeyt soo groot werden, als haer Moeder is, nog ook geen groote ooren krijgen, als ook mede sullen sij soo tam niet worden gelijk de moeder is, maar altijd wat wilder aert behouden.”

Volgens Sirks, die bij deze brief in 1952 een voetnoot heeft gegeven, is de wilddkleur dominant over de effen kleuren van de tamme dieren. Dit citaat is, behalve bewijs van de zeventiende eeuwse belangstelling voor erfelijkheidsverschijnselen, interessant omdat het ons in aanraking brengt met een strijdvraag, die na het ontdekken van de spermatozoën ontstond. Deze ontdekking, die de Leidse student Johan Ham (uit Arnhem) in 1677 aan Leeuwenhoek had meegedeeld (zie Leeuwenhoek, 1677), noemt Cole (1930) een van dé grote gebeurtenissen in de geschiedenis van de zoölogie. In de brief van 1683 wijst Leeuwenhoek er op, hoe uit de vermelde resultaten van de konijnenteelt blijkt, dat de geteelde jongen in allerlei opzichten op de vader lijken. Voor hem is dit een bewijs, dat het vooral de spermatozoa (de *animalculi*) zijn, die de voortplanting van vorm en eigenschappen bewerkstelligen; hij stelt deze *animalculistische* opvatting van de voortteling tegenover die van ‘Seeker Doctor’, nl. Dionisius van der Sterre, een *ovulist* (of *ovist*, zoals Cole zegt), die dus meent, dat de jonge vrucht zijn eigenschappen aan het *ei* ontleent. De strijd over de “verfoeilijke eicrusten” (zoals Leeuwenhoek eens zei), verhitte de fantasie zoeer, dat de ovulisten in het eitje, de animalculisten in het spermatozoon reeds een *homunculus* meenden te zien (zie Kerckringius, 1671; Hartsoeker, 1694 en Dalenpatius, 1699).

Van der Sterre’s argumentatie is bovendien interessant, omdat zij laat zien hoe weinig er aan de redeneringen is veranderd sedert Hippocrates. Hij zegt dat, als uit het mannelijk zaad de vrucht groeit, er allicht eens een arm of been kan ontbreken! Hij stelde zich namelijk op de oude wijze voor, dat elk deeltje van het zaad een deel van het lichaam tot stand bracht. Velen beschouwden, nog tot in de tijd van Linnaeus, de spermatozoa als verontreinigingen van het sperma.

Zoals wij zien hangen de opvattingen over de erfelijkheid nauw samen met hetgeen aan details over de voortplanting wordt ontdekt. De ontdekking van Graafse follikels, eieren en spermatozoa in de zeventiende eeuw, zijn stappen op deze weg. Wel sprak

Plato reeds over zaad, dat als kleine en vormloze diertjes op de moederlijke akker werd gestrooid, weliswaar kende Aristoteles de eieren der ovipare dieren, hoewel hij ontkende dat deze bij de mens en de zoogdieren voorkomen¹, weliswaar zitten we verlegen met de merkwaardige tekeningen van Roger Bacon, de 'Doctor admirabilis', uit de dertiende eeuw (Newbold, 1928), die duidelijk eieren in diverse stadia en spermatozoa schijnen voor te stellen, maar het is toch pas sedert de zeventiende eeuwse ontdekkingen, dat er enig licht in de details der voortplanting begint te komen.

Camerarius bewees in 1694 de seksualiteit der planten. Linnaeus ging daar enthousiast en poëtisch op in, vooral geïnspireerd door Vaillant (zie Engel en Engel, 1964). Hij grondvestte er zijn indeling van het plantenrijk op.

Roberts behandelt in zijn *Plant Hybridization before Mendel* (1929) uitvoerig de door Linnaeus in 1760 beantwoorde prijsvraag van de Petersburgse Academie over de sekse in planten, zomede drie dissertaties (Wahlbom, 1746; Haartman, 1751; Gråberg, 1762) verschenen onder zijn leiding over seksualiteit en hybridisatie in het plantenrijk. We kunnen hier Rudbergs dissertatie over de *Peloria* (van *Linaria vulgaris*) uit 1744 en die van Hornborg (1757) nog aan toevoegen. Voor Linnaeus stond het vast dat bevruchting fundamenteel is bij de voortplanting, zowel in het planten- als in het dierenrijk. Hij meende, dat uit het pollen een subtiële substantie in de stijl binnendrong, onzichtbaar voor het blote oog (zie ook Ritterbusch, 1964).

In zijn voor ons belangrijke en uitvoerige *Geschichte der Botanik* (1875) heeft Julius Sachs weinig op met de opvattingen van Linnaeus in deze; hij was niet exact genoeg in zijn opvattingen over de voortplanting.

Wij kunnen, zoals hiervoor reeds werd gesteld, de gehele ontwikkeling van de kennis der voortplanting zien als een steeds verder doorvoeren van het beginsel der causaliteit. *Generatio spontanea* zou een wonder zijn en werd daarom verworpen. Swammerdam meende op grond van de causaliteit te moeten aannemen, dat Harvey's beginsel 'ex ovo omnia' ook voor de lagere dieren geldt. En daarom klinkt het voor ons zo paradox, wanneer we lezen dat degenen die geloofden dat het embryo óf in het ei óf in het sperma-

¹ *De generatione animalium*, 728 b, 9, vgl. 724 b, 17

tozoon gepreformeerd moest zijn (niet potentieel, maar actueel), dit grondde op de causaliteit. Epigenesis, aangroei, zoals wij die zo goed kennen in de embryologie, was voor hen een wonder, *dus* acausaal, dus onwetenschappelijk.

Een eeuw voor Mendel

Het is jammer, dat Réaumur (1751) de proeven voor het fokken van betere kippenrassen, die hij blijkbaar heeft uitgevoerd, niet verder beschrijft. Men zou van hem belangrijke resultaten verwacht kunnen hebben. Een bewijs, hoe moeilijk het zelfs voor een zo kritische geest was om halverwege de 18e eeuw zonder nauwkeurige kennis van de voortplanting zich een oordeel over erfelijkheid te vormen, is, dat hij in ernst de bevruchting van een kip door een konijn beschrijft. De eieren van de kip werden dun van schaal en braken bij het leggen! Toch zijn zijn beschouwingen de moeite waard, hij gaat de overerving van zesvingerigheid bij de mens na. Zijn theorie sluit aan bij die van Buffon (1749), die behalve in het sperma ook in andere vloeistoffen bewegende deeltjes ziet, die hij (misschien geïnspireerd door de monaden van Giordano Bruno en Leibniz) beschouwt: “comme le premier assemblage de ces molécules organiques (vivantes) qui proviennent de toutes les parties du corps” (p. 299, 302). Hij ziet deze levende deeltjes (met staarten) ook in de vloeistof uit de ovariënhulsels (p. 203). Tenslotte is zijn theorie van de overerving vrijwel dezelfde als die der Hippocratici. Hij verwijst ook naar het werk van Maupertuis: *Vénus physique* (1745) dat door iedereen toen werd gelezen. Deze vergelijkt het ontstaan van het embryo door menging van het mannelijk en vrouwelijk zaad met chemische processen, waarbij ook delen elkaar aantrekken en afstoten en aldus bijvoorbeeld ‘de Boom van Diana’ vormen. Maupertuis stelde ook weer erfelijkheidsproeven voor, ook natuurlijk over de erfelijkheid van verworven eigenschappen. Bij hem is het duidelijk, dat de elementaire deeltjes, zoals de monaden, een psychische kant bezitten waarmee de erfelijkheid van psychische eigenschappen dus verklaard wordt. Hij noemt de monadenleer van Leibniz: “la Thèse d’Erlangen”, die op alle Duitse universiteiten als een der

¹ Maupertuis citeert Leibniz’ *Princip. philos. more geom. demonstr.*, theor. 86, schol. 3

gelukkigste voortbrengselen van het menselijk vernuft wordt beschouwd. Wanneer Diderot in de Encyclopédie (1757) op deze opvattingen kritiek levert, na een uitstekend historisch overzicht, vraagt hij zich af of Buffon met al zijn "génie et sagacité" wel weet wat die levende moleculen eigenlijk zijn. Bij vele van zijn argumenten is het telkens weer of men Aristoteles' kritiek op de Hippocratici hoort, behalve dan dat de wetenschap iets vooruit is gegaan en er bijvoorbeeld, wanneer hij de ongenoemde auteur van een werk *Idée de l'homme physique et moral* (Paris 1755) kritiseert, sprake is van een "fluide étherien ou électrique", die van vader en moeder uitgaande op de zaadvloeistof "des linéamens", dus structuren, indrukt. Diderot is bang dat de geschokte zaadvloeistof die meegekregen impressies niet zal weten vast te houden! Toch werden er reeds in die tijd door Koelreuter (1761-1766) erfelijkheidsproeven gepubliceerd bij planten. Deze, kan men zeggen, vormen het begin van het tot in onze tijd voortgezette wetenschappelijke erfelijkheidsonderzoek. Hij poneert o.a. de veronderstelling, dat vele planten door insecten bestoven worden, iets wat uitvoerig en fraai bevestigd zal worden door Sprengel (1793). Bij Roberts (1929) kan men een opsomming vinden van alle erfelijkheidsproeven, die in de achttiende en negentiende eeuw werden gepubliceerd (Stubbe, 1963). De uitkomsten dezer proeven stelden de auteurs voor vele problemen. De oplossing werd gezocht in een min of meer overheersen van de moeder of de vader, er is een mengeling van eigenschappen, die men niet kwantitatief weet te verwerken. Een moeilijkheid vormt het lijken op *grootouders*, het overslaan van geslachten bij het verschijnen van eigenschappen, en ook de gebondenheid aan een der beide geslachten. Hoezeer het erfelijkheidsprobleem leefde in de wetenschap blijkt uit het feit, dat er bij de publikaties over erfelijkheid twee antwoorden op prijsvragen zijn, nl. Gärtner, 1849 en Naudin, 1861. Dat van Gärtner is een boek van ongeveer 800 bladzijden. Mendel noemde het in een brief aan Nägeli te algemeen en te vaag. En dat is de indruk die men krijgt van alle erfelijkheidspublikaties uit die tijd: ze kunnen er geen touw aan vast knopen, de draad van Ariadne, die Mendel zou vinden, is nog zoek.

De invloed van de cytologie

Het was nodig, dat eerst de celtheorie werd ontwikkeld alvorens men iets naders over de bevruchting in haar details aan de weet kon komen. Robert Hooke (1665), Malpighi (1675-79), Grew (1682), Van Leeuwenhoek (verspreid in zijn Brieven) droegen allen bij tot de eerste kennis van de cellen, hoewel zij deze nog niet in hun ware aard erkenden. Wel waren sedert de zeventiende eeuw ééncelligen of infusoria (zoals men ze meestal noemde) beschreven, maar het zou tot 1805 duren voordat Lorenz Oken in zijn *Die Zeugung* de stelling poneerde, dat alle organismen opgebouwd zijn uit blaasjes of 'cellen', welke overeenkomen met de infusiediertjes; een theorie, die vooral door het werk van Schleiden (1838) en van Schwann (1839) zou worden uitgebouwd.

De Italiaan Amici, die veel bijdroeg tot verbetering van het microscoop (zie Van Cittert, 1943), zag in 1823 het eerst toevallig een pollenbuis uit een pollenkorrel van *Portulaca* groeien toen hij de stempelharen van deze plant onderzocht, om er, evenals hij dat vroeger in cellen van de alg *Chara* had waargenomen, het protoplasma in te zien stromen. Hij nam dit stromen werkelijk waar, ook in de uitgroeiende pollenbuis. In 1830 kon hij de pollenbuizen tot in het ovarium vervolgen en zag hij hoe elk van deze buizen zijn weg vond door de micropyle van een zaadknop. Sachs (1875) vertelt uitvoerig de geschiedenis van deze spannende ontdekking. Men moest nu weten, wat er verder gebeurde in de embryozak en met de pollenbuis. Amici wist in 1846 bij Orchideeën te bewijzen, dat er in de embryozak van de zaadknop een kiemblaasje of eicel aanwezig is voordat de pollenbuis komt, en dat na het toetreden van de pollenbuis er van deze iets uitgaat, dat bewerkt dat zich het embryo gaat vormen. Een probleem bij dit alles bleef, of de korreltjes in de pollenbuis iets als spermatozoën waren, of ze zelf (volgens de zienswijze der animalculisten) tot een embryo uitgroeiden, dan wel (volgens de leer der ovulisten) de zaadknop aanzetten tot uitgroeien. Volgens de preformisten zou daarin het embryo reeds 'gepredelineëerd' of gepreformeerd zijn en zich ontplooien, 'evolueren', zoals volgens het onderzoek van Swammerdam de vlinder uit de pop. Maar volgens de epigenisten zou alles, ook knoppen en wortels, door aangroei (epigenesis of generatie) ontstaan uit blijkbaar ongedifferentieerde, homogene sub-

stanties of weefsels. Deze laatste Aristotelische opvatting was door Wolffs *Theoria Generationis* (1759) weer actueel geworden. Welke prikkel ging er van de pollenbuis uit, had deze een niet stoffelijke 'aura seminalis', of stroomden de korrels, die men er in zag, er uit, of diffundeerde er een vloeistof uit? Of – en dit standpunt stond Schleiden voor die intussen de celtheorie (1838) had uitgebouwd – moest men het *pollen* als het vrouwelijk element opvatten, dat het embryo vormde nadat het bij het instulpnd binnendringen in de embryozak door dit 'mannelijk' element bevrucht was? Schleiden (zie bijv. 1850) meende dit duidelijk te hebben gezien. Zo is het ook opgenomen in het leerboek van Endlicher en Unger (1843). Ondanks de betere waarnemingen van Amici (1846, zie 1847), die nog in 1849 door Von Mohl en Hofmeister werden bevestigd, bekroonde ons Koninklijk Instituut (de voorloper van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen) het antwoord op een prijsvraag door Schacht in 1850, waarin deze Schleidens standpunt verdedigde! Enkele jaren later werd ook Schacht overtuigd. (Zie Hofmeister, die in 1856 een uitvoerig overzicht van de stand van zaken gaf).

Mendels leermeester Franz Unger

Intussen had men de celkern en het protoplasma (of sarcode) leren onderscheiden, maar het zou nog tot 1875 duren, dus tot na de tijd, waarin Mendel studeerde en zijn beroemde wetenschappelijke werk verrichtte, voor men door Strasburger en Flemming de celdeling nauwkeuriger leerde kennen.

Het is voor ons interessant te weten, dat de botanicus, die Mendel in 1851-1853 aan de Weense Universiteit als leermeester kreeg, een belangrijke rol heeft gespeeld zowel op het gebied van de anatomie, de fysiologie, de plantensystematiek en de paleobotanie als ook in de genoemde ontwikkeling van de kennis der seksuele verhoudingen en dat vooral bij de Cryptogamen. Deze leermeester was Franz Unger (1800-1870). Van hem zegt Sachs (1875), dat hij: "überall mit in die Entwicklung der neuen Botanik eingriff", en: "nach 20 jähriger Vorarbeit sprach er es 1852 direkt aus, dass die Unveränderlichkeit der Species eine Illusion sei, dass die im Lauf der geologischen Zeiträume auftretenden neuen Arten im organischen Zusammenhang stehen, die jüngeren aus den älteren

entstanden seien". Het is zeker een niet te onderschatten voordeel voor Mendel geweest, dat hij deze ruim denkende en scherpzinnige geest als leermeester heeft gehad. Ik moet voor een levensbeschrijving van Franz Joseph Andreas Nicolaus Unger verwijzen naar Neilreich (1864), Niessl (1870), Leitgeb (1870), Von Kobell (1870), Reyer (1872) en andere tijdgenoten, die zijn lof zongen. Bij Leitgeb o.a. vindt men een volledige lijst van zijn gedrukte geschriften. Jesse (1864) en vooral Sachs (1875) hebben in hun geschiedenisboeken zijn verdiensten op de verschillende gebieden van de botanie uitvoerig behandeld.

Unger moet een grote invloed op zijn leerlingen gehad hebben, eerst in Graz (1835-1849), daarna in Wenen (1849-1866). Zij kwamen in 1856 als één man voor hem op, toen hij van nieuwlichterij beschuldigd werd naar aanleiding van zijn populaire *Botanische Briefe*. Hij was een idealist, die zich in zijn jeugd tot de Burschenschaft-beweging voelde aangetrokken en daar driekwart jaar voor in de gevangenis zat. Hij heeft enthousiast de 'Naturphilosophie', het vitalisme van Goethe, Schelling, Oken, Carus, Rudolphi en zo vele anderen in zich opgenomen. Hij was, misschien ook daardoor, een rustig en scherp waarnemer. Bekend is, dat hij in 1828 en 1830 de zwerm-sporen van *Vaucheria* waarnam en deze 'Thierwerdung der Pflanze' (Unger, 1843, toen hij ook het trilhaar had gezien) aan alle generaties van studenten op het practicum liet zien. In zijn artikel *Genesis der Spiralgefäße* toonde hij in 1841 aan hoe de celvorming in het vegetatiepunt plaats heeft, nl. door deling en niet, zoals Schleiden dacht, door het vormen van vrije cellen die zich daarna tot kolonies aaneensloten. Unger toonde aan, dat de merismatische celdeling bij de groei van alle vegetatieve organen optreedt. In 1843 gaf hij tezamen met Endlicher zijn eerste, reeds boven genoemde leerboek *Grundzüge der Botanik* uit, dat door verschillende andere gevolgd zou worden (Unger, 1846, 1855, 1866a). Het exemplaar dat Mendel van het eerstgenoemde leerboek bezat, liet duidelijk zien hoe ijverig hij het bestudeerd had (Iltis, 1932). Vooral ook interesseerde Unger zich voor de paleobotanie en behalve zeer belangrijke systematische werken over fossiele planten publiceerde hij een plaatwerk, dat in 14 taferelen een overzicht gaf van *Die Urwelt in ihren verschiedenen Bildungsperioden* (1851; zie verder Unger, 1852, 1866b). Wij kunnen er van overtuigd zijn, dat bij hem Mendel een uitstekend

inzicht in de botanie verwierf en zeker ook uitvoerig werd geconfronteerd met de toen opkomende leer van de evolutie, die na het verschijnen van Darwins *Origin of Species* (1859) (vgl. Unger, 1866b) tot zoveel strijd aanleiding zou geven, maar ook voor die datum reeds algemeen bij de biologen leefde. Mendel bezat dit laatste werk en annoteerde het. Toen echter was zijn studietijd reeds voorbij en waren de erwtenproeven (1859-1863) al begonnen.

Het is interessant in Ungers leerboeken (1855 en 1866a) te lezen wat deze over de bastaardering dacht. De teksten verschillen weinig. Wij citeren uit dat van 1866: "Bei jeder Fortpflanzungsweise werden auf den entstehenden Keim die Eigenschaften des Mutterorganismus übertragen, in der ungeschlechtlichen Zeugung ganz (zelotypie), in der geschlechtlichen mit grösserer Freiheit nur mit alleiniger Aufrechthaltung des Gattungstypus (idiotypie). Treten jedoch in der geschlechtlichen Zeugung Pflanzen verschiedener Arten zusammen, was jedoch nur an Nächstverwandten möglich ist, so ist das Produkt der Zeugung ein Mittelding zwischen Vater und Mutter: *Bastard*, und es hängt von Umständen ab, ob dasselbe mehr den Eigenschaften des Vaters oder jener der Mutter folgt.

Da die Bastarde nicht immer unfruchtbar sind, tragen sie zur Veränderung im Bestande der Arten und damit zu Veränderungen in der Vegetation der Zeit nach nicht unwesentlich bei.

In wie ferne aber auch bei Hermaphroditen die Befruchtung durch ein anderes Individuum (Dichogamie) zur Hebung der Energie der Nachkommenschaft Vortheile vor der Selbstbefruchtung darbietet, müssen erst weitere Untersuchungen bestätigen."

Dan zegt hij, dat uit *variëteiten* van *dezelfde soort* gemakkelijk '*Mischlinge*' voortkomen. Deze hebben vaak slecht ontwikkelde mannelijke geslachtsorganen. Maar men kan dan weer stuifmeel van de stamvorm nemen. Dat van de vaderlijke stamvorm doet de plant nog *verder* op het vaderlijke type lijken, dat van de moederlijke stamvorm geeft *terugs*lag naar het moederlijke type. De moederform wordt aldus als de originele beschouwd, de vader brengt de verandering aan. Hiervan maken natuurlijk de akkerbouwers en sierplantkwekers gebruik. In dit leerboek van 1866 vinden we ook het ons nog zo welbekende plaatje van de vaatbundels van *Zea mais*.

Andere leermeesters

Een andere leermeester van Mendel was de zoöloog Rudolph Kner (1810-1869) die in 1849 in Wenen hoogleraar werd (zie Von Kobell, 1870 en vooral Schrötter, 1870). Hij heeft vooral over de systematiek en anatomie der vissen gepubliceerd; hij bewerkte o.a. ook de vissen van de Novara-expeditie en van de reis van Moritz Wagner naar Centraal-Amerika. Ook de fossiele vissen hadden zijn belangstelling. Kner was een voortreffelijk zoöloog en door zijn leerboeken (Kner, 1849, 1854, 1859 en 1862) ook buiten Oostenrijk bekend. Uit zijn *Leitfaden zum Studium der Geologie* (1851) blijkt zijn belangstelling voor de evolutiegedachte.

Verder leerde Mendel de entomoloog Kollar op het Weense Natuurhistorische Museum kennen.

Terwijl Unger vooral plantenfysioloog was, doceerde Eduard Fenzl in Wenen de plantensystematiek. Hij gaf met Endlicher, zijn voorganger, en anderen, waaronder Unger, *Genera Plantarum* (1836-1840) uit.

Professor in de chemie te Wenen was Joseph Redtenbacher (1810-1870), die eerst in Praag, daarna sedert 1849, in Wenen doceerde. Als student begonnen als botanicus, werd hij leerling van Von Liebig in Giessen en heeft zich daarna vooral op de organische chemie toegelegd. Hij was een voortreffelijk onderzoeker en een bemind leermeester (zie Von Kobell, 1870 en Schrötter, 1870). Het was de tijd, waarin de analyse van de *organische* stoffen bewees, dat ook hier de atoomtheorie van Dalton van groot belang was en dat men tal van organische stoffen op deze grond synthetisch kon bereiden. Redtenbacher synthetiseerde en analyseerde acroleïne en carbothialdine en met Von Liebig bepaalde hij het atoomgewicht van Koolstof. Is het wonder dat Mendel deze vruchtbare atomistische opvattingen op de erfelijkheid poogde toe te passen? Het aannemen immers van discrete, dus atomaire eigenschappen, bij de erfelijke analyse is het geniale in de hypothese van Mendel (zie ook Rostand, 1956 en 1958).

De wereld in Mendels tijd

Wat de algemene tijdsomstandigheden betreft: Mendel werd geboren in 1822 tijdens de Griekse vrijheidsoorlog (1821-1829). Hij

Fig. III.

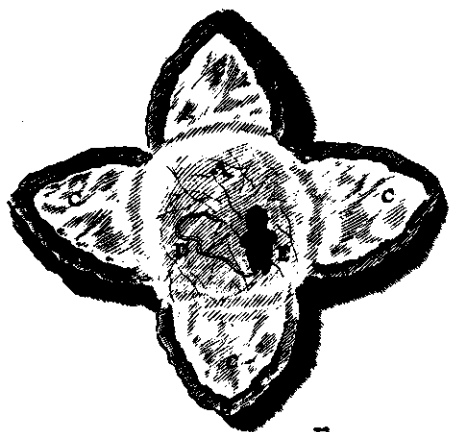


Fig. II.

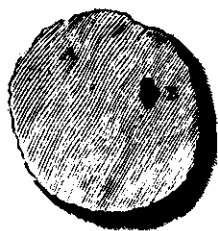


Fig. VI.

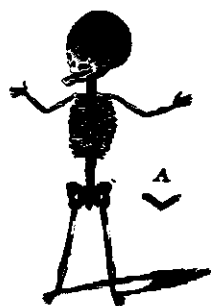


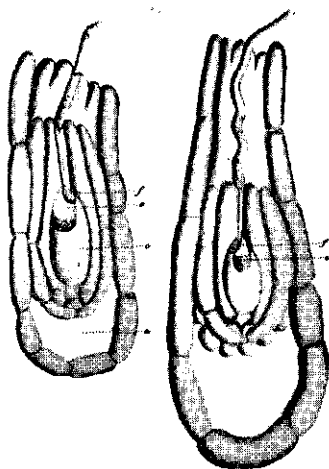
Fig. V.



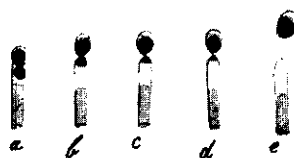
Fig. IV.



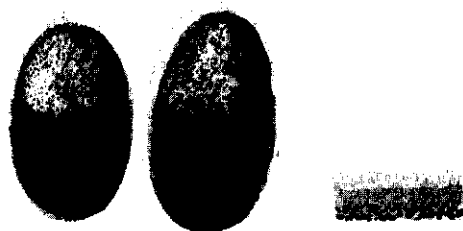
'Homunculi' in menselijke 'eieren' van 3-4 en 14 dagen oud en drie skeletjes van 3, 4 en 6 weken (Kerckringius, 1671) (zie o.a. p. 32).



Binnendringen van een pollenbuis bij Orchis (Amici, 1846) (zie p. 36).



Zwermsporen van Vaucheria (Ectosperma clavata) (Unger, 1827) (zie p. 38).



Zwermsporen van Vaucheria met trilhaar (Unger, 1843) (zie p. 38).

was 8 jaar toen in 1830 in Frankrijk de Julirevolutie plaats had. Toen hij 15 jaar was kwam in Engeland koningin Victoria op de troon en tijdens zijn jongelingsjaren werd in Spanje de Carlisten-oorlog (1833-1840) gestreden. Hij maakte als 26-jarige de woelingen van 1848 mee, na welke de herendiensten werden afgeschaft, die Mendels ouders nog hadden gekend! Het was de tijd van reactie op Franse Revolutie en Napoleon en ook van het verzet tegen die reactie. Het is de tijd dat Marx zijn manifest publiceerde (1848) en keizer Franz Jozef de troon besteeg (1848). Uit het feit dat Unger, zijn leermeester, in 1823 negen maanden gevangen had gezeten, alleen omdat hij zonder toestemming van de autoriteiten uit Oostenrijk naar Duitsland was gereisd en daar blijkbaar contact had gehad met de Burschenschaft-beweging, blijkt wel hoe rigoureuus het regime in Oostenrijk toen nog was. Men kan hierover ook lezen in de autobiografie van Vogt van 1896; vele biologen behoorden in die tijd tot de vooruitstrevenden.

Dit is ook de tijd van verzet tegen vreemde overheersing in verschillende landen. Mendels vaderland, Moravië, behoorde tot Oostenrijk; Mendel behoorde tot het volksdeel dat Duits van afkomst en van taal was. Een groot deel van de bevolking in Moravië was echter Tsjechisch; twee van Mendels vrienden-collega's speelden een rol bij het ontwaken van het Tsjechisch volksbewustzijn: één gaf een Tsjechische krant uit, de ander verzamelde volksmuziek. Het gebied behoort thans tot Tsjecho-Slowakije en de oude hoofdstad Brünn heet nu Brno.

In 1866 toen Mendel in het klooster te Brünn woonde, maakte hij van nabij de invasie mee van de Pruisen in Oostenrijk, omdat Bismarck de kwestie Sleeswijk-Holstein gebruikte als voorwendsel om Oostenrijk dat zich tegen zijn ijzeren heerszucht verzette aan te vallen. De oorlog duurde slechts enkele weken. De Pruisen trokken door Moravië en bezetten op 12 juli 1866 Brünn. Mendel schrijft aan zijn zwager over de inkwartiering in het klooster, over de oorlogsverwoestingen, over de cholera die de Pruisen meebrachten en het voedselgebrek. Maar al deze beroeringen waren voor Moravië weer spoedig voorbij.

Tijdens Mendels leven werd ook de Amerikaanse burgeroorlog (1861-1865) gestreden. Drie jaar vóór zijn geboorte voer de eerste stoomboot over de Atlantische Oceaan, drie jaar ná zijn geboorte reed in Engeland de eerste spoortrein.

Dit waren dus de gebeurtenissen die in Mendels tijd de geesten bewogen. Om een idee te geven van zijn biologische tijdgenoten: Mendel werd in hetzelfde jaar geboren als Pasteur, Moleschott en Leuckart en ongeveer gelijk met Wallace, Huxley, Virchow en Lacaze Duthiers. Over het gelijktijdig biologisch leven in ons land bezitten wij de autobiografie van Pieter Harting (1961).

Mendel is ook met het verdere geestelijk leven van zijn tijd volop in aanraking geweest. Goethe's kleinzoon, Walther von Goethe, was bevriend met Mendels collega Bratranek die in 1853 een zeer bekend geworden *Aesthetik der Pflanzenwelt* uitgaf (zie Coster, 1854). Walther logeerde wel bij Bratranek en gezamenlijk maakten zij voettochten. Mendel moet sterk de invloed van de, ook door Goethe voorgestane, zg. 'Naturphilosophie' hebben ondergaan; de vitalistische stroming, die in verzet tegen het al te nuchtere materialisme van het eind van de achttiende en het begin van de negentiende eeuw de 'levende' krachten weer in zijn beschouwingen toeliet. Dat Johannes Müller, *totius Germaniae praeceptor*, deze leer aanhing is wel een bewijs dat het aannemen van vitale krachten geen handicap behoeft te zijn voor scherpe waarneming en analyse der gevonden feiten. Integendeel, het scherpt het kritisch staan tegenover al te simpele zuiver stoffelijke verklaringen. Mendel moet als geestelijke en als een man, begaafd met een meer dan normaal kritisch verstand, tussen beide richtingen in gestaan hebben: die van het enthousiaste meebeleven van de natuur (en daar vindt men een prachtig voorbeeld van in zijn lezenswaarde beschrijving van de windhoos van 1870), én die van het kritisch waarnemen en zeer nuchter verwerken van de waargenomen feiten. Hoe nuchter Mendel tegenover het enthousiasme voor Darwins theorie stond, hoe scherp hij zelf de betekenis van zijn eigen ontdekking zag en verzekerd was dat zijn tijd nog wel zou komen, heeft Richter in 1941 aan de hand van de aantekeningen in boeken uit Mendels bezit aangetoond.

Wanneer men het genoemde verhaal over de windhoos nog eens leest, blijkt het hoezeer hij steeds weer afstand weet te nemen. Midden tussen de ernstige beschrijving van het natuurverschijnsel komen er zo nu en dan humoristische opmerkingen. Deze humor, waarom hij ook door een ieder wordt geprezen, is wel het beste bewijs voor zijn vermogen ook eigen onderzoek te relativeren.

Dit betreft echter niet meer de tijd, de wereld en het denken,

waarin Mendel groot werd; het raakt de persoon van Mendel zelve en dit onderwerp zal in een volgende bijdrage worden belicht.

Wie was Mendel?

DR. J. TH. V. MEIJKNECHT O.S.A.

“De jongeman, die een tiental jaren voor het midden van de vorige eeuw wanhopig in Brünn aankwam en zijn toevlucht zocht in het Augustijner klooster, was een gesjeesde student en een mislukte leraar in de natuurwetenschappen, door zijn hoogleraren wegens een volslagen gebrek aan begaafdheden opgegeven. De abt van het klooster, Cyrillus Napp, zag onmiddellijk, dat de jongen geestelijk en lichamelijk bankroet was en ried hem aan zich onder de kloosterlingen te scharen en zich aan de strenge regelen der Augustijnen te onderwerpen. Zo werd de Moravische boerenzoon Johann Mendel, onder de naam van Gregorius in het klooster van Altbrünn opgenomen”.

Na deze weinig vleierende persoonsbeschrijving, waarin bovendien op zeer gemoedelijke wijze met de waarheid is omgesprongen, vertelt Herbert Wendt hoe broeder Gregor, belast met de zorg voor de kloostertuin, zo maar ineens aan het experimenteren is geslagen met erwten onder het welgevallig oog van zijn abt en op het geniale idee kwam door middel van proeven de erfelijkheidswetten te gaan achterhalen. Hij vervolgt dan: “Opeens echter, terwijl hij met schaar en gaasdoek in de kloostertuin bezig was, begon het geweten van broeder Gregorius te spreken. Het werd hem opeens duidelijk dat hij bijzonder afkeurenswaardige dingen deed. Hij kruiste familieleden, hij bemoeide zich met het handwerk van God de Heer Zelf en hij vermat zich het geheimzinnige weefsel van de schepping te ontraadselen. IJlings begaf hij zich naar zijn abt en bekende hem zijn innerlijke conflicten. Als abt Cyrillus een minder wijs man was geweest zou de wereld nooit iets over een natuuronderzoeker, Gregor Mendel genaamd, hebben gehoord. Maar de abt was stellig een wijs mens en hij legde zijn monnik uit dat als God hem uitverkoren had om de mensen één zijner wetten te onthullen, hij gehoorzamen moest. En Mendel geloofde

deze uitleg maar al te graag en schoof zijn gewetensbezwaren opzij..."

Wie kan echter geloven dat dit zielige mannetje dezelfde zou zijn die naar het woord van Hunt Morgan de grootste ontdekking in de biologie heeft gedaan van de laatste 500 jaar?

Is Mendel dan misschien 'die Freigeist' geweest, zoals zijn biograaf Iltis van hem heeft trachten te maken? Een man, die alleen naar het klooster is gegaan om van de bittere zorgen voor zijn onderhoud bevrijd te zijn; die met zijn 'bekrompen' omgeving steeds op gespannen voet heeft geleefd en de kerkelijke wetten vrijmoedig met voeten heeft getreden; "der auch in der Mönchskutte ein freier Denker blieb und ohne Rücksicht auf Dogmen die Wahrheit zu erreichen suchte"?

Men vraagt zich af wat voor eer er toch in kan steken dat iemand, die vrijwillig lid is geworden van een bepaald gezelschap dwars tegen de levensgewoonten en voorschriften van dit gezelschap zou ingaan; hoe onverklaarbaar, dat Mendel, als hij al met zijn kloostergemeenschap op gespannen voet zou hebben geleefd, met algemene stemmen tot geestelijk leider van dezelfde gemeenschap werd gekozen. En welk dogma zou hij dan als een belemmering voor het vrije onderzoek zo dapper genegeerd hebben?

Was Mendel soms de volbloed klerikaal, de reactionair, die Nordenskiöld in hem gezien heeft? Na een korte beschrijving van Mendels strijd tegen de liberale regering besluit Nordenskiöld aldus: „Hij, de baanbreker van moderne biologische ideeën viel als voorvechter van het katholieke klerikalisme – een ironie van het noodlot van merkwaardige aard”.

O, ironie van het noodlot; de ene biograaf ziet in Mendel een uitgesproken vijand, de ander een fanatiek voorvechter van het klerikalisme! Iedereen beziet Mendels daden door de bril van zijn eigen levensbeschouwing en dat is ieders goed recht; duidt het mij dan niet euvel als ik zal trachten hem te beoordelen vanuit het standpunt, dat hij een trouw lid is geweest van een eeuwenoude kloosterorde, waarvan ik het mij tot een eer reken medelid te zijn. Mocht mijn verering voor hem mij verleiden tot een te mild oordeel, dan neem ik graag deze *felix culpa* op mij.

Een grote moeilijkheid is, dat er zo weinig betrouwbare gegevens omtrent zijn persoonlijkheid zijn overgeleverd. Een dagboek heeft

hij niet nagelaten, memoires heeft hij niet geschreven en, gesloten van aard, heeft hij zelden of nooit zijn innerlijke belevenissen geopenbaard. De enkele uitlatingen die aan hem worden toegeschreven hebben slechts de waarde van 'hij moet eens gezegd hebben', niemand zal voor de waarheid ervan twee vingers in de lucht durven steken.

Toen hij in 1884 overleed is zijn persoonlijke nalatenschap op dezelfde wijze behandeld als die van andere overleden medebroeders; de een of andere brief werd opzij gelegd omdat iemand daar belang in stelde, de rest is na enkele jaren als waardeloze rommel opgeruimd. We zijn dus aangewezen op toevallige resten en zullen moeten trachten uit enkele fragmenten een gaaf beeld van Mendel te construeren; het gevolg is, dat er meer vragen dan antwoorden zijn.

Mendels jeugdjaren

Over Mendels jeugdjaren kan slechts worden opgemerkt, dat hij op 22 juli 1822 werd geboren uit een familie van Sudeten-Duitsers in Moravië, in het dorpje Heinzendorf, dicht bij de grens van Silezië gelegen. Zijn vader was een pachtboer, die de grootste moeite had zijn drie kinderen, Johann, Veronica en Theresia, van het hoognodige te voorzien; de verplichte herendiensten die in die dagen op de boerenstand drukten, maakten iedere vorm van welstand tot een onbereikbaar ideaal. De beantwoording van de overigens interessante vraag hoe het in deze omstandigheden mogelijk is geweest dat zijn enige zoon en natuurlijke opvolger toch is gaan studeren, voert in het bestek van deze bijdrage wat ver; we zullen ons dus tevreden moeten stellen met de vermelding van de feiten.

Toen Johann 11 jaar oud was bezocht hij in Leipnik, dat dicht bij zijn geboorteplaats gelegen was, de voorbereidende cursus voor het gymnasium te Troppau waar hij in 1834 als leerling werd ingeschreven. Aangezien hij, vooral door een ongeval van zijn vader, van thuis praktisch geen financiële steun meer kreeg, moest hij trachten naast zijn eigen studie door het geven van privaattlessen in zijn onderhoud te voorzien. Uitputting en ziekte waren het begrijpelijke gevolg van deze gespannen levenswijze. Niettemin heeft hij nog met mooie cijfers zijn eindexamen weten te behalen,

waarna hij in 1840 zich voor een filosofische cursus liet inschrijven, die in Olmütz gegeven werd.

De kloosterling

Weer door ziekte en tegenslagen in zijn familie overvallen, heeft hij over deze cursus een jaar langer moeten doen. Mede op recom-mandatie van een van zijn leraren, die in nauwe relatie stond met het St. Thomasklooster van de paters Augustijnen te Brünn is Johann daar in 1843 aangenomen. Dat klooster was Mendel niet geheel onbekend, want de rector van zijn vroegere gymnasium was een Augustijner pater van dit convent. De 8ste oktober 1843 trad hij in als novice en ontving de naam Gregorius, die hij voortaan vóór zijn doopnaam voerde naar de traditie van de orde.

De vraag waarom Mendel juist in dit klooster is ingetreden, valt vrij gemakkelijk te beantwoorden, gezien de levensgewoonte van dit convent, dat omstreeks 1350 werd gesticht en overeenkomstig de verlangens van die tijd, in 1612 tot abdij werd verheven. In alle voorgaande eeuwen heeft daar steeds een tendens bestaan naar een geringere afhankelijkheid van het centrum van de orde te Rome, welk streven in de latere eeuwen nog werd versterkt door een tamelijk nationalistische instelling. Vandaar dat men toen vasthield, oorspronkelijk aan een prioraat voor het leven, later aan de abbatiale waardigheid; een functie, die overigens in de Augustijner orde een unicum is.

We moeten ons dit klooster allerm minst voorstellen als een verzameling van sprinkhanen-etende woestijnvaders; men leefde er in een behoorlijke welstand. Het klooster bezat uitgestrekte landerijen die, goed bestuurd, rijke inkomsten opleverden. Men profiteerde daar goed van zonder dat men zou kunnen zeggen, dat de monniken zich overgaven aan een lui en vadsig 'patertje-goed-leven'.

Wanneer men het toenmalige klooster had kunnen binnentreden, zou men onwillekeurig onder de indruk van de sfeer van geestelijke aristocratie zijn gekomen. Uit het welverzorgde en toch sobere meubilair, uit de royale aanleg der kraakzindelijke, goed onderhouden gebouwen, uit de mooie, stijlvolle kerk naast het klooster sprak een geest van gezonde welvaart. Een welvaart die de mogelijkheid schiep tot een gedegen wetenschappelijke vorming van de leden van het convent.

Een gedeelte van de paters occupeerde zich met een uitgebreide zielzorg, zoals het geven van godsdienstonderwijs aan verschillende scholen in de stad en de geestelijke verzorging van zieken in de gasthuizen. Maar naast deze vormen van zielzorg heeft het convent van oudsher een zeer ruime opvatting van zijn apostolaat vertoond. Sinds eeuwen heeft het een hoogst wetenschappelijke reputatie genoten en in de loop der tijden zijn verschillende grote geleerden uit dit centrum voortgekomen.

In Mendels tijd waren enkele paters rector van een middelbare school, zoals o.a. te Troppau, of professor aan een Oostenrijkse universiteit. Het klooster was allerm minst een Procrustesbed, waar iedereen aan een standaardmaat werd aangepast door afkapping van wat te groot en uitrekking van wat te klein was. Integendeel, aan ieder talent werd de volle kans gegeven tot ontplooiing, in welke richting de ambities soms ook gingen, al was het maar bloemetjes kweken of erwtjes kruisen . . .

Heel raak heeft Krumbiegel de sfeer van het convent getypeerd, toen hij schreef: "Mag Mendel tot aan zijn intrede in het klooster, achteraf bekeken, ietwat ongelukkig zijn geweest in zijn besluiten en alle tegenstand slechts door zijn ijver overwonnen hebben, zijn intrede in deze hoogstaande geestelijke wereld, was voor hem een zeldzaam gelukkige stap".

Men kan, afgezien van de kleine twisten en intriges die in iedere menselijke gemeenschap voorkomen, zeker zeggen dat deze kring over het algemeen op idealisme en wederzijdse liefde gebaseerd was. Mendel moet zich zonder enige twijfel in deze religieus-wetenschappelijke sfeer thuis gevoeld hebben: dit milieu was bij uitstek geschikt om zijn talenten tot ontplooiing te brengen.

In de jaren van voorbereiding op de priesterwijding moet Mendel zich als een voorbeeldig kloosterling hebben gedragen. Zijn abt preees hem bij voorkomende gelegenheden als een stipt nalever van de kloosterregels. Mendel betoonde zich in alles een man van karakter, die van niets meer afschuw had dan van halfslachtigheid.

De leraar

Na zijn priesterwijding werd hij in 1847 aangesteld tot zielzorger in een van de ziekenhuizen van de stad. Voor dit ambt ontbrak hem blijkbaar een bepaalde psychische geschiktheid; hij trok zich,

misschien als een gevolg van eigen bittere ervaring, de ellende van de zieken al te zeer aan.

Zijn menskundige abt onthief hem van deze zorg en benoemde hem tot leraar aan het gymnasium te Znaim, dat ongeveer 50 km van Brünn is gelegen. Hij moest daar les geven in de Griekse, Latijnse en Duitse literatuur en in de lagere klassen in de wiskunde. Hiermee kreeg hij een taak, die hem volkomen lag. Zelf jong van hart zijnde voelde hij zich onder de jeugd het best op zijn plaats. Met hart en ziel wijdde hij zich aan zijn nieuwe taak en trachtte zich met grote ijver in de leerstof in te werken.

Omtrent zijn leraarskwaliteiten vinden we een aardig getuigenis in een artikel door een van zijn oud-leerlingen geschreven, toen hij tot abt verkozen was. Een zekere Budar, toen inspecteur van het onderwijs, schilderde hem aldus: “. . . Zo zie ik hem nog met zijn vriendelijk, goedhartig gezicht, met zijn goede, dikwijls guitig flinkerende ogen, zijn blonde krullebol en hoor ik nog de klank van zijn heldere stem met zijn typisch Silezische uitspraak van de t en de p”.

Mendel was een geliefd leraar. Alle leerlingen zonder uitzondering roemden zijn uitstekende leermethode, zijn strikte rechtvaardigheid en zijn nauwgezetheid van geweten, die gepaard ging met goedheid en mildheid . . .

Zijn leraarsambt vervulde hij altijd met opgewektheid en ijver; steeds wist hij zijn onderwerp zo aangenaam en boeiend te behandelen, dat men van het ene uur met verlangen naar het andere uitzag.

Geen wonder dat zijn rector er naar streefde zo'n leraar definitief aan zijn school te verbinden; zonder akte echter mocht hij wel in de lagere, maar niet in de hogere klassen les geven. Om de volledige onderwijsbevoegdheid te verkrijgen is hij in 1850 opgegaan voor een examen in de biologie, geologie en de fysica, hoewel zonder succes.

In dit verband zou men geneigd kunnen zijn de examencommissie te veroordelen als een keurcollectie bekrompen betweters, die het grootste genie van hun tijd hebben miskend. Men bedenke dan echter dat dit examen gewoonlijk werd afgelegd na een universitaire voorstudie van tenminste drie jaar. Weliswaar had Mendel voortgebouwd op de lessen in de natuurwetenschappen die hij in Troppau en vooral in Olmütz had gevolgd, maar de

breedheid van een zuiver universitaire vorming missend zal hij niet systematisch genoeg onderlegd zijn geweest. Trouwens, hij schijnt zelf de gebrekkigheid van zijn vooropleiding te hebben beseft en hij heeft meer op aandringen van de rector en van zijn collega's dan uit eigen beweging het waagstuk ondernomen. De abt, die inzag dat er aan de wetenschappelijke vorming van zijn onderdaan iets ontbrak, stuurde hem naar de universiteit van Wenen, waar hij twee jaar gestudeerd heeft.

Men vermoedt op goede gronden dat hij in 1856 de aanval nog eens gewaagd heeft. Uit het feit echter, dat hij nooit is waardig bevonden opgenomen te worden in de rijen der bevoegde leraren, kan worden opgemaakt dat zijn tweede poging evenzeer is mislukt. In 1854 werd Mendel overgeplaatst naar het klooster in Brünn, waar hij de rest van zijn levensjaren heeft gewoond. Zijn onderzoekingen die zijn naam over de wereld hebben verspreid, verrichtte hij in de jaren 1856-1865; deze jaren kunnen wel als zijn gelukkigste worden beschouwd.

Mendels proefnemingen

Het is gauw gezegd, dat Mendel toen en toen met zijn proeven begonnen is; de vraag hoe hij zo ineens daartoe gekomen is, is echter moeilijker te beantwoorden.

Oppervlakkig gezien ligt het niet op de weg van een gewone leraar (en dan nog wel een onbevoegde) om geheel los van een universiteit een onderzoek in te stellen naar een vraagstuk, dat toen niet of nauwelijks in het onderwijs ter sprake kwam.

Bij het zoeken naar de reden daarvan zijn we aangewezen op gissingen, aangezien Mendel zich daarover noch mondeling, noch schriftelijk heeft uitgelaten.

In dit verband is het wellicht zinvol er op te wijzen dat zijn aandacht van kindsbeen af op het erfelijkheidsvraagstuk gericht is geweest. Zijn vader had zich in zijn kring naam verworven met het kweken van fruitbomen en het ligt voor de hand dat zijn toegewijde zoon hem daarbij met belangstelling heeft gevolgd. En bij zulke kweekproeven dringt zich natuurlijk het erfelijkheidsvraagstuk sterk op. Het feit dat hij onmiddellijk na zijn overplaatsing naar Brünn met zijn proeven is begonnen, is in dit opzicht merkwaardig. Het zou dwaas zijn te veronderstellen dat hij eerst toen zijn plan

zou hebben gevormd; aan de scherpzinnige opzet van zijn proeven moet stellig een jarenlange rijping zijn voorafgegaan. Bovendien was de omvang van zijn experiment van dien aard, dat men zich wel tienmaal bedenkt voor men iets zo gigantisch gaat ondernemen. Bij de inleidende opmerkingen van het verslag van zijn proeven plaatste hij terecht de wat laconieke opmerking: "Er is wel enige moed voor nodig om zo'n uitgebreide onderneming te beginnen".

Het lijkt er in ieder geval op dat hij, toen hij na het mislukken van zijn examens van iedere gedwongen studie ontslagen was, de kans schoon zag een lang gekoesterd plan ten uitvoer te brengen.

Tenslotte moet het diepste motief zijn geweest een bewonderenswaardige en een zichzelf vergetende toewijding aan de wetenschap; hij wilde weten, kost wat kost.

En dat het hem veel gekost moet hebben zal ons duidelijk worden wanneer we ons realiseren wat voor werk hij hiervoor heeft moeten verzetten.

Om te beginnen had hij niet meer grond ter beschikking dan een lapje van 7 bij 35 meter in de binnentuin van het klooster. Gezien de geweldige omvang van zijn experiment moet zijn proeftuin erg klein geweest zijn, zodat hij dikwijls te kampen moet hebben gehad met gebrek aan ruimte, vooral in de laatste jaren, toen het aantal proefplanten vertienvoudigd was.

Aanvankelijk heeft hij er twee volle jaren aan besteed om uit een groot aantal soorten of variëteiten van erwten er 22 te kiezen, die hem voor zijn doel geschikt leken. Van heinde en ver heeft hij zijn proferwten laten komen en naar alle waarschijnlijkheid heeft hij een gedeelte van zijn materiaal besteld bij de thans nog bestaande Nederlandse firma Grullemans in Lisse.

Deze voorbereiding was noodzakelijk om zekerheid te verkrijgen omtrent de zaadvastheid van zijn stamplanten. Pas daarna begon hij met zijn eigenlijke proef. Het eerste jaar zaaide hij enkele honderden erwten uit, waarvan hij telkens één van zeven verschillende kenmerken aan de afzonderlijke planten in opeenvolgende generaties wilde nagaan.

Met deze planten ondernam hij honderden kruisingen; dat betekent dat hij uit sommige nog niet geheel ontloken bloempjes de onrijpe meeldraden met een pincet moest lospeuteren en het stuifmeel van andere rijpe meeldraden op de stempel van die gecasteerde bloempjes moest afstrijken. Deze manipulatie diende

natuurlijk uiterst voorzichtig te gebeuren om de bloempjes niet te veel te beschadigen, het was daarbij ook erg inspannend en vermoeiend voor zijn ogen.

Met grote accuratesse moest hij van elke plant precies noteren, welke eigenschappen de moeder- en vaderplant, die hij met elkaar kruiste, vertoonden.

Van iedere plant moest hij de gewonnen erwten apart houden en het volgend jaar weer afzonderlijk uitplanten; de erwten die hij van die planten verkreeg, moest hij het daarop volgende jaar weer uitzaaïen, enz., sommige tot het zesde jaar toe!

Het eerste jaar kon het geheel nog goed worden overzien, maar met het voortgaan der jaren liepen de draden steeds ingewikkelder door elkaar, zodat een minder accurate geest daarin wanhopig verward zou zijn geraakt. In het tweede jaar moest hij van 5000 erwtenplanten precies weten welke eigenschappen elk van hun ouderplanten hadden vertoond en diende hij na te gaan hoe die eigenschappen op alle nakomelingen van elk van deze 5000 planten werden overgedragen. Zo heeft Mendel zeven jaar lang onvermoeibaar doorgewerkt!

Om de resultaten van zijn erwtenproeven op hun algemeenheid te toetsen heeft hij dezelfde proef met ongeveer twintig andere plantensoorten herhaald, zij het niet op zo'n uitgebreide schaal.

Twee medebroeders hebben hem aanvankelijk nog een weinig bij dit werk geholpen, maar het leeuwedeel van dit gigantische werk is toch op Mendel zelf neergekomen.

Overziet men de gehele opzet van zijn proeven dan kan men moeilijk de gedachte van zich afzetten dat hij tevoren moet hebben geweten wat de resultaten ervan zouden zijn.

Het geheel maakt geenszins de indruk van een zoeken of tasten; er treedt duidelijk één grote lijn naar voren, een scherp doordacht plan, dat hij tot de uiterste consequenties heeft doorgevoerd; we menen hier te mogen spreken van een visie, die we in moderne termen uitgedrukt, de 'atomische' zouden kunnen noemen. Ofschoon hij voorzichtig genoeg geen uitspraak gedaan heeft in het zo netelige vraagstuk van de grens tussen een soort en een variëteit, blijkt duidelijk uit zijn proeven dat hij zich de soort heeft voorgesteld als een mozaïek, als een verzameling van in aanleg onderling onafhankelijke kenmerken, die in alle omstandigheden hun eenheid onveranderlijk handhaven.

Consequent heeft hij verder gedacht op het toen reeds algemeen bekende feit, dat elk levend wezen afkomstig is van de versmelting van twee gameten. Hij is dan ook uitgegaan van de stelling dat bij elk levend wezen in het versmeltingsprodukt van die twee gameten ook een dubbele aanleg voor elk kenmerk aanwezig moet zijn.

Tijdens het leven oefenen die twee factoren samen invloed uit op het uiterlijk van het levende wezen, m.a.w. op het uiterlijk van elk kenmerk, zonder hun zelfstandigheid daarbij te verliezen. Bij de vorming van de gameten gaan die twee aanleggen weer onveranderd over naar de gameten in die zin, dat elke gameet één aanleg krijgt.

Ofschoon Mendel natuurlijk niet het flauwste vermoeden heeft gehad van chromosomen, diploidie, haploidie en reductiedeling, ligt toch aan zijn gehele proef deze gedachte van de dubbele aanleg van elk kenmerk in de lichaamscellen en de enkelvoudige aanleg in de gameten ten grondslag. Zijn proeven zijn geheel uit dit inzicht ontsproten en zijn zonder dat niet goed denkbaar; het onderscheid tussen het geno- en fenotype heeft Mendel uiteraard niet scherp doorgevoerd, zij het dat in zijn opvatting van het kenmerk als een 'aatom' het begrip van wat wij thans genotype noemen consequent ligt opgesloten.

Hij moet tevoren berekend hebben wat de uitkomst van zijn kruisingsproeven zou zijn en hij heeft er niets anders mee bedoeld dan het toetsen van zijn idee aan de werkelijkheid, zoals ook Fisher het uitdrukt: "Het is duidelijk uit de vorm van zijn experimenten dat hij met zekerheid wist, wat daaruit verwacht kon worden en dat deze meer bedoeld zijn als een demonstratie voor anderen en niet zozeer als een voorlichting voor hem zelf".

Wat wij thans aanduïden met de moderne termen van de 'reinheid der gameten en het zuivere splitsen van de erfelijke factoren' heeft hij reeds in wezen voorzien en praktisch toegepast. En hierin kunnen wij het meest originele en geniale van zijn levenswerk zien.

Bekendmaking van de resultaten

Na deze jaren van stoer doorwerken in de stilte van de kloostertuin achtte hij nu terecht de tijd gekomen om de wereld zijn ontdekkingen te openbaren.

In zijn dagen bestond te Brunn een vereniging van oud-acade-

mici, die uit liefhebberij de natuurwetenschappen beoefenden. Dat dit gezelschap niet zo maar een onderonsje van natuurliefhebbers was, blijkt uit het peil van de lezingen, die op de maandelijksche vergaderingen werden gehouden en die aan meer dan 120 centra van wetenschap, o.a. universiteiten, werden toegezonden. Vanaf Madrid tot Moskou werd notitie genomen van hetgeen daar besproken werd, behalve één keer! Blijkens haar Jaarboek van 1864 stond ook de bibliotheek van de Koninklijke Nederlandse Akademie te Amsterdam sedert het jaar 1864 in ruilverkeer met die Naturforschender Verein te Brünn; des te onbegrijpelijker is het dat het werk van Mendel, dat vanaf 1866 op die plaats aanwezig was, niet door De Vries of anderen werd opgemerkt en geraadpleegd, zoals Kruytzer terecht heeft opgemerkt.

Ook Mendel was een trouw lid van deze vereniging en dat men hem ook au sérieux nam, blijkt wel uit het feit dat hij in 1869 vice-voorzitter is geweest.

Hij stelde zijn proeven met hun resulaten op schrift en kwam op 8 februari 1865 daar met zijn ideeën voor de dag. Zijn toehoorders, die hem ten volle waardeerden als een hoogst beminnelijk mens en een ernstig beoefenaar der natuurwetenschappen moeten aanvankelijk toch wel met stijgende bewondering hebben geluisterd naar die merkwaardige getallenverhoudingen. Na een uur hield hij op en beloofde in de volgende vergadering een verklaring te geven van die hoogst merkwaardige verschijnselen.

Ook die avond werd de vergadering druk bezocht en luisterde men aandachtig. Doch langzamerhand moet de attentie verslapt zijn; men kon hem onmogelijk meer volgen bij dat ingewikkelde spel van getallen en letters; niemand wist ten slotte waar het heen moest met die botanische algebra!

Men kan het deze mensen niet verwijten dat ze niet dadelijk de draagwijdte er van doorzien hebben. Die ingewikkelde, jarenlang voortgezette proeven laten zich nu eenmaal niet in twee uurtjes tijd door een totaal onvoorbereid verstand begrijpen.

De notulen van die vergadering vermelden dan ook, dat niemand verdere uitleg heeft gevraagd.

In zijn bescheidenheid had Mendel natuurlijk niet verwacht dat hij met een oorverdovend applaus zou worden beloond; hij was eerder op tegenspraak voorbereid. Maar dat zijn ideeën zo weinig aandacht zouden ontmoeten had hij allerminst verwacht.

Hierdoor een ogenblik van zijn stuk gebracht vroeg hij zich af of die algemene onverschilligheid misschien te wijten kon zijn aan een fout in zijn gedachtengang; maar hoe hij zijn werk ook bekeek, nacijsferde en overdacht, hij kon die fout nergens ontdekken.

Hierdoor weer gerustgesteld heeft hij zijn lezingen aan de vereniging aangeboden in de vorm, waarin we ze thans bezitten.

Zoals gezegd werd een overdruk daarvan naar meer dan 120 centra van wetenschap gezonden, maar niemand in de gehele wereld heeft aan zijn werk enige aandacht geschonken. Men kan zich in dit verband afvragen of misschien het darwinisme, dat in de tijd van Mendels publikatie een hoogtepunt beleefde, de oorzaak van deze miskenning kan zijn geweest.

Briefwisseling met Nägeli

Toch gaf Mendel zich nog niet gewonnen; hij doorzag de draagwijdte van zijn ontdekkingen te goed om in een zo schielijke begrafenis daarvan te kunnen berusten.

Er was nog één man bij wie hij op erkenning hoopte. In München leefde toen Prof. Carl von Nägeli, een der grootste biologen van de vorige eeuw, wiens originele ideeën ook thans nog waardevol zijn. Voor hem is karakteristiek dat hij alles in maat en getal trachtte uit te drukken; ook hij deed proeven om meer inzicht in de wetten der erfelijkheid te krijgen. Als iemand in staat moest worden geacht Mendel te begrijpen dan was het wel Carl von Nägeli.

Op Oudejaarsdag 1865 deelde Mendel hem per brief mee, wat hij gevonden had en gaf daarbij een toelichting op zijn proeven. Bovendien stelde hij hem voor de gehele proef nog eens over te doen, als Nägeli dat nuttig oordeelde!

Hij gaf daarbij tevens te kennen dat hij die proeven wilde herhalen met het proefplantje van Nägeli, het Havikskruid.

Pas twee maanden later gaf Nägeli antwoord. De gehele inhoud van zijn brief kunnen we samenvatten in het zinnetje: "Ik geloof dat uw proeven met erwten nog niet geheel zijn afgesloten, maar dat ze pas begonnen zijn". Voor het overige hield hij het kernpunt van Mendels gedachten, het zg. zuivere splitsen der erfelijke factoren, de reinheid der gameten en het vormen van nieuwe combinaties van eigenschappen voor onmogelijk.

Wel waardeerde hij in Mendel een uiterst accuraat en volhardend proefnemer en dankbaar maakte hij gebruik van zijn aanbod om hem behulpzaam te zijn bij zijn eigen proeven met havikskruid; kort daarop zond hij Mendel een groot aantal exemplaren daarvan. Met engelengeduld begon Mendel zijn tijd en kracht te verspillen aan uitgebreide proeven met dit plantje in de hoop dat ze een bevestiging zouden opleveren van zijn eigen visie. Ondanks zijn volhardende pogingen kwam hij echter niet tot het verhoopte resultaat, hetgeen niet te verwonderen is, aangezien bij dit plantje, zoals later bleek, sommige zaadjes zich ontwikkelen zonder bestuiving, waardoor natuurlijk totaal onverwachte uitkomsten bij kruisingsproeven optreden. Nägeli heeft zodoende Mendel niet alleen miskend, maar hij heeft hem zelfs op een dwaalspoor gebracht.

Men kan tot zijn verontschuldiging aanvoeren, dat Mendel in zijn eerste brief te beknopt is geweest; in dat geval echter had Nägeli om een nadere uitleg kunnen vragen. De kwestie was door Mendel te ernstig behandeld, dat een vakman als hij, met zijn bekende mathematische aanleg, deze zomaar als waardeloos mocht negeren; hij had tenminste kunnen doorzien, dat er iets meer achter die getallen stak, wat een weinig meer aandacht wel waard was!

Van de andere kant zou het onbillijk zijn alle schuld alleen op Nägeli te schuiven. Onbegrijpelijk is, dat Mendel in het geheel niet gereageerd heeft op de kritiek van Nägeli betreffende zijn erwtenproeven; in de vele jaren dat zij nog met elkaar gecorrespondeerd hebben, hebben beiden met geen woord meer daarover gerept. In het drama 'Mendel-Nägeli' komt één ding wel heel sterk naar voren, de grootmoedigheid van Mendel!

Mendels belangstelling voor de gehele natuur en voor alles wat leefde, heeft hem aangezet tot onderzoeken op vele andere terreinen der natuurwetenschappen. Bekend zijn o.a. geworden zijn prestaties op het gebied van de meteorologie en zijn daadwerkelijke interesse voor het leven der bijen.

Mendel als abt

Om de figuur van Mendel volledig te tekenen, is het noodzakelijk dat we hem ten slotte nog leren kennen in zijn kwaliteit van kloosteroverste.



J. G. Koelreuter (1733-1806) ; naar Roberts, 1929 (zie o.a. De tijd van Mendel, p. 35).



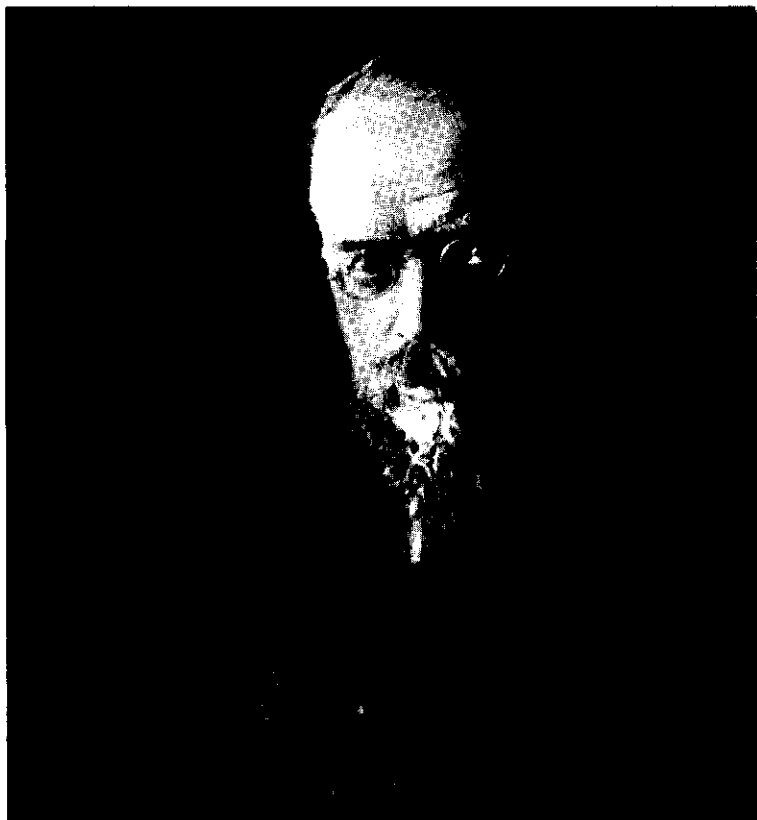
F. Unger

*Franz Unger (1800-1870) ; naar Neilreich, 1864 of Leitgeb, 1870 (Mitt. Steiermark II)
(zie o.a. De tijd van Mendel, p.37).*



Erich Tschermak-Seysenegg.

Erich von Tschermak (1871-1962) (zie o.a. De herontdekking, p. 64).



C. Correns

Carl Erich Correns (1864-1933) (zie o.a. De herontdekking, p. 66).

Toen in begin 1868 de toenmalige abt overleed, ging het convent op 30 maart over tot de keuze van zijn opvolger; met algemene stemmen (11 van de 12) werd Mendel gekozen. Onnodig te zeggen, dat Mendels wetenschappelijke faam die keuze niet kan hebben beïnvloed. Men koos hem om zijn gaven van geest en hart, zijn strikte rechtvaardigheidszin en praktisch doorzicht.

Mendel zelf hoopte meer tijd te hebben voor zijn proefnemingen nu hij ontslagen was van de vele werkzaamheden, die van een goed leraar vereist worden, maar in die verwachting is hij bitter teleurgesteld. Zijn voorganger was niet alleen in Brünn, maar ook in het hele land een op de voorgrond tredende persoonlijkheid geweest. Deze vererende, maar zware nalatenschap heeft hem als een loden last op de schouders gedrukt. Hij was een officieel persoon geworden en de dagen van rust en vrede in school en tuin waren voor goed voor hem voorbij.

Zijn nieuwe waardigheid eiste, dat hij nu hier dan daar tegenwoordig moest zijn bij plechtigheden en feesten, die hem persoonlijk slechts matig interesseerden. Aanhoudend moest hij vervelende en tijdrovende visites maken en ontvangen; hij werd overladen met ere-ambten en van talrijke verenigingen moest hij beleefdheidshalve het voorzitterschap aanvaarden. Ook de inspectie-reizen naar de verafgelegen goederen van het klooster namen een groot deel van zijn tijd in beslag. Het werd hem steeds onmogelijker gemaakt nog enig wetenschappelijk werk te verrichten.

Typerend voor zijn voorganger was geweest, dat deze zich vrijwel geheel van het convent had afgezonderd in een eigen vleugel van het klooster, daar de staatsie van een Grand-Seigneur had gevoerd en met zijn onderdanen slechts via zijn eerste subditus, de prior, contact had gehad. Als echt gemeenschapsmens brak Mendel onmiddellijk met deze gewoonte en nam zijn plaats tussen zijn broeders aan de kloostertafel en in het koor in.

Voor alles wat het welzijn van het klooster betrof, had hij de uiterste zorg, waarbij de geestelijke vooruitgang vooral van de novicen hem na aan het hart lag.

In alles toonde hij zich de ware Augustijner kloosterling, die naar de letter en geest van de kloosterregel van St. Augustinus het gemeenschappelijke belang boven het persoonlijke stelde.

Het laatste restje van zijn vrije tijd kostte hem zijn strijd tegen de burgerlijke autoriteiten van zijn land. Men kan zich met verwondering afvragen, wat toch wel de reden kan zijn geweest, dat de vredelievende Mendel een vrijwel hopeloze overmacht zo hardnekkig heeft weerstaan. In het kort komt het hierop neer. Op instigatie van de liberale partij werd in 1874 in Oostenrijk 'die Religionsfonds-Gesetz' uitgevaardigd, waardoor aan alle kloosters een aparte belasting werd opgelegd. De opbrengst daarvan moest de onkosten van de katholieke cultus dekken. Het zg. 'Religionsfonds' was een aloude instelling en het Thomasklooster had daaraan reeds jarenlang belangrijke sommen betaald, evenals alle andere kloosters van het land.

Maar tot dan toe hadden deze betalingen altijd het karakter, of althans de schijn gehad van een vrijwillige bijdrage. Door deze nieuwe wet werden deze giften in een belasting veranderd, en wat nog het ergste was, het vereiste bedrag ging naar het algemene oordeel de financiële draagkracht van de kloosters te boven; allen weigerden dan ook deze onrechtvaardig geoordeelde belasting te betalen.

De diepste ondergrond van dit verzet schuilde daarin, dat men in deze wet een eerste symptoom zag van een uitbreiding van de Kulturkampf, die in die dagen juist in Duitsland woedde.

Men zag in de Religionsfonds-Gesetz een eerste poging om de Katholieke Kerk in het land te onderdrukken en men vreesde nog verdergaande dwangmaatregelen.

Zo kreeg ook Mendel in mei 1875 een aanmaning om het vermogen van het klooster in roerende en onroerende goederen, benevens het bedrag van het jaarlijkse inkomen op te geven. Hij voldeed aan het eerste verzoek, maar vermeldde niets van de inkomsten.

Op grond van het aangegeven vermogen stuurde men hem op 10 oktober een aanslag, groot 7336 gulden, die gedurende de vijf volgende jaren in annuïteiten zou moeten worden voldaan; men schonk hem vier weken tijd van beroep. Toen deze vier weken reeds lang waren verstreken, zond Mendel 'doodleuk' 2000 gulden met de uitdrukkelijke vermelding dat deze som bedoeld was als vrijwillige bijdrage voor het Religionsfonds. Hij wilde aldus laten

uitkomen, dat het hem niet zozeer om het geld te doen was als wel om het recht. Na enkele dagen werd hem echter deze royale gift teruggestuurd met het strengste bevel binnen 30 dagen de totaal gevorderde som te voldoen. In een begeleidend schrijven liet men echter doorschemereren, dat men geneigd was deze oorspronkelijk geëiste som enigszins te verlagen, als Mendel van zijn kant de inkomsten van het klooster wilde opgeven. Maar de stoere, altijd recht door zee gaande Mendel verstond de taal der diplomaten niet en meende dit dwangbevel het beste te kunnen beantwoorden met een heftig protest.

Dit was het eerste van een reeks van vlammende protesten, die hij tot zijn dood minstens eenmaal per jaar naar de hoogste kantoren gestuurd heeft. Er zijn jaren geweest, dat hij met een bewonderenswaardig optimisme zelfs vier van deze moedige juridische stijlstukjes waarvan toon en argumentatie een climax vertoonden naar diverse adressen heeft gezonden.

Telkens beriep hij zich op een artikel van de grondwet, maar de regering gaf van haar kant duidelijk te verstaan, dat zij met een onderdaan niet in discussie wenste te treden over de rechtvaardigheid van een wet, die langs de normale weg was uitgevaardigd; zij vatte het geval op als een prestigekwestie.

De andere paters in het klooster stijsden hem aanvankelijk in zijn verzet, hem daarbij herinnerend aan de eed, die hij bij zijn abtswijding gezworen had om de goederen van het klooster tegen onrechtmatige eisen te verdedigen; die eed moest hij gestand doen, kost wat kost!

Nu Mendel niet wilde toegeven koos de regering de gemakkelijkste weg door eenvoudig beslag te leggen op een gedeelte van de inkomsten van het klooster. Mendel betitelde deze inbeslagname als een onrechtvaardige confiscatie.

Pogingen door bevriende tussenpersonen om hem tot toegeven te stemmen, een aanbod van goede diensten door de bisschop van Brünn stuitten af op Mendels ontoegevendheid; hij zwichtte ook niet voor het vooruitzicht van een zetel in het Herrenhaus, of van een opneming in de Leopoldorde. Bedreigingen met ambtsontzetting of 'onder curatele-stellen' maakten volstrekt geen indruk op hem. Zo bleven beide partijen scherp tegenover elkaar staan en geen van beide kon tenslotte uit prestige-overwegingen iets toegeven.

In de loop van de jaren was echter geleidelijk aan het eenparige protest van de kloosters verstomd; om vredeswille betaalde de een na de ander; van haar kant deed dan ook de regering water in de wijn en was tevreden met een heel wat lagere eis.

Ook in het Thomasklooster trachtten de andere paters Mendel ervan te overtuigen dat het onbegonnen werk was zo halsstarrig aan zijn recht vast te houden; de strijd had het klooster al meer gekost dan de totaal geëiste som bedroeg. Maar ook dit argument legde Mendel naast zich neer.

Men vraagt zich af of deze houding van Mendel verantwoord is geweest. Uit het aanvankelijk algemene protest van de kloosters en uit het feit dat de regering aan Mendels opvolger alle in beslag genomen gelden heeft teruggegeven, zou men kunnen opmaken dat het recht wel degelijk aan zijn kant was.

Nu het echter in eerste instantie niet om een kwestie van geloof of zeden ging, had toegeven ook verantwoord kunnen zijn. Maar de onplooibare Mendel beschouwde ieder toegeven als een karakterloze daad, die hem ver lag.

Achteraf beschouwd kan men toch de houding van Mendel, althans in de laatste jaren niet voor de volle honderd procent bewonderen. Dat steeds blijven volhouden tegen alle redelijkheid in moet men voor een groot deel op rekening schrijven van zijn onbuigzame, koppige natuur.

Daar we aan diezelfde koppigheid zijn bewonderenswaardige prestaties op het terrein van de wetenschap te danken hebben, moeten we in deze kwestie spreken van een '*défaut de sa qualité*'. Alleen een man van zo'n kwaliteit kon zo'n fout maken.

Het meest tragische van dit alles is, dat hij toch moet hebben voorzien, dat zijn opvolger, wie deze ook mocht zijn, de belasting in ieder geval betalen zou, hetgeen ook inderdaad is gebeurd.

Ook dit streven van Mendel was derhalve tot mislukking gedoemd, althans schijnbaar, want het is niet uitgesloten, dat zijn houding de regering er toe heeft bewogen aanvankelijk beraamde, verdergaande dwangmaatregelen op te schorten.

Wat hiervan ook zij, die strijd kostte Mendel het laatste restant van zijn gezondheid. Reeds lang was hij lijdend aan een nierziekte; een hartziekte maakte tenslotte een eind aan zijn leven. Voorzien van de laatste sacramenten overleed hij op Driekoningendag 1884.

Zijn nagedachtenis

De dagbladen verspreidden het bericht van zijn overlijden en zij wijdden waarderende artikelen aan de nagedachtenis van de grote dode. Bij zijn begrafenis volgde een geweldige stoet belangstellenden zijn stoffelijk overschot. Zij allen herdachten Mendel op hun eigen manier, naar gelang zij hem in zijn leven hadden gekend. Niemand echter had er het flauwste vermoeden van, dat men een man ten grave droeg die in zijn wetten, waaraan zijn naam werd verbonden, zou blijven voortleven zolang er denkende mensen op deze aarde zullen zijn.

Na zijn dood wijdde een jonge novice een klein, maar sprekend Latijns gedichtje aan hem, waarin hij op zeer gevoelige wijze zijn verering en liefde voor zijn vaderlijke vriend tot uiting bracht. Vele van de oraisons funèbres, die bij Mendels dood in woord en geschrift zijn gehouden, kunnen misschien als clichés worden beschouwd waarvan men moeilijk de oprechtheid kan schatten. Dit versje heeft daarom zo'n grote waarde omdat het een spontane en ongedwongen uiting is van een diepgevoelde verering, waarin tevens Mendels beminnelijkheid voor alle mensen tot uitdrukking komt:

*Clemens ac largus, affabilis unicuique.
Fraternusque Pater fratribus nobis fuit.
Flores amavit et juris defensor vim toleravit,
qua tandem fessus, vulnere cordis obiiit.*¹

Dat was Mendel . . . !

¹ Mild en vrijgevig, minzaam voor een ieder,
een broeder en vader was hij voor ons broeders,
minnaar van bloemen; als strijder voor recht verdroeg hij geweld,
waardoor ten slotte afgemat, hij stierf, het harte gewond . . .

De herontdekking

PROF. DR. J. HEIMANS

De zegswijze: "... herontdekking van de Wetten van Mendel door Hugo de Vries, Correns en Tschermak in 1900 ..." is een vaste frase geworden, om zo te zeggen een staande uitdrukking, die, doordat het jaartal 1900 zo gemakkelijk in het geheugen ligt, bijzonder geschikt is om een cursus of een leerboek der erfelijkheidsleer mee te beginnen. Men kan dan namelijk meteen betogen, dat door die gebeurtenis in dat jaar de moderne genetica als zelfstandige wetenschap werd geboren.

Nu is het een heel bekend verschijnsel, dat een belangrijke ontdekking of een fundamenteel nieuw inzicht blijkt al eens eerder op overeenkomstige wijze geformuleerd te zijn geweest, maar niet bekend geworden. In de regel komt men dan later door zorgvuldiger vergelijking tot de conclusie, dat die overeenkomst toch maar heel betrekkelijk is, doordat de inzichten van de voorloper slechts vaag aangeduid, soms zelfs onvoldoende gebaseerd, óf ook voor andere uitleg vatbaar zijn. De eerst zo frappant lijkende overeenkomst bestaat dan eigenlijk alleen zover men die er in zoekt, uitgaande van de later verkregen inzichten, als het ware door terugprojecteren van de definitieve gegevens.

Zoals algemeen erkend wordt, ligt dit ten opzichte van Mendel en de latere herontdekking van zijn werk heel anders. Mendels werk maakt niet de indruk van een voorafschaduwung, veeleer van een lichtend voorbeeld. Dat er toch ook wel sprake is geweest van later terugprojecteren – zelfs tot 50 jaar na de herontdekking – hoop ik u straks nog te kunnen aantonen.

Omgekeerd heeft Mendel zelf ook voorlopers gehad. Daaronder zijn er die met dezelfde erwtenrassen kruisingen hebben verricht en dezelfde resultaten hebben verkregen als hij, maar daarmee toch niet tot dezelfde, scherp geformuleerde inzichten zijn gekomen. Toch zal ook dit een van de redenen zijn geweest waarom

Mendels werk geen aandacht kreeg, zelfs niet van de gespecialiseerde vakgenoten. Juist die zagen er niet iets nieuws in.

De veel gebruikte uitdrukking, dat de tijd in 1865 niet rijp was voor Mendels denkbeelden, moeten we dan ook aldus opvatten: de vakgenoten, die zich voor deze zaken konden interesseren, waren te zeer gepreoccupeerd door de grote nieuwe ontwikkelingen, om zich te verdiepen in iets wat hun een spitsvondige manier van ingaan op een ondergeschikt detailpunt toescheen.

De vraag zou gerechtvaardigd zijn, of het wel zin heeft op een symposium ter ere van Mendel, na uitvoerige bespreking van zijn persoon en zijn werk en de omstandigheden van zijn tijd, ook nog een apart referaat te wijden aan de gang van zaken bij de herontdekking.

Die achterstand van 35 jaar heeft nu geen betekenis meer, nadat hij zo snel is ingehaald door de stormachtige ontwikkeling na 1900. Maar de kwestie is niet afgedaan met de gebruikelijke voorstelling, dat de herontdekkers uit hun eigen kruisingsproeven dezelfde resultaten kregen als Mendel destijds, en daarna bemerkten dat Mendel met zijn publikatie hun meer dan 30 jaar was vóór geweest.

Er is juist over de vraag naar de omstandigheden van de herontdekking tot lang na 1900 veel gepolemiseerd. Zo heeft nog in 1936 de bekende Engelse geneticus Sir Ronald Fisher een kritische studie gewijd aan het probleem van de herontdekking onder de titel: 'Has Mendel's work been rediscovered?' Zelfs nog in 1950 ter gelegenheid van het halve eeuwfeest van de genetica als wetenschap beweert Darlington – naar mijn mening ten onrechte – dat de herontdekkers van 1900 het belangrijkste principe uit Mendels werk helemaal niet hebben begrepen, nl. de genenleer.

Als we Darlingtonen verwijt aan de herontdekkers afwijzen en Fishers retorische vraag of het werk van Mendel werkelijk in 1900 is herontdekt bevestigend willen beantwoorden, dan zal het nodig zijn daartoe nog eens zorgvuldig na te gaan hoe de herontdekkers tot hun resultaat zijn gekomen. We zullen dat voor alle drie afzonderlijk moeten bezien, en kunnen daarin dan ook nog Bateson betrekken, die vooral de Engelse genetici graag ook als herontdekker willen geteld zien.

Het lijkt om verschillende redenen gewenst daarbij te beginnen met Tschermak, de derde herontdekker, Erich von Tschermak-Seyse-negg, juist omdat die de jongste was en het langst heeft geleefd; hij is in 1962 op bijna 91-jarige leeftijd overleden.

Herhaaldelijk heeft Tschermak in geschriften van verschillende aard de gang van zaken bij de herontdekking, zover hij zelf daarbij betrokken is geweest, nauwkeurig uiteengezet en in zijn 87e levensjaar in een pijnlijk uitvoerige autobiografie nog eens vastgelegd. De pretentieuze overdadigheid aan persoonlijke details van deze levensbeschrijving staat wel in scherpe tegenstelling tot de grote bescheidenheid en terughoudendheid van Mendel, waardoor wij zo weinig zeker weten over diens persoon en werk.

Aan de Landbouwhogeschool in Wenen, waar hij studeerde, is Tschermak later vele jaren lang als hoogleraar verbonden geweest. Van jongsaf was zijn aandacht speciaal gericht op de veredeling van cultuurgewassen. In zijn studietijd heeft hij bij verscheidene zaadtelers- en tuinbouwbedrijven gewerkt.

Op aanraden van de mineraloog Renard uit Gent, die in Wenen werkte bij de bekende mineralogieprofessor Gustav Tschermak, Erichs vader, ging hij in het voorjaar van 1898 naar Gent om de Belgische tuinbouwbedrijven te bezoeken. Aan het Botanisch Instituut van de Universiteit van Gent bestudeerde Tschermak, in navolging van Darwin, het verschil in effect van zelfbestuiving tegenover kruisbestuiving en bastaardering op de vruchtvorming.

Door een gelukkige keuze van zijn proefobjecten kreeg Tschermak hierbij snel fraaie resultaten, nl. bij Muurbloemen (*Cheiranthus*) en bij Erwten (*Pisum*). Van *Cheiranthus* was bekend dat daar kruisbestuiving beter vruchtzetting geeft dan zelfbestuiving. *Pisum* zou juist een voorbeeld zijn van het tegengestelde: zelfbestuiving voordeliger dan kruisbestuiving. Bovendien zou hij door erwtenrassen met elkaar te kruisen, die verschilden in kleur en gedaante van de zaadlobben, direct al bij het rijpen van het zaad de invloed van de bastaardbestuiving kunnen bestuderen.

In de zomer van 1898 bracht Tschermak van Gent uit ook een bezoek aan Hugo de Vries in Amsterdam, die hem zijn *Oenothera*-cultures toonde. Over zijn pas begonnen erwtenkruisingen sprak Tschermak bij die gelegenheid niet. Dat was maar goed ook,

schrijft hij later, want De Vries moet toen al het werk van Mendel hebben gekend en hij had mij zeker daarop attent gemaakt. Dan had ik hoogstens als een meeloper van De Vries bij diens herontdekking en niet als onafhankelijk en gelijkwaardig herontdekker kunnen gelden.

Nog vóór de gekruiste erwten rijpten, vertrok Tschermak uit Gent. De hortulanus oogstte de gemerkte peulen en stuurde ze hem naar Wenen na.

De dominantie van gele zaadlobkleur over groene en van glad over gerimpeld zaad kon onmiddellijk worden waargenomen. Maar dit verschijnsel was ook al aan vroegere onderzoekers opgevallen.

In 1899 kweekte Tschermak de tweede generatie uit zijn erwtenkruisingen op een landgoed buiten Wenen. Daarbij constateerde hij de, ons tegenwoordig zo bekend geworden, vaste getalverhoudingen van gemiddeld $3/4$ gele tegenover $1/4$ groene, van $3/4$ gladde tegen $1/4$ gerimpelde zaden, bij de dihybride combinatie die van $9:3:3:1$ op 16 , en bij terugkruisen met de stamvormen de verhouding van 1 op 1 .

Thuis in Wenen werkte Tschermak deze resultaten uit tot een omvangrijke 'Habitationsarbeit', ter toelating als docent aan de landbouwhogeschool. Bij het naslaan van de literatuur trof hij in het boek van W. O. Focke *Pflanzenmischlinge* van 1881 onder *Pisum*-kruisingen, behalve die van Knight, Gärtner en Darwin, ook een geschrift vermeld van G. Mendel, met de aanduiding dat deze Mendel meende: "constante getalverhoudingen tussen de verschillende typen van nakomelingen te vinden".

Tschermak kon het werk van Mendel uit de universiteitsbibliotheek van Wenen in handen krijgen en zag dat Mendel met dezelfde erwtenrassen had gewerkt en precies dezelfde resultaten als hijzelf had verkregen uit een veel groter materiaal en met veel strenger analyse uitgewerkt. Dit was de eerste ontgoocheling voor Tschermak.

De tweede schrik kwam, nadat zijn geschrift reeds bij de hogeschool was ingeleverd, toen hij, begin april 1900, een overdruk toegestuurd kreeg van het Franse en even later ook van het Duitse artikel van Hugo de Vries, waarin deze de herontdekking van de splitsingswet bekend maakt.

Tschermak wist door bemiddeling van een bevriende redactie

gedaan te krijgen, dat zijn eigen geschrift onverwijld in druk gegeven werd voor een landbouwkundig tijdschrift. Maar, terwijl hij de drukproeven daarvan in handen had, verscheen in de april-aflevering van de *Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft* de mededeling van Correns die, onafhankelijk van De Vries, tot dezelfde herontdekking was gekomen.

Tschermak maakte nu onmiddellijk een kort uittreksel van zijn werk gereed, dat in de juni-aflevering van die *Berichte* werd opgenomen. Maar het gelukte hem nog vóór die verscheen een overdruk van zijn volledige geschrift te sturen aan Correns en De Vries, om vast te leggen, dat dit verslag opgesteld en bij de hogeschool ingeleverd was, vóór hun beider publikaties uitkwamen.

Strijd om de prioriteit tussen de drie herontdekkers kon er niet ontstaan. Wel heeft het Tschermak strijd gekost om zich als jonge en nog onbekende onderzoeker, naast de twee geleerden van naam, volledige erkenning te verschaffen als onafhankelijk herontdekker.

Meer nog dan de andere werkers uit de eerste periode van het mendelisme heeft Tschermak steeds een grote bewondering en verering getoond voor de persoon en het werk van Mendel. In het begin werd die verering nog niet zo algemeen gedeeld. Volgens Tschermaks eigen indruk bleek zelfs in 1910, bij het eerste jubileum van de herontdekking, de grote betekenis van Mendels werk nog niet algemeen te worden erkend, ook niet in de kringen van de toegepaste wetenschap voor land- en tuinbouw, waar Tschermak zelf de voorganger was.

In 1922, bij het eeuwfeest van Mendels geboorte, was dat al heel anders. Dat werd een geweldige apotheose. Maar tussen die twee data had de mendelistische genetica dan ook een enorm versnelde ontwikkeling in diverse richtingen doorgemaakt.

C. E. Correns

De tweede herontdekker, Correns, was een heel andere figuur dan Tschermak, ook wat betreft wetenschappelijke instelling, studierichting en loopbaan. In zijn studietijd werkte Correns vooral op morfologisch-anatomisch terrein, speciaal van wieren en mossen, bij verschillende voorgangers van grote naam, zoals de oude Carl von Nägeli, die hij hogelijk vereerde.

In Tübingen in 1891 toegelaten als privaatdocent, begon hij

daar, naast voortgezette studies over mossen, met bastaarderingsproeven. Doelstelling was daarbij voor Correns de experimentele analyse van fundamentele problemen betreffende erfelijkheid en soortsvorming. De daartoe uitgevoerde kruisingsproeven met erwten, *Mirabilis*, en die met mais ter opheldering van het toen nog raadselachtige probleem van de endosperm-xeniën, voerden hem tot de herontdekking van Mendels werk.

Na 1900 heeft Correns zich geheel op erfelijkheidsonderzoek geconcentreerd en in heel belangrijke mate bijgedragen tot de grootse ontwikkeling van de mendelistische genetica.

De coïncidentie van de drie herontdekkingen is merkwaardig gecompliceerd en zeker niet geheel toevallig.

In den beginne werd nog al eens Correns als eerste en eigenlijke herontdekker beschouwd, omdat hij, reeds direct in het geschrift van april 1900, zo scherp en duidelijk al de principiële gezichtspunten en conclusies uit Mendels werk heeft uiteengezet. In elk geval is Correns de eerste van de herontdekkers geweest die destijds de naam van Mendel in een publikatie heeft genoemd, nl. in zijn geschrift van 22 december 1899 over maiskruisingen.

Merkwaardigerwijze is ook hier Hugo de Vries even vóór geweest, door de op 4 december 1899 ingezonden mededeling: *Sur la fécondation hybride de l'albume*, eveneens bij mais. Daarin vermeldt De Vries reeds de vaste verdelingsverhouding van $\frac{3}{4}$ tot $\frac{1}{4}$ als typisch voor dergelijke kruisingen, en ook het domineren van meelmais over suikermals.

Het opeens gelijktijdig uitkomen, juist nog in het jaar 1899, van deze beide geschriften van Hugo de Vries en van Correns, is in dit geval niet moeilijk te verklaren.

Zulke maisrassen met verschillende kleur of consistentie van de korrels waren al sedert lang in gebruik als bij uitstek geschikte objecten voor bastaarderingsproeven. Dat daarbij in bepaalde gevallen de kenmerken van de vaderplant reeds direct aan de rijpende bastaardkorrels, dus nog aan de moederplant, te herkennen zijn, leek voorhands onverklaarbaar en was een prikkel tot nader onderzoek.

Voor zulke veranderingen, die rechtstreeks aan de moederplant zouden worden teweeggebracht door bestuiving met vreemd stuifmeel had Focke de term 'xeniën' ingevoerd. Wat men destijds onder xeniën verstond kan het gemakkelijkst worden verduidelijkt

door een parodie: stelt u zich voor dat een witte kip opeens zwarte eieren gaat leggen na een ontmoeting met een zwarte haan!

Bij kruising van erwten met verschillende zaadkleur werd dit verschijnsel ook vermeld. Daar wordt het veroorzaakt doordat dan de zaadlobben, die natuurlijk reeds tot de bastaardgeneratie behoren, door een kleurloze zaadhuid heen, te zien zijn.

Bij mais betreft het niet de kiem, maar het endosperm, en daar werd de verklaring pas mogelijk na de ontdekking van de dubbele bevruchting door Nawaschin (november 1898) en Guignard (april 1899).

Hugo de Vries gaf zijn mededeling van december 1899 *Sur la fécondation hybride de l'albumen* dan ook nadrukkelijk als experimenteel bewijs voor het ontstaan van het endosperm door een echte bevruchting, en vermeldt daarbij de splitsing van de volgende generatie volgens $3/4:1/4$ om aan te tonen dat de kiem tegelijk met het endosperm door dezelfde kruisbevruchting was gebastardeerd.

Correns bestempelt zijn publikatie *Untersuchungen über die Xenien bei Zea Mays* van 22 december 1899 als een voorlopige mededeling. Blijkbaar heeft hij na het bekend worden van de dubbele bevruchting meteen willen vastleggen, hoezeer deze ontdekking zijn conclusies steunt en enige van de nog niet opgeloste punten betreffende deze maiskruisingen opheldert.

Het is in de slotzin van ditzelfde artikel dat Correns de naam van Mendel voor het eerst noemt, nl. in een opmerking over bastaardzaden bij erwten, die vroeger ook als xeniën waren beschouwd, maar ten onrechte, zoals reeds Darwin en Mendel hadden begrepen. Hier gaat het immers om de bastaardnatuur van de kiem met zijn zaadlobben.

Uit deze slotzin blijkt dat Correns, althans bij het afsluiten van dit manuscript van 1899, reeds kennis droeg van Mendels werk, maar in de tekst van zijn geschrift, nu dit als voorlopige mededeling werd gepubliceerd, daarvan nog geen gebruik heeft gemaakt.

Hoe Correns gekomen is tot de herontdekking van het werk van Mendel kunnen we nu als volgt reconstrueren. Correns is in 1894 begonnen met deze maiskruisingen na bestudering van het hoofdstuk over xeniën in Focke's boek *Die Pflanzenmischlinge* van 1881. Dit hoofdstuk staat in het tweede, meer beschouwend-samenvattende deel van dat boek. Het eerste veel omvangrijker gedeelte

geeft niet veel anders dan een compilatie van alle in de literatuur vermelde kruisingsresultaten, systematisch gerangschikt onder families en genera. In dit eerste deel vindt men ook de verwijzingen naar Mendel die aan alle drie de herontdekkers de weg naar de bron hebben gewezen, nl. onder *Pisum*, *Phaseolus* en *Hieracium*.

Voor ons onderwerp van heden is het van belang die citeringen van Focke betreffende Mendel nog eens na te slaan. Dan blijkt dat onder *Hieracium* de afzonderlijke soortskruisingen die Mendel verkreeg zorgvuldig zijn gememoreerd, en onder *Phaseolus* ook nog enigszins uitvoerig Mendels resultaten worden vermeld, maar onder *Pisum*, waarmee toch verreweg het belangrijkste deel van Mendels onderzoek is verricht, alleen opgemerkt wordt:

"Mendel's zahlreiche Kreuzungen ergaben Resultate, die den Knight'schen ganz ähnlich waren, doch glaubte Mendel constante Zahlenverhältnisse zwischen den Typen der Mischlinge zu finden."

In het tweede meer theoretische deel van Focke's boek worden, onder de wetenschappelijke kruisingsexperimenten uit recente tijd, die van Mendel met *Phaseolus* en *Hieracium* als 'besonders lehrreich' bestempeld, maar over die met *Pisum* met geen woord gerept. Op enkele andere plaatsen in dit boek vinden we de naam Mendel nog terloops genoemd, zonder enige aanwijzing van het fundamentele belang van diens werk.

Verschuiven die wij herkennen als dominantie en bastaardsplitsing bespreekt Focke aan de hand van publikaties over erwtenkruisingen van Goss, Knight, Seton en anderen, maar negeert die van Mendel.

Focke vat dan zijn conclusies uit de literatuurstudie samen in een aantal genummerde stellingen, waarin wij nu achteraf herkennen: een tastend en aarzelend aanduiden van erfelijkheidsregels, zoals die thans worden geformuleerd in de Wetten van Mendel. Zo omvat Focke's 'Erster Satz' met de daaraan toegevoegde paragrafen de eenvormigheidswet en de reciprociteitswet, maar verduisterd door velerlei vermeende uitzonderingsmogelijkheden. Zelfs waarschuwt Focke nadrukkelijk tegen het zoeken naar starre regels voor erfelijkheid en het gedrag van kruisingen.

Uit dit alles blijkt hoezeer Focke, de grote autoriteit op het gebied van plantenkruisingen, Mendels werk heeft miskend, doordat hij de betekenis van de mathematische formuleringen niet inzag. De door Mendel aangewezen wetmatigheden leken hem

118. *Pisum*.

Kreuzung.

Pisum. 6jährige Beobachtungen von G. Mendel (Verh. nat. histor. Ver. zu Brünn. 1865. IV. S. 6 und 33). Bastarde von *Pisum sativum* etc. aus samenbeständigen Formen. Störung durch fremdes Pollen könne nicht leicht eintreten, da das Schiffchen die Genitalien enge einschließt und die „Antheren schon in der Knospe platzen“ (S. 6), wodurch die Narbe noch vor dem

H. Hoffmann, Untersuchungen zur Bestimmung des Werthes von Species und Varietät. Ein Beitrag zur Kritik der Darwin'schen Hypothese. Giessen, 1869, p. 136.

(Darwin a. a. O.). Mendel's zahlreiche Kreuzungen ergaben Resultate, die den Knight'schen ganz ähnlich waren, doch glaubte Mendel constante Zahlenverhältnisse zwischen den Typen der Mischlinge zu finden. Im Allgemeinen behalten die durch eine hybride Bestäubung erzeugten Samen auch bei den Erbsen genau die Gestalt und Farbe bei, welche der Mutterpflanze zukommt, auch wenn aus diesen Samen selbst Pflanzen hervorgehen, welche ganz der Vaterpflanze gleichen und welche dann auch deren Samen bringen. Es werden indess von Erbsen auch Beispiele angeführt, in denen die durch Kreuzbefruchtung erzielten Erbsen selbst eine der pollengebenden Sorte entsprechende Färbung gezeigt haben sollen. Vgl. darüber im letzten Abschnitte die Xenien.

W. O. Focke, Die Pflanzen-Mischlinge. Ein Beitrag zur Biologie der Gewächse. Berlin, 1881, p. 110.

niet nieuw en reeds voldoende op hun meer of minder algemene geldigheid getoetst aan de hand van oudere onderzoekingen.

Zonder hier van een 'schuld' van Focke te willen spreken, wat mijns inziens onbillijk en ook zeker niet in de geest van Mendel zou zijn, kunnen we toch niet nalaten te bedenken, dat dit zo belangrijke handboek in 1881 verscheen, en dat dus door deze miskenning de kans werd gemist, dat Mendels werk nog tijdens zijn leven tot algemene bekendheid en erkenning zou zijn gekomen.

Wanneer we nu terugkeren naar Correns' rapport over zijn endospermbastarden bij mais, dan zien wij dat Correns zijn conclusies ook in genummerde stellingen samengevat opsomt, blijkbaar in navolging van Focke, maar met dit verschil dat Correns die stellingen één voor één rechtstreeks uit de eigen experimenten abstraheert en ze veel scherper formuleert. Door deze werkwijze, maar ook door de inhoud van de stellingen, komt Correns veel dichterbij Mendel. Het is voor ons nu ook begrijpelijk dat Correns, nadat hij op een andere plaats in Focke's boek de verwijzing naar Mendel had gevonden, zijn geschrift over de maisxenien eerst als voorlopige mededeling inzond. Hij kon dan daarna deze en zijn andere kruisingsresultaten nog eerst nader gaan uitwerken in vergelijking met die van Mendel.

Aan de andere kant is ons daardoor ook duidelijk dat Correns in staat was zijn definitieve herontdekkingsbericht van april 1900 in vrij gedetailleerde vorm persklaar te maken, reeds een enkele dag nadat hij was verrast door het geschrift van Hugo de Vries.

Dat bericht van Correns met de titel: *G. Mendel's Regel über das Verhalten der Nachkommenschaft der Rassenbastarde* draagt daaronder de datering: Eingegangen am 24. April 1900.

Het begint aldus: "Die neueste Veröffentlichung Hugo de Vries': Sur la loi de disjonction des hybrides, in deren Besitz ich gestern durch die Liebenswürdigkeit des Verfassers gelangt bin, veranlasst mich zu der folgenden Mitteilung . . ."

Het blijkt verderop dat Correns zich, evenals Tschermak, niet alleen verrast toont doordat De Vries hem vóór was, maar ook geïrriteerd door het feit dat de naam van Mendel in dit Franse geschrift niet wordt genoemd, terwijl wél de aan Mendel ontleende termen 'dominant' en 'recessief' worden gebruikt.

In een op de drukproef toegevoegd naschrift erkent Correns dat intussen een iets uitvoeriger artikel van De Vries was verschenen

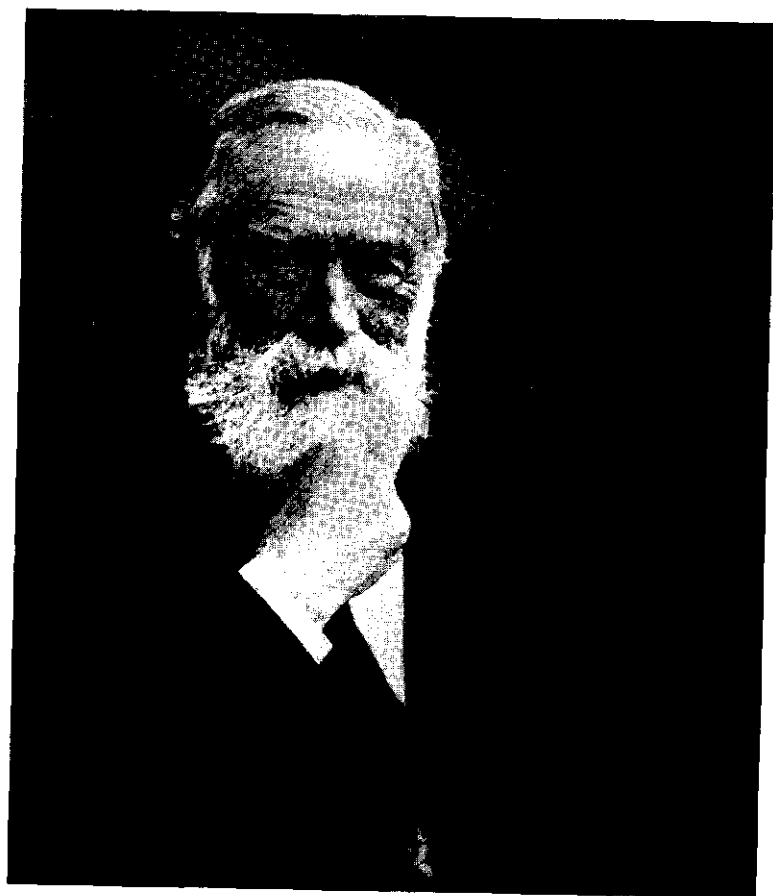
waarin Mendel wel werd genoemd. Maar Correns vertelt er niet bij dat dit in de *Berichte* van april 1900 opgenomen stuk eerder was ingezonden dan het korte uittreksel voor de *Comptes rendus* van de Franse Académie, hetgeen toch uit de dateringen blijkt. Het Franse stuk *Sur la loi de disjonction des hybrides* voert nl. als datum van de zitting waarin het werd aangeboden (door G. Bonnier): 26 mars 1900; in het Duitse *Das Spaltungsgesetz der Bastarde* staat onder de titel: Eingegangen am 14. März 1900 (zie p. 78).

In het Duitse artikel erkent De Vries nadrukkelijk, dat hij de termen 'dominant' en 'recessief' aan Mendel ontleent. Vóór hij Mendels werk kende had hij diezelfde begrippen steeds aangeduid met 'actief' en 'latent', in aansluiting op zijn pangenlenleer.

Uit de vergelijking van de diverse herontdekkingsberichten van 1899-1900 komt wel zonder meer vast te staan, dat de drie herontdekkers, onafhankelijk van elkaar, uit eigen werk tot conclusies zijn gekomen, welke overeenstemmen met die van Mendel van 1865. Ook is het zeker wáár, dat alle drie pas daarna op het geschrift van Mendel zijn attent geworden door het ene citaat van Focke. Hugo de Vries eigenlijk nog indirect door een publikatie van L. H. Bailey waarin de citering uit Focke was overgenomen, en doordat M. W. Beyerinck hem het boekje van Mendel toezond.

Hugo de Vries kwam weliswaar tegelijk met Correns en Tschermak door overeenkomstige kruisingsproeven tot het aan de dag brengen van Mendels werk, maar hij was vele jaren eerder dan de anderen met deze proeven begonnen. De Vries was daarbij ook uitgegaan van een heel ander oogmerk. Die proeven moesten nl. dienen ter bevestiging van een door hemzelf opgestelde nieuwe theorie, als basis voor de studie van erfelijkheid en evolutie. Deze theoretische grondgedachte kunnen we het best aanduiden met de naam 'Pangenlenleer van Hugo de Vries'. Dit is niet precies synoniem met de meer bekend geworden latere titel 'Mutatietheorie'.

Dat de publikaties van Hugo de Vries in 1899 en 1900 enige dagen of weken eerder uitkwamen, is natuurlijk niet zo belangrijk als het feit dat het eigen theoretische werk van De Vries rechtstreeks leidde tot dezelfde fundamentele inzichten die Mendel door zijn kruisingsproeven had verkregen en die voor diens anders ingestelde tijdgenoten ondoorgrondelijk waren gebleven.



Wilhelm Olbers Focke

W. O. Focke (1834-1922).



Hugo de Vries.

20 Juli 1932

Oenothera Lamarckiana Reinstyli.

Tenmin. bloem met korten styl. Enthies n styl court

Zijn varieteit heeft geleid tot de ontdekking van de splijtingsoort der
Erfenissen.

Hugo de Vries (1848-1935) in zijn *Oenothera*-proeftuin te Lunteren, op 84-jarige leeftijd.

William Bateson

Tot op zekere hoogte komt Batesons gang tot Mendel met die van Hugo de Vries overeen. Ook Bateson had nl. reeds vóór 1900 inzichten betreffende variabiliteit en evolutie verkregen, die wijzen in de richting van Mendels belangrijkste conclusies. Daardoor was Bateson in staat binnen enkele weken na het eerste bericht van de herontdekking, in een geschrift gedateerd 8 mei 1900, de strekking van de wetten van Mendel uiteen te zetten. Hij voorspelt daarbij reeds, dat deze vondst een omwenteling zal teweegbrengen in de wetenschappelijke opvattingen en in hun toepassing.

Hoewel Bateson in letterlijke zin niet kan worden geteld bij de herontdekkers komt hem rechtens wel de titel toe van grondlegger van de mendelistische genetica. Zo letterlijk als grondlegger, dat ook de nieuwe naam Genetica voor Erfelijkheidsleer door hem is geformeerd, evenals de termen homozygoot, heterozygoot en allelomorfen, die zo belangrijk zijn geworden als gereedschap bij het onderzoek. Als fundament voor die opbouw heeft, althans in de Engelssprekende wereld, gediend Batesons boek: *Mendel's Principles of Heredity*, waarin ook een vertaling van Mendels geschriften was opgenomen. Veelzeggend in dit opzicht is, dat de eerste voorlopige uitgave van dit boek van Bateson (uit 1902) de ondertitel droeg: *A Defense*, maar dat die defensieve ondertitel in de tweede druk van 1909 was geschrapt als niet meer nodig.

Hugo de Vries

Tenslotte zou ik graag ook de eigen weg, die Hugo de Vries tot Mendel voerde, nog enigszins gedetailleerd willen nagaan, niet uit lokaal-chauvinistische verering voor De Vries, maar veeleer omdat zulk een historische analyse kan bijdragen tot beter zicht op de grootheid van de figuur van Mendel en op de huiveringwekkende top van eenzaamheid, waarop hij daardoor was komen te staan.

Hugo de Vries had al vóór zijn dertigste jaar bekendheid verworven door zijn studies over de turgor en daarmee samenhangende verschijnselen.

Spoedig na zijn benoeming in 1878 aan de pas gestichte Universiteit van Amsterdam is De Vries begonnen met kweekproeven op grote schaal van wilde plantesoorten ter bestudering van de

variabiliteit van soortskenmerken en van de erfelijkheid van afwijkingen, zoals fasciaties, klemdraai, gevulde bloemen, e.d.

Ter zelfder tijd werkte hij theoretische deducties uit en kwam daarbij tot het onderkennen van 'de zg. fluctuerende variabiliteit, als slechts een graduele schommeling om een constant gemiddelde voor iedere afzonderlijke eigenschap.

Kort tevoren had Weismann geponeerd dat de tijdens het leven der individuen opgetreden veranderingen in het soortbeeld niet overgeërfd kunnen worden. Hij was daardoor in conflict gekomen met de darwinistische selectiehypothese. Deze had immers juist het overerven van die graduele variaties moeten aannemen. Want alleen zo kon zij verklaren dat kleine veranderingen in gunstige richting, door de strijd om het bestaan uitgeselecteerd, in opeenvolgende generaties geleidelijk kunnen worden geaccumuleerd tot een duidelijk soortverschil.

Hugo de Vries echter stoot meteen verder door dan Weismann. Hij ziet iedere aparte eigenschap, welke aldus in fluctuerende variatie om een bepaald gemiddelde schommelt, als een afzonderlijke eenheid, die, als zodanig, onveranderlijk en onafhankelijk van alle andere wordt overgeërfd.

De Vries zelf spreekt in dit verband van eenheidskenmerken. Wij drukken duidelijker uit waar het om gaat door te zeggen, dat hierdoor een nieuw soortbeeld, als het ware een mozaïek van afzonderlijke uitwisselbare eigenschappen, wordt gesteld in de plaats van het soortbeeld als één onverbreekelijke eenheid, zoals dat sedert de oudheid steeds als vanzelfsprekend was aanvaard. De darwinistische evolutieleer had hierin alleen in zoverre verandering gebracht, dat het eenheids-soortbeeld niet onwrikbaar star, maar plastisch vervormbaar zou moeten zijn, onder de druk van uitwendige omstandigheden.

Er is echter één geweest, die hetzelfde principe van een legpuzzel-soortbeeld, eerder dan Hugo de Vries, en zelfs scherper en concreter dan hij, heeft gededuceerd: dat was Mendel.

Mendel heeft immers als dé conclusie uit zijn proefresultaten de stelling afgeleid, dat de afzonderlijke eigenschappen onveranderd en onafhankelijk van elkaar worden overgeërfd.

Dat de principiële betekenis van deze conclusie in Mendels tijd door niemand werd begrepen is niet zozeer te wijten aan de enigszins gewrongen mathematische formulering, die Mendel aan

zijn stelling gaf, als wel aan het feit, dat Darwins werk tussenbeide was gekomen. Letterlijk tussen beide. Immers, toen Mendel met zijn erwtenkruisingen begon, was het boek van Darwin, dat aller aandacht richtte op de problemen van evolutie, nog niet verschenen. Maar bij de publikatie van Mendels werk in 1865-1866 was alles anders; geen enkel werk op dit gebied kon meer worden vrij gezien van de achtergrond van Darwins denkbeelden. Daardoor kwam Mendel met zijn stelling van onveranderd en onafhankelijk overgedragen eigenschappen volkomen geïsoleerd te staan van alle tijdgenoten. Die allen, zowel de voorstanders als de bestrijders van Darwin – *et tertium non datur* – baseerden zich op het ondeelbare soortbeeld. Alle cultuurproeven en kruisingsexperimenten werden alleen beoordeeld naar hun betekenis voor de vraag of kleine variaties van dat soortbeeld kunnen worden gefixeerd tot nieuwe soort. Zo Hoffmann, zo Focke, zo ook eigenlijk Nägeli.

Hugo de Vries heeft direct bij het opstellen van zijn principe van 1889, evengoed als Mendel ingezien, dat nu kruisingsproeven moesten worden verricht; niet tussen twee verschillende soorten zoals steeds gebruikelijk was, maar tussen individuen die slechts in één kenmerk verschillen of in enkele duidelijk onderscheiden eigenschappen.

De Vries is ook zelf, al in de tachtiger jaren, met zulke proeven begonnen. Sommige daarvan leverden hetzelfde resultaat als Mendels erwtenkruisingen, maar talrijke andere lieten zich, althans voorlopig, niet in hetzelfde schema voegen.

Tegelijk met deze experimentele studies vormde De Vries zich een gedetailleerde voorstelling van de wijze waarop de overdracht van afzonderlijke erfelijke eigenschappen in feite tot stand wordt gebracht. Hij werkte die voorstelling uit tot een nieuwe erfelijkheidstheorie, die wij hiervoor reeds aanduidden met de naam pangenentheorie van Hugo de Vries. In 1889 publiceerde hij deze theoretische concepties in beknopte vorm, maar toch met betrekking op alle te verklaren verschijnselen van erfelijke overdracht onder de titel: *Intracellulare Pangenesis*.

De leidende grondgedachte kunnen we als volgt weergeven: alle afzonderlijke eigenschappen van een dier- of plantesoort worden, onafhankelijk van elkaar, onveranderd overgeërfd doordat ze, ieder apart, gebonden zijn aan bepaalde stoffelijke deeltjes, door De Vries *pangen*en genoemd. De pangen~~en~~ voor alle soortsk~~en~~

merken bevinden zich in de celkernen en worden door celdeling overgebracht op alle cellen van een organisme, ook op de voortplantingscellen, en daardoor op de nakomelingen.

De titel van dit boekje 'Intracellulaire Pangenesis' en de nieuwe term pangenesis heeft De Vries gekozen naar aanleiding van Darwins *Provisorische Hypothese der Pangenesis* van 1868. Hieraan heeft De Vries de voorstelling ontleend van talrijke stoffelijke erfelijkheidsdragers, maar in de overige principiële punten wees zijn theorie juist diametraal van Darwins hypothese af.

Uit deze pangenentheorie van Hugo de Vries is zonder meer een verklaring af te leiden voor gevallen als de erwtenkruisingen van Mendel.

Er is dan een contrasterend paar van twee eigenschappen in het spel, die van elkaar verschillen doordat eenzelfde pangen bij de ene in actieve, bij de andere in latente toestand verkeert, zo bijv. een rode bloemkleur tegenover een albinovorm.

Hieruit resulteert vanzelf de eenvormigheid van de bastaard, de dominantie van het ene oudertype, nl. die met het actieve pangen, en alle splitsingsverschijnselen in de volgende generaties.

Van de talrijke cultuurproeven van Hugo de Vries was echter maar een gedeelte onder dit schema te brengen, ook enkele van de door hem zo uitvoerig bestudeerde vormen van *Oenothera lamarckiana*.

Omdat juist de andersverlopende experimenten meer schenen te beloven voor de uitbouw van zijn pangenentheorie, ook ter verklaring van het ontstaan der soorten, richtte De Vries vooral daarop zijn aandacht.

Hij wilde nl. alles tezamen verwerken tot een omvangrijk overzicht van alle aspecten van erfelijkheid en evolutie. Dit zou dan het kleine boekje van 1889 moeten vervangen, dat niet voldoende aandacht had gekregen omdat het de theoretische grondslagen in te beknopte vorm had gegeven, niet door experimentele voorbeelden verduidelijkt, en wat gewrongen door de geforceerde aansluiting aan Darwin. Om die reden en ook om meer nadruk te leggen op de betekenis voor de evolutie-theorie zou de naam worden gewijzigd in 'Mutatietheorie'.

Nadat de eerste vellen van dit boek reeds voltooid waren kreeg Hugo de Vries het werk van Mendel in handen. Dit moet hem een krachtige steun voor zijn theoretische opvattingen hebben gegeven

en een belangrijk aanvullend voorbeeld voor de groep der splitsende bastaarden. Als zodanig zou hij het ook zeker hebben verwerkt in het desbetreffende deel van zijn boek.

Toen echter het onbegrepen afwijkende gedrag van de endospermkruisingen van mais door de ontdekking van de dubbele bevruchting opeens ook tot dit schema teruggebracht werd, zag De Vries zich genoopt in een voorlopige mededeling de splitsingswet afzonderlijk te publiceren en daarbij te verwijzen naar Mendel.

De uitdrukking 'Splittingswet' in de titel van beide geschriften: *Das Spaltungsgesetz der Bastarde* en *La loi de disjonction des hybrides*, bewijst dat De Vries het inzicht in de gang van zaken ontleent aan zijn pangenentheorie. Dit begrip 'bastaardsplitsing' vinden wij bij Mendel niet.

Het boekje van Hugo de Vries van 1889 was niet helemaal onopgemerkt gebleven, zoals dat van Mendel. Enkele van de belangrijkste onderzoekers hebben de principiële strekking ervan wel degelijk onderkend, en in hun eigen opvattingen verwerkt, zoals Weismann, Strasburger, en later ook Correns en Johannsen.

Daardoor is wel de grondgedachte van onafhankelijk overervende eigenschappen gemeengoed geworden, echter zonder dat de naam van Hugo de Vries als auteur daaraan verbonden bleef. Door Johannsen werd later ook de term pangenen van De Vries verkort tot genen, en is in deze vorm in algemeen gebruik gebleven.

Door dit alles wordt verklaarbaar dat in 1900, zodra het geschrift van Mendel weergevonden was, diens werkwijze en conclusies niet meer onbegrijpelijk leken en de fundamentele betekenis ervan algemeen werd ingezien. De sleutel tot dit begrip was reeds sedert 1889 gegeven in de pangenenleer van Hugo de Vries.

Het is zeer de vraag of zonder dit vernieuwde theoretische inzicht de principiële betekenis van het werk van Mendel wel zo direct en volledig zou zijn begrepen.

Aan de andere kant is het niet juist om nu ook de genenleer als theoretische basis voor genetica en evolutie aan Mendel toe te schrijven.

In zijn 'Schluss-Bemerkungen' zinspeelt hij wel op stoffelijke elementen die betrokken zijn bij de erfelijke overdracht, maar slechts op een vage en weinig consequente wijze, in tegenstelling tot de mathematisch scherpe formuleringen elders in zijn werk.

Het lijkt mij niet gerechtvaardigd dit woord *Elemente* van Men-

II. Hugo de Vries: Das Spaltungsgesetz der Bastarde.

Vorläufige Mittheilung.¹⁾

Eingegangen am 14. März 1900.

Nach der Pangenesis ist der ganze Charakter einer Pflanze aus bestimmten Einheiten aufgebaut. Diese sogenannten Elemente der Art oder Elementarcharaktere denkt man sich an materielle Träger gebunden. Jedem Einzelcharakter entspricht eine besondere Form stofflicher Träger²⁾. Uebergänge zwischen diesen Elementen giebt es ebenso wenig wie zwischen den Moleculen der Chemie.

Das Spaltungsgesetz der Bastarde.

85

Diese beiden Sätze sind in den wesentlichsten Punkten bereits vor langer Zeit von MENDEL für einen speciellen Fall (Erbsen) aufgestellt worden¹⁾. Sie sind aber wieder in Vergessenheit gerathen und verkannt³⁾. Sie besitzen nach meinen Versuchen für die echten Bastarde allgemeine Gültigkeit.

1) GREGOR MENDEL, Versuche über Pflanzenhybriden, in Verh. des Naturforscher-Vereins in Brünn. IV. Bd. 1865, S. 1. Diese wichtige Abhandlung wird so selten citirt, dass ich sie selbst erst kennen lernte, nachdem ich die Mehrzahl meiner Versuche abgeschlossen und die im Text mitgetheilten Sätze daraus abgeleitet hatte.

2) Vergl. G. und A. FOCKE, Die Pflanzenmischlinge, S. 110.

3) Intracelluläre Pangenesis.

Het eerste bericht van de herontdekking door Hugo de Vries in de Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft 18 (1900), p. 83-90.

boven: titel en aanhef; midden: de verwijzing naar Mendel; onder: de voetnoten op p. 85.

del zonder meer te identificeren met het begrip genen, zoals vaak wordt gedaan, bijv. door Lotsy in 1922 en door Darlington in 1950.

Mendel werkt bij het analyseren van zijn proefresultaten en bij het weergeven van zijn conclusies steeds met fenotypische kenmerken en niet met gespecialiseerde stoffelijke dragers van die eigenschappen. Dat blijkt op velerlei wijze. Al dadelijk hierdoor dat de letterformules uitdrukkelijk de kenmerken weergeven, en niet zoals tegenwoordig, de genen. Met een enkele letter worden aangeduid de constante kenmerken of de individuen die deze dragen, ook wel de verschillende typen van pollenkorrels. Dus zonder onderscheid van diploid of haploid. Wanneer een enkele maal een dubbele letter wordt gebruikt staan die boven elkaar en dan betekent dit een pollenkorrel en een eicel die bij elkaar komen, niet een zygoot of een diploid individu. Met twee letters, altijd groot-klein, wordt aangeduid het kenmerk van de bastaardplanten: *das Hybrid-Merkmal* of *die Farbe der Hybriden*. Dit type wordt blijkbaar als een enkelvoudig iets beschouwd, evenzo als het kenmerk van de constante vormen, dus als een fenotype.

Van splitsing wordt niet gesproken, wel van *Entwicklung* en soms van *varierende* of *veränderliche Merkmale*. Bijna overal elders staat tegenover *constant* alleen maar *hybrid*. Een enkele maal heeft Mendel het over *Verteilung* volgens de verhouding 1:2:1. Maar uit de context blijkt, dat hier bedoeld is verdelen in de betekenis van distribueren, zoals men erwten bij uittellen over drie bakjes verdeelt.

De twee contrasterende kenmerken van een paar zijn ook niet, zoals bij Hugo de Vries, twee toestanden van één eigenschap, maar twee kleuren of twee vergelijkbare vormen van hetzelfde plantedeel.

Bij zorgvuldig vergelijken van de desbetreffende opmerkingen van Mendel krijgen we de indruk, dat hij bij het verschijnsel dat wij bastaardsplitsing noemen, zich zoiets voorstelt als bijv. het ontmengen van een emulsie, terwijl dan bij de veronderstelde constante bastaarden de emulsie zodanig zou zijn, dat die zich niet meer spontaan kan ontmengen.

Het enige materiële cytologische gegeven waarvan Mendel gebruik maakt, maar dan ook nadrukkelijk en consequent, is de gelijkwaardige stoffelijke bijdrage van de beide ouders aan de kiem, en wel doordat één stuifmeelkorrel met één eicel de bevruchting bewerkt.

Merkwaardigerwijze geeft Darwin nog in 1868 de mening weer, dat vele pollenkorrels, resp. spermatozoën nodig zouden zijn voor één bevruchting. Later heeft Mendel zelf experimenteel aangetoond (bij *Mirabilis*) dat één pollenkorrel genoeg is voor één zaadknop.

Het lijkt wel zeker dat Mendel bij het uitwerken van zijn conclusies geen behoefte heeft gevoeld die te verbinden aan enige gespecificeerde erfelijkheidstheorie of voorstelling over het ontstaan der soorten, zoals de pangenentheorie die geeft.

Dit te constateren kan alleen maar onze bewondering nog vergroten voor de wijze waarop dit werk, zo beknopt, maar ook zo gaaf, correct en volledig is tot stand gebracht. Nu, achteraf, herkennen wij de strakke lijn die, aanknopen bij vroegere eigen waarneming aan sierplanten, door zuivere en scherp begrensde probleemstelling en objectkeus, met ingenieuze mathematische analyse der gegevens, tot de zo belangrijke eindconclusies komt.

Mendels werk is een scherpe en rechtlijnige doorstoot tot het gestelde doel. Maar daardoor is het dan ook volkomen geïsoleerd komen te staan, buiten de sfeer van zijn tijd. Pas na 35 jaar kon de deur geopend worden om dit werk zijn bestemming te doen bereiken: het uitgangspunt te zijn voor een geheel nieuwe universele ontwikkeling in de biologie.

Erwten toen en nu

PROF. DR. IR. S. J. WELLENSIEK

Wanneer in het kader van dit boek de titel 'Erwten toen en nu' voorkomt, dan is het duidelijk dat met het woordje 'toen' de tijd van Mendel is bedoeld en dat het onderzoek dat Mendel destijds met erwten uitvoerde, zal worden geplaatst in het licht van onze kennis 'nu'.

Dan verdienen allereerst Mendels overwegingen bij de keuze van de erwt als proefplant de aandacht. Vervolgens zal moeten worden nagegaan in hoeverre de zeven paren kenmerken in Mendels erwten kunnen worden geïdentificeerd met nu bekende genenparen, teneinde te kunnen vaststellen of koppelingen een verstorend element hebben kunnen betekenen bij Mendels onderzoek. Tenslotte zal worden behandeld wat nú bekend is omtrent de cytogenetica van de erwt. Dit laatste zal zeer algemeen moeten blijven, omdat *Pisum* (erwt) de laatste honderd jaar is blijven behoren tot de genetisch meest onderzochte planten en wellicht de best bekende plant is; wat impliceert dat het aantal gegevens legio is.

Mendels overwegingen bij de keuze van de erwt als proefplant

Het aangeven van het wetenschappelijk belang van een bepaalde plantesoort hangt steeds samen met bepaalde onderzoeken, die er mede zijn verricht. Vanuit dit gezichtspunt komt aan de erwt wel een zeer bijzondere waarde toe, omdat deze plant tot het verreweg belangrijkste proefobject van Gregor Johann Mendel heeft behoord. Wanneer Mendel alleen met erwten zou hebben gewerkt, zou zijn theorie er in het geheel niet anders hebben uitgezien.

Bij het bestuderen van Mendels oorspronkelijke verhandeling uit 1865 is het eerst treffende in deze mededeling, die overigens

zo vol staat met treffende zinnen, de zeer weloverwogen keuze van de erwt als proefplant. Als criteria werden gesteld:

- 1 Het vóórkomen van constante verschillen.
- 2 Bescherming tegen vreemde bestuiving, dus het vóórkomen van een absolute autogamie.
- 3 Geen verstoring van de vruchtbaarheid in op elkaar volgende generaties.

De erwt voldoet aan deze criteria. Er bestaan tal van rassen met constante, gemakkelijk waarneembare verschillen. Ongewenste bestuiving wordt voorkómen, doordat reeds in knoptoestand het stuifmeel vrij komt, direct gevolgd door bestuiving en bevruchting. De hybriden zijn volledig fertiel, of liever: Mendel heeft nagegaan, dát zijn hybriden volledig fertiel zijn. Daar komen nog enkele eigenschappen bij. De erwt is gemakkelijk te telen, zowel in het open veld als in potten. Ook heeft Mendel kasteelt toegepast en dan speciaal om volledige bescherming tegen insectenbezoek te garanderen. Heden ten dage weten wij dat kasteelt, en dan bijzonder vroeg in het jaar, ook bescherming tegen virusziekten betekent. Een ander voordeel is, dat de generatieduur van de erwt betrekkelijk kort is, hoewel de mogelijkheid om twee of zelfs drie generaties per jaar te telen uiteraard door Mendel nog niet werd gerealiseerd.

Intussen noemt Mendel als bezwaar tegen de erwt de "allerdings etwas umständliche künstliche Befruchtung". Ernstig is dit bezwaar zeker niet, want erwtenkruisingen kunnen zonder risico worden geplaatst op een practicum voor eerste of tweede jaars studenten. Intussen is het wel opvallend, dat Mendel bij de bespreking van zijn bonenonderzoek niet rept over de daar optredende moeilijkheden bij de kruisingstechniek, die vele malen groter zijn dan bij de erwt.

De zeven paren kenmerken in Mendels erwten

Thans zal worden nagegaan in hoeverre Mendels zeven paren erwten-kenmerken kunnen worden geïdentificeerd met nu bekende genenparen.

Het eerste en tweede paar. Als eerste twee paren noemt Mendel de vorm van de rijpe zaden: rond (subsidiar glad) of gerimpeld, en de kleur van het albumen (subsidiar van de zaadlobben): geel of groen. Hierbij zij aangetekend, dat deze beide

zaadlob-kenmerken tot de volgende generatie behoren dan die van de plant, waarop zij ontstaan. Bij de kruising van recessief $\times$ dominant zien wij dus verschijnselen, die vroeger aangeduid werden als 'directe invloed van het stuifmeel', 'xeniën', 'metaxeniën', 'zaadlobxeniën', gevolgd door F_1 -planten, die onder hun zaden beide ouderkenmerken vertonen. Zij zijn door verschillende onderzoekers waargenomen, volgens Darwin reeds in 1729, vervolgens door Andrew Knight in 1799, John Goss in 1820, en verschillende anderen. Mijn leermeester Giltay bestudeerde ze in 1893 en hij is toen dicht bij de herontdekking van Mendels wetten geweest. Het is niet duidelijk of deze opvallende verschijnselen de grondaanleiding tot Mendels theorie zijn geweest. Hij rept er merkwaardigerwijze met geen woord over en behandelt de zaadlob-kenmerken volkomen gelijkwaardig aan zijn vijf andere kenmerken.

Er bestaat geen twijfel over, dat het paar kenmerken glad of gerimpeld beantwoordt aan het genenpaar, dat thans bekend is als $R - r$. Iets minder zeker is dit vast te stellen voor geel *versus* groen, omdat door White in 1916 een ras 'Goldkönig' is beschreven, dat recessief geel bezit. Nauwkeurige analyse leerde, dat er twee genenparen, G en I , in het spel zijn, waarvan G groen te weegbrengt en I 'inhibits', ofwel van het groen geel maakt. Dus:

$GGII$ = dominant geel

$g g i i$ = recessief geel

$GGii$ = groen

Nu is recessief geel uiterst zeldzaam en behalve door White slechts door Pellew en Sverdrup in 1923 genoemd. Daarentegen vonden tientallen onderzoekers dominant geel. Er zou een gele vorm $ggII$ kunnen zijn, die met groen $GGii$ gekruist in de F_1 geel geeft, echter niet door een 3:1 F_2 -splitsing gevolgd, maar door 13:3. Mendels waarnemingen weerspreken dit laatste, zodat zijn genenpaar wel $I - i$ moet zijn geweest.

Het derde en vierde paar. Van de overige vijf paren kenmerken leveren het derde paar: gekleurde *versus* ongekleurde zaadhuid, altijd samengaan met purperen *versus* witte bloemkleur en het vierde paar: groene *versus* gele peul generlei moeilijkheden op, want zij beantwoorden zonder voorbehoud aan A , respectievelijk Gp .

Het vijfde paar. Het is niet direct mogelijk aan te geven met welk (vijfde) genenpaar het verschil tussen vlakke of ingesnoerde vruchtwand overeenkomt. Dit verschil betreft het verschil tussen doperwt en peul en nu is bekend, dat dit samenhangt met de al of niet aanwezigheid van een sclerenchymatisch vlies aan de binnenzijde van de vruchtwand. Dit vlies kan echter in enige gradaties optreden en er zijn twee genenparen in het spel, aldus:

P.V. = sterk vlies

P.vv = zwak vlies over de gehele oppervlakte

ppV. = vlies gelokaliseerd langs de buiknaad

ppvv = volkomen vliesloos.

Uiterlijk beantwoorden de laatste drie dezer genotypen aan 'ingesnoerd' en dit betekent, dat Mendel, naast zijn type met vlakke vruchtwand (*PPVV*), zowel met *PPvv* als met *ppVV* kan hebben gewerkt. Zijn genenpaar kan dus zowel *V-v* als *P-p* zijn geweest. Omdat waarschijnlijk *ppVV* het oudste is en thans nog het meeste wordt aangetroffen, zou kunnen worden vermoed, dat Mendel met het genenpaar *P-p* heeft gewerkt. Het te bespreken koppelingsonderzoek zou deze opvatting kunnen steunen.

Het zesde paar. Het verschil tussen de plaatsing der bloemen langs de stengel of eindstandig, behorende bij een normale of een gefascieerde stengel – een klassiek geval van een ringfasciatie – moet haast wel zeker met het door velen beschreven genenpaar *Fa-fa* overeenkomen, hoewel door Lamprecht een tweede geen, *Fas*, voor normale stengel is gevonden. Met dit tweede geen is echter vrijwel niet gewerkt.

Het zevende paar. Het zevende paar kenmerken, lange of korte stengel, levert wellicht de grootste moeilijkheden op, omdat thans tal van genenparen bekend zijn, die de stengellengte beïnvloeden. Er bestaat echter duidelijk een hoofd-geen, *Le*, terwijl de andere alle min of meer van secundaire aard zijn. Mendel zal wel met *Le* hebben gewerkt, maar volledige zekerheid is er niet.

Uit dit relaas blijkt samenvattend, dat Mendels zeven paren kenmerken waarschijnlijk wel beantwoorden aan de nu bekende genenparen, die gesymboliseerd worden door:

R - I - A - P of *V - Gp - Fa - Le*

waarbij dan wellicht *P* en niet *V* in het spel is geweest, *Fa* niet geheel zeker is en *Le* vrij onzeker is.

Zijn Mendels genen onderling onafhankelijk?

Wanneer wij nu nagaan in hoeverre volgens hedendaags inzicht Mendels genen onderling onafhankelijk zijn dan wel in bepaalde combinaties gekoppeld, moet er allereerst op worden gewezen, dat Mendel in zijn oorspronkelijke verhandeling bij voortdurende herhaling de nadruk legt op de onderlinge onafhankelijkheid en dus op de vrije combinatie-mogelijkheid van zijn differentiële kenmerken.

In 1903 stelde Cannon vast, dat *Pisum* zeven chromosomen haploid bezit. Hij vestigde er toen reeds de aandacht op, dat dit aantal hetzelfde is als het aantal van Mendels paren kenmerken en schreef deze coïncidentie zeer waarschijnlijk aan toeval toe, maar vermoedde toen reeds, in 1903, dat er bij bestudering van meer dan zeven paren kenmerken tussen sommige wel eens geen splitsing zou kunnen optreden. Het aantal van zeven chromosomenparen in *Pisum* is door latere onderzoekers steeds weer gevonden (afgezien van een kunstmatig door Straub in 1940 gemaakte tetraploid) en er is geen enkele reden aan te nemen, dat Mendels erwten een uitzondering op de regel hebben gevormd. Het zou dan wel een zeer gelukkig toeval zijn geweest, wanneer Mendel precies uit elk chromosomenpaar één genenpaar zou hebben gekozen. Alvorens dit te toetsen aan ons hedendaags inzicht, zij er aan herinnerd, dat Mendel wel vermeldt alle combinaties te hebben onderzocht, doch dat hij slechts details geeft over een zeer beperkt aantal.

Het meest uitvoerig is hij over de beide zaadlob-kenmerken en de zaadhuidekleur-bloemkleur-kenmerken, dus *R*, *I* en *A*. Hij vond deze drie factoren onafhankelijk en dat klopt met ons hedendaags inzicht, hoewel zich met betrekking tot *I* en *A* een pikante bijzonderheid voordoet. Volgens Lamprecht liggen deze genen namelijk beide in chromosoom I en behoren dus tot dezelfde koppelingsgroep. Zij liggen echter nabij de tegenovergestelde uiteinden van het chromosoom, hetgeen betekent, dat hun overkruisingspercentage omstreeks 50% bedraagt, waardoor de verhoudingen in *F*₂ of terugkruising niet verschillen van die ener on-

afhankelijke splitsing. Heeft men in een kruisingsanalyse dus slechts met *I* en *A* te maken, zonder dat andere genen uit hetzelfde chromosoom splitsen, dan wordt een onafhankelijke splitsing gevonden. Zelf hebben we dit in tientallen gevallen ervaren en ook Mendels getallen wijzen in deze richting. Uit zijn gegevens (die hij niet volledig analyseert) kan namelijk de volgende splitsingsverhouding worden afgeleid:

	<i>I.A.</i>	<i>I.aa</i>	<i>ii.A.</i>	<i>ii.aa</i>
werkelijk	357	132	116	34
verwacht	(359)	(120)	(120)	(40)
gecorrigeerde verwachting	(362)	(127)	(111)	(39)

Het tweede geval, dat Mendel gedetailleerd beschrijft, betreft wederom *A* (zaadhuid-bloemkleur), thans in relatie tot lange of korte stengel, wellicht dus *Le*. Mendel bestudeerde dit geval niet als een enkele kruising, maar als een dubbele, waaruit bij vrije vererving de verwachting (1):(1):(1):(1) resulteert. Dit werd inderdaad gevonden en het klopt met onze inzichten van nu.

Zonder in bijzonderheden te treden, deelt Mendel mede, dat overeenkomstige resultaten werden verkregen met betrekking tot peulvorm, peulkleur en stengelvorm, *P* of *V*, *Gp* en *Fa* dus. Volgens Lamprecht zouden *V* en *Fa* beide in chromosoom IV liggen. Dat Mendel geen koppeling vond, is op grond van twee argumenten begrijpelijk te maken. Allereerst werd reeds eerder betoogd, dat Mendel wellicht met *P* en niet met *V* heeft gewerkt. Ten tweede beschouw ik uit eigen ervaring de door Lamprecht gevonden koppeling als zeer moeilijk vast te stellen. Nadat bij verschillende F_2 -analyses geen overtuigende resultaten waren verkregen, werd besloten tot een uitgebreide terugkruisingsanalyse. Deze leverde 1011 planten op, welke dus even zo vele gameten voorstellen. De resultaten wezen duidelijk naar onafhankelijke splitsing. In het geval van koppeling zou het overkruisingspercentage 47,2 hebben bedragen, dat bijzonder goed overeenkomt met de door Lamprecht aangegeven waarde van 45,2. Beide getallen liggen nabij de 50% en tot een koppeling kan dan alleen worden besloten, wanneer er enige genen liggen tussen de beide genen in kwestie. Lamprecht is tot zijn conclusie van koppeling dan ook langs indirecte weg gekomen en het besproken geval

stemt overeen met het eerder genoemde geval van *I* en *A*. *Summa summarum* is er geen reden om aan te nemen, dat zich in Mendels materiaal beslist een koppeling had moeten manifesteren.

Met betrekking tot de overige relaties, die door Mendel slechts 'en masse' als onafhankelijk zijn aangegeven, verdient een tweetal een nadere beschouwing en dat zijn volgens hedendaagse opvattingen *V-Le* en *A-Gp*.

V en *Le*, die dus peulvorm en stengellengte bepalen, vormen één der meest overtuigende gevallen van koppeling in *Pisum*, door verschillende onderzoekers vastgesteld. Het overkruisingspercentage bedraagt omstreeks 13. Zij liggen dus zo dicht bij elkaar in chromosoom IV, dat koppeling niet aan de aandacht kan ontsnappen, ook niet bij een gering aantal F_2 -planten. Dat Mendel deze koppeling niet heeft gevonden, is er een vrij sterk argument voor, dat hij niet heeft gewerkt met *V*, maar met *P* als factor voor peulvorm.

Het andere geval, *A-Gp*, dus zaadhuidkleur-bloemkleur en peulkleur, is van geheel andere aard. In 1923 bracht Hammerlund beroering in de genetische wereld door publikatie van zijn overtuigende resultaten, dat *A* en *Gp* in één kruising onafhankelijk bleken, in een andere kruising echter zeer sterk gekoppeld met een overkruisingspercentage – berekend door Lamprecht – van slechts 1,7. Omstreeks 1930 werd deze situatie opgehelderd door Håkansson, die op grond van cytologisch onderzoek aantoonde, dat er in het geval van koppeling een translocatie was opgetreden tussen de chromosomen, die later als I en V zijn aangeduid. Op grond van steriliteitswaarnemingen en nader genetisch onderzoek is deze zienswijze volledig bevestigd. Aangezien deze translocatie tot de uitzonderingen behoort, is het niet verwonderlijk dat hij in Mendels materiaal niet voorkwam.

Overzien wij het besprokene, teneinde te komen tot een beantwoording van de gestelde vraag in hoeverre in Mendels kruisingen koppelingen hebben kunnen voorkomen, dan moet allereerst worden geconcludeerd, dat deze vraag niet met volledige stelligheid kan worden beantwoord, omdat Mendels genen niet alle met zekerheid kunnen worden geïdentificeerd met heden ten dage bekende genen. Voorzover dit wél mogelijk is, blijkt bij confrontatie met de nu bekende gegevens, dat er geenszins aanleiding is om te veronderstellen, dat in Mendels materiaal

duidelijke afwijkingen van onafhankelijkheid moeten zijn opgetreden.

Wanneer wij enkele onzekerheden terzijde stellen, kan het volgende overzicht worden opgesteld omtrent de ligging van Mendels genen in de chromosomen:

- in chromosoom I: *I* en *A*
- in chromosoom IV: *Fa* en *Le*
- in chromosoom V: *Gp*
- in chromosoom VI: *P*
- in chromosoom VII: *R*

De beide gevallen van twee genen, die in hetzelfde chromosoom liggen, demonstreren geen directe koppeling door een zeer hoog overkruisingspercentage, nabij de 50 %.

Deze conclusie impliceert, dat een zeer bijzonder gelukkig toeval een rol heeft gespeeld bij de keuze van Mendels uitgangsmateriaal.

De hedendaagse kennis omtrent de cytogenetica van de erwten

In het voorgaande moest bij herhaling worden vooruitgelopen op detailgegevens, die lang na Mendels tijd zijn verzameld. Bij de afronding van deze beschouwingen over 'Erwten toen en nu' kan bij een bespreking van onze hedendaagse kennis niet meer op detailgevallen worden ingegaan en moet in dit bestek met een globaal overzicht worden volstaan.

Het aantal erwtenonderzoekers na Mendel kan worden geschat op ten minste 120. Verreweg de meesten van hen hebben zich of gedurende een beperkte periode of slechts voor een deel van hun tijd met de erwten bezig gehouden, met één opvallende uitzondering, en dat is Lamprecht. Hij heeft relatief én absoluut zoveel bijgedragen tot onze hedendaagse kennis van *Pisum*, dat een bespreking van 'Erwten toen en nu' als ondertitel zou kunnen dragen 'Van Mendel tot Lamprecht'. Nadat wij heden uitvoerig zijn ingelicht omtrent het leven van Mendel, is het interessant een enkel woord te wijden aan het leven van Lamprecht, omdat dit zo volkomen anders is dan dat van Mendel.

Herbert Lamprecht werd, vijf jaar na het overlijden van Mendel, in 1889 te Mureck, Steiermark, Oostenrijk, geboren, geografisch

niet ver van Mendels geboorteplaats Heinzendorf (Moravië). Tot 1920 is Lamprechts geschiedenis voor ons minder interessant, doch in dit jaar verliet hij Oostenrijk en ging hij naar Zweden, aanvankelijk naar Alnarp, in 1931 echter naar Weibullsholm, waar hij directeur werd van het veredelingsstation der firma Weibull. Deze positie stelde hem in staat weinig anders te doen dan genetisch onderzoek, vrijwel uitsluitend met *Pisum*. In 1943 stichtte hij het tijdschrift *Agri Hortique Genetica*, uitgegeven door de firma Weibull, waarmede hij zich een ideale mogelijkheid van publikatie schiep, eigenlijk een privé-tijdschrift! Nadat hij in 1957 als directeur was afgetreden, kon hij zijn onderzoek ongestoord voortzetten. Hij heeft meer dan 1400 erwtenkruisingen geanalyseerd en de resultaten neergelegd in een aantal publikaties, dat de 150 benadert. Ter vergelijking diene, dat de literatuurlijst van Yarnells monografie uit 1962 een totaal aantal van 353 publikaties vermeldt. Zeker een derde deel van de *Pisum*-literatuur is dus van Lamprecht afkomstig. Dit werk is verricht in dienst van een particuliere zaadfirma en niet in enig universitair verband.

Omtrent de cytogenetica van *Pisum* is in de laatste honderd jaren, en dan speciaal in de laatste dertig jaren, zo veel bekend geworden, dat het mogelijk zou zijn een handboek der klassieke cytogenetica te schrijven met uitsluitend *Pisum*-voorbeelden!

Wanneer men concreter gaat worden, is de eerste vraag, die opkomt, hoeveel genen thans bekend zijn. Volgens de bijzonder goede monografie van Yarnell uit 1962 zijn dit er vrij precies 200, een zelfde aantal als Blixt, Lamprechts cytologisch medewerker, in 1964 vermeldde. In honderd jaar tijd is het aantal bekende genen dus bijna verdertigvoudigd. Hierbij zijn dan de vele tientallen kunstmatig gemuteerde genen uit het zeer recente verleden niet meegerekend.

Afwijkingen van het simpele '*Pisum*-type' zijn er natuurlijk vele gevonden. Mendel heeft een geval van cryptomerie gehad, zonder dit nochtans als zodanig te herkennen. Polymerie heeft hij echter reeds duidelijk herkend, evenals pleiotropie. Later zijn van deze 'afwijkingen' ettelijke gevallen gevonden, ook van epistasie, hypostasie, multiple allelie. Doch een bijzondere interesse verdienen toch wel de koppelingen in verband met het cytologisch onderzoek, omdat deze ons fundamenteel inzicht in het cytogenetisch gebeuren zo enorm hebben verdiept.

Het wilde aanvankelijk met het koppelingsonderzoek van *Pisum* niet erg vlotten. Overtuigende gevallen van koppeling bleven schaars en het aantal onafhankelijk overervende genen klopte niet met het haploide aantal chromosomen. Zo vond Kappert in 1925 bij zeven chromosomenparen acht onafhankelijke genen, Wellensiek in 1929 zelfs negen, hetzelfde aantal als Winge in 1936. Deze moeilijkheden zijn pas opgelost door het werk van Lamprecht.

De grootste verstorende factor is wel de variabiliteit in het overkruisingspercentage, welke zeer groot kan zijn, speciaal bij genen, waarvan er één in het uiteinde van een chromosoom ligt. Hiervoor werd reeds medegedeeld, dat het overkruisingspercentage de 50 % kan benaderen (en zelfs kan overschrijden), waardoor een koppeling aan de aandacht ontsnapt. Vermoedelijk kwam dit in het materiaal van Mendel tweemaal voor. Slechts door te werken met een groot aantal genen, zoals Lamprecht heeft gedaan, blijkt de ligging van dergelijke genen in één chromosoom langs indirecte weg. Lamprecht heeft thans ten minste 92 genen gelokaliseerd in zeven groepen, met aantallen tussen 6 en 19 per groep (zie fig. 1).

Eveneens werd hiervoor reeds gerefereerd aan het optreden van chromosomale translocaties. Yarnell somt in zijn recente monografie 23 onderzochte gevallen hiervan op. Vooral door het onderzoek van Lamprecht en Blixt over translocaties is onze cytogenetische kennis van de erwt zeer aanzienlijk verdiept. Lamprecht vat de translocaties, tezamen met de eveneens bij *Pisum* vastgestelde duplicaties, inversies en deficiënties, samen onder de term 'chromutaties'.

Blixt is er door geraffineerd cytologisch onderzoek allereerst in geslaagd een nauwkeurige chromosomen-morfologie van de 'normale' erwt te beschrijven. Dit is gevolgd door een cytologische bestudering van genetisch vastgestelde translocaties. En ten slotte heeft dit werk er toe geleid, dat elk der zeven koppelingsgroepen van Lamprecht aan een bepaald chromosoom kon worden toegewezen (zie fig. 2).

Wij kennen dus nú bij de erwt omstreeks 200 genen, waarvan bijna de helft gegroepeerd is in zeven koppelingsgroepen, waarvan elk behoort bij één individueel bekend chromosoom.

Volledigheidshalve moet nog iets worden gezegd over één onderdeel van het recente cytogenetisch onderzoek bij de erwt en dat is

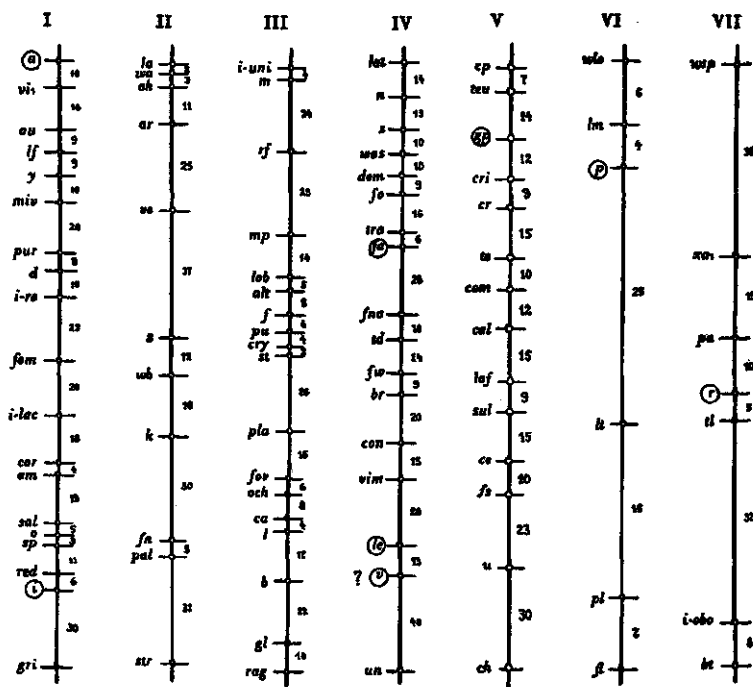


Fig. 1. De genekaarten van *Pisum* bij normale structuur van de chromosomen (naar Lamprecht, 1961). Omcirkeld zijn de vermoedelijke genen van Mendel. In IV is v vermoedelijk niet door Mendel gebruikt.

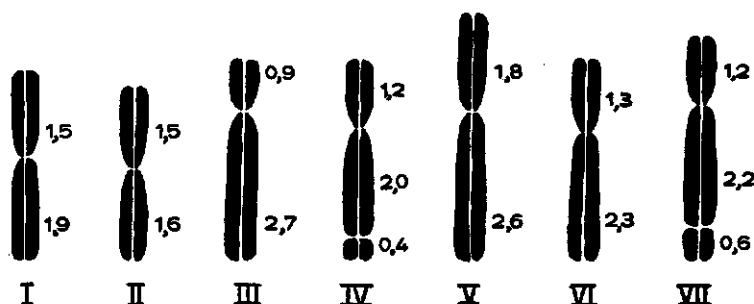


Fig. 2. De normale structuur der zeven chromosomen van *Pisum* (naar Blixt, doch gecorrigeerd en genummerd in overeenstemming met de genekaarten van fig. 1, op aanwijzingen van Blixt).

de mutabiliteit. Spontane mutaties zijn bij de erwt zelden gevonden, hoewel er interessante gevallen bij zijn, zoals een somatische, dominante mutatie van ingesnoerde naar gladde peulvorm, de mutatie van *v* naar *V*. Kunstmatige mutatie kan echter in de erwt zeer gemakkelijk worden opgewekt. Kortgeleden vonden wij bij vergelijking van het effect van een viertal mutagentia onder 404 M_2 -lijnen met ruim 12.000 planten niet minder dan 138 mutaties. En Gottschalk vond van dit getal een veelvoud, welke hij zeer grondig beschreef in een boek van niet minder dan 359 bladzijden. De mutabiliteit in *Pisum* is dus groot.

Het behoort strikt genomen niet tot het in de titel gestelde onderwerp een blik in de toekomst te werpen. Toch wil ik niet eindigen zonder dit te doen, omdat zich een interessante vraag voordoet, namelijk of het nog wel zin heeft met de erwt voort te werken, nu gebleken is dat bij tal van micro-organismen het genetisch onderzoek zoveel sneller kan vorderen. Deze vraag kan zonder restrictie bevestigend worden beantwoord, zeker niet alleen omdat de erwt een belangrijk land- en tuinbouwgewas vertegenwoordigt, maar vooral omdat van *Pisum* reeds zó veel bekend is, dat wij ons de luxe niet kunnen permitteren het onderzoek nu maar verder te laten rusten. Vooral het mutatie-onderzoek met wat daaruit voortkomt opent perspectieven. De nieuw gevonden mutanten zullen moeten worden gelokaliseerd, maar bovendien zullen de ongetwijfeld veelvuldig optredende chromutaties nader moeten worden onderzocht. Dit is voor een groot deel reeds routine-onderzoek geworden, maar de geschiedenis heeft geleerd, dat dit opeens tot principieel nieuwe gezichtspunten kan voeren.

Ook zal zich de behoefte doen gevoelen om de moderne cyto-genetische inzichten aan een plantaardig object te toetsen. Reeds thans biedt zich *Pisum* hiervoor aan. Niemand minder dan Gregor Johann Mendel zal aan de uitkomst van dit vergelijkend onderzoek niet hebben getwijfeld. De meest treffende uitspraak in zijn mededeling van 1865, p. 43, luidt namelijk:

“Indessen dürfte man vermuthen, dass in wichtigen Punkten eine principielle Verschiedenheit nicht vorkommen könne, da die Einheit im Entwicklungsplane des organischen Lebens ausser Frage steht.”

Mutatie

PROF. DR. F. H. SOBELS

Het vroege mutatie-onderzoek

Reeds bij verschillende pre-darwinistische auteurs (vgl. De Vries, 1901 en Honing, 1942), vooral paleontologen, wordt het begrip mutatie gebruikt, om veranderingen in organismen te omschrijven. Ook in Darwins eigen geschriften wordt het wel in deze geest toegepast. Opmerkelijk is nu, dat de tweede helft van de 19e eeuw zo zeer door strijdvrage over de evolutie wordt beheerst, dat men voorbij is gegaan aan Mendels vindingen, die het aanknopingspunt voor een oorzakelijke verklaring van de hierbij werkzame mechanismen hadden kunnen bieden.

Het is de zeer bijzondere verdienste van onze landgenoot Hugo de Vries, dat hij, toegerust met zijn nieuw verworven inzicht in de overerving en in de stoffelijke dragers van de erfelijke kenmerken, de pangenen, heeft gezien, hoe veranderingen in de pangenengestructuur de basis kunnen vormen voor het proces van de organische evolutie. De Vries heeft deze gedachte op de meest gedetailleerde wijze uitgewerkt in één grootse conceptie *Die Mutations-theorie* (1901). Iedere soort of variatie, zo stelt De Vries, is gekenmerkt door specifieke pangenen. Tegen de achtergrond van dit discontinue soortsbegrip postuleert De Vries dat veranderingen door mutaties sprongsgewijze optreden. Deze mutaties kunnen gunstige of ongunstige gevolgen hebben, de winst- of verliesmutaties, waarmee respectievelijk een verrijking of verarming van het totale pangenengebied gepaard gaat. Als experimenteel bewijsmateriaal voor deze opvattingen gebruikte De Vries o.a. de veranderingen, die door hem bij de Teunisbloem (*Oenothera lamarckiana*) werden waargenomen.

Uit later onderzoek bleek, dat de chromosomen van *Oenothera lamarckiana* in complexen bijeen gehouden worden door reciproke

translocaties en dat deze complexen zich gedragen als een systeem van gebalanceerde letale factoren. Vele van de door De Vries beschreven mutaties nu, berusten op zeldzame recombinaties in deze complex-heterozygoten (Darlington, 1937). Hierdoor ontstaat homozygotie van genen, die in de heterozygote complexen niet tot uitdrukking kunnen komen (Muller, 1923).

In de daarop volgende periode van 1910-1920 worden een groot aantal spontane mutaties beschreven bij *Antirrhinum* (Leeuwebekje), *Datura* (Doornappel) en vooral bij *Drosophila* (Bananenvlieg). Deze veranderingen hebben uitsluitend gemeen, dat zich plotseling een nieuw, overerfbaar type voordoet. Sommige, zoals vele van de *Oenothera*-mutaties en bijv. 'Ultra-Bar' bij *Drosophila* zijn bijzondere gevallen van overkruising (crossing-over); andere, zoals de mutaties bij *Datura* blijken gepaard te gaan met een abnormale verdeling van hele chromosomen.

Een scherper omlijnde betekenis voor het begrip 'mutatie' wordt dan door Muller in 1923 gegeven door de definitie: "Mutatie is een overerfbare verandering van een gen". Evenals bij De Vries, zo wordt ook bij Muller denken en onderzoek over het mutatiefenomeen in eerste instantie bepaald door de behoefte meer klaarheid te brengen in de veranderingen, die ten grondslag liggen aan het proces van de evolutie der organismen. Want, zo stelt Muller (1923), als wij het gen als de eenheid van overerving erkennen en mutatie als de overerfbare verandering van een gen, dan heeft het mechanisme van het evolutieproces in wezen betrekking op de aard, de frequentie en de wijze van voorkomen van mutaties.

Om mutaties kwantitatief te kunnen opsporen, ontwikkelde Muller speciale genetische technieken bij *Drosophila*. De vernuftige toepassing van met zichtbare genen gemarkeerde chromosomen in de zogenaamde CIB-methode betekende hierbij een belangrijke verbetering. Bij deze eerste analyse van het spontane mutatieproces door Muller (1920, 1923) en Muller en Altenburg (1919, 1920) bleek uit de geringe frequenties waarmee mutaties optreden de grote stabiliteit van het genetisch materiaal. Ook bleek dat recessief letale mutaties zeven- tot achttmaal zo frequent optreden als zichtbare mutaties en dat mutaties die slechts een geringe fenotypische verandering teweegbrengen veel talrijker zijn dan mutaties met een geprononceerd morfologisch effect. De bevinding, dat bij vrijwel alle mutanten een verlaagde levensvatbaarheid werd

geconstateerd, is in overeenstemming met de verwachting dat mutaties volgens het toeval optreden en in eerste instantie geen verband houden met de eisen, die het milieu aan de aanpassingswaarde van een organisme stelt.

De kunstmatige verhoging van de spontane mutatie-frequentie

Met veranderingen in de kweektemperatuur van 17 tot 27° C werd door Muller, mede in samenwerking met Altenburg, in de jaren van 1919 tot 1928 een kunstmatige verhoging met een factor 2-3 van de natuurlijke mutatie-frequentie bij *Drosophila* verkregen. Terugblikkend vergete men niet dat hier tien jaar van scherpzinnige en uiterst bewerkelijke proefnemingen voor nodig zijn geweest. Op geleide van deze bevinding redeneerde Muller, dat als de betrekkelijk geringe energietoevoer van thermische excitaties de moleculaire configuraties binnen de genen kan beïnvloeden, de zoveel grotere energie van röntgenstraling aanmerkelijk effectiever zou zijn. Geheel in overeenstemming met deze verwachting werd reeds in de eerste genetische stralingsexperimenten van Muller, die in 1927 en 1928 werden gerapporteerd, een formidabele verhoging, met een factor 100, van de natuurlijke mutatie-frequentie waargenomen. Tevens werd gevonden, dat niet alleen mutaties, maar ook chromosoomafwijkingen in grote verscheidenheid te weeggebracht worden, zoals translocaties, inversies, deficiënties en deleties.

Door Mullers ontdekking werd voor de eerste maal het geheimzinnige mutatieproces voor directe experimentatie toegankelijk. Ook begon hiermee een nieuw en uiterst vruchtbaar tijdvak voor de erfelijkheidsleer, want met behulp van straling was nu een fijne ontleding van de chromosomen mogelijk, zodat een formidabele opbloei van de cytogenetica hierop volgde. Eigenschappen van chromosomen en chromosoomgedeelten en van de genen zelf, konden nu op gerichte wijze worden geanalyseerd. Hierdoor werd inzicht verkregen in bijv. de functie van het centromeer, het crossing-over-proces, de functie van het heterochromatine, de fascinerende positie-effecten, de werking van genen in termen van dominantie, gendosering en 'dosage compensation', de rangschikking van genen binnen het chromosoom en het principe van gen-evolutie door duplicatie (vgl. Muller 1947, 1954).

In de grote verscheidenheid van onderzoeken, die over de inductie van mutaties en chromosoomafwijkingen door straling bericht zijn, springen de volgende bevindingen duidelijk naar voren:

1 Het soort mutaties, dat door straling wordt teweeggebracht, is niet wezenlijk verschillend van mutaties die van nature optreden, hoewel genetische veranderingen met nadelige effecten hierbij talrijker zijn dan na spontane mutatie.

2 Het aantal geïnduceerde mutaties is rechtstreeks evenredig met de toegepaste dosis straling. Chromosoomafwijkingen nemen daarentegen met een hogere exponent toe.

3 Verandering van de tijd, waarin de straling wordt toegediend, de zogenaamde doseringssnelheid, en fractionering van de stralendosis, zijn niet van invloed op de mutatie-inductie.

Enige recente bevindingen in de stralengenetica

Nu in ons tijdvak een kunstmatige verhoging van het natuurlijk stralingsniveau een meetbare realiteit is geworden (Report UNSCEAR, 1958, 1962, 1964; Sobels, 1963) is het van belang of deze wetmatigheden voor de inductie van overerfbare veranderingen ook voor de mens zullen gelden en wat hiervan de mogelijke consequenties voor het welzijn van de na ons levende generaties zouden kunnen zijn.

Bij de mens zijn het de jongere stadia in de ontwikkeling van de geslachtscellen, de spermatogonia bij de man en de oöcyten bij de vrouw, die vanaf de conceptie tot het einde van de reproductieve leeftijd aan straling zijn blootgesteld. Een onderzoek van Russell bij de muis heeft aangetoond, dat ook voor deze stadia de evenredigheid tussen dosis en genetisch effect van kracht blijft. Eveneens bleek dit het geval te zijn bij de laagste stralingsdosis, van 5 R, die tot nu toe bij *Drosophila* onderzocht kon worden (Glass en Ritterhof, 1961). Dit betekent, dat er geen veilige dosis is, of drempelwaarde, waaronder straling geen mutaties meer veroorzaakt. Voor de populatie als geheel volgt hieruit, dat bij blootstelling van veel individuen aan relatief geringe doses, het aantal geïnduceerde mutaties zal toenemen met de totale door de populatie ontvangen stralingsdosis.

Ook kon Russell door onderzoek bij de muis rechtstreeks vast-

stellen, dat spermatogoniale cellen met geïnduceerde recessieve mutaties niet selectief geëlimineerd worden en dat geen herstel van eenmaal in het genoom gefixeerde mutaties optreedt. Hetzelfde werd in een recente publikatie van Sheridan (1965) voor dominante letale mutaties vastgesteld, die in spermatogonia van de muis waren geïnduceerd. Daarom is het de totale stralendosis, die vanaf de conceptie tot het einde van de reproductieleeftijd wordt geaccumuleerd, waarmee rekening moet worden gehouden bij een beoordeling van de genetische stralenschade.

Uit chromosomenonderzoek bij de mens is gebleken, dat chromosoomafwijkingen, zoals reciproke translocaties, oorzaak kunnen zijn van bijvoorbeeld een overerfbare vorm van mongoloïde idiotie en andere ziektebeelden. Uit een oogpunt van stralenrisico is het daarom van betekenis, dat in tegenstelling tot vroegere bevindingen, in het afgelopen jaar de inductie van overerfbare translocaties na bestraling van muizenspermatogonia, op overtuigende wijze kon worden aangetoond (3,3 % na 2 doses van 600 R; Lyon, Phillips en Searle, 1964; Reddi, 1965). Chromosoomverlies, tengevolge van niet-herstelde chromosoombreuken, blijkt bij de muis met de hoogste frequentie voor te komen bij blootstelling aan straling onmiddellijk na de conceptie (5,2 % na 100 R; L.B. Russell en Saylor, 1960, 1963). Ook hierin menen wij een duidelijke indicatie tot voorzichtigheid bij medische toepassingen van straling te moeten zien.

Dat het genetisch materiaal van de mens geen uitzondering vormt, wat de inductie van genetische effecten betreft, blijkt duidelijk uit de waarnemingen van Buckton en medewerkers (1962), die na bepaalde therapeutische bestralingen chromosoomafwijkingen in 50 % van de lymfocyten van deze patiënten kon vaststellen. Zelfs na blootstelling aan geringe stralendoses van gemiddeld 2, en ten hoogste 6 R, tijdens de 4e en 6e maand van de zwangerschap, rapporteerden Lejeune *et al.* (1960) reeds duidelijke genetische veranderingen in somatische cellen, die zich manifesteerden als verschillend gepigmenteerde sectoren in de iris (zie ook Sobels, 1962). Ten aanzien van de inductie van mutaties bij nakomelingen van bestraalde bevolkingsgroepen blijven de waarnemingen beperkt tot geringe verschuivingen in de geslachtsverhouding, in die zin dat na bestraling van vrouwen met doses, variërend van 100-300 R, ongeveer 10% minder jongens dan

meisjes worden geboren (zie tabel); na bestraling van mannen werd juist een omgekeerde tendentie gevonden. De waargenomen veranderingen berusten op de inductie van letale mutaties in het X-chromosoom van de bestraalde ouders. Het genetisch principe is in feite gelijk aan dat, waarmee Muller en Altenburg voor de eerste maal het optreden van mutaties bij *Drosophila* kwantitatief konden bepalen.

Het effect van bestraling van de moeder op het percentage manlijke nakomelingen.

	Aantal vrouwen	Aantal nakomelingen	% manlijk
Voor bestraling	325	597	54,4
Na bestraling	253	391	47,1

$\chi^2 = 5,15$; $P = 0,023$

Combinatie van gegevens uit Frankrijk (Lejeune, Turpin en Rethoré, 1960) en Nederland (Scholte en Sobels, 1964)

Het effect van de doseringssnelheid

Gedurende meer dan twintig jaar werd op basis van de gegevens bij rijpe spermatozoa van *Drosophila* als een soort natuurwet aangenomen dat de doseringssnelheid (dit geldt dus de tijd waarin de straling wordt toegediend) niet van invloed is op de mutatie-inductie. Daarom baarde de ontdekking in 1958 van W. L. Russell en medewerkers groot opzien, dat dit niet het geval is bij spermatogonia en oöcyten van de muis. Na acute bestraling met een doseringssnelheid van 90 R/min werden namelijk in spermatogonia drie- tot viermaal meer mutaties geïnduceerd dan na chronische bestraling met 90 R/week (0,009 R/min). Uit de waarneming, dat over het gehele traject van 0,8 R/min – 0,001 R/min dezelfde mutatie-frequenties werden waargenomen, concludeert Russell, dat er geen drempelwaarde is, dus een zodanig lage doseringssnelheid, dat hierbij geen mutaties meer zouden worden geïnduceerd.

Bij onderzoek met vrouwelijke muizen werden na acute bestraling aanzienlijk hogere mutatie-frequenties voor de oöcyten gevonden dan in spermatogonia, terwijl merkwaardigerwijze na chronische

straling juist geringere mutatie-frequenties werden waargenomen. Hieruit zou men kunnen concluderen, dat de genetische risico's van acute straling, te vergelijken met medische röntgenstraling, voor de vrouw groter zijn dan voor de man, terwijl chronische straling, zoals van radioactief neerslag, meer mutaties bij mannen dan bij vrouwen zal induceren.

Herstel van premutatieve stralenbeschadiging

De vraag rijst nu, wat voor principe verantwoordelijk is voor het door de Russells beschreven effect van de doseringssnelheid. Een effect van doseringssnelheid was natuurlijk reeds lang bekend voor translocaties, omdat hierbij een uitwisseling van de gebroken chromosoomfragmenten binnen een bepaalde tijd moet plaatsvinden. Er zijn echter overtuigende aanwijzingen dat chromosoomafwijkingen, resulterend uit twee breuken, niet ten grondslag kunnen liggen aan deze in spermatogonia en oöcyten waargenomen mutaties (Russell, 1965). Evenmin blijkt een verschillende mate van sterfte in de bestraalde celpopulaties hiervoor verantwoordelijk te kunnen zijn. Russell meent daarom te mogen concluderen, dat in deze jonge ontwikkelingsstadia herstel van premutatieve beschadigingen optreedt, en wel een grotere mate van herstel in oöcyten dan in spermatogonia. De gedachte is dan, dat bestraling bij hoge doseringssnelheid dit proces ten ongunste zal beïnvloeden, ofwel dat het herstelproces slechts een beperkte hoeveelheid schade tegelijkertijd kan verwerken, zodat meer effectief herstel bij lagere doseringssnelheid optreedt.

Deze verklaring is gebaseerd op een aantal bevindingen bij micro-organismen, die duidelijk maken, dat in tegenstelling tot onze vroegere opvattingen, de mutatie-inductie niet onveranderlijk wordt vastgelegd op het tijdstip van de bestraling. In samenhang met de fysiologische toestand van de bestraalde cellen kan er namelijk enige tijd verlopen tussen de inductie van de premutatieve beschadiging en de voltooiing of fixatie van de mutatie. Gedurende deze op de bestraling volgende periode is het mutatieproces nog voor modificatie toegankelijk en kan herstel van de premutatieve beschadiging optreden. De meest overtuigende gegevens voor deze processen werden in eerste instantie na bestraling met ultraviolet door Evelyn Witkin (1956, 1958) bij

auxotrofe mutaties van de bacterie *Escherichia coli* verkregen. Uit haar werk blijkt, kort samengevat, dat de premutaties inderdaad beschadigingen in het DNA zijn, dat herstel mogelijk is tot de eerste op de bestraling volgende DNA-replicatie en dat gedurende deze periode herstel begunstigd wordt door remming van de RNA- en eiwitsynthese. Duidelijke indicaties voor herstelprocessen na röntgenbestraling werden door Kimball *et al.* (1961) bij het pantoffeldiertje *Paramecium* verkregen. Ook hierbij blijkt, dat de definitieve fixatie van premutatie tot mutatie, bij de eerste chromosoomreplicatie na de bestraling optreedt.

Mijn eigen waarnemingen wijzen er op, dat bij *Drosophila*, waar het verloop van de spermatogenese betreffende overeenkomst vertoont met dat bij de muis en de mens, modificatie van de mutatiefrequentie eveneens nog mogelijk is na de bestraling. Zo bleek, dat in stadia van de spermatogenese met de grootste gevoeligheid voor de genetische effecten van röntgenstraling (vroege spermatiden en spermatocyten), remming van de ademhaling na de bestraling door cyanide of stikstof, het herstelproces ten ongunste te beïnvloeden (Sobels, 1960; Sobels en Tate, 1961). Dit effect is echter reversibel, want een door bestraling in stikstof geremd herstelsysteem kan door nabehandeling met zuurstof weer tot normale functie worden gebracht (zie fig. 1 links; Sobels 1965a en b). Zelfs voor rijp sperma werden duidelijke effecten van nabehandeling waargenomen; in tegenstelling tot de spermatiden bleek hier echter nabehandeling met stikstof herstel te begunstigen (Sobels, 1964, 1965b). Na bestraling in zuurstof werd echter geen modificerend effect van de nabehandelingen waargenomen (zie fig. 1 rechts). De primaire beschadigingen, welke door bestraling in zuurstof worden teweeggebracht, blijken dus overwegend irrepareabel te zijn. Deze fascinerende herstelprocessen, die zowel betrekking hebben op premutaties, als op de potentiële beschadigingen, die tot chromosoombreuken leiden, worden thans nader geanalyseerd.

Herstel op moleculair niveau van beschadigingen door ultraviolet en mosterdgas

Wat moeten wij ons nu op moleculair niveau voorstellen bij de door röntgenstraling geïnduceerde premutaties en bij de modifi-

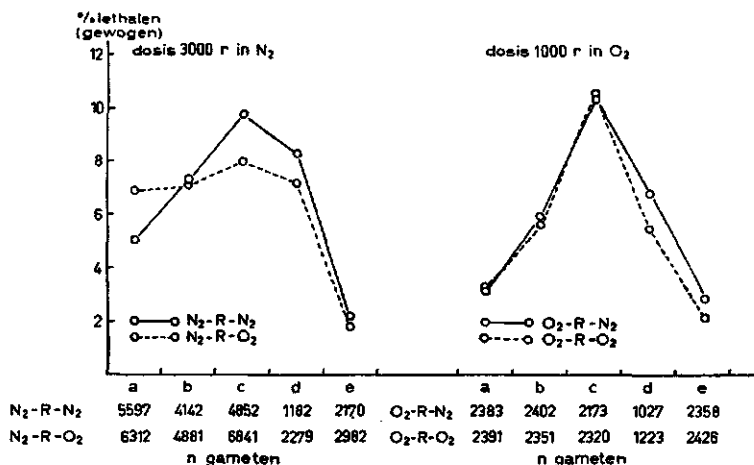


Fig. 1. Een vergelijking van het effect van nabehandeling met stikstof met dat van zuurstof na bestraling met 3000 R in stikstof (links) of 1000 R in zuurstof (rechts), in opeenvolgende stadia van de spermatogenese; a komt overeen met spermatozoa, b met late spermatiden, c met vroege spermatiden, d met spermatocyten en e met spermatogonia. De aantallen voor deze stadia getoetste geslachtscellen (d.w.z. X-chromosomen), zijn onder de horizontale as aangegeven. De resultaten (links) laten zien, dat na bestraling in stikstof herstel in spermatozoa wordt begunstigd door nabehandeling met stikstof, maar dat in spermatiden en spermatocyten door zuurstof. Na bestraling in zuurstof (rechts) wordt geen significant effect van de nabehandelingen waargenomen; meer irreparabele schade is geïnduceerd dan in stikstof (voor details, zie Sobels, 1965 a en b).

catie van deze primaire beschadigingen. De na röntgenstraling verkregen gegevens bieden in dit opzicht nog weinig houvast (vgl. Kimball 1963, 1965). Voor de beschadigingen door ultraviolet (UV) en sommige chemische agentia is echter, dank zij een aantal recente bevindingen, een duidelijk inzicht verkregen.

Door onze landgenoten Beukers en Berends (1960, 1961) werd aangetoond, dat een van de voornaamste beschadigingen, die ultraviolet in biologisch materiaal teweegbrengt, terug te voeren is op samenkoppeling van twee aangrenzende thymine-moleculen in de DNA-ketens tot een zogenaamd thymine-dimeer (zie fig. 2). De door UV veroorzaakte beschadigingen in het DNA kunnen op twee manieren worden hersteld. In de eerste plaats met zichtbaar licht, de zogenaamde 'fotoreactivatie'; een proces, dat enzymatisch verloopt en dat op splitsing van de door UV gevormde thymine-

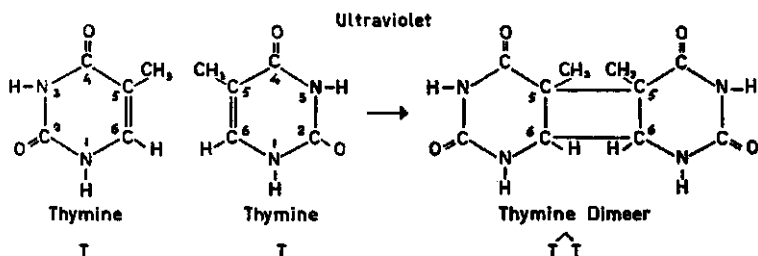


Fig. 2. De vorming van thymine-dimeren uit twee aangrenzende thymine-moleculen na ultraviolet-bestraling van DNA.

dimeren berust (Wulff en Rupert, 1962). Ook in het donker kan echter herstel optreden, zoals in series experimenten van Witkin (1956, 1961, 1963) werd aangetoond. In deze samenhang moge worden vermeld, dat Rörsch en medewerkers ongeveer een jaar geleden als eersten de isolatie van het voor dit in het donker verlopende herstelproces verantwoordelijke enzym konden rapporteren.

Uit het onderzoek van Setlov en medewerkers in Oak Ridge is bekend geworden, wat er met de thymine-dimeren gebeurt bij dit type van herstelproces¹. Deze onderzoekers toonden in de eerste plaats aan, dat de DNA-synthese ter plaatse van de thymine-dimeren geblokkeerd is. Voor de analyse van het herstelproces gebruikten zij twee verschillende stammen van *Escherichia coli*, een stralingsgevoelige en een stralingsresistente stam. Bij de onderzoeken van Setlov en Carrier (1964) en Boyce en Howard Flanders (1964) (voor review zie Setlov, 1964) bleek nu, dat herstel van de UV-beschadiging in de stralingsresistente bacteriestammen berust op het vermogen de door UV gevormde dimeren uit het bacteriële DNA te verwijderen, terwijl de stralingsgevoelige stammen dit vermogen missen (zie fig. 3). Niet alleen verloopt de verwijdering van de dimeren uit het DNA van de stralingsresistente B/r stam gelijktijdig met de opheffing van de geblokkeerde DNA-synthese, maar ook zijn, zoals uit fig. 3 blijkt, de uit het DNA geëlimineerde

¹ De duidelijkste aanwijzing, dat dimeren verantwoordelijk kunnen zijn voor door UV geïnduceerde mutaties is verkregen door Witkin *et al.* (1963), die aantoonde, dat mutaties tot streptomycine-resistentie fotoreactiveerbaar zijn in normale *Escherichia coli*-stammen, die het fotoreactiverend enzym bezitten, maar niet in stammen, die het fotoreactiverend enzym missen

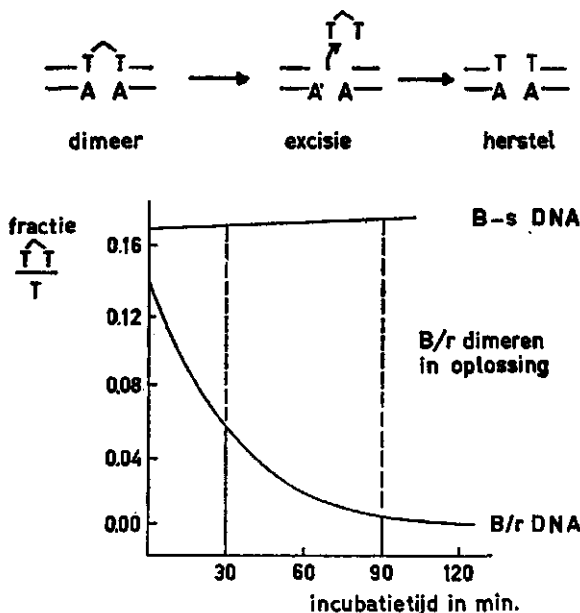


Fig. 3. Boven: Schematische voorstelling van de verwijdering van thymine-dimeren uit met UV bestraald DNA, en herstel door invoeging van nieuwe thymine-moleculen bij de eerstvolgende replicatie.

Onder: Het experimentele bewijs voor de eliminatie van thymine-dimeren uit het DNA en van de stralingsresistente B/r stam. Het aantal met ^3H gemerkte dimeren werd bepaald als fractie van de totale hoeveelheid getritieerd thymine. De curve voor B/r laat zien, dat met verloop van de incubatietijd, volgend op de UV-bestraling, de dimeren successievelijk uit het DNA verdwijnen, maar in dezelfde hoeveelheden in de zuur-oplosbare fractie aangetoond kunnen worden, terwijl in het DNA van de stralingsgevoelige B-s stam een dergelijke vermindering van het aantal dimeren niet optreedt (naar R.B. Setlov, 1964).

dimeren kwantitatief aantoonbaar in de zuur-oplosbare fractie. De som van het aantal dimeren in het B/r DNA en in de zuur-oplosbare fractie is gelijk aan het aantal dimeren in het DNA van de stralingsgevoelige B-s stam.

Setlov stelt zich voor, dat tijdens dit herstelproces door opruiming van de dimeren uit het DNA, mutatie kan optreden door verkeerde incorporatie van andere basen dan thymine. In dit verband is het interessant, dat ook voor cytosine, dimerisatie door UV is waargenomen door Wacker (1963); transitie van een $\frac{\text{G}}{\text{C}}$ basepaar naar een $\frac{\text{A}}{\text{T}}$ basepaar zou hiervan het gevolg kunnen

zijn (zie de paragraaf 'Mutatie door incorporatie van base-analogen' van deze bijdrage; zie ook Drake, 1964; Setlov, 1964).

Wij weten niet wat op moleculair niveau bij herstel van door röntgenstraling geïnduceerde beschadigingen geschiedt. In deze samenhang moet er echter op gewezen worden, dat de bacteriestammen, die relatief resistent of gevoelig zijn voor ultraviolet, een zelfde reactie vertonen ten aanzien van röntgenstraling en alkylerende agentia, zoals mosterdgas. Het lijkt daarom van bijzondere betekenis dat Lawley en Brookes (1965), van het Chester Beatty Institute for Cancer Research in Londen, er onlangs in geslaagd zijn om aan te tonen, dat in de stralingsresistente stam van *Escherichia coli*, B/r, de beschadigingen, die na behandeling met mosterdgas in het DNA worden veroorzaakt, op soortgelijke wijze uit het DNA verwijderd kunnen worden als de thymine-dimeren na UV-bestraling. Brookes en Lawley hebben gevonden, dat de remmende werking, die alkylerende agentia met twee functionele groepen op de celdeling uitoefenen, berust op de vorming van dwarsverbindingen (cross-linkage) tussen de twee DNA-strengen.

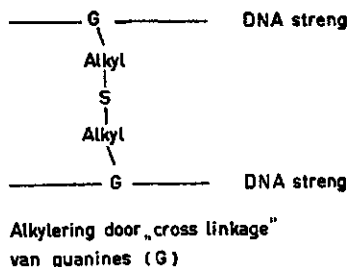
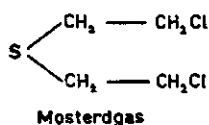


Fig. 4. Boven: De formule voor mosterdgas (let op de twee alkylerende groepen).

Onder: Schematische voorstelling van de dwarsverbinding ('cross-linkage'), die een dergelijk bifunctioneel alkylend agens tussen twee guanine-moleculen in de tegenover elkaar liggende DNA-strengen kan vormen.

(G = guanine; alkyl = alkylerende $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Cl}$ -groep).

(naar Brookes en Lawley, 1961).

Hierbij binden de twee functionele groepen van bijv. mosterdgas, zich met guanine-moleculen van de gepaarde DNA-strengen (zie fig. 4). Met behulp van met radio-actief zwavel (^{35}S) gemerkt mosterdgas kon worden aangetoond, dat deze dwarsverbindingen tijdens de op de alkylering volgende incubatie in de resistente

stam enzymatisch uit het bacteriële DNA verwijderd worden, terwijl de gevoelige stam hier niet toe in staat is. Fig. 5 (boven) illustreert dit proces. De chromatografische analyse (fig. 5 onder) laat zien, dat na 60 minuten incubatie de voor de dwarsverbindingen karakteristieke piek inderdaad uit het DNA van de resistente B/r stam verdwenen is.

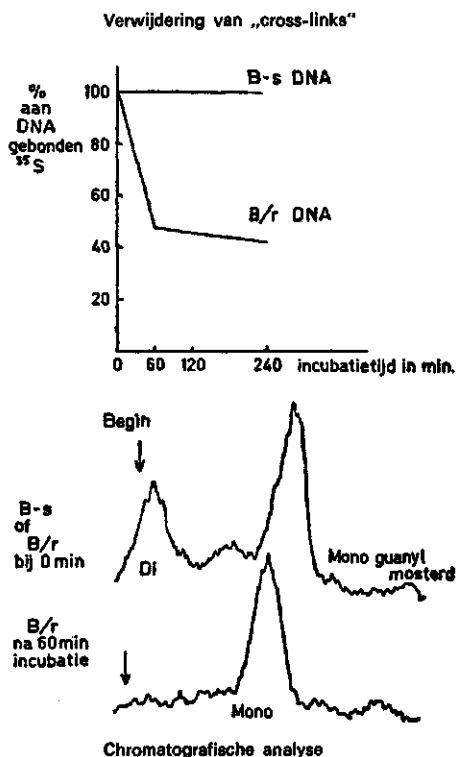


Fig. 5. Boven: De stralings-resistente B/r stam bezit het vermogen de dwarsverbindingen (di-guanyl-mosterd) uit het DNA te verwijderen gedurende de op de mosterdgas (gemerkt met ^{35}S)-behandeling volgende incubatie. De stralingsgevoelige B-s stam is hier niet toe in staat. De overeenstemming met de eliminatie van thymine-dimeren in fig. 3 (onder) is opvallend.

Midden: Chromatografische analyse van B-s DNA en van B/r DNA onmiddellijk na de behandeling; kenmerkend zijn de twee pieken voor respectievelijk di- en mono-functionele alkylering.

Onder: Na 60 minuten incubatie is de voor di-functionele alkylering (de dwarsverbindingen) karakteristieke piek uit het DNA van B/r verdwenen.

(naar Lawley en Brookes, 1965).

Gezien het opvallend parallelisme in de wijze, waarop de totaal verschillende types van moleculaire beschadiging, die na ultraviolet-bestraling en behandeling met alkylerende agentia worden gevormd, gecorrigeerd kunnen worden, lijkt het voorshands niet uitgesloten, dat een soortgelijke enzymatische verwijdering van de primaire beschadiging ook na röntgenbestraling zou kunnen plaats vinden.

Chemische mutagenese

Er ligt geruime tijd tussen de ontdekking van de mutagene werkzaamheid van ioniserende straling en die van verschillende chemische agentia. In feite was het de frappante overeenstemming in de farmacologische effecten van mosterdgas en röntgenstraling, die Auerbach en Robson in 1942/1946 er toe bracht, een onderzoek naar de genetische effecten van deze 'radiomimetische' stof in te stellen. De sterke mutagene werkzaamheid van mosterdgas en verschillende aanverwante verbindingen trad hierbij duidelijk aan het licht. Vrijwel gelijktijdig slaagde Oehlkers (1943) in Duitsland er in met behulp van urethaan chromosoomafwijkingen bij *Oenothera* te produceren, en Rapoport in de Sovjet-Unie rapporteerde in 1946 de sterke mutagene werkzaamheid van formaldehyde bij *Drosophila*. Sedertdien is een enorme verscheidenheid van chemische stoffen beschreven, die mutaties en chromosoomafwijkingen kunnen teweegbrengen (voor overzichten zie Auerbach, 1958, 1959, 1960, 1965; Westergaard 1957, 1960; Boyland, 1954; Gustavsson, 1960 en Freese, 1963).

Er zijn enige opvallende verschillen tussen de effecten van de meeste mutagene chemicaliën en die van ioniserende straling. In de eerste plaats kunnen na behandeling met chemische agentia chromosoombreuken en mutaties nog met grote vertraging optreden. Mutaties met mozaïeke manifestatie worden derhalve met veel hogere frequentie gevonden dan na röntgenbestraling. Bij *Drosophila* hebben Auerbach (1950) en Mathew (1964) kunnen aantonen, dat behandeling met respectievelijk mosterdgas en sulfonaten tot een instabiliteit van het genetisch materiaal leidt, zodat na een generatie, welke minstens 30 celdelingen omvat, hernieuwd mutaties optreden. Zulke gevallen wijzen er op, dat een onstabiele premutatie zich vele malen heeft kunnen multipliceren.

In de tweede plaats worden grote chromosoomafwijkingen met geringere frequentie gevonden dan na röntgenbestraling. Dit effect spruit eveneens ten dele voort uit een zich vertraagd openen van potentiële chromosoombreuken. Voor de vorming van een translocatie of inversie moeten twee chromosoombreuken gelijktijdig beschikbaar zijn; dergelijke afwijkingen kunnen niet worden gevormd, wanneer de chromosoombreuken in verschillende delingscycli gerealiseerd worden.

Gedurende de aanvangsperiode van het chemisch mutagenese-onderzoek was een van de voornaamste doelstellingen, om met behulp van chemische mutagentia meer inzicht in de structuur van het gen te verkrijgen. Een grote verscheidenheid van werkzame agentia van zeer verschillende typen werd hierbij ontdekt. Ik noem u slechts: mosterdverbindingen, beta-propiolacton, dialkylsulfaten, alkylalkaansulfonaten, epoxyden, ethyleenimines, urethaan, fenol, formaldehyde, nitriet, organische peroxyden, verschillende types van alkaloiden, mangaanchloride, acridines en purines, als caffeine. Verscheidene van deze verbindingen worden nu onder de term *alkylerende agentia* samengevat. Vooral bij deze groep van stoffen valt de correlatie tussen mutagene, carcinogene en tumor-remmende werking op. Ook bij toegepast onderzoek naar bruikbare mutaties voor land- en tuinbouw bewijzen stoffen als ethyleenimine en ethylmethaansulfonaat belangrijke diensten.

Nadat eenmaal definitief was vastgesteld, dat de genetische informatie in de nucleinezuren zetelt, werd de situatie omgedraaid. In plaats van de aard van de genen af te leiden uit de reactie met mutagene agentia, werd de samenstelling van het genetisch materiaal uitgangspunt voor het onderzoek naar stoffen, waarvan mutagene werkzaamheid verwacht kon worden op basis van de mogelijke incorporatie in het nucleinezuur. Over mutatie op moleculair niveau staan voortreffelijke recente overzichten ter beschikking (Freese, 1963; Hayes, 1964). Ik wil mij daarom beperken tot de twee voornaamste principes, die van mutatie door verandering van individuele nucleotide-basen en van mutatie door insertie (invoeging) en deletie (wegvallen) van baseparen.

Mutatie door incorporatie van base-analogen

Als voorbeeld van mutatie door incorporatie van base-analogen zal 5-broom-uracil (BU) of het nucleoside 5-broomdesoxy-uridine (5 BUdR) behandeld worden. Fig. 6 laat zien, dat BU zich even goed met adenine kan binden, als thymine. BU kan ook, zij het veel zeldzamer, in een tautomere vorm voorkomen, waarbij waterstof op het stikstofatoom in de 3-positie verloren is gegaan. In deze meer zeldzame enol-vorm paart BU niet met adenine, maar met guanine.

Fig. 7 (p. 109) illustreert de transitie van een $\frac{G}{C}$ basepaar naar een

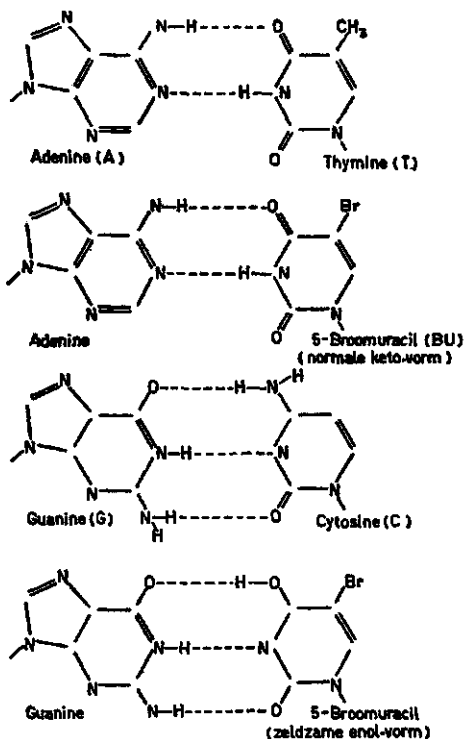


Fig. 6. 5-Broom uracil (BU) in de normale keto-vorm paart met adenine (A), in de plaats van thymine (T). In de meer zeldzame enol-vorm bindt 5-broom uracil zich met guanine (G), in plaats van cytosine (C).

$\frac{A}{T}$ basepaar, wanneer BU geïncorporeerd wordt in het DNA door een foutieve paring met guanine (G).

Transities van baseparen zijn ook als verklaring gepostuleerd voor mutagentia als 2-aminopurine, salpeterigzuur (dat desaminatie van de basen G, C en A teweegbrengt), hydroxylamine en ultraviolet (Wacker, Drake). Geheel in overeenstemming met deze voorstelling werd door Freese (1961) gevonden dat het merendeel van de r^{II} -mutanten in de bacteriofaag T4, die door BUdR, aminopurine, hydroxylamine en salpeterigzuur waren geïnduceerd, onder invloed van deze agentia terugmutatie kunnen ondergaan.

Door gebruik te maken van mutagentia, die preferentiëel met één van de DNA-baseparen reageren of deze vervangen, is het Freese mogelijk gebleken na te gaan, bij welk type mutaties transitie van $\frac{G}{C}$ naar $\frac{A}{T}$, of omgekeerd, had plaats gevonden.

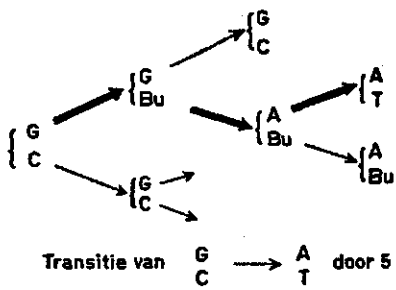


Fig. 7. Foutieve incorporatie van 5-broom-uracil (BU) door paring met guanine (G). In de eerstvolgende DNA-replicatie zal BU met adenine (A) paren. In de daaropvolgende replicatie paart A met thymine (T). Het gevolg is een transitie van $\begin{matrix} G \\ C \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} A \\ T \end{matrix}$ (naar Freese, 1963).

Met uitzondering van aminopurine, werden voor de andere stoffen hoofdzakelijk transitie van $\begin{matrix} G \\ C \end{matrix}$ naar $\begin{matrix} A \\ T \end{matrix}$ waargenomen.

Basische kleurstoffen

Een ander mutatiemechanisme dan verandering van individuele baseparen is gepostuleerd voor basische kleurstoffen van het acridine-type. Deze stoffen worden in de cytologie gebruikt om hun kleurreactie met nucleinezuren. Proflavine is uitvoerig toegepast in mutatie-experimenten met bacteriofagen. Mutatie komt volgens Lerman (1964) waarschijnlijk tot stand doordat de acridines tussen twee purine-basen ingelast kunnen worden (zie fig. 8). De suikerfosfaatketen van het DNA-molecuul wordt hierdoor enigszins verwrongen met het gevolg, dat een nieuwe base er uitgedrukt (deletie), danwel er ingelast (insertie) kan worden.

Wanneer mutaties, welke door proflavine geïnduceerd worden, inderdaad berusten op insertie en deletie van baseparen en die van base-analogen op verandering van de individuele nucleotide-basen, dan zou men verwachten, dat voor door proflavine geïnduceerde mutaties geen terugmutatie kan worden verkregen met base-analogen, terwijl transitie-mutanten niet met proflavine kunnen worden teruggemuteerd. Dit is inderdaad voor de r^{II} -mutaties bij T4 vastgesteld. Ook werd gevonden, dat de meerderheid van de spontaan optredende mutaties niet terugmuteren onder de invloed van base-analogen, maar wel onder invloed van proflavine. Daaruit leidde men af, dat mutatie volgens het insertie-deletie-type een belangrijke rol speelt bij het spontaan optreden van mutaties.

Op grond van de hypothese, dat toevoeging of verwijdering van

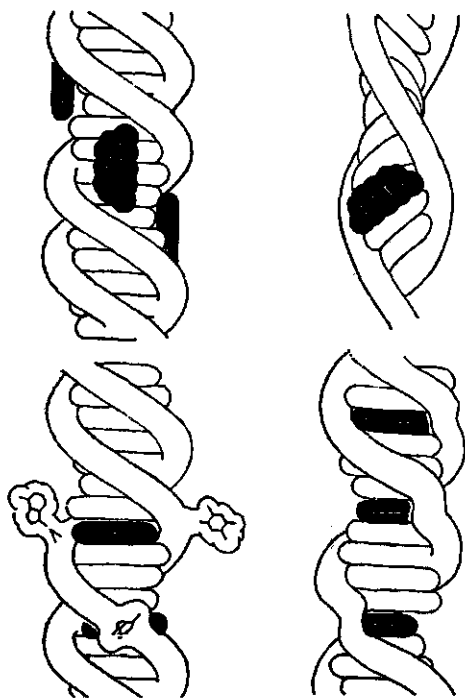


Fig. 8. Verschillende voorstellingen van de wijze, waarop acridines, in dit geval proflavine, tussen de baseparen ingelast kunnen worden. Vervorming van de suiker-fosfaat-keten kan hierbij optreden, met als gevolg insertie en deletie van baseparen (naar Lerman, 1964).

een basepaar het leespatroon van de genetische code zou moeten verschuiven, werden door Crick en medewerkers (1961) een groot aantal gegevens aan mutanten in het r^H -cistron van T4-fagen verzameld. Hieruit blijkt, dat de genetische code in tripletten van drie nucleotidebasen wordt afgelezen en dat het beginpunt en de leesrichting van de code zijn vastgelegd.

Waarnemingen over de mutagene werkzaamheid van acridines (onder uitsluiting van licht) zijn met één uitzondering beperkt gebleven tot de T-even bacteriofagen. Die ene uitzondering betreft mutatie gedurende de meiose in gist (*Saccharomyces*). Magni (1963) had waargenomen, dat de frequentie waarmee terugmutatie optreedt aanzienlijk hoger is gedurende de meiose dan bij de mitose. Voorts bleek dat dit meiotisch mutatiefenomeen in de meeste gevallen gepaard ging met recombinatie van 'marker'-genen in het chromosoomgedeelte waar mutatie was opgetreden. Voor een inter-

pretatie van deze met recombinatie geassocieerde terugmutaties postuleerde Magni, dat bij de oorspronkelijke heenmutatie verlies of toevoeging van baseparen had plaats gevonden, waardoor een verschuiving in het leespatroon van de code was opgetreden. Terugmutatie tijdens de meiose zou dan kunnen optreden door ongelijk crossing-over, waarbij wederom de oorspronkelijke code wordt hersteld. Dit principe nu is volkomen analoog aan de effecten van de acridine-mutagentia in de T4-fagen, zoals door Crick *et al.* werd beschreven. Daarom is het van bijzondere betekenis, dat Magni, von Borstel en Sora (1964) er onlangs in geslaagd zijn een duidelijk mutagene werkzaamheid van een acridine-agens tijdens de meiose in gist aan te tonen.

Het komt mij voor, dat met deze laatste paragraaf een bepaalde cirkelgang gesloten is. In het begin van deze bijdrage werd in herinnering gebracht, hoe De Vries zich voorstelde, dat verlies- of winstmutaties met eliminatie of verrijking van bepaalde pangenen gepaard ging en hoe uit later onderzoek bleek, dat uitgezocht, bij het door hem bestudeerde *Oenothera*-materiaal, vele mutaties voortvloeiden uit zeldzame recombinatie-gebeurtenissen. Geëindigd werd met de mededeling dat zeer recent onderzoek erop wijst, dat althans een bepaalde klasse van mutaties kan optreden door deletie of insertie van de individuele nucleotidebasen, welke vermoedelijk gepaard gaat met een recombinatie-verschijnsel. Meer dan een halve eeuw van intensief onderzoek vormt de overspanning van de brug die deze twee, in wezen opvallend overeenstemmende, gezichtspunten verenigt.

Mendelisme en micro-organismen

DR. A. RÖRSCH

Hoewel het leven op aarde zich in een grote verscheidenheid van vormen manifesteert, herkennen wij toch in alle organismen een zelfde patroon, volgens hetwelk hun vermeerdering door vegetatieve en seksuele voortplanting tot stand komt. We kunnen weliswaar een zinvol onderscheid maken tussen de primitieve vormen van seksuele voortplanting, zoals die bij gisten en schimmels wordt waargenomen, en de hoogst ontwikkelde vorm, zoals wij die bij zoogdieren en planten kennen, de wetten die de verdeling van de erfelijke eigenschappen van de ouders over de nakomelingschap bepalen, zijn echter weer voor vrijwel alle systemen in principe gelijk. Niettemin worden er bij sommige micro-organismen, zoals bepaalde schimmels (Pontecorvo, 1962) en bacteriën, dusdanige afwijkingen van algemeen geldende regels gevonden dat deze een afzonderlijke bespreking op dit herdenkingssymposium voor de grondlegger der erfelijkheidsleer rechtvaardigen. Wij zullen ons hierbij uit praktische overwegingen beperken tot enkele problemen uit de bacterie- en bacteriofaaggenetica.

Bacteriegenetica

Spoedig nadat men tegen het eind van de vorige eeuw het belang van het gebruik van *rein-cultures* bij microbiologische onderzoeken had ingezien, werd men zich er van bewust dat ook de karakteristieke eigenschappen van bacteriën, evenals die van schimmels, protozoën, wieren en hogere organismen, aan overerving onderhevig zijn. Toch kan men in de daarop volgende veertig jaar nog niet van een gerichte beoefening van de bacteriegenetica spreken. Men realiseerde zich wel dat het erfelijk patroon van deze micro-organismen door spontane en geïnduceerde mutaties kon worden gewijzigd, maar een analyse van hun genetische

constitutie was nog niet mogelijk door het schijnbaar ontbreken van seksualiteit. Pas tegen het einde van de tweede wereldoorlog werd de eerste stoot tot de snelle ontwikkeling die de bacteriegenetica ook thans nog doormaakt, gegeven toen Lederberg en Tatum aantoonde dat bacteriën wel degelijk tot kruising in staat zijn. Niettemin stonden de 'klassieke' genetici aanvankelijk betrekkelijk wantrouwig tegenover de in de daarop volgende tien jaren bereikte resultaten. Men moest nog wennen aan het idee dat het desoxyribonucleïnezuur – en wel het desoxyribonucleïnezuur alléén – de drager van de erfelijke eigenschappen is, zoals door Avery en medewerkers in 1943 voor het eerst was aangetoond. Bovendien bleek de toepassing van de in de algemene genetica gebruikelijke rekenmethoden tot uiterst merkwaardige conclusies te leiden waarvan de juistheid soms terecht betwijfeld werd. Zo kon men bijvoorbeeld bij de bacterie *Escherichia coli*, op grond van de tussen een aantal bestudeerde erfelijke eigenschappen waargenomen koppeling, onmogelijk tot een lineaire rangschikking van die loci komen, hetgeen ogenschijnlijk het bestaan van een vertakt chromosoom impliceerde. Deze onjuiste interpretatie van de experimentele gegevens werd echter spoedig achterhaald toen men tot het inzicht kwam dat de klassieke wetten van segregatie en recombinatie niet zondermeer op bacteriekruisingen mogen worden toegepast. Hieruit mag men evenwel niet afleiden dat deze wetten voor *E. coli* in het geheel niet zouden gelden. Nu men zich de essentie van de structurele verschillen tussen bacteriecellen enerzijds en alle andere organismen anderzijds, bewust is, kan men veel van de bij bacteriën waargenomen anomalieën verklaren en daarmee heeft de bacteriegenetica ook bij de klassieke genetici waardering gevonden.

De structuur van de bacteriecel

De bacteriecel is in de levende natuur een unieke structuur. Hoewel systematici argumenten naar voren kunnen brengen dat bacteriën tot het plantenrijk dienen te worden gerekend, achten wij deze classificatie vanuit cytologisch standpunt weinig zinvol; bacteriën en plantencellen vertonen onderling veel grotere verschillen dan er bijvoorbeeld tussen plantaardige en dierlijke cellen bestaan. Derhalve prefereren wij de indeling zoals deze in recente

microbiologische leerboeken gegeven wordt, waarbij men de bacteriën als een geheel zelfstandige groep beschouwt. De bacteriën onderscheiden zich van alle andere levende organismen – inclusief de schimmels, wieren en protozoën – vooral door het ontbreken van een, door een membraan van het cytoplasma gescheiden, kern. Op grond hiervan deelt men alle levende cellen in twee groepen in, die der zg. *eucaryotische* cellen of ware kernbezitters, en die der *procaryotische* cellen, waartoe dan de kernloze bacteriën behoren. Niettemin spreekt de bacteriegeneticus, slordig als hij is in het gebruik van zijn terminologie, toch van de bacteriekern, waarbij men dan echter geen reminiscenties dient te hebben aan de celkern van hogere organismen. Onder de bacteriekern verstaat men een hoeveelheid desoxyribonucleïnezuur (DNA) die min of meer gelokaliseerd in het cytoplasma ligt (foto t.o.p. 136). Het merendeel der bacteriecellen blijkt meerdere, identieke en van elkaar onafhankelijke kernen te bevatten; elke kern bestaat uit slechts één DNA-molecuul, waarin de genetische code precies éénmaal voorkomt. Derhalve moeten de bacteriën als haploïde organismen worden beschouwd. Bacteriën bevatten dus géén op chromosomen gelijkende structuren. Toch spreekt de bacteriegeneticus veelvuldig van het *bacteriechromosoom* of *bacteriegenoom*. Hierbij worden deze begrippen dan stilzwijgend met een DNA-structuur vereenzelvigd.

In *Escherichia coli* blijken alle bestudeerde erfelijke eigenschappen als loci in een lineaire volgorde op het chromosoom te kunnen worden aangegeven, waaruit volgt dat al deze loci tot één enkele koppelingsgroep behoren. Opmerkelijk is dat deze koppelingsgroep een circulair karakter heeft, hetgeen suggereert dat het chromosoom ringvormig moet zijn (zie fig. 1).

De structuur van de bacteriofagen – dat zijn voor bacteriën specifieke virussen – is nog eenvoudiger dan die van hun gastheren (foto t.o.p. 137). Zij bestaan uit een enkel nucleïnezuur-molecuul, omgeven door een eiwithuid. Het nucleïnezuur is wederom de drager der erfelijke eigenschappen van het virus en deze eigenschappen kunnen eveneens als loci in een lineaire volgorde op dit 'chromosoom' worden aangegeven. Voor de bacteriofagen T4 en λ heeft men kunnen aantonen dat hun loci eveneens een circulaire koppelingsgroep vormen; voor de bacteriofaag ϕ X 174 is langs

fysische weg zelfs vastgesteld dat het DNA-molecuul inderdaad ringvormig is.

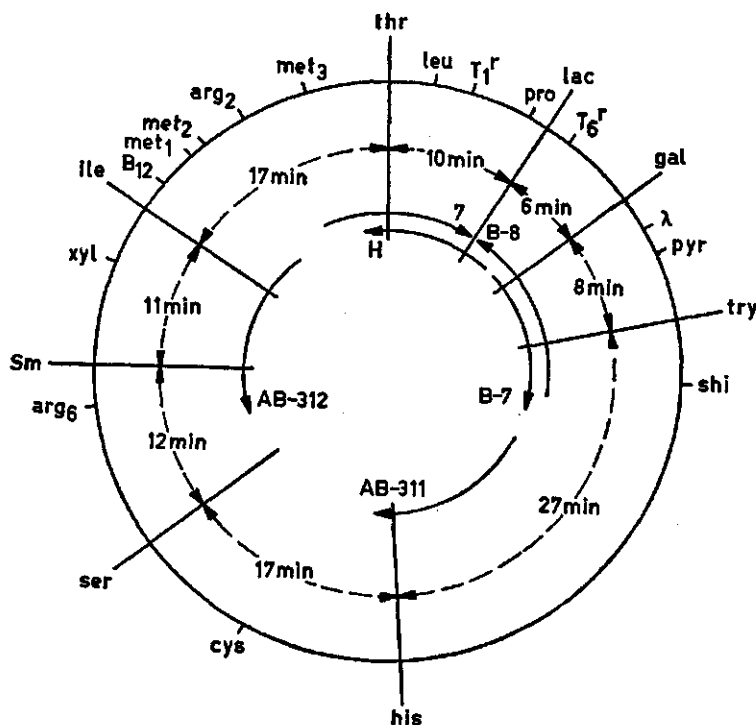


Fig. 1. Chromosoomkaart van *Escherichia coli*.

Zygootvorming en recombinatie bij bacteriën

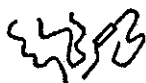
Evenals bij hogere organismen komt men bij bacteriën tot een analyse van de genetische constitutie door kernmateriaal van twee genetisch te onderscheiden cellen in één enkele cel samen te brengen. Bij hogere organismen gaat aan dit proces de vorming van haploide gameten in mannelijke en vrouwelijke organen vooraf, waarna wederom een diploide zygoot gevormd wordt. Een essentieel verschil tussen bacteriën en andere organismen is nu dat bij bacteriën zelden een volledige zygoot, maar vrijwel steeds een partiële zygoot, – de zg. merozygoot – gevormd wordt. Deze

merozygoot bevat één volledig genoom van één van beide ouders en slechts een gedeelte van het genoom van de andere ouder. In de bacterie-merozygoot wordt door recombinatie een nieuw genoom gevormd waarin erfelijke eigenschappen van beide ouders in een nieuwe combinatie voorkomen. De vorming van deze zygoten kan op drie manieren tot stand gebracht worden; deze processen noemt men respectievelijk *transformatie*, *transductie* en *conjugatie*.

Transformatie. Sommige bacteriën, zoals vertegenwoordigers van de geslachten *Bacillus*, *Haemophilus* en *Diplococcus*, bezitten het vermogen bacterie-DNA uit het hun omringende medium op te nemen en een gedeelte daarvan in hun genoom te incorporeren. Isoleert men bijvoorbeeld uit cellen van een *Bacillus subtilis*-stam, die resistent tegen het antibioticum streptomycine is, het DNA en voegt men dit toe aan een cultuur van een streptomycine-gevoelige *B. subtilis*-stam, dan zullen een beperkt aantal cellen in deze cultuur dit DNA opnemen en daarbij de eigenschap streptomycine-resistentie blijvend in hun erfelijk patroon incorporeren. Dit proces noemt men transformatie (zie fig. 2).

Transductie. Indien een bacteriofaag een bacteriecel infecteert dan kan dit virus zich in die cel honderd- tot duizendvoudig vermeerderen waarbij de bacteriecel zelf te gronde gaat. Bij zo'n infectie dringt slechts het nucleïnezuur van het virus in het cytoplasma van de gastheer door. Volgt hierna vegetatieve vermeerdering van dit nucleïnezuur dan wordt de gastheer cel door dit bacteriofaag-nucleïnezuur tevens aangezet tot produktie van de eiwithuid van de bacteriofaag. Tenslotte worden nieuw gesynthetiseerd bacteriofaag-nucleïnezuur en eiwit tot nieuwe virusdeeltjes gecombineerd, die daarna door lysis van de gastheer vrijkomen. Bij de incorporatie van het bacteriofaag-nucleïnezuur in de eiwithuid kan nu ook een stukje van het genoom van de gastheer cel in het virusdeeltje worden opgenomen. Infecteert zo'n virusdeeltje een andere gastheer, dan wordt een stukje genoom van de eerste gastheer op de tweede overgebracht. In een aantal gevallen kan nu de gastheer cel de multiplicatie van virusnucleïnezuur onderdrukken, waarbij de cel de infectie overleeft. Onderdrukt een gastheer cel dus de vermenigvuldiging van een virusdeeltje dat

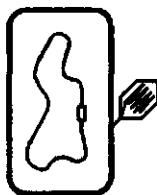
TRANSFORMATIE

DNA ISOLERING
UIT DONORCEL

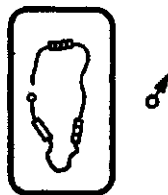
+



TRANSDUCTIE

FAAG-INFECTIE
EN LYSIS

CONJUGATIE



+

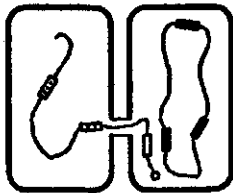


Fig. 2. Chromosoomoverdracht bij bacteriën. Transformatie: Het uit een donorcel geïsoleerde DNA wordt in een receptorcel opgenomen. Transductie: Een bacteriofaagdeeltje treedt als vector voor een stuk bacteriechromosoom op. Conjugatie: Chromosoomoverdracht vindt plaats door direct contact tussen donor (♂)- en receptor (♀)-cel.

behalve zijn eigen nucleïnezuur ook een brokstukje bacterie-DNA bevat, dan kan dit stukje chromosoom in het genoom van deze gastheer worden opgenomen, waarbij de overdracht van een erfelijke eigenschap van de eerste gastheer (de donor) naar de tweede (de receptor) een feit is. Dit proces, waarbij een virusdeeltje als vector voor een stukje bacteriechromosoom optreedt, noemt men *transductie* (zie fig. 2)

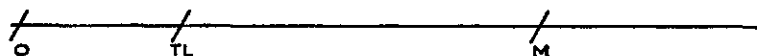
Conjugatie. Bij conjugatie komt de overdracht van chromosoommateriaal tot stand door een direct contact tussen een donor en een receptorcel. Dit proces vertoont enige gelijkenis met de wijze waarop bij hogere organismen zygootvorming tot stand komt. Dit vermogen van een receptorcel tot zygootvorming is bij bacteriën echter niet tot een bepaald type cellen, zoals bij dieren en planten tot de eicellen, beperkt. In principe kan iedere willekeurige bacteriecel als receptor voor het chromosoom van een andere cel dienen, maar niet iedere willekeurige bacteriecel bezit het vermogen de rol van chromosoom-donor te vervullen. Dit vermogen is beperkt tot die stammen die de zg. F factor (de fertility of sex factor) bezitten. Deze F factor is een uit DNA bestaande structuur die zich autonoom in het cytoplasma van de bacterie vermenigvuldigt en handhaaft. Zulke deeltjes noemt men *episomen*. Indien nu een F factor bevattende cel contact krijgt met een andere cel kan overdracht van de F factor plaatsvinden waarbij de tweede cel tevens het donorkarakter overneemt.

In een donorcel (waarvoor men in de bacteriegenetica het symbool ♂ gebruikt) kan de F factor echter zijn episomale en daarmee zijn autonome status verliezen en in het bacteriechromosoom worden geïncorporeerd. Zo'n geïncorporeerde F factor vermenigvuldigt zich niet meer onafhankelijk van, maar synchroon mét dit bacteriechromosoom. Niettemin bezit deze cel met een geïntegreerde F factor nog steeds een donorkarakter. Bij contact met een andere cel (de receptor, aangeduid met ♀) wordt nu echter niet de F factor maar het bacteriechromosoom zelf overgedragen, waarbij de merozygoot tot stand komt.

Bij het contact tussen een donor- en een receptorcel wordt dus een DNA-molecuul vanuit het ene cytoplasma in het andere overgebracht. Dit transport komt tot stand door een verbinding tussen de beide partners, een holle cylinder die men de *conjugatiebrug*

noemt. Het transport vergt enige tijd, voor de overdracht van het gehele chromosoom van *Escherichia coli* is bij 37° ongeveer 90 minuten nodig. De overdracht van het DNA-molecuul kan echter voortijdig door natuurlijke oorzaken beëindigd worden door het ontstaan van een breuk in de conjugatiebrug, tengevolge waarvan ook het DNA-molecuul afbreekt. De kans op een dergelijke breuk tijdens het 90 minuten durende transport is bijzonder groot, zodat de overdracht van een geheel donorchromosoom in feite een zeldzaam gebeuren is. Dus ook bij conjugatie wordt vrijwel steeds een partiële zygoot gevormd.

Tijdens de chromosoomoverdracht kan de conjugatiebrug en daarmee het donorchromosoom, ook kunstmatig door de experimentator gebroken worden door de cultuur van conjugerende cellen aan schuifkrachten, opgewekt door heftig roeren, te onderwerpen. Nu hangt het tijdstip waarop een zeker genetisch kenmerk TL op het donorchromosoom de receptorcel binnendringt af van de afstand van TL tot het locus O (de oorsprong of 'origin'), dat is het punt van het bacteriechromosoom dat als eerste bij een conjugatie de receptor binnendringt.



De plaats van O wordt bepaald door de plaats waar de F factor in het chromosoom geïncorporeerd werd. Verbreken wij het conjugatieproces op een zodanig tijdstip dat het locus-TL nog onmogelijk de receptorcel bereikt kan hebben, dan zal geen enkel van de gevormde zygoten dit locus-TL kunnen incorporeren. Nemen wij nu op bepaalde tijden na het begin van het conjugatieproces monsters, onderbreken in deze monsters de conjugatie en bepalen we de fractie zygoten die het TL locus ontvangen hebben, dan zullen wij deze fractie met de tijd zien toenemen. Zetten wij deze fracties tegen de tijd, zoals in fig. 3, uit, dan zien wij als het ware het locus-TL de receptorcel binnendringen. Een ander locus M, gelegen op een grotere afstand van de Oorsprong, zal op een later tijdstip in de receptorstam verschijnen. Wij kunnen dus de volgorde van de loci bepalen als een volgorde waarin zij tijdens de conjugatie worden overgedragen. De afstand tussen twee loci kan in tijdseenheden worden uitgedrukt. Dit biedt dus de mogelijkheid

een chromosoomkaart op te stellen waarin de afstanden niet in recombinatie-eenheden maar in minuten worden weergegeven (zie fig. 1).

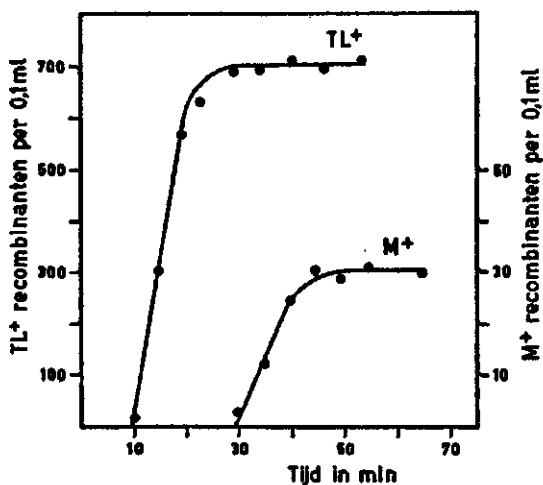


Fig. 3. De overdracht van de genetische kenmerken TL en M bij conjugatie van *Escherichia coli* (naar De Haan en Gross, 1962).

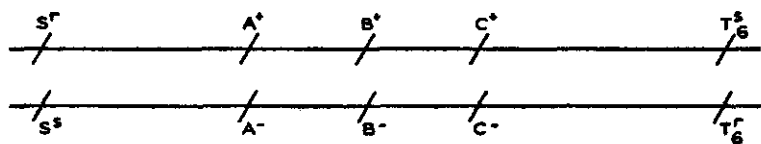
Recombinatie van bacteriofagen

Evenals bacteriechromosomen kunnen bacteriofaag-'chromosomen' aan recombinatie worden onderworpen. Indien één enkele gastheercel met twee genetisch verschillende fagen wordt geïnfecteerd zal tijdens de vermenigvuldiging van hun nucleinezuren, tussen beide typen recombinatie optreden. Opmerkelijk hierbij is dat de recombinatie niet tot twee genomen beperkt blijft maar dat een tiental moleculen gelijktijdig aan het proces kan deelnemen. Dit impliceert dat ook bij de infectie van een gastheer met één enkele bacteriofaag, het veelvuldig optreden van crossing-overs tussen nieuw gesynthetiseerde moleculen te verwachten is, hoewel zulks natuurlijk niet door een genetische analyse is aan te tonen.

Genetische analyse van bacteriën

De volgorde van de loci op een bacteriechromosoom is door middel van de reeds beschreven tijdstudie op een elegante wijze te

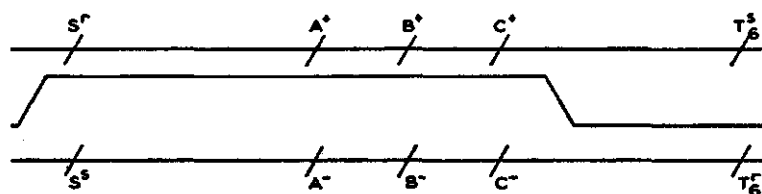
bepalen. Deze methode kan echter slechts worden toegepast bij die bacteriën waarbij men de beschikking heeft over donorcellen waarin de F factor op een nauwkeurig gedefinieerde plaats in het chromosoom is geïntegreerd. Zulks is slechts bij een beperkt aantal stammen van *Escherichia* en *Salmonella* het geval. In andere geslachten is men voor een genetische analyse aangewezen op methoden als transformatie of transductie, waarbij overigens dient te worden opgemerkt dat in tal van bacteriegeslachten een analyse in het geheel niet uitvoerbaar is omdat men de mogelijkheden om cellen van deze geslachten te transformeren of te transduceren nog onvoldoende kent. Maar ook in *Escherichia coli* is voor het opstellen van een chromosoomkaart de tijdstudie slechts beperkt bruikbaar, aangezien genetische kenmerken die dichter dan twee minuten bij elkaar liggen met deze methode niet meer van elkaar zijn te scheiden. Wil men de volgorde van sterk gekoppelde loci bepalen dan blijft men aangewezen op het meten van recombinatie-frequenties. Het zal nu duidelijk zijn dat daarbij, gezien het bijzondere karakter van de bij bacteriekruisingen gevormde partiële zygoöt, de in de genetica algemeen gebruikelijke rekenmethoden niet zonder meer kunnen worden toegepast. Een andere factor waarmede nog terdege rekening gehouden dient te worden, is dat in een cultuur van conjugerende cellen slechts een fractie van het totaal aantal aanwezige individuen daadwerkelijk aan het conjugatieproces deelneemt. Dit geldt in nog sterkere mate voor transformatie- en transductie-experimenten; steeds zal men genooddaakt zijn uit de heterogene populatie van receptorcellen en gevormde recombinanten laatstgenoemde te selecteren. Door deze selectie worden reciproke produkten van een kruising noodzakelijkerwijs verwaarloosd. Wij kunnen bijvoorbeeld in een kruising tussen de stammen van het type¹:



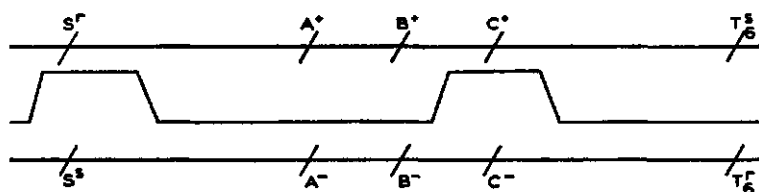
¹ Betekenis der symbolen: S^r resistentie tegen het antibioticum streptomycine; S gevoelig voor streptomycine, T_6^r resistentie tegen de bacteriofaag T_6 ; T_6^s gevoelig voor deze bacteriofaag; A, B en C, drie willekeurige kenmerken

wel de recombinanten van het type $S^+T_6^+$ in handen krijgen en bestuderen maar niet de reciproke recombinanten van het type $S^+T_6^-$ daar selectie hiervoor *per se* onmogelijk is. De noodzaak tot selectie beperkt dus sterk het aantal mogelijk te onderzoeken recombinanten.

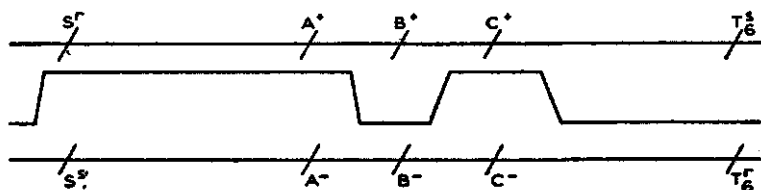
Veronderstel nu dat in bovengenoemde kruising de ligging van de genetische kenmerken door een tijdstudie ruwweg bepaald is en dat daarbij de sterk gekoppelde loci A, B en C niet meer te scheiden waren. Door selectie voor $S^+T_6^+$ recombinanten krijgen we dus die hybriden in handen die ontstaan zijn doordat in het gebied tussen S^+ en T_6^+ tenminste één uitwisseling heeft plaats gehad. Uit de verdeling van de kenmerken A, B en C over de $S^+T_6^+$ recombinanten kunnen we recombinatie-frequenties berekenen en hun onderlinge afstand afleiden. Men gebruikt hiervoor speciaal aan de bacteriegenetica aangepaste rekenmethoden (Baily, 1961) die momenteel door Verhoef en De Haan in Utrecht nog nader worden uitgewerkt. Het zou ons echter te ver voeren deze berekeningen hier in extenso te behandelen. In bovengenoemde kruising komt wel een ander verschijnsel naar voren waarop de aandacht dient te worden gevestigd. Indien de $S^+T_6^+$ en C^+ recombinanten



op de kenmerken A en B worden onderzocht, dan is het merendeel van het type A^+B^+ ; een klein percentage is echter van het B^- type hetgeen aan het optreden van drie uitwisselingen tussen S^+ en T_6^+ kan worden geweten.



Aangezien de afstand S^+ —A veel groter is dan de afstand A—B verwachten we dat het merendeel van de $B-C^+$ recombinanten van het A^- type zijn. Dit wordt ook experimenteel gevonden, al leert de ervaring dat vaak een aanzienlijk percentage toch van het $A^+B^-C^+$ type is:



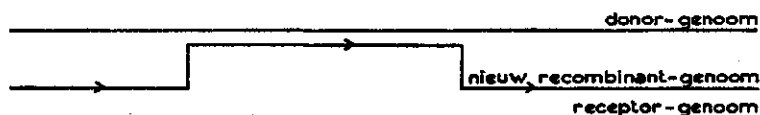
Men zou hieruit kunnen afleiden dat de afstand A—B veel groter is dan aanvankelijk verondersteld werd; de verklaring moet echter elders gezocht worden. Het blijkt dat het optreden van crossing-over in het gebied B—C de vorming van crossing-over in het aangrenzende gebied A—B stimuleert. Dit effect, bekend als *negatieve interferentie*, is bij bacteriën bijzonder sterk; onder bepaalde condities wordt er in bepaalde chromosoom-gedeelten zo'n groot aantal uitwisselingen waargenomen dat zelfs sterk gekoppelde loci ogenschijnlijk onafhankelijk van elkaar in het receptorchromosoom geïncorporeerd worden (Van de Putte *et al.*, 1965). Het zal duidelijk zijn dat met deze hoge negatieve interferentie bij nauwkeurige genetische analyses terdege rekening moet worden gehouden.

Recombinatie op moleculair niveau

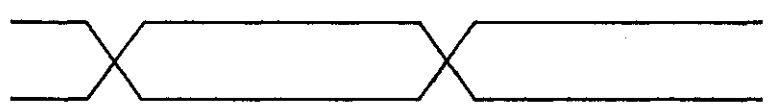
Teneinde de oorzaak van de negatieve interferentie te achterhalen moet men zich verdiepen in het mechanisme van de recombinatie. De eerste fase in dit proces is ongetwijfeld de paring van chromosomen, hetgeen bij bacteriën met de paring van DNA-moleculen synoniem is. Volgens de huidige opvatting is dit proces verre van volledig (Hayes, 1964) en blijft beperkt tot enkele gedeelten van de aan de recombinatie deelnemende moleculen. Deze beperkte paring leidt er toe dat uitwisselingen niet willekeurig verdeeld over het gehele chromosoom, maar plaatselijk, in hoge concentratie zullen voorkomen. Heeft er ergens crossing-over plaats gehad, dan

moeten de DNA-moleculen ter plaatse gepaard geweest zijn. De kans dat er in dat gepaarde gebied, dat is nabij de eerste uitwisseling, een tweede uitwisseling plaatsvindt, moet dus groter geacht worden dan voor een plaats elders op het chromosoom waar van paring geen sprake is; dit leidt dus tot negatieve interferentie. Anderzijds heeft men nog weinig idee in hoeverre een tot een klein gebied beperkte paring de paring van andere homologe delen van het chromosoom beïnvloedt. Sommige experimentele gegevens suggereren dat het aantal gebieden waarin paring optreedt klein is; mogelijk onderdrukt een plaatselijk opgetreden paring in zijn nabijheid de vorming van andere gepaarde gebieden hetgeen dus tot *positieve interferentie* zou leiden. De eerste stap van de synthese van het chromosoom van de recombinant is dus reeds tamelijk gecompliceerd; op macro-schaal kan er sprake zijn van positieve interferentie voor de paringskans, op micro-schaal kan er sprake zijn van negatieve interferentie voor de kans op crossing-over.

Hoe komt nu in de volgende fase de uitwisseling van genetische informatie tot stand? Hierover zijn twee belangrijke theorieën ontwikkeld die men respectievelijk de 'copy choice' en de 'breakage reunion'-theorie noemt. In de eerste theorie veronderstelt men dat, uitgaande van de waarneming dat recombinatie steeds met DNA-replicatie gepaard gaat, na de paring van twee DNA-moleculen, eerst een gedeelte van het ene en, na crossing-over, een gedeelte van het andere molecuul gereproduceerd wordt.



Volgens deze theorie berust recombinatie dus op een uitsluitend *functionele* uitwisseling van kenmerken aangezien niet delen van de genomen zelf maar de kopieën daarvan in het recombinanten-chromosoom worden opgenomen. Volgens de 'breakage reunion'-theorie is er bij recombinatie sprake van een *structurele* uitwisseling; er treedt bij crossing over een breuk in beide gepaarde moleculen op waarna hereniging volgens nevenstaand model volgt.



Van deze twee theorieën heeft de copy choice-theorie tot voor kort de meeste aanhangers weten te verwerven. A priori is copy choice gemakkelijker aanvaardbaar dan 'breakage reunion'. Grijpen we nog even terug naar het eerder genoemde probleem der negatieve interferentie dan kunnen we ons goed voorstellen dat in nauwkeurig gepaarde gebieden van de chromosomen nu eens het ene, dan weer het andere model gecopieerd wordt. Veel moeilijker kan men zich een voorstelling maken van een mechanisme waarbij op korte afstand van elkaar breuken in de moleculen vallen die daarna alle door hereniging weer moeten worden hersteld. Toch wint de breakage reunion-theorie de laatste jaren weer terrein door de publikatie van een aantal experimenten waarvan de resultaten ondubbelzinnig op een structurele uitwisseling wijzen. Fox (1962) heeft bij de transformatie van pneumococcen aangetoond dat genetisch en radioactief gemerkt DNA als zodanig in het chromosoom van de receptorstam wordt ingebouwd, hetgeen onlangs door Stuy te Eindhoven voor de transformatie van *Haemophilus* bevestigd werd. Ook bij de recombinatie van bacteriofagen blijkt niet alleen een genetische uitwisseling van eigenschappen, maar tevens een structurele uitwisseling van DNA-brokstukken op te treden (Kozinsky, 1964). Een aantal argumenten die aanvankelijk de copy choice-theorie schenen te steunen blijken nu even goed en soms beter ten gunste van de andere theorie te kunnen worden aangevoerd. Het is bijvoorbeeld bekend dat bestraling van DNA met kortgolvig ultraviolet licht (UV-straling) crossing-over stimuleert. Door UV-bestraling worden aangrenzende thymine-moleculen in het DNA tot zg. dimeren omgezet (Beukers, 1960). Het ligt nu volgens de copy choice-theorie voor de hand dat de replicatie van een DNA-molecuul vóór een thymine-dimeer tot staan wordt gebracht en dat de replicatie bij gepaarde moleculen zich vervolgens langs het andere, ter plaatse onbeschadigde, DNA-molecuul voortzet. Uit recent fotochemisch onderzoek (Howard Flanders *et al.*, 1964) blijkt nu echter dat ná de vorming van thymine-dimeren door UV-bestraling, door secundaire enzymatische reacties, ook wel degelijk breuken in het DNA-molecuul optreden,

althans in één van beide strengen van de dubbele helix. Daarom steunt de waarneming van de stimulerende werking van UV-straling op het recombinatieproces thans meer de breakage reunion- dan de copy choice-theorie. Toch menen we op dit moment één van beide theorieën nog niet definitief te mogen verworpen. Wij achten het niet uitgesloten dat aan het recombinatieproces noch alléén copy choice noch alléén breakage reunion ten grondslag liggen, maar dat een combinatie van beide een rol speelt. Hierbij veronderstellen we dat recombinatie door een breuk, gevolgd door hereniging, wordt ingeluid, maar dat het recombinant-DNA pas na replicatie zijn definitieve vorm krijgt.

Nucleasewerking

Tenslotte moeten wij ons afvragen hoe eventuele breuken in het DNA van een zygoot kunnen ontstaan. Het ligt voor de hand dit aan de werking van specifieke enzymen toe te schrijven. Deze enzymen zouden te bestemder plaatse een enkele binding in het DNA-molecuul moeten kunnen verbreken. Inderdaad bevatten *Escherichia coli* en vele andere bacteriën tal van enzymen die op DNA als substraat werken, maar wier preciese functie vooralsnog duister is. Deze zg. nucleasen (Lehman, 1964), waarvan er een viertal in gezuiverde vorm verkregen zijn, breken *in vitro* DNA tot nucleotiden en oligo-nucleotiden af. *In vivo* wordt echter onder normale omstandigheden geen DNA-afbraak waargenomen. RNA en eiwit daarentegen zijn in bacteriën wel aan 'turn-over' onderhevig, hetgeen wil zeggen dat deze macro-moleculen voortdurend uit monomeren worden opgebouwd en weer tot kleinere brokstukken worden afgebroken. DNA is niet aan 'turn-over' onderhevig; éénmaal gevormd wordt het in de levende cel niet meer afgebroken. Men kan zich dus met enige verbazing afvragen welke rol enzymen als nucleasen *in vivo* vervullen. Wij zijn thans geneigd te veronderstellen dat deze nucleasen, die zich *in vitro* als totale DNA-verwoesters gedragen, *in vivo* aan een nauwkeurige regulering zijn onderworpen, waarbij hun activiteit tot het verbreken van slechts enkele bindingen beperkt blijft. Op deze wijze kan aan deze nucleasen een rol in de recombinatie-reactie worden toegeschreven.

Een andere mogelijkheid is dat er in bacteriën naast de thans

bekende nucleasen, die wij slechts als totale DNA-afbrekers kennen, andere specifieke recombinatie-enzymen voorkomen wier nuclease-werking zowel *in vitro* als *in vivo* tot het induceren van slechts enkele breuken in DNA-moleculen beperkt blijft. Recent onderzoek in ons laboratorium te Rijswijk naar de na UV-bestraling waargenomen enzymatische reacties wijzen inderdaad op het bestaan van zulke enzymen met beperkte nucleasewerking.

Het genbegrip

PROF. DR. G. A. VAN ARKEL

Inleiding

De erfelijkheidsleer houdt zich bezig met een bestudering van de oorzaken van aangeboren overeenkomsten en verschillen tussen ouders en nakomelingen en van de wijze waarop deze van generatie op generatie worden doorgegeven. De centrale plaats die de genetica daarmede in de biologie inneemt, blijkt uit haar belangrijke bijdragen aan andere gebieden van onderzoek. Zij maakt daarbij gebruik van kennis verworven in alle andere takken van de biologie, evenals van de scheikunde, de natuurkunde en de wiskunde.

De vraag hoe de biologische continuïteit tot stand komt is reeds zeer oud. Spirituele verklaringen als de leer der entelechiën, de generatio spontanea, de epigenese- en preformatietheorieën en andere, vermochten echter nauwelijks verhelderend te werken. In de negentiende eeuw namen de zaken een keer door enkele fundamentele ontdekkingen. Voor alles luidde de celtheorie van Schleiden en Schwann (1839) een nieuwe fase in het biologische denken in. De cel moest de functionele eenheid van het leven zijn. Daar cellen door deling uit eraan voorafgaande cellen ontstonden, moesten voorts in iedere oudercel determinanten aanwezig zijn, die op de dochtercellen werden overgedragen. De ontdekking van het proces der bevruchting, in het dierenrijk door Hertwig (1875) en in het plantenrijk door Strasburger (1884), en van de reductiedeling door Van Beneden (1884) duiden op de celkern als de plaats waar genoemde determinanten zich bevinden. De resultaten van het vroege cytologische onderzoek met betrekking tot het gedrag van de kern en zijn bestanddelen tijdens de deling, alsmede de beschouwingen van Naegeli over een idioplasma (1884), van De Vries over een intracellulaire pangensis (1889) en van Weismann over een kiemplasma (1892), leidden in de laatste decennia

van de vorige eeuw tot het idee, dat de dragers der erfelijke eigenschappen in het chromatine van de celkern, dus in de chromosomen waren gelegen.

De eeuwwisseling ging gepaard met de verschijning van het drietal beroemd geworden publikaties van De Vries, Correns en Tschermak, die schitterend bevestigden wat als hypothese reeds leefde. Zij benadrukten bovendien dat de werkwijze van Mendel, wiens ontdekkingen vijf en dertig jaar lang verborgen waren gebleven, de enige juiste was om antwoord te geven op vragen naar de wetmatigheden in de overerving en de hergroepering van afzonderlijke eigenschappen. De analytische onderzoeksmethode was daarmee in de erfelijkheidsleer geïntroduceerd en deze zou zeer vruchtbaar blijken te zijn. Sutton en Boveri zorgden later voor het slaan van een brug tussen analytische en cytologische waarnemingen.

Sprak Mendel van 'erbliche Merkmale' en De Vries van 'pan-genen', de aard van deze eenheden was nog duister. Ook de later veel gebruikte term 'factor' gaf aanleiding tot verwarring, omdat oorzaak en effect niet gescheiden werden gehouden. In 1909 introduceert Johannsen de termen *genen* voor de genetische determinanten, *genotype* voor het totale genenbezit en *fenotype* voor de uiterlijke verschijningsvorm van een individu.

Uit het onderzoek van Morgan en zijn medewerkers, sinds 1910 aan *Drosophila* verricht, kwam de ligging van de genen in de chromosomen spoedig onomstotelijk vast te staan. Het gedrag van de chromosomen tijdens de reductiedeling verklaart de overdracht van genen op de nakomelingschap. Genen die in één chromosoom liggen worden als een groep gekoppelde genen aan de volgende generatie doorgegeven. Door uitwisseling van overeenkomstige stukken van homologe chromosomen (*crossing-over*) is recombinatie tussen gekoppelde genen mogelijk. De frequentie van dit verschijnsel is een functie van de afstand tussen deze genen en daarmee een aanwijzing voor hun lineaire rangschikking in het chromosoom. In de hier geschetste klassieke 'theorie van het gen' bestaat het genetisch materiaal dus uit een aantal stoffelijke elementen, de genen, die in de chromosomen zijn gelegen als kralen in een snoer. Het gen werd opgevat als de biologische eenheid die zich laat herkennen door zijn vermogen te muteren tot alternatieve vormen (*allelen*), die kan recombineren met andere, overeenkomstige eenheden en die functioneert in het tot uiting komen van een be-

paald kenmerk. Kortom, het gen stelde de elementaire, ondeelbare genetische drie-eenheid van mutatie, recombinatie en functie voor.

De opvattingen omtrent de aard van het genetisch materiaal zijn in de laatste twee decennia op een aantal essentiële punten gewijzigd. Zo bleek bijv. het unitaire genbegrip niet te handhaven. Enkele aspecten van het onderzoek dat tot deze wijzigingen leidde, zullen thans worden besproken.

Fijnstructuur van het genetisch materiaal

Pseudo-allelen. Men kent reeds lang genen die meer dan twee allelen bezitten, sommige zelfs tot enkele tientallen toe. De mutantallelen zijn als zodanig te herkennen omdat zij in homozygote individuen onderling verschillende fenotypen veroorzaken en, indien twee aan twee gecombineerd, in de heterozygote toestand een ander fenotype opleveren dan het wilde type. Onderzoek van Lewis, Green e.a. met *Drosophila* leerde dat in een aantal gevallen deze allelen zich niet als werkelijk alternatieve vormen van een gen gedragen, omdat bij kruisingen soms recombinatie tussen twee allelen optreedt, zij het ook met een zeer geringe frequentie. Dit betekent dat deze mutaties op iets verschillende plaatsen in het gen moeten liggen. Zo ontstond het begrip *pseudo-allelen*.

Door deze waarnemingen werd een nieuw terrein van onderzoek geopend, dat van de fijnstructuur van het genetisch materiaal. De laatste decennia zijn in deze richting grote vorderingen gemaakt en veel vragen naar de aard, de structuur en de werking van genen konden worden beantwoord. Belangrijke factoren die hiertoe hebben meegewerkt zijn het gebruik van micro-organismen als proefmateriaal en de invoering van biochemische technieken. Het fenotype van mutanten kan thans vaak exact gedefinieerd en de functie van vele genen in nauwkeurige chemische termen beschreven worden.

Aan de volgende twee voorwaarden voor het bestuderen van de genetische fijnstructuur kan dan worden voldaan.

De eerste is dat men dient te beschikken over een voldoende groot aantal mutaties in het gebied dat moet worden onderzocht. Micro-organismen kunnen snel in grote aantallen worden gekweekt. Mutanten treden spontaan op of kunnen geïnduceerd worden door een mutageen agens en zijn met behulp van selectieve

methoden meestal vrij eenvoudig te isoleren. Veel gebruikte mutanttypen zijn die welke een resistentie hebben verworven (bijv. tegen antibiotica of tegen bacteriofagen) en die welke, in tegenstelling tot het wilde type, gestoord zijn in een of andere essentiële enzymatische activiteit. Deze storing kan in veel mutanten gecompenseerd worden door aan de voedingsbodem dat aminozuur of vitamine toe te voegen, waarvan de synthese als gevolg van de mutatie geblokkeerd is.

De tweede voorwaarde is een gevoelige methode om recombinanten te ontdekken als crossing-over optreedt tussen twee allelen in een kruising. Micro-organismen zijn haploid. Op een ongesupplementeerd medium zullen van alle uitgezaaide cellen alleen die groeien, welke door recombinatie tussen beide oudergenomen prototroof, d.i. niet-behoefstig voor de groefactor, geworden zijn. Recombinatie kan aldus kwantitatief bestudeerd worden, zelfs als deze gebeurtenis een zodanig lage frequentie heeft dat hij zich bijv. in minder dan één op een miljoen nakomelingen manifesteert.

De complexe genlocus. Fenotypisch identieke auxotrofe (d.i. groefactor-behoefstige) mutanten blijken ontstaan te zijn door mutaties die tot inactivering van hetzelfde enzym leiden. Zij vormen gewoonlijk een hele serie allelen van één gen. Kruist men nu stammen met een identiek fenotype onderling, dan ontstaan in bijna alle gevallen recombinanten met het wilde fenotype. Dit betekent dat er binnen een gen klaarblijkelijk een groot aantal plaatsen zijn, die bij verandering aanleiding geven tot het ontstaan van mutanten. Een gen is derhalve geen ondeelbare eenheid. Het strekt zich over een klein segment van het chromosoom uit en bevat vele *mutabele plaatsen* ('sites') waartussen crossing-over kan optreden. In dit verband spreekt men van een *complexe genlocus* met door recombinatie scheidbare niet-identieke allelen (*hetero-allelen*). De complexe genlocus is equivalent aan het klassieke gen zoals het gedefinieerd is als eenheid van functie. Dat deze complexiteit niet alleen in micro-organismen bestaat heeft later onderzoek met andere organismen als *Drosophila*, muizen en mais aangetoond.

Intragene kruisingen leveren niet altijd wilde type-recombinanten op. Men neemt op goede gronden aan dat die bepaalde kruisingen dan betrekking hebben op mutaties die óf identiek zijn (*homo-allelen*), óf elkaar overlappen. Deze overlapping komt voor

bij deletie-mutanten, waar de mutatie het gevolg is van het verloren geraakt zijn van een stukje genetisch materiaal. De mutatieschade strekt zich over dat deel van het chromosoom uit, waarin de gemuteerde plaatsen liggen van alle mutanten waarmee zij niet recombineren.

De overlappende mutaties zijn geschikt voor het oplossen van de vraag hoe binnen een gen de subeenheden gerangschikt zijn. Recombinatie-experimenten met zeer sterk gekoppelde mutaties duiden op grond van de additiviteit van de percentages crossing-over steeds op een lineaire rangschikking. In feite is echter de wijze waarop de subeenheden met elkaar verbonden zijn in dit verband belangrijker dan hun onderlinge afstanden. Met behulp van bovengenoemde deletie-mutanten gelukte het Benzer de topologie van het *rII*-gen van de bacteriofaag T4 te ontrafelen. Hij kon onomstotelijk bewijzen dat de fijnstructuur van het genetisch materiaal, zelfs tot op het niveau van de kleinste moleculaire componenten, analoog is aan de lineaire wijze waarop de genen in de chromosomen gelegen zijn.

Desoxyribonucleïnezuur als genetisch materiaal

De grote stap voorwaarts in het onderzoek naar de eigenschappen van het gen is mede te danken geweest aan de opheldering van de chemische opbouw van het genetisch materiaal. Uiteraard was reeds lang bekend dat chromosomen bestaan uit eiwit en nucleïnezuur, maar men beschouwde algemeen het eiwit als de drager der erfelijke informatie. Dit bleek later onjuist te zijn. Avery en medewerkers toonden aan dat gezuiverd en onteiwit desoxyribonucleïnezuur, geïsoleerd uit een bepaalde bacteriestam, in staat is genetische eigenschappen op een andere stam over te brengen, een verschijnsel dat bekend staat als *transformatie*. Hershey bewees dat als een bacteriofaag een bacterie infecteert, de eiwithuid van de faag buiten blijft en alleen het nucleïnezuur de gastheer cel binnendringt.

In 1953 maakten Watson en Crick met een structuurmodel van het desoxyribonucleïnezuur (DNA) duidelijk hoe het genetisch materiaal zich kan redupliceren, hoe het als bron van genetische informatie kan fungeren en hoe mutaties en recombinatie kunnen optreden.

Een molecuul DNA is opgebouwd uit twee om elkaar gewonden

lange, onvertakte ketens van alternerende suiker-(desoxyribose) en fosforzuurmoleculen. Aan iedere suiker is een purine-base (adenine of guanine) of pyrimidine-base (cytosine of thymine) gehecht. De beide ketens worden in een dubbelspiraal bijeengehouden door waterstofbruggen tussen de tegenover elkaar gelegen basen. Daarbij is adenine met thymine, en guanine met cytosine gepaard (fig. 2). De bouwstenen waaruit DNA is opgebouwd zijn de *nucleotiden*, die ieder bestaan uit één base, één suiker en één fosfaatgroep. Op grond van argumenten waarop later zal worden teruggekomen kan men aannemen, dat de specificiteit van de genwerking is gelegen in de rangschikking van de vier verschillende nucleotiden in één van de beide ketens. Daar de andere keten door de specifieke baseparingen als het ware complementair gebouwd is, bevat deze in feite dezelfde informatie. Bij de replicatie van het DNA wordt iedere keten als matrijs gebruikt voor de opbouw van een nieuwe complementaire keten, dus de nieuw gevormde dubbelspiralen zullen identiek zijn aan de oorspronkelijke.

De lineaire structuur van het DNA vertoont grote overeenkomst met de gegevens uit de recombinatie-experimenten. Wij zagen immers dat ook de genetische analyse op een strikt lineaire organisatie van het genetisch materiaal wijst. Binnen het gen kunnen een aantal mutaties optreden op verschillende plaatsen. Het gen kan derhalve in structureel opzicht worden opgevat als een stukje DNA, dus een structuur van een zekere uitgestrektheid, die een aantal, en zelfs een groot aantal, nucleotiden omvat.

Eenheden binnen het genetisch materiaal

Afmetingen van het gen. Door de nucleotiden te zien als de mutabele plaatsen, wordt het mogelijk de grootte van een gen te bepalen. Hiertoe staan enkele methoden ter beschikking, die echter alle hun specifieke voordelen en beperkingen hebben. Sommige laten slechts een berekening toe van de maximale grootte, andere juist van de minimale grootte. Om diverse redenen moet men de uitkomsten dan ook meer beschouwen als schattingen dan als absolute waarden. Een voorbeeld gekozen uit het onderzoek met de bacterie *Escherichia coli* moge de gevolgde werkwijze illustreren. Het genoom van deze bacterie bestaat uit één molecuul DNA met een lengte van 10^7 nucleotiden. De overdracht van het gehele

molecuul tijdens conjugatie duurt bij 37 °C ongeveer 100 minuten. Genen die 1 minuut na elkaar binnenkomen vertonen 20 % crossing-over. De genetische lengte van het genoom komt derhalve overeen met circa 2000 % recombinitie, ofwel 5×10^8 nucleotiden per procent recombinitie. Het grootste percentage crossing-over dat werd gevonden tussen twee allelen van het gen *lac z* (dat mede bepaalt of lactose al dan niet vergist kan worden) bedraagt 0,7, hetgeen dus overeenkomt met een afstand van 3500 nucleotiden. Voor het gen dat betrokken is bij de vorming van het enzym alkalische fosfatase vindt men maximaal 0,2 % recombinitie, dus een lengte van 1000 nucleotiden. Het is duidelijk dat hoe meer allelen voor een analyse beschikbaar zijn, des te nauwkeuriger de berekeningen kunnen worden. De kans neemt dan toe dat men twee allelen heeft die, zo niet geheel, dan toch zeer dicht bij de beide uiteinden van het door het gen inbeslaggenomen stuk DNA zijn gelokaliseerd.

De eenheid van recombinitie. Hetzelfde geldt voor beschouwingen die kunnen worden vastgeknoopt aan de kleinste percentages recombinitie die worden gevonden tussen twee allelen van een locus. Men kan zich afvragen of de genetische eenheden van recombinitie equivalent zijn met nucleotiden. De vraag is dus: kan men recombinitie aantonen tussen allelen die het gevolg zijn van mutaties in naast elkaar gelegen nucleotiden? Een zelfde gedachtengang als boven geschetst voor de bepaling van de grootte van een gen wordt ook nu gevolgd. Bij een genetische lengte van 2000 % recombinitie voor de 10^7 nucleotideparen in het genoom van *E. coli*, zou crossing-over tussen twee aangrenzende nucleotiden een recombinitie-frequentie van 0,0002 % moeten veroorzaken. De kleinste frequentie crossing-over die tussen twee allelen in het gen *lac z* werd gemeten bedraagt 0,0005 %. Indien crossing-over niet tot bepaalde gebieden van het gen is beperkt en dus recombinitie tussen iedere twee willekeurige nucleotiden mogelijk is (en er is op grond van de homogene bouw van het DNA reden zulks te veronderstellen), dan komt in dit geval 0,0005 % overeen met twee tot drie nucleotideparen. Voor het tryptofaan-synthetase A gen van *E. coli* en de *rII*-regio van de bacteriofaag T4 is crossing-over tussen twee aangrenzende nucleotiden aangetoond. Hieruit kan men concluderen dat de nucleotiden de eenheden van

recombinatie representeren. De logische consequentie van deze conclusie is dat, als twee mutaties zijn opgetreden in één bepaalde nucleotide, de betrokken allelen niet kunnen recombineren.

De eenheid van mutatie. In het licht bezien van onze kennis omtrent de structuur van het genetisch materiaal is het duidelijk, dat de kleinste eenheid waarvan een verandering leidt tot een mutatie, geacht wordt een nucleotide te zijn. Deze gedachte is experimenteel te toetsen. Er zijn in micro-organismen in diverse genen plaatsen aan te wijzen met een concentratie van door crossing-over niet scheidbare mutaties, veranderingen dus van één mutabele plaats. Toch zijn het meestal geen identieke mutaties, omdat zij op grond van verschillen in terugmutatie-frequentie of fysico-chemische eigenschappen van de genprodukten te onderscheiden zijn. Vaak vallen zij in maximaal drie klassen uiteen. Vat men deze klassen op als de drie alternatieven van de wilde type toestand, dan zijn de vier mogelijke fenotypen equivalent met de vier mogelijke nucleotiden op die bepaalde plaats. Het is derhalve aannemelijk dat de verandering van één enkele nucleotide voldoende is om een mutatie te veroorzaken, m.a.w. de eenheid van mutatie komt overeen met de kleinste bouwsteen van het genetisch materiaal.

De eenheid van functie. Het fenotypische effect van een mutatie is het resultaat van een reeks gebeurtenissen in een organisme, die volgen op de primaire werking van een gen. Wil men deze primaire werking nader analyseren, dan dienen complicerende factoren zoveel mogelijk vermeden te worden. In de *biochemische genetica* vindt men gevallen waarin aan deze voorwaarde goed kan worden voldaan. De beginperiode van het onderzoek speelde zich in hoofdzaak af rond plantaardige en dierlijke pigmenten. Sinds de introductie van de schimmel *Neurospora* door Beadle en Tatum in het begin der veertiger jaren, spoedig gevolgd door die van bacteriën, zijn vele systemen voor directe analyse toegankelijk geworden.

Het werd duidelijk dat het metabolisme van een cel onder invloed staat van genen. Stofwisselingsprocessen worden gekatalyseerd door enzymen. De functie van genen is nu de vorming van deze enzymen te bepalen, die op hun beurt de afzonderlijke bio-

chemische reacties doen verlopen. Ieder gen bleek betrokken bij de synthese van één bepaald enzym. Dit resultaat leidde tot de opstelling van de 'één gen-één enzym'-hypothese. Hierbij dient opgemerkt te worden dat hij ook geldt voor eiwitten die geen enzymatische rol vervullen, zoals bijv. de onderdelen van het eiwitomhulsel van bacteriofagen. De hypothese houdt niet in dat er geen genen zouden bestaan met een geheel andere functie; evenmin dat er bij de synthese van een enzym niet meer dan één gen betrokken kan zijn. Dit laatste vindt men o.a. bij enzymen die zijn opgebouwd uit een aantal niet-identieke polypeptideketens of in het geval de koppeling van een prosthetische groep aan het enzymeiwit vereist is om een actief enzym te verkrijgen. In latere jaren is men daarom wel gaan spreken van de relatie 'één gen-één polypeptideketen' of 'één gen-één primaire functie'. Aangezien dit slechts een verfijning van de oorspronkelijke stelling betekent, heeft de 'één gen-één enzym'-hypothese in wezen zijn geldigheid tot op de dag van vandaag behouden.

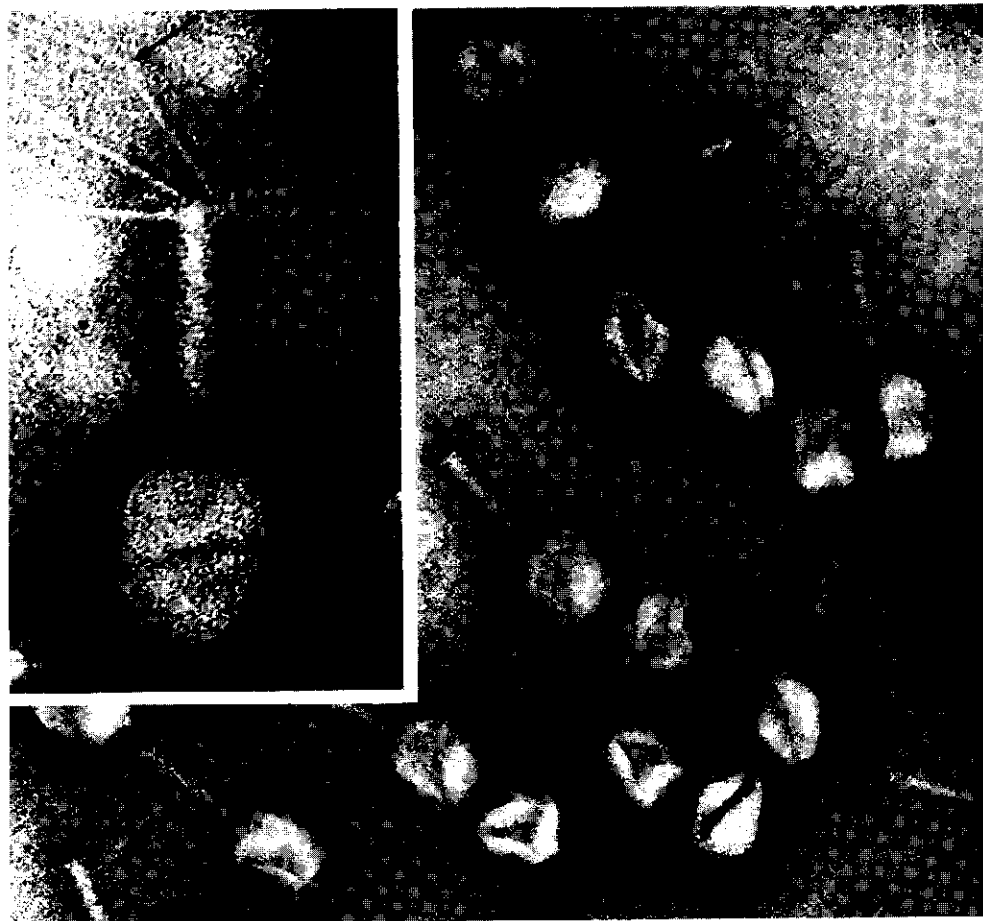
Functionele analyse van allelie. De definitie van het gen wordt volgens het voorafgaande door de eenheid van functie gegeven. Het is dus van belang te kunnen vaststellen of twee mutaties met een gelijk fenotypisch effect het gevolg zijn van veranderingen van één gen of van verschillende genen. Dit is mogelijk door een *complementatietest* (fig. 1). Hiertoe worden de mutant-allelen (bijv. m_1 en m_2) samengebracht in een heterozygote toestand. Zij kunnen dan op twee manieren gecombineerd zijn: in *cis-positie*, dat is liggend in hetzelfde chromosoom ($m_1m_2/+ +$), of in *trans-positie*, waarbij de ene mutatie in het ene chromosoom en de andere in het homologe chromosoom ligt ($m_1 +/+m_2$). Vertoont zowel de *cis*- als de *trans*-heterozygoot het wilde fenotype, dan beschouwt men m_1 en m_2 als te behoren tot verschillende genen. Deze kunnen elkaar functioneel complementeren omdat van beide genen één ongemuteerd exemplaar in de cel aanwezig is. Zijn m_1 en m_2 mutaties van een zelfde gen, dan geldt dit alleen voor de *cis*-positie. In de *trans*-positie treedt geen complementatie op, hetgeen zal resulteren in een mutant fenotype.

Het belang van de *cis-trans*-complementatietest ligt daarin, dat de functionele gelijkheid of ongelijkheid kan worden vastgesteld zonder dat de precieze functie van de betrokken genen bekend



(W. van Iterson, Laboratorium voor Elektronenmicroscopie, Universiteit van Amsterdam)

Ultradunne coupe van Escherichia coli B. Gefixeerd volgens Ryter en Kellenberger, 4 uur oud, ingesloten in Vestopal W. Kleuring met uranylacetaat en met loodcitraat. Het meer transparante gedeelte in het cel-midden is nucleoplasma, daaromheen cytoplasma. Kenmerkend voor Gram-negatieve bacteriën is nog dat na de gevolgde behandelingswijze de celwand niet strak maar tamelijk ruim om de plasmamembraan heen zit (70.000 x) (zie Mendelisme en micro-organismen, p. 114).



(W. Th. Daems, Laboratorium voor Elektronenmicroscopie, Rijksuniversiteit te Leiden)

Elektronenmicroscopische opnamen van 'negatief gekleurd' preparaat van T2-bacteriofagen. De overzichtsfoto (rechts) geeft het algemene aspect weer: een ca. 100 d lange staart is door middel van een nek met de polygonale, DNA-bevattende, kop verbonden. De inzet toont een T2-bacteriofaag bij hogere vergroting. Duidelijk is de regelmatige periodiciteit van het staartstuk zichtbaar. Aan het einde van de staart is de zg. voetplaat aanwezig. Hier ontspringen tevens de staart-filamenten welke (zie pijl) een karakteristieke knik vertonen (vergroting overzichtsfoto ca. 140.000 x, inzet ca. 275.000 x) (zie Mendelisme en micro-organismen, p. 114).

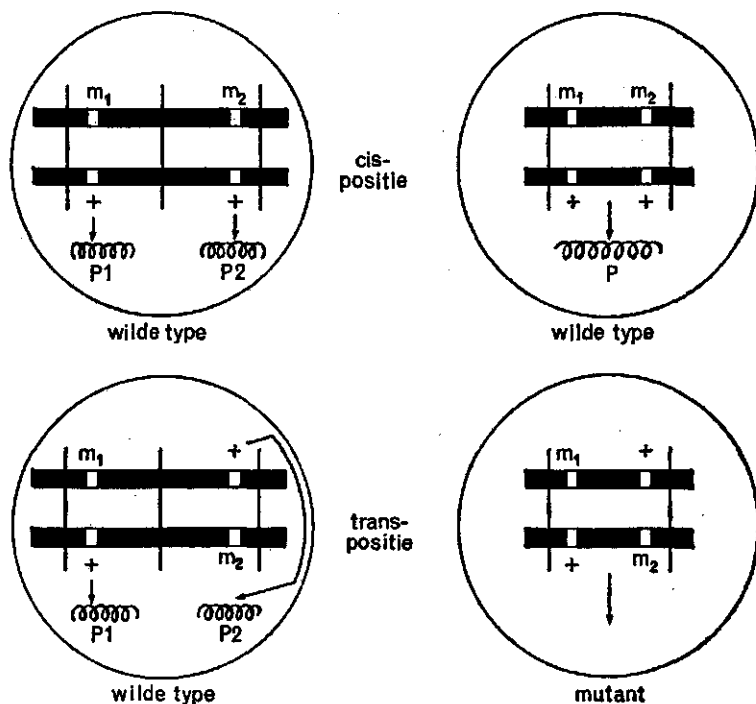


Fig. 1. De cis-trans-complementatietest. In de beide bovenste cellen liggen de mutaties m_1 en m_2 in hetzelfde chromosoom (cis-positie); in de beide onderste cellen liggen zij in de homologe chromosomen (trans-positie). In de beide linker cellen zijn m_1 en m_2 mutaties in verschillende genen, in de beide rechter cellen zijn zij mutaties in hetzelfde gen. Afhankelijk van de ligging van m_1 en m_2 , en derhalve van de genproducten P_1 , P_2 en P , ontstaat een wild of een mutant fenotype.

behoeft te zijn. Een snelle indeling van mutanten op functionele basis is hierdoor mogelijk.

Het is noodzakelijk er op te wijzen dat het bovenstaande een geïdealiseerde toestand weergeeft. De laatste jaren blijkt steeds duidelijker, dat ook tussen mutantallelen van hetzelfde gen vaak complementatie optreedt, zij het ook in veel geringere mate dan tussen allelen van verschillende genen. De mogelijke oorzaken van dit verschijnsel kunnen thans onbesproken blijven. Het zij voldoende op te merken dat vrijwel steeds goede genetische, fysiologische

of biochemische criteria voorhanden zijn om tot allelie van onderzochte mutaties te kunnen besluiten.

Informatie in het genetisch materiaal

Codering. Op welke wijze leidt de verandering van een gen door mutatie tot een overeenkomstige verandering in de structuur, dus in de specificiteit en daarmee vaak tot het verlies van de activiteit van het betrokken enzym? De door Crick in 1958 gelanceerde '*sequence hypothesis*', die later in grote lijnen experimenteel werd bevestigd, stelt dat de aminozuurvolgorde in een eiwitketen bepaald wordt door de volgorde der nucleotiden in het DNA van het gen dat de synthese van dit eiwit bestuurt. De genetische informatie die in de vier verschillende nucleotiden van het DNA is vastgelegd, moet dus worden 'vertaald' in de twintig verschillende aminozuren waaruit de eiwitten zijn opgebouwd. Dit is het probleem van de *codering*. Op de vele interessante aspecten van dit vraagstuk kan hier niet diep worden ingegaan. Het zij voldoende te vermelden dat de vertaling niet direct geschiedt op de plaats waar het DNA zich in de cel bevindt, maar dat moleculen *boodschapper-RNA* (ribonucleïnezuur) worden gevormd met het DNA als matrijs. De aldus opnieuw in een bepaalde nucleotidenvolgorde vastgelegde informatie verlaat de kern en begeeft zich naar de plaatsen waar eiwitsynthese in de cel plaats vindt, de uit ribonucleoproteïne bestaande *ribosomen*. De aminozuren worden naar de ribosoom-boodschapper-RNA complexen gebracht door kleine moleculen *transport-RNA*. De verschillende aminozuren hebben alle hun eigen specifieke transport-RNA's. Deze RNA-moleculen bezitten op een bepaalde plaats in de keten een specifieke volgorde van drie nucleotiden. Voor ieder bestaat er in het boodschapper-RNA een complementaire nucleotidenvolgorde en de met een aminozuur beladen moleculen transport-RNA zoeken die op. Aldus ontstaat een bepaalde volgorde van aminozuren die, door de vorming van peptidebindingen tussen de aminozuren onderling, leidt tot het ontstaan van polypeptideketens (fig. 2).

Colineariteit. De '*sequence hypothesis*' van Crick is geheel gebaseerd op de gedachte dat er een strikt lineair verband bestaat tussen de structuur van het gen en 'zijn' eiwit. Een direct bewijs

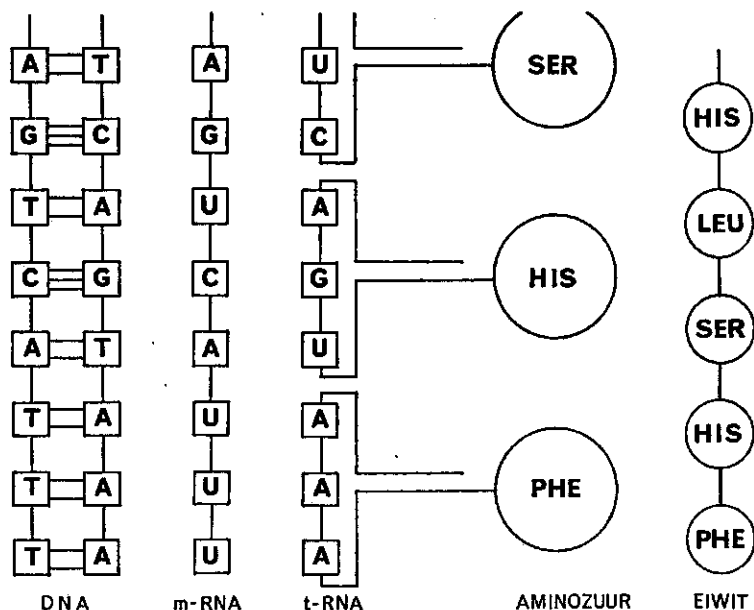


Fig. 2. De 'vertaling' van de nucleotidenvolgorde in het DNA, door tussenkomst van boodschapper-RNA (m-RNA) en transport-RNA (t-RNA), in de aminozuurvolgorde van een eiwit. Het m-RNA is hier complementair gedacht met de rechter keten van het DNA-molecuul. De coderende tripletten van de moleculen t-RNA zijn op hun beurt weer complementair met die van het m-RNA. PHE, HIS, SER en LEU stellen de aminozuren: fenylalanine, histidine, serine en leucine, voor.

voor deze *colineariteit* vereist een volledige analyse van zowel de volgorde van de nucleotiden in het gen als van de aminozuren in zijn produkt. Daarbij zou men eigenlijk het DNA-fragment, behorend bij één gen, moeten kunnen isoleren. Dit is thans niet mogelijk en evenmin is men reeds in staat de volgorde der nucleotiden in het DNA te bepalen. Voor een aantal eiwitten is een overeenkomstige analyse wel voltooid. Wat echter kan, is het vergelijken van de genetische kaart van de fijnstructuur van een gen met de primaire structuur van het bijbehorende eiwit. Dan blijkt een duidelijke *colineariteit* tussen de plaatsen op de genetische kaart waar mutaties zijn gelegen en de plaatsen in het eiwit, waar de vervanging van een bepaald aminozuur door een ander is opgetreden.

Vergelijkt men voorts de genetische lengte van 3,7 transductie

recombinatie-eenheden van het tryptofaan-synthetase A gen met de chemische lengte van 280 aminozuren van het enzymeiwit, dan zijn de afstanden tussen de plaatsen van aminozuur-uitwisseling in het eiwit in goede overeenstemming met de recombinatiegegevens voor de betrokken mutaties. Dit is een overtuigende steun voor de gedachte van colineariteit tussen genstructuur en eiwitstructuur.

De genetische code. Wat is de coderende eenheid? Voor de opbouw van een eiwit wordt een twintigtal verschillende aminozuren gebruikt. Daar DNA slechts vier verschillende nucleotiden bevat, zijn er minstens drie nodig om de inbouw van één amino-
zuur te determineren. Men is er langs verschillende experimentele wegen in geslaagd aannemelijk te maken dat de coderende DNA-eenheden, *codons*, in het chromosoom uit tripletten van nucleotiden bestaan. Voorts blijkt dat de tripletten elkaar niet overlappen, dat de informatie wordt afgelezen vanaf een bepaald beginpunt (het 'begin' van het gen?) en dat er degeneratie in de code bestaat, d.w.z. dat sommige aminozuren verschillende tripletten als codon hebben. De evidentie is ontleend aan zuiver genetisch onderzoek (Crick *et al.* met de bacteriofaag T4), aan zuiver biochemisch onderzoek met synthetische polyribonucleotiden van verschillende samenstelling in een systeem van aminozuurincorporatie *in vitro*

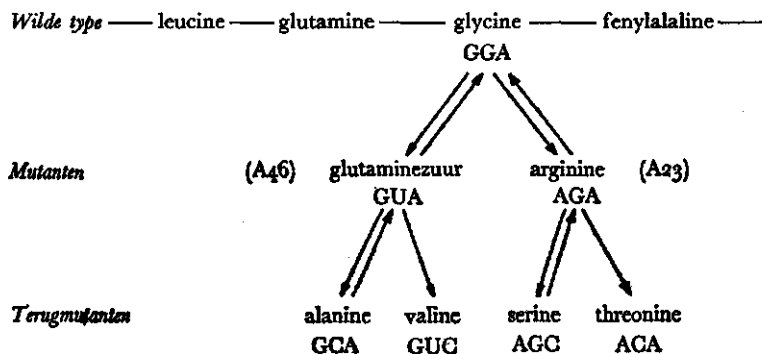


Fig. 3. De aminozuurvervangingen in positie 8 van peptide CP2 van het tryptofaan-synthetase A eiwit in *E. coli* bij het wilde type, de mutanten en terugmutanten, alsmede de hiermede corresponderende mogelijke veranderingen in de coderende tripletten. Iedere verandering betreft steeds slechts één nucleotide.

(Nirenberg; Ochoa) en aan vergelijkingen tussen de grootte van een gen en zijn genproduct, uitgedrukt in aantallen nucleotiden en aminozuren (Yanofsky voor het tryptofaan-synthetase A eiwit; Garen voor het enzym alkalische fosfatase, beide in *E.coli*).

Om te illustreren hoe ver het onderzoek op dit gebied is gevorderd, volgen hier enkele resultaten uit het werk van Yanofsky (fig. 3). Op een bepaalde plaats in het tryptofaan-synthetase A eiwit is als aminozuur glycine ingebouwd. Er werden mutanten met een inactief eiwit geïsoleerd waar dit glycine was vervangen: in mutant *A23* door arginine en in mutant *A46* door glutaminezuur. Deze beide mutanten zijn dus het gevolg van mutaties binnen één codon, doch, daar ze onderling recombineren, niet van dezelfde nucleotide.

Onder 'terugmutanten' met een herstelde enzymactiviteit komen er voor waarin weer glycine aanwezig is, maar ook zulke waarin andere aminozuurvervangingen zijn opgetreden. Zo komt onder de terugmutanten van *A23* serine of threonine voor op de plaats van arginine, terwijl glutaminezuur van *A46* werd vervangen door alanine of valine. Aldus blijken tenminste vijf aminozuren (glycine, serine, threonine, alanine en valine) op de betrokken plaats ingebouwd een functioneel actief eiwit te leveren. De codons voor serine en threonine kunnen echter alleen ontstaan uit die voor arginine, de codons voor alanine en valine alleen uit die voor glutaminezuur. Dit wijst er mede op, dat iedere mutatie betrekking had op een enkele verandering van een nucleotide. De mogelijke veranderingen in de codons, aangegeven in fig. 3, zijn in overeenstemming gebracht met gegevens over de coderende eenheden,

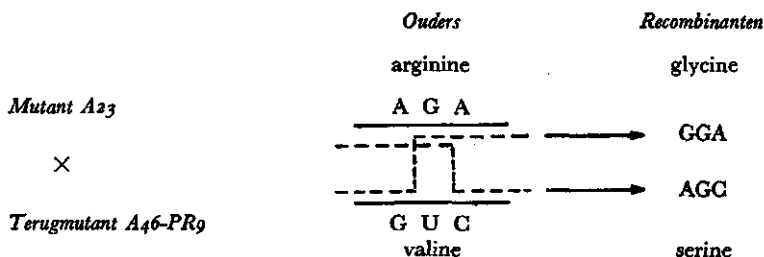


Fig. 4. Het ontstaan van nieuwe tripletten als gevolg van crossing-over binnen een coderende eenheid.

zoals die uit het biochemische onderzoek met synthetische polyribonucleotiden naar voren zijn gekomen.

Kruist men mutant *A23* (arginine) met de valine bevattende terugmutant *A46-PR9*, dan ontstaan twee typen recombinanten. Het eerste type heeft serine op de bewuste plaats ingebouwd, het tweede type bevat glycine. Uit fig. 4 blijkt dat dit overeenkomt met de verwachting, omdat door recombinatie binnen een codon nieuwe combinaties van nucleotiden ontstaan die voor andere aminozuren kunnen coderen.

Functionele organisatie van het genetisch materiaal

Wij hebben gezien hoe een gen in staat is de primaire structuur van een gegeven eiwit te bepalen. Een dergelijk eiwit maakt vaak deel uit van een enzym. De metabolische processen in de cel vormen in het algemeen ketens van afzonderlijke, maar noodzakelijkerwijze op elkaar volgende biochemische reacties. Ieder van de stappen in een reactieketen wordt gekatalyseerd door een specifiek enzym, dus voor iedere stap is de activiteit van een 'eigen' gen vereist. De genen die gezamenlijk een reactieketen besturen kan men functioneel verwant noemen.

Het onderzoek van de genetische fijnstructuur in bacteriën en bacteriofagen heeft de verrassende vondst opgeleverd, dat functioneel verwante genen vaak sterk gekoppeld zijn. In een aantal gevallen bleek bovendien de volgorde van de genen min of meer overeen te komen met de volgorde van de stappen in de biochemische reactieketen die zij bepalen. Een mooi voorbeeld levert de groep genen betrokken bij de synthese van het aminozuur histidine in *Salmonella*, onderzocht door Hartman en medewerkers. De loci zijn gerangschikt in de genetische volgorde E-F-A-H-B-C-D-G, de enzymatische stappen in de biosynthese van histidine aldus G-E-A-H-F-B-C-B-D-D. Opmerkelijk is dat locus G, betrokken bij de vorming van het eerste enzym uit de reactieketen, in de rij van genen terminaal ligt. Men denkt aan de mogelijkheid dat hier de genetische volgorde als het ware een gradiënt in enzymniveau voorstelt, zodanig dat van enzym G de grootste en van enzym E de kleinste hoeveelheid wordt gevormd.

Niet bij alle groepen functioneel verwante genen komen de beide volgorden goed overeen; soms liggen de loci zelfs ver uiteen op het

chromosoom, zoals bijv. in *E. coli* de genen betrokken bij de arginine-synthese. Niettemin komt een groepering van functioneel verwante genen zo frequent voor en is een zekere, met de biochemische stappen gecorreleerde onderlinge rangschikking vaak zo duidelijk, dat het bij bacteriën, en waarschijnlijk ook bij bacteriofagen, eerder regel dan uitzondering is. Voor andere organismen geldt dit, voorzover de thans bekende gegevens een conclusie toelaten, zeker niet. In de schimmel *Neurospora* vertonen de overeenkomstige genen geen sterke koppeling, zij liggen vaak zelfs op verschillende chromosomen. Slechts weinig gevallen van functionele groepering, en dan nog niet steeds duidelijk, zijn in dit organisme bekend, zoals voor enkele *arom*-genen (betrokken bij de synthese van aromatische aminozuren), de *iv*-genen (synthese van isoleucine en valine) en de *hist-3*-mutaties (synthese van histidine).

Hoe kan men het tot stand komen van deze functionele organisatie in het genetisch materiaal van bacteriën verklaren en waarom ontbreekt deze bij andere organismen? Vanuit evolutionistisch oogpunt bezien moet de gecoördineerde groepering selectieve voordelen hebben boven een verspreide ligging van de genen, anders was deze niet ontstaan en te handhaven.

Het is onwaarschijnlijk dat deze voordelen berusten op verschillen in het mechanisme van de genwerking, op verschillen in de locatie van de eiwitsynthese of op verschillen in de labiliteit van de genprodukten. Bacteriën onderscheiden zich in dit opzicht niet van andere organismen, omdat de eiwitsynthese niet in of bij de chromosomen plaats vindt, maar op de ribosomen in het cytoplasma, terwijl daarvoor ook in wezen gelijke tussenschakels en enzymen worden aangewend. Het verschil kan wel op genetisch niveau liggen, want de overdracht van het genoom van de ene bacteriecel op een andere gebeurt immers vrijwel altijd fragmentarisch. Onder die omstandigheden zou het een voordeel kunnen zijn als alle genen die een volledige biosynthetische reactieketen verzorgen 'en bloc' worden overgedragen en daardoor weinig kans lopen uiteen te geraken. In organismen waar overdracht van gehele genomen normaal is, zou een gecoördineerde groepering geen voordelen bieden.

Een verklaring van totaal andere strekking is gebaseerd op het mechanisme dat de activiteit van de genen reguleert.

Regulatie van de genwerking. Bij de bespreking van de 'één gen-één enzym'-hypothese hebben wij de mogelijkheid opengehouden dat er genen kunnen bestaan, wier functie niet is het bepalen van de specificiteit van een eiwit, maar die bijv. slechts onder controle hebben of er wel of geen eiwit gevormd wordt.

In het metabolisme van een cel is de nodige economie vereist. De synthese van produkten die tijdelijk niet nodig zijn, bijv. omdat zij in voldoende mate van buitenaf worden toegevoerd, is zinloos; de cel is wat zijn energievoorziening betreft niet gebaat bij de vorming van enzymen voor de afbraak van een koolhydraat dat niet aanwezig is. Beide omstandigheden berokkenen mogelijk zelfs schade aan het vermogen van de cel zich te handhaven en te vermeerderen. Regulerende mechanismen zijn derhalve onontbeerlijk en zij zijn ongetwijfeld genetisch bepaald.

Door Jacob en Monod werd een hypothese ontwikkeld die, althans voor bacteriën, zowel de genetische als de biochemische gegevens met elkaar in overeenstemming brengt. Deze onderzoekers maakten waarschijnlijk dat er tenminste twee verschillende typen genen bestaan: *structurele genen* die, zoals we reeds zagen, de informatie bezitten om de bouw en daarmee de specificiteit van eiwitten te bepalen, en *regulerende genen* die de activiteit van de structurele genen regelen door de synthese van het betrokken eiwit geheel of ten dele stop te zetten, zulks meestal afhankelijk van de gegeven milieu-omstandigheden. Dit is dus een regulatiemechanisme waarbij de vorming van eiwitten wordt bepaald en niet hun activiteit.

Bacteriën zijn op enkele manieren in staat de vorming van enzymen aan veranderende omstandigheden aan te passen. De eerste is *enzyminductie*, waarbij de synthese van een of meer enzymen wordt geïnduceerd door de aanwezigheid van het bijbehorende substraat in de voedingsbodem. Meestal is dit een energieleverend koolhydraat dat zonder de betrokken enzymen niet kan worden verwerkt. Een tweede mechanisme is *enzymrepressie*, waarbij de vorming van een of meer enzymen betrokken bij de biosynthese van een bepaalde groeifactor, onderdrukt wordt door de aanwezigheid van een overmaat van deze groeifactor in de cel of in de voedingsbodem. De cel gaat op deze wijze economisch met zijn eiwitten

om, daar hij op ieder moment alleen de dan noodzakelijke enzymen aanmaakt.

Enzyminductie en enzymrepressie kunnen beschouwd worden als verschillende mogelijkheden van een zelfde regulerend mechanisme met een genetische basis. Jacob en Monod gaven hiervan het volgende beeld (fig. 5). Er zijn twee typen van genetische elementen verantwoordelijk voor regulatie van de enzym synthese.

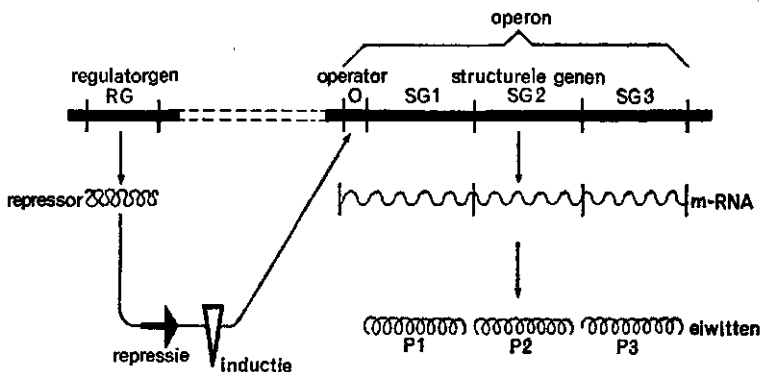


Fig. 5. Schema van de regulatie der eiwitsynthese naar het model van Jacob en Monod (zie voor een nadere verklaring de tekst).

Het eerste is het *regulatorgen*, dat als genprodukt een *repressor* vormt. De repressor werkt specifiek op de *operator*, die aan het begin van de structurele genen gelegen is. Het resultaat is een blokkering van de operator, waardoor de informatie van de structurele genen niet kan worden afgelezen. Er wordt geen boodschapper-RNA gevormd en derhalve blijft enzym synthese uit. Operator en bijbehorende structurele genen vormen samen als het ware een genetische eenheid van gecoördineerde aflezing. Deze eenheid wordt *operon* genoemd. Bij enzyminductie zou de repressor geïnactiveerd worden door een inductor (bijv. het koolhydraat) en daarmee zijn vermogen verliezen de operator te blokkeren. De aflezing van de structurele genen, en dus de enzym synthese, zal dan plaats kunnen hebben. Bij enzymrepressie zou de repressor alleen in geactiveerde toestand de operator kunnen blokkeren en daarmee de aflezing stop zetten. De activering van de repressor zou tot stand komen

door het eindprodukt van een biosynthetische reactieketen (bijv. een groeifactor). De chromosomale elementen die de basis vormen van het ingebouwde regulatiemechanisme mag men als genen opvatten; zij kunnen bijv. muteren tot een stabiele nieuwe toestand.

Regulatie van de DNA-replicatie. Tot slot is het wenselijk om volledigheidshalve nog de aandacht te vestigen op enkele andere genetische elementen, waarvan het bestaan zeer recent door Jacob en Brenner werd gepostuleerd. Op grond van waarnemingen aan bacteriën en bacteriofagen lijkt het mogelijk een begin te maken met de bestudering van het mechanisme dat zorgt voor het evenwicht tussen celdeling en reduplicatie van de chromosomen.

Genoemde onderzoekers ontwikkelden een model dat in grote lijnen analoog is aan dat uit het repressor-operator-systeem. Het gaat uit van de gedachte dat, wil genetisch materiaal zich kunnen repliceren, het in het bezit moet zijn van twee loci. De ene vormt als genprodukt een *initiator* in het cytoplasma, die werkt op een operator, thans de *replicator* genoemd. Hierdoor zou op die plaats een zodanige structuurverandering in het DNA ontstaan, dat de replicatie daar kan beginnen en vervolgens automatisch langs het gehele *replicon* kan verlopen. Als een replicon wordt opgevat iedere zich autonoom replicerende genetische structuur. Structuren die de replicator of het structurele gen voor de initiator zijn kwijtgeraakt, missen het vermogen tot autonome replicatie. De werking van de initiator staat wat zijn activiteit betreft onder invloed van bepaalde condities van de cel, juist zoals dat bij de repressor het geval was. Neemt men aan dat de replicator op een of andere wijze met de celwand 'verbonden' is, dan zou dit regulatiemechanisme een synchronisatie tot stand kunnen brengen tussen celdeling en DNA-replicatie.

Erfelijkheid en veredeling

PROF. DR. R. PRAKKEN

Inleiding

We mogen er wel van uitgaan dat de huisdieren en cultuurplanten van de verschillende streken der aarde hun oorsprong vinden in wilde vormen, vormen die in veel gevallen nog met meer of minder grote zekerheid als zodanig zijn aan te wijzen, in andere gevallen slechts met moeite of helemaal niet (De Candolle, Schiemann e.a.; Vavilov, genencentra).

De oorspronkelijke mens had waarschijnlijk geen vaste woonplaats; het waren jagers, vissers en verzamelaars van plantaardige natuurvoortbrengselen.

De eerste dierlijke begeleider van de mens was waarschijnlijk de hond. Resten ervan worden reeds aangetroffen bij nederzettingen uit het Paleolithicum; honden komen voor op Egyptische monumenten van 3400 voor Chr. en de Romeinen kenden al verschillende rassen. De honderden rassen van thans, van ruim een decimeter tot een meter hoog, zijn zeker onder het oog van de mens en mede door zijn teeltmaatregelen tot stand gekomen.

Ook van het paard zijn zeer oude resten en afbeeldingen uit paleolitische nederzettingen gevonden. In Azië werd 4000-3000 jaar voor Chr. het Przhevalski-paard getemd. In fig. 1 (t.o. p. 152) is de afbeelding gegeven van een in Ur der Chaldeeën (Mesopotamië) opgegraven steen van ruim 3000 voor Chr. Deze figuur mag misschien beschouwd worden als de oudste paardenstamboom. Ze getuigt in ieder geval van bewust waargenomen variatie en waarschijnlijk ook van keuze: teeltkeus of selectie. En daarmee dus van gevoel voor de erfelijkheid van eigenschappen.

De oudste cultuurgewassen zijn in Azië enkele granen en vlinderbloemgewassen. Reeds omstreeks 4000 voor Chr. bestond in Voor-Azië en Egypte een goed ontwikkelde landbouw, met gerst,

tarwe, erwt, wikke en linzen. De overgang van jagen en verzamelen naar akkerbouw bracht het inrichten van vaste woonplaatsen mee; dat gaf veel nieuwe ontwikkelingsmogelijkheden voor de mens, maar ook voor zijn huisdieren en cultuurplanten. Voor drie cultuurgewassen zal het verloop van hun ontwikkeling zeer kort worden weergegeven.

Drie veredelingsgeschiedenissen

Mais. Het voornaamste cultuurgewas van de hoogontwikkelde Inca's, Maya's en Azteken, is mais, de cultuurplant van welks ontwikkeling in mensenhand de meest volledige fossiele of subfossiele gegevens zijn verkregen. In grotten in de vallei van Tehuacán in Zuid-Mexico zijn vrijwel continue woonlagen uitgegraven, daterend van ± 10.000 jaar vóór tot 1500 na Chr. Vanaf 5200 vóór Chr. komen daarin talloze maisresten voor (fig. 2). De kolven uit de oudste lagen (5000-3000) zijn slechts ruim 2 cm lang, met 40 à 70 kleine korrels. Ze komen waarschijnlijk ongeveer overeen met de nu verdwenen oorspronkelijke wilde mais. Omstreeks 2000 vóór Chr. treden er nieuwe vormen en een grote vormenrijkdom op, waarschijnlijk als gevolg van soortskruising tussen *Zea* en *Tripsacum* of *Euchlaena*. In de jongste lagen is de kolflengte toegenomen tot ruim 10 cm. Via de veredeling van de negentiende en vooral die van de twintigste eeuw werden de huidige produktieve hybriderassen verkregen, met kolven tot 20 cm en met hun gespecialiseerde korreltypen voor uiteenlopende doeleinden.

Suikerbiet. Deze begon zijn ontwikkeling tegen het einde van de achttiende eeuw, vanuit de reeds lang bestaande voederbiet die een suikergehalte van omstreeks 6% bleek te bezitten. In de negentiende eeuw werd door doelmatige selectie (De Vilmorin), het percentage opgevoerd tot 15 %, in onze twintigste eeuw tot 20 %, terwijl thans nieuwe opbrengstverhogende en werkbeparende genetische en veredelings technieken worden toegepast, waarop nader teruggekomen wordt.

Lupine. Tot ± 1930 werd lupine vertegenwoordigd door enkele vrijwel wilde soorten van het Middellandse Zee-gebied: *Lupinus albus*, *luteus* en *angustifolius*. Met alle hulpmiddelen van de moderne

genetische (en andere) wetenschappen werd toen, vooral door Von Sengbusch, een intensieve veredeling begonnen, waardoor in enkele tientallen jaren de lupine tot een nieuw belangrijk cultuurgewas werd.

Drie ontwikkelingsperioden van de veredeling

De drie hier bedoelde ontwikkelingsperioden volgen reeds min of meer direct uit de drie geschetste verdelingsgeschiedenissen: vóór 1800, 1800-1900 en na 1900.

a Voor 1800. De ontwikkeling van wilde plant tot cultuurgewas eiste in de meeste gevallen duizenden jaren. Deze evolutie geschiedde vooral onder tweecërlei invloed: selecterende werking van het nieuwe milieu (zaai-, teelt-, oogstwijze, enz.) èn meer of minder bewuste selectie door sommige verbouwers, die opvallend slechte typen zullen hebben verwijderd of bijzonder goede voor uitzaai zullen hebben gereserveerd. Uit enkele dichtregels van Virgilius blijkt dat reeds toen bekend was dat bij het ophouden met selectie de kwaliteit van een gewas vaak terugloopt.

De richting van het langzaam of soms sneller voortgaande domesticatieproces hing in het algemeen natuurlijk nauw samen met het gebruik van het gewas (vrucht, zaad, stengel, blad, wortel), maar er zijn toch een aantal voor uiteenlopende gewassen overeenkomstige *domesticatie-eigenschappen*, samenhangend met de hiervoor genoemde selecterende werkingen.

Zeër algemeen is de *reuzengroei*, van de hele plant of van bepaalde organen, in veel gevallen samenhangend met vergroting der chromosomen of met verdubbeling van hun aantal, in fig. 3 (t. o. p. 153) geïllustreerd met een voorbeeld uit het geslacht *Triticum*.

Ook veel voorkomend is het *verlies van natuurlijke verspreidingsmiddelen*, ten voordeel komend aan de oogstzekerheid: peulen die niet openspringen, doosvruchten die gesloten blijven, aren die niet bros zijn en uiteenvallen, maar een taaie spil hebben, aardappels met korte in plaats van lange stolonen, enz. Van betekenis voor de mens is ook het *verdwijnen van beschermingsmiddelen*, van mechanische, zoals dorens, stekels, beharing, ruwe kafnaalden, enz. of van chemische, zoals zure, bittere of giftige bestanddelen.

Voordelige, meer *fysiologische veranderingen*, zijn bijv. het ver-

dwijnen van op 'hardheid' der zaden berustende kiemvertraging, gelijktijdig en meestal vroeg afrijpen, aanpassing aan licht- en temperatuurverhoudingen, enz.

Hoe scherp boeren en tuinders reeds duizenden jaren lang hebben geobserveerd en geselecteerd, blijkt goed uit het voorbeeld van de kool, *Brassica oleracea*. De Grieken kenden naast de wilde vorm reeds een cultuurvorm met gladde en een met gekroesde bladeren; de Romeinen kenden en gebruikten meerdere typen en gedurende de middeleeuwen en de nieuwe tijd kwamen er vooral door mutatie steeds nieuwe vormen bij, tot de rijkdom van nu: bladerkool, boerenkool, rode, witte en savoye kool, spruitkool, bloemkool, koolrabi, mergkool enz. Van typen als gesloten witte kool (eindknop), bloemkool (bloeiwijze) en koolrabi (stengelvoet) kan men met behulp van oude afbeeldingen het ontstaan als het ware stap voor stap volgen. In de meeste gevallen blijken er 1 tot 4 hoofdgenen mee gemoeid te zijn. (De ontwikkeling gaat ook thans nog door, want juist nu is de arbeidsintensieve teelt van spruitkool door middel van inteelt, hybrideteelt en aangepaste kweekwijze voor machinaal oogsten geschikt gemaakt en daardoor waarschijnlijk voor verdwijnen behoed).

b Van 1800-1900. De negentiende eeuw is, afgezien van de achttiende eeuwse voorlopers als Fairchild en Koelreuter en de veefokker Bakewell, de eeuw waarin bewust kruising en selectie werden bedreven. Ten dele vanuit genetische gezichtspunten, zoals Knight en Mendel, en later de biometrische school van Galton en Pearson, ten dele uit veredelingsgezichtspunt. Een van de achtergronden hierbij lag zeker in de evolutiegedachten, die vooral door Lamarck en Darwin bekendheid verkregen. Andere achtergronden vormden de sterke bevolkingstoename, de industrialisatie en de economische ontwikkeling, die tot een hogere produktie van landbouw en vee-teelt stimuleerden. Wel bijzonder belangrijk in dit verband was ook het door Von Liebig e.a. verkregen betere inzicht in de stofwisseling van de planten en in de mogelijkheden van rationele minerale bemesting: de extra bemesting maakt betere groei mogelijk en bevordert daarmee het zoeken naar plantenrassen die van deze geboden mogelijkheden het meest gunstige gebruik kunnen maken. De handel in goed zaaizaad en fokvee ging mogelijkheden bieden en kwekers en kwekersgeslachten begonnen

naar voren te komen. Genoemd kunnen worden Shirreff en Le Couteur (tarwe); het geslacht De Vilmorin, dat via stamselectie reeds oog kreeg voor de verschillen tussen tarwe als zelfbestuiver en suikerbiet als kruisbestuiver; Rimpau en Von Lochow (rogge); Hjalmar Nilsson, de eerste directeur van het in 1886 opgerichte Svalöf, consequent doorvoerder van de lijnselectie bij zelfbevruchtende granen. Hier mogen ook Mitschurin en Burbank worden genoemd. Men leerde scherp de invloed van de uitwendige omstandigheden zien, naast en samen met die van de erfelijke aanleg. Aan het eind van deze ontwikkeling staan de scherpe formuleringen van Johannsen omtrent *genotype* en *fenotype* (1903: *Über Erblichkeit in Populationen und reinen Linien*). Ook het werk van Hugo de Vries, culminerend in *Intracelluläre Pangenesis* (1889) en *Die Mutationstheorie* (1901), neemt hier een belangrijke plaats in.

In Nederland kwamen in het laatste kwart van de negentiende en het begin van de twintigste eeuw deze veredelings-tendenties eveneens sterk op. L. Broekema kruiste vanaf 1886 de Engelse Squarehead-tarwe, met sterk stro en hoge opbrengst, met de goede kwaliteit gevende Zeeuwse witte, waaruit in 1901 de Wilhelmina-tarwe op de markt kwam. I. H. Mansholt werkte vanaf 1886 met lijnselectie, kruising en spontane variaties bij erwten en andere gewassen. Kuhn, in Naarden, paste familie-selectie bij bieten toe. G. Veenhuizen verkreeg uit de aardappelkruising van Blauwe reuzen met Fransen de nog in gebruik zijnde Eigenheimer (1890-1893), terwijl K. L. de Vries uit Munstersen en Fransen de tegenwoordig nog steeds beroemde Bintje kweekte (1905-1910).

c Na 1900. Zoals uit de zojuist vermelde feiten wel volgt, betekende de herontdekking van de regels van Mendel in 1900 door De Vries, Correns en Von Tschermak geen plotselinge heroriëntering van veredelingsmethoden en -principes. Maar wel hebben heel geleidelijk de nieuwe genetische inzichten en resultaten de veredeling in hoge mate doortrokken en efficiënter gemaakt en talloze nieuwe mogelijkheden geschonken. In welke mate doortrokken wordt duidelijk uit de jubileumpublikaties van veredelingsinstituten, die juist de laatste jaren verschenen zijn. 1961: *Recent plant breeding research* (Svalöf, 75 jaar); 1962: *Vijftig jaar Instituut voor Plantenveredeling der Landbouwhogeschool*; 1963: *Vijfen-*

twintig jaar veredelingsbedrijf Cebeco; 1964: Vijftien jaar Stichting voor Plantenveredeling (Euphytica 13, no. 3).

Men zie ook het werk van Lotsy, Hagedoorn, Tine Tammes, Honing, Tjebbes, C. Broekema, Toxopeus, Rümke en van vele in leven zijnde veredelaars en genetici, zoals bijv. prof. Sirks.

Erfelijkheid en veredeling in de twintigste eeuw

a Het wezen van de veredeling. De kortste omschrijving van veredeling zou kunnen luiden: "Het op opportune (en liefst efficiënte) wijze veranderen van de samenstelling van een populatie". Of, iets meer gedetailleerd: "Het uitzoeken of scheppen, vermeerderen en instandhouden van dat genotype, of dat genotypencollectief, dat onder de heersende of aan te bieden omstandigheden het meest gunstige resultaat oplevert".

Uitzoeken: door massaselectie, stamselectie, toetskruisingen? *Scheppen:* door kruising en terugkruising, door inteelt en hybride-teelt, door soortbastaardering, door chromosoomverdubbeling, chromosoomsubstitutie of -additie, door genmutatie? *Vermeerderen en instandhouden:* door vegetatieve vermeerdering, als zelfbestuiver, als kruisbestuiver, of als inteelttrassen voor hybrideteelt? *Het meest gunstige resultaat:* voor wie en door wie te beoordelen? Alle instanties, van veredelaar, zaadteler en landbouwer, tot consument, industrie en gemeenschap hebben hierbij belangen. *Omstandigheden:* met welke omstandigheden moet of mag rekening worden gehouden en hoe zijn de interacties tussen diverse genotypen en omstandigheden? Het genotype of de erfelijke aanleg komt immers tot uiting in het op bepaalde wijze reageren op bepaalde omstandigheden.

Honderden vragen en problemen dus, waarop hier slechts zal worden ingegaan door de hoofdrichtingen van de genetica in hun betekenis voor de veredeling kort de revue te laten passeren.

b Klassieke(formele) genetica. Met het meest essentiële deel van de regels van Mendel, de 1:1 splitsing bij de reductiedeling en de 1:2:1 splitsing onder de nakomelingen van een bastaard *Aa*, en met de aanvullingen erop en de afwijkingen ervan (intermediaire erfelijkheid, dominantie, superdominantie; onafhankelijke splitsing en koppeling; interactie van genenparen; polymerie; certatie en selectie; disome en polysome erfelijkheid)

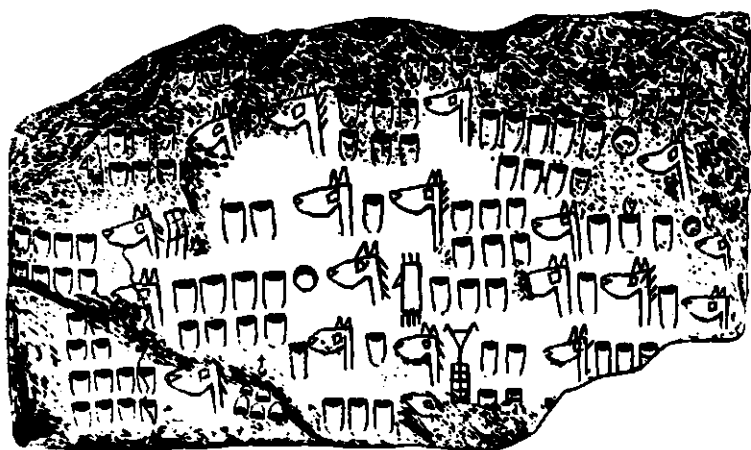
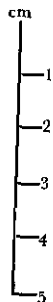
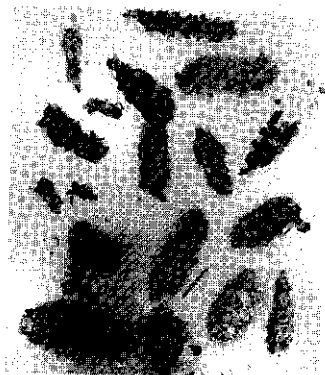


Fig. 1. Steen met aanduiding van paarden, opgegraven bij Ur der Chaldeeën in Mesopotamië, daterend van ca. 3000 voor Chr. Let op de drie voorhoofdtypen: convex, vlak en concaaf en op de drie manentypen: hangend, afstaand en ontbrekend (Journal of Heredity).



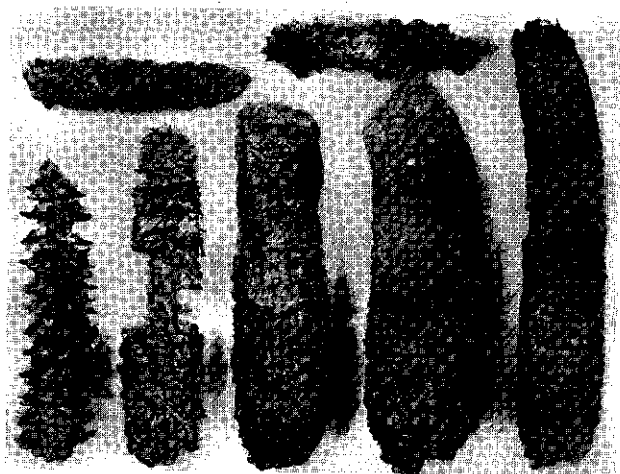
A. 5000-3000 voor Chr.: waarschijnlijk ca. wilde maistypen



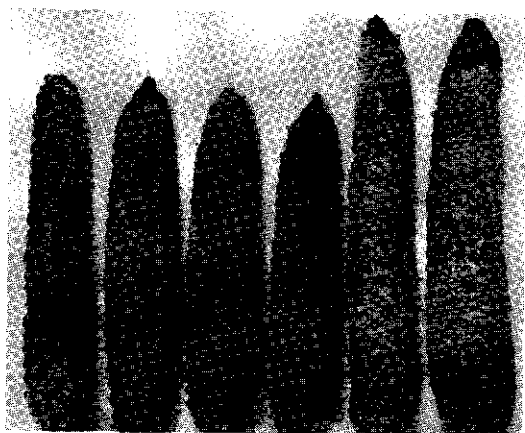
B. 3000-2000 voor Chr.: groter wordende kolven



C. 2000 voor Chr.-0: bastaardtypen met Tripsacum of Euchlaena



D. 1000 voor-500 na Chr. : groter wordende kolven



E. 0-1500 na Chr : groter wordende kolven

Fig. 2. Ontwikkeling van de mais als cultuurgewas; kolven uit woonlagen in grotten van Zuid-Mexico (volgens P. C. Mangelsdorf c.s., *Science* 143, 1964, p. 538-545).

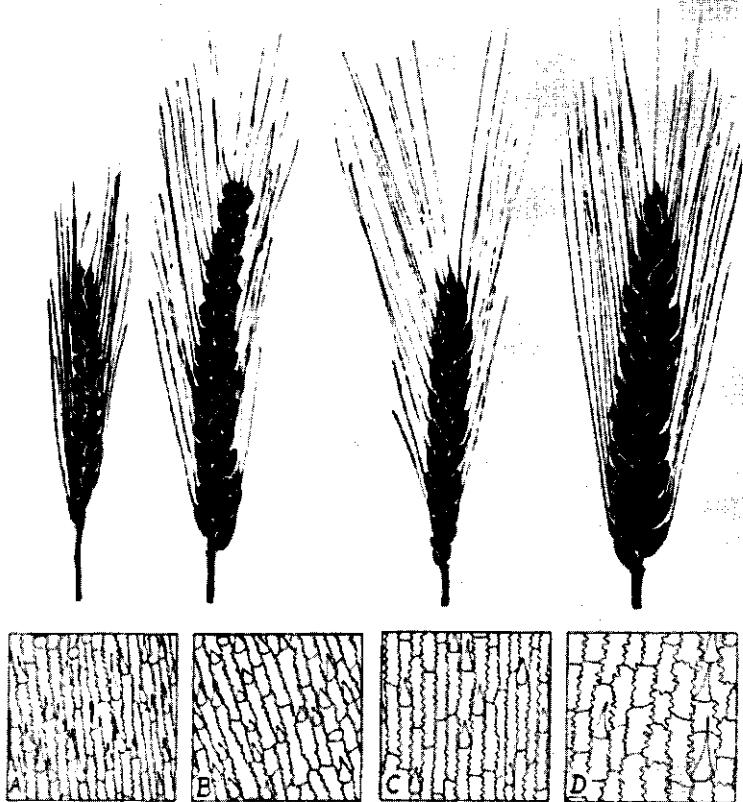


Fig. 3. Groottetoename van aar, korrels en cellen bij wilde en gekweekte tarwesoorten (uit: F. Schwanitz, *Die Entstehung der Kulturpflanzen*, 1957).

- A. Wilde *Triticum boeoticum*, $2n = 14$: stamvorm van B
- B. Gekweekte *Triticum monococcum*, $2n = 14$
- C. Wilde *Triticum dicoccoides*, $2n = 28$: stamvorm van D
- D. Gekweekte *Triticum dicoccum*, $2n = 28$

zullen alle plannen voor combinatie- en transgressieveredeling door kruising bij hun opzet rekening houden.

Het bleek reeds spoedig dat het 'combineren' een minder eenvoudige zaak was dan men aanvankelijk dacht, en wel door het grote aantal eigenschappen dat van betekenis is (in de Rassenlijst 1965 bijv. 32 voor de aardappel) en door de polymerie voor veel der eigenschappen. Moeilijk was reeds het combineren der gunstige eigenschappen van cultuurrassen, zoals bijv. die van Square-head-tarwe met die van Zweeds landras. Ruim vijftig jaar heeft men in Svalöf met deze kruising gewerkt, zuivere rassen geselecteerd, daarmee weer gekruist, enz., vijf 'rassengeneraties' lang. Bij gebruik van primitieve of wilde rassen, meestal met het oog op het inbrengen van één of enkele bepaalde eigenschappen, worden de moeilijkheden uiteraard nog veel groter. Men moet dan wel zijn toevlucht nemen tot de herhaalde terugkruising met het cultuurras. In dit verband worden, om meer mogelijkheden te hebben, sneller op te schieten, of het materiaal minder sterk te vernauwen, door Mac-Key (*Recent plant breeding research*, 1961) de volgende schemata, met toenemende convergentie op het cultuurras A, ter discussie gesteld (fig. 4). De voor- en nadelen van de verschillende systemen moeten voor ieder speciaal geval wel zorgvuldig overwogen worden. Een grondige kennis van het gewas, een scherp afwegen van prioriteiten en een goed 'kwekersoog' zullen daarbij niet gemist kunnen worden.

c Populatie- en kwantitatieve (biometrische) genetica. Veel economisch belangrijke eigenschappen bij plant en dier (opbrengsten, gehaltes, enz.) worden beïnvloed door meerdere tot vele genenparen: *polymere factoren* of *polygenen*. Het is hier op zijn plaats erop te wijzen dat de scherpe uitwerking en formulering van dit begrip, omstreeks 1909, van twee veredelaars afkomstig is: Nilsson Ehle (tarwe) en East (mais). De bedoelde eigenschappen zijn bovendien meestal onderhevig aan een grote variatie door vaak ontastbare verschillen in uitwendige omstandigheden. Het resultaat is dan een continue verdeling der fenotypen (vandaar: kwantitatieve eigenschappen), waarbij de individuele genotypen niet herkend kunnen worden, en bovendien, met name bij kruisbestuivende planten en bij dieren, hun frequenties onbekend blijven.

Wel is het mogelijk statistische informatie te verkrijgen omtrent algemene of doorsnee-aspecten, bijv. omtrent de vraag welk deel van de totale (fenotypische) variantie bestaat uit milieu-variantie en welke deel uit beselecteerbare en niet-beselecteerbare genotypische variantie, waarbij de verhouding tussen de beide laatstgenoemde samenhangt met de mate van interactie binnen de genenparen (intermediaire erfelijkheid, dominantie, overdominantie) en tussen de genenparen. Gemiddelden, varianties en correlaties

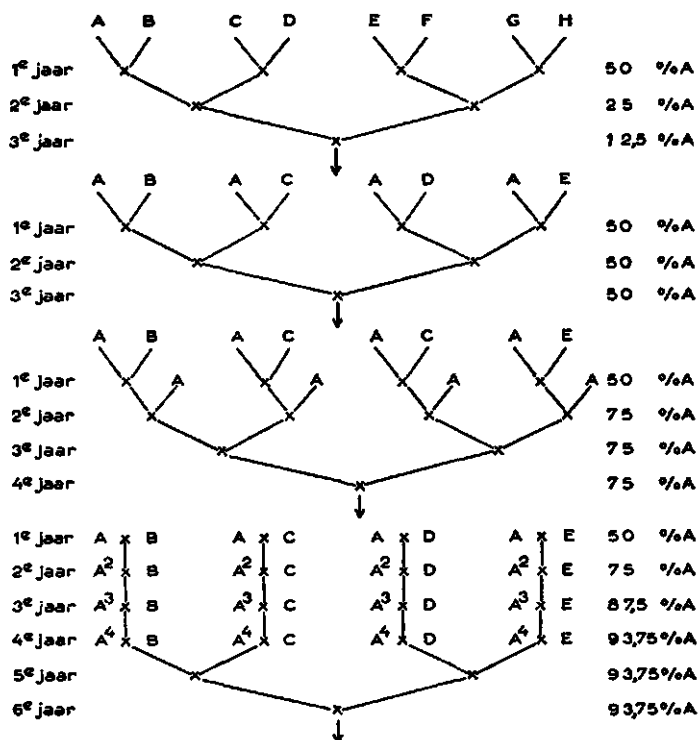


Fig. 4. Suggesties voor verschillende kruisings- en terugkruisings-schemata, met toenemende gerichtheid (convergentie) op het cultuurras A. In schema 4 staan $A^2 \times B$, $A^3 \times B$ en $A^4 \times B$ (en analoog in de C-, D- en E-kolom) voor resp. 1ste, 2de en 3de terugkruising met A, echter niet van de F_1 's, maar telkens van uitgezochte F_1 -planten. De F_1 -generaties worden telkens in de winter in de kas verbouwd en zelfbevrucht, maar zijn in het schema eenvoudigheidshalve weggelaten.

tussen verwanten worden daartoe beschreven met behulp van parameters voor enerzijds gen- en genotypen-frequenties, anderzijds voor gen-effecten.

De frequenties, hun verschuivingen en evenwichten, worden bepaald door paringssysteem, selectieverhoudingen, migratie- en mutatiedruk, alsmede door toevalsschommelingen (drift). Deze frequentie-analyse van de populatiestructuur, dat is de *populatiegenetica in engere zin*, is vooral te danken aan Fisher, Wright en Haldane. Het uitgangspunt is daarbij de bekende regel van Hardy en Weinberg (1909). Verificatie van de modellen der populatiegenetica (in engere zin) geschiedt natuurlijk aan herkenbare, dat wil zeggen aftelbare, gen-contrasten.

Wanneer het om de werkingen, de effecten van polygenen gaat, zijn we in het gebied van de *kwantitatieve genetica*. Om tot een genetische analyse te kunnen komen worden de frequentiemodellen van de populatiegenetica (in engere zin) er per analogie toegepast, en aangevuld met parameters voor de effecten: milieu- en gen-effecten en de diverse interacties (FISHER, MATHER); men spreekt dan wel van *biometrische genetica*.

De kwantitatieve genetica wordt ook operationeel gehanteerd, en wel om te komen tot gefundeerde voorspellingen omtrent, resp. tot een doeltreffende keuze tussen verschillende fok- en veredelingsmethoden. Deze toepassing van de kwantitatieve genetica (ook als *populatiegenetica in ruimere zin* aangeduid) werd de laatste 25 jaar ontwikkeld door o.a. Lush, Johansson, Lerner en Robertson, in de eerste plaats met het oog op de dierfokkerij. Maar het gebruik van begrippen als 'heritability', genotypische correlatie, index-selectie, enz., begint thans ook in de plantenveredeling tot verhoging van de efficiency te leiden.

Hier zij verder nog slechts vermeld, dat men tot het globale inzicht is gekomen dat, hoe dichter een kwantitatieve eigenschap ligt bij het complex vitaliteit-fertiliteit (fitness), des te lager is het aandeel van de 'beselecteerbare genotypische variantie' (heritability in engere zin), en des te meer verdient het beproeven van hybriden de voorkeur boven voortgezette gewone selectie. Een zeer actueel probleem is wel dat van de genotype-milieu-interactie, ook studieobject van de *ecologische genetica*.

Binnen het gebied van de populatie- en kwantitatieve genetica vallen ook de zo belangrijke verschijnselen van *inzeeltdegeneratie*

en *heterose*, en daarmee van de zojuist genoemde *hybrideteelt*: mais, suikerbieten, kippen, enz. Over de rol die dominantie, overdominantie en niet-allele interactie daarbij spelen zijn de laatste woorden zeker nog niet gesproken, bij planten noch bij dieren. Wat mais betreft werden de basisverschijnselen en de mogelijkheid van hybrideteelt reeds in het begin van deze eeuw scherp geformuleerd (Shull, East); in 1917 gaf Jones de voor de praktijk bruikbare double-cross-methode aan, maar pas onder en na de tweede wereldoorlog werd vrijwel de hele maisteelt van de Verenigde Staten hybrideteelt, zoals in ons land in de jaren 1950-1960 die van de kippen. Juist op dit moment staat de hybrideteelt bij mais, suikerbiet en andere gewassen op de grens gerationaliseerd te worden, en wel door toepassing van het verschijnsel der plasmatische mannelijke steriliteit, in combinatie met de fertiliteitsherstellende werking van één of enkele chromosomale genenparen. Met behulp van deze methodiek zal ook bij nog andere soorten hybrideteelt toegepast kunnen worden.

d Cytogenetica. Het cytologisch en cytogenetisch onderzoek heeft de normale chromosomen van de cultuurgewassen en hun wilde verwanten leren kennen, alsook de velerlei afwijkingen: *structurele chromosoomveranderingen* (fragmentatie, deficiency, duplicatie, inversie en translocatie), *aneuploidie* (zoals trisomie, monosomie en nullisomie), *haplo- en polyploidie*. Met een enkel voorbeeld (van structurele mutatie, chromosoommutatie en genoommutatie) kan de betekenis van de cytogenetica voor de veredeling worden geïllustreerd.

Bij gerst en andere gewassen zijn van vele tientallen reciproke translocaties beide breukplaatsen bekend. Door nu twee individuen met een verschillende translocatie, maar met één der beide breuken op bijna dezelfde plaats, met elkaar te kruisen, is het thans mogelijk een klein chromosoomfragment te doen dupliceren en daardoor misschien de werking van in dat fragment liggende genen te intensiveren.

Mono- en nullisome vormen zijn bij echte diploiden meestal niet levensvatbaar en ze komen daardoor alleen bij polyploiden als tabak en tarwe voor. Een volledige serie van 21 nullisome typen van een cultuurras van tarwe kan thans worden gebruikt om bepaalde gewenste genen, bijv. een resistentiegen van een meer primitieve vorm, in een bepaald chromosoom te lokaliseren en

dan dat chromosoom door middel van kruising en een serie terugkruisingen met het overeenkomstige nullisome cultuurras, snel daar in te brengen.

Wel zeer belangrijk is de genoomverdubbeling, de basis voor de *polyploidie-veredeling*, op grote schaal pas mogelijk na het voor dit doel in gebruik nemen van colchicine in 1937. Aanvankelijk was men te optimistisch omtrent de perspectieven van de polyploidie-veredeling, daarna raakte men zeer sceptisch ingesteld, maar de laatste tien tot vijftien jaar zijn heel wat goede autotetraploiden verkregen, vooral bij die gewassen waar het niet in de eerste plaats om de zaadproduktie te doen is, zoals bij rode klaver, suikerbiet (triploide bastaarden tussen di- en tetraploid), stoppelknollen, verschillende grassen (bijv. Italiaans raaigras), sierplanten (*Forsythia*), bolgewassen, enz. Triploide vormen zijn, behalve bij de suikerbiet, ook van betekenis bij appel, peer, bananen, watermeloen, enz. Ze worden of vegetatief voortgeplant, of telkens opnieuw verkregen uit diploid x tetraploid.

Bij autotetraploide gewassen die om het zaad verbouwd worden is de wat geringere fertiliteit, ten dele het gevolg van onregelmatigheden bij de verdeling van de viertallen homologe chromosomen, vaak het zwakke punt. Tetraploide rogge is, door voortgezette veredeling op tetraploid niveau, thans echter zover dat ze de diploide evenaart of begint te overtreffen. In dit verband mogen ook genoemd worden de pogingen om door middel van straling of van mutagene stoffen, bij autotetraploiden binnen de viertallen homologe chromosomen zodanige structurele veranderingen aan te brengen, dat de oorspronkelijke viertallen in regelmatig parende tweetallen overgaan (allopolyploidisering van autopolyploiden).

De aardappel is zelf reeds een (auto)tetraploid ($2n = 48$), met alle moeilijkheden die de tetrasomie voor genetische analyse en voor veredeling meebrengt. Veel wilde verwanten zijn diploid ($2n = 24$). Een veelbelovende weg lijkt thans te zijn om van *Solanum tuberosum* een collectie (di)haploide vormen op te kweken, met 24 chromosomen dus, om zo bij de ras- en soortkruisingen, om te beginnen, op het veel eenvoudiger diploide niveau te kunnen werken.

Soortbastarden en hun cytogenetica, amfidiploidie of allopolyploidie, additie en substitutie van chromosomen, enz., kan ik hier slechts noemen. De enkele gegeven voorbeelden van cyto-

genetica in dienst van de veredeling zou ik willen besluiten met een verwijzing naar de chromosoom-engineering van Sears. Deze slaagde erin een klein chromosoomfragment van de diploïde *Aegilops umbellata*, met een dominant gen voor bladroestresistentie, over te brengen naar een der chromosomen van de hexaploïde tarwe (*Triticum aestivum*, $2n = 42$). Verschillende der hiervóór genoemde technieken deden daarbij dienst: soortkruising, amfidiploidie, terugkruising, chromosoomadditie, en tenslotte, door bestraling, translocatie van het stukje *Aegilops*-chromosoom naar een tarwechromosoom. Andere soortgelijke programma's, ten dele langs korter en zekerder weg, zijn thans in uitvoering.

e Mutatiegenetica. Genoom-, chromosoom- en structurele mutaties zijn terloops reeds genoemd, en ook de spontane genmutaties. Het is hier de plaats om nog eens te citeren wat Hugo de Vries in het voorwoord van *Die Mutationstheorie*, deel I (1901) schreef: "Die Kenntnis der Gesetze des Mutierens wird voraussichtlich später einmal dazu führen, *künstlich und willkürlich Mutationen hervorzurufen*, und so ganz neue Eigenschaften in Pflanzen und Tieren entstehen zu lassen. Vielleicht wird man auch dereinst im Stande sein, durch die Beherrschung der Mutationen dauernd bessere Arten von Kulturpflanzen und von Tieren hervorzubringen".

Deze voorspelling van De Vries kwam binnen praktisch bereik door de experimenten van Muller met ioniserende straling bij *Drosophila* (1927) en van Stadler bij mais. Onder en na de tweede wereldoorlog werden ook velerlei sterk werkzame chemische mutagenticia gevonden.

Op theoretisch-genetisch gebied zijn de geïnduceerde genmutaties wel van bijzonder grote betekenis geweest. Het is in dit bestek helaas niet mogelijk een analyse van de praktische mogelijkheden en van de vele moeilijkheden van de mutatieveredeling te geven. De grootste moeilijkheden blijven voornamelijk de ongerichtheid van de mutaties en het feit dat het overgrote deel der gemakkelijk zichtbare ofwel macromutaties een min of meer schadelijke werking vertoont. In landen als Zweden, Duitsland en de Verenigde Staten, waar van het begin af door enkele personen en groepen intensief op het gebied van de mutatieveredeling werd gewerkt (in Nederland: De Mol), zijn echter reeds verschillende resultaten van praktische betekenis verkregen.

In verband met de zojuist genoemde moeilijkheden (ongerichtheid, schadelijke werking van macromutaties) zal het meer theoretische mutatie-onderzoek intensief naar het verkrijgen van diverse vormen van gerichtheid blijven streven, terwijl uit het oogpunt van veredeling naast de macromutaties de mogelijk minder schadelijke micromutaties voor kwantitatieve eigenschappen een grotere aandacht vragen. Wat het mutatie-veredelingswerk betreft, dat is in deze zestiger jaren in Nederland, mede onder invloed van het Instituut voor de Toepassing van Atoomenergie in de Landbouw (ITAL) in Wageningen en van de Associatie Euratom-ITAL, sterk geïntensiveerd.

f Biochemische genetica. De zo veelzijdige biochemische genetica zal hier slechts zeer kort kunnen worden aangeduid. Van directe betekenis voor veredeling en fokkerij is deze richting van onderzoek in verband met biochemische eigenschappen en kwaliteitsveredeling, en via incompatibiliteits-, immuniteits-, bloedgroepen- en kankeronderzoek. Mutatie- en biochemisch genetisch onderzoek hand in hand hebben geleid tot de recente uiterst belangrijke fundamenteel wetenschappelijke resultaten op het gebied van *genstructuur* en *genwerking*. Het lijkt niet onwaarschijnlijk dat in de toekomst juist deze aspecten ook voor de veredeling van grote betekenis zullen worden.

g Resistentie-genetica. Het symposium van 1964, uitgaande van de Biologische Raad van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, droeg als titel: "*Op Leven en Dood. Problemen rondom de chemische en biologische bestrijding van plagen*". Het is een bekend feit dat de plantaardige en dierlijke produktie van levensmiddelen en grondstoffen ieder jaar sterk lijdt onder de invloed van talloze plantaardige en dierlijke parasieten: schimmels, bacteriën, viren, insecten, nematoden, enz. De gebruikelijke chemische bestrijding van al deze ziekten en plagen kan niet steeds afdoende geschieden, is kostbaar, brengt grote hoeveelheden soms zeer gevaarlijke stoffen in omloop, doet resistentie tegen de vergiften optreden en kan het toch reeds sterk gestoorde evenwicht van het cultuurlandschap nog verder verstoren. Geen wonder dus dat de *biologische bestrijding* haar plaats begint in te nemen en daaronder in de allereerste plaats de *resistentieveredeling* tegen plantaardige maar ook tegen dierlijke parasieten.

De weg van de ontdekking door Biffen in 1905 van het eerste, mendelende erfelijkheid vertonende, recessieve resistentiegen bij tarwe tegen de gele roest, tot het tegenwoordige inzicht in de vaak-op-elkaar-afgestemde-genetische-variatie bij de gastheersoort en bij de parasitaire schimmel, is lang en moeilijk geweest. Lang en moeilijk in de eerste plaats doordat nog zoveel omtrent voortplantings- en genetische verschijnselen bij allerlei schimmels was te ontdekken, zoals aard en tijdstip van bevruchting en reductiedeling, geslacht en geslachtsbepaling, heterokaryose, paraseksuele verschijnselen, mutatie, plasmatische erfelijkheid, enz. Lang en moeilijk ook omdat de éne vast te stellen eigenschap, de al of niet aantasting of de aard en mate van de aantasting, berust op verschillende factoren en hun interacties: op het genotype van de gastheer en van de parasiet, op de directe invloed van het milieu op gastheer en op parasiet, en tenslotte op de indirecte invloed ervan, via gastheer op parasiet en omgekeerd. De moeilijkheid van de materie blijkt ook wel uit het bestaan van diverse tweetallen van naast of tegenover elkaar staande begrippen, tweetallen die in betekenis soms ongeveer, maar toch ook weer niet geheel samenvallen:

gen-om-gen relatie	<i>naast</i>	polygene resistentie
fysio-specifieke resistentie	<i>naast</i>	algemene (veld)resistentie
actieve resistentie	<i>naast</i>	passieve resistentie
jeugdresistentie	<i>naast</i>	volwassen-plantresistentie

In verschillende gevallen is thans met meer of minder grote zekerheid *gen-om-gen-relatie* vastgesteld, het meest volledig en afdoend bij vlas en vlasroest (*Melampsora lini*), in een lange reeks onderzoeken van Flor. De *gen-om-gen-relatie* komt voor vlas en vlasroest hierop neer, dat elk bepaald *dominant resistentie-allel* van een vlasras slechts 'doorbroken' kan worden door het 'daarop passend' of 'daarmee complementair zijnd' *recessief virulentie-allel* van een roestfysio.

Een voorbeeld van volledige analyse van een *gen-om-gen* relatie volgt hiernaast (p. 161) met twee vlasrassen en twee roestfysio's, waarbij Ottawa 770B vatbaar is voor fysio 22 en resistent tegen 24, Bombay juist omgekeerd, nl. resistent tegen 22 en vatbaar voor 24. Wanneer Ottawa en Bombay gekruist worden is de F_1 resistent tegen beide fysio's, terwijl de F_2 een 9:3:3:1 splitsing vertoont: dus twee dominante resistentiegenen, nl. dat van Ottawa tegen

fysio 24 en dat van Bombay tegen fysio 22. Wanneer de roestfysio's 22 en 24 worden gekruist, is de diploide (beter: dikaryotische) F_1 avirulent ten opzichte van beide tarwerassen, terwijl (na toevals-combinatie twee aan twee van de haploide produkten van een groot aantal basidiosporen, d.i. tetradecellen) de dikaryotische F_2 -individuen een 9:3:3:1 splitsing vertonen: dus twee recessieve virulentiegenen: dat van fysio 22, 'passend op' het dominante resistentiegen van Ottawa, en dat van fysio 24, 'passend op' het resistentiegen van Bombay. De resultaten van beide kruisingsanalyses zijn hieronder weergegeven.

Voorbeeld van een volledige gen-om-gen-analyse (volgens H. H. Flor: Plant Pathology. Problems and Progress 1908-1958, p. 137-144).

Links: *Twee vlasrassen Ottawa 770B en Bombay en hun F_1 en F_2 , getoetst tegen de twee fysio's 22 en 24 van de vlasroest (Melampsora lini).*

Rechts: *Dezelfde twee roestfysio's 22 en 24, hun F_1 en hun F_2 , getoetst tegen de beide vlasrassen. In beide gevallen geeft de F_2 een 9:3:3:1 verhouding.*

Roestfysio				Vlasras			
		22	24			Ottawa	Bombay
Vlasras	Ottawa	+	—	Roestfysio	22	+	—
	Bombay	—	+		24	—	+
F_1 -vlas		—	—	F_1 -roest		—	—
F_2 -planten	9(110) —	—		F_2 -schimmels	9(78) —	—	
	3(32) +	—			3(27) +	—	
	3(43) —	+			3(23) —	+	
	1(9) +	+			1(5) +	+	
<i>totaal</i>	194 F_2 -planten			<i>totaal</i>	133 F_2 -schimmels		

+ = vatbaar; — = resistent

Soortgelijke gen-om-gen-relaties zijn ook waarschijnlijk gemaakt bij aardappel-*Phytophthora* en nog enkele gevallen, ook bij dieren, maar er zijn ongetwijfeld ook andere, soms zeer ingewikkelde verhoudingen, met zeer grote aantallen verschillende fysio's.

Bij bijna iedere resistentieveredeling wordt een aanvankelijk resistent ras na verloop van enkele tot vele jaren meestal toch weer aangetast. En wel door een 'nieuw' schimmelfysio, dat mogelijk reeds zeldzaam aanwezig was, ofwel onderhand ontstond, door

recombinatie via kruising, heterokaryose of paraseksualiteit, of door mutatie. De resistentieveredeling moet dan door haar werk ook deze nieuwe situatie het hoofd kunnen bieden. De veredelaar-fytopatholoog-geneticus STAKMAN sprak reeds in de dertiger jaren van de merry-go-round van de resistentieveredeling. De moderne genetica en fytopathologie geven de deskundige veredelaar een goede basis om in deze kostbare rondedans zo lang en zoveel mogelijk vóór te blijven. De resistentiegenetica en de resistentieveredeling tegen plantaardige en dierlijke parasieten hebben nog veel belangrijke opgaven voor zich liggen!

Erfelijkheid en veredeling bij micro-organismen

Tot nu toe was er in hoofdzaak sprake van erfelijkheid en veredeling bij hogere planten en dieren. De micro-organismen waren er alleen bij betrokken als vijanden van de cultuurgewassen en huisdieren, in verband met resistentieveredeling dus.

Dat het zuiver fundamentele erfelijkheidsonderzoek bij schimmels, bacteriën en viren gedurende de laatste tientallen jaren ontzagwekkende resultaten heeft afgeworpen, is bekend. Voortplantings-, recombinatie- en mutatieverschijnselen zijn uitvoerig bestudeerd. Als belangrijkste resultaat van de laatste tien en zelfs vijf jaren mag daarbij gelden de verkregen kennis, ten dele nog in de vorm van nader te bevestigen hypothesen, omtrent bouw en functie van de genendragende elementen en van de genen. De genendragende elementen zijn in het algemeen een zg. dubbele spiraal van Watson-Crick, dat zijn twee samenverlopende nucleotide-spiralen, die elk een precies bepaalde volgorde van nucleotiden bezitten en die op een zodanige wijze elkaars complement vormen, dat bij de verdubbeling van het genendragende element de twee door waterstofbruggen verbonden spiralen los raken van elkaar, waarna bij elk der twee strengen de complementaire streng weer gevormd wordt. De aparte genen zijn gedeelten van zo'n streng en bestaan in het algemeen uit enkele honderden of meer drietallen nucleotiden. Ieder drietal vormt daarbij het codewoord voor een bepaald aminozuur (*tripletcode*) en het hele gen vormt de code voor een enzym- of eiwitmolecuul, dat niet op het gen zelf gevormd wordt, maar op een kopie ervan, de *boodschapper-* of *messenger*-RNA-moleculen (zie andere bijdragen in dit boek).

Men zou zo bijna kunnen denken dat fundamenteel genetisch-microbiologisch onderzoek bij deze organismen steeds hoofdzaak is geweest. Het omgekeerde echter is, of tenminste was tot 1954, het geval, zoals wel blijkt uit de volgende woorden van Kluyver in 1954: "To this I reply that since Pasteur's startling discoveries of the important role played by microbes in human affairs, microbiology as a science has always suffered from its eminent practical implications. By far the majority of the microbiological studies were undertaken to answer questions either directly or indirectly connected with the well-being of mankind".

Bij de bereiding van tal van levens- en genotmiddelen, zoals brood, boter, kaas, yoghurt, kefir, zuurkool, azijn, soja, bier, wijn, enz., wordt, soms sedert het begin van de menselijke beschaving gebruik gemaakt van de werking van schimmels, gisten of bacteriën, die tot de tijd van Pasteur veelal onbekend waren. Eeuwen of duizenden jaren lang zijn hierbij meestal onbekende, natuurlijke populaties gebruikt, waarbij onbewuste en bewuste selectie zeker een niet onbelangrijke rol hebben gespeeld.

Veredeling op grote en wetenschappelijke schaal is wel het eerst bedreven met schimmels voor de alcoholische gisting, *Saccharomyces cerevisiae*, *S. carlsbergensis*, enz. Zoals bij de hogere planten speelde hier om te beginnen selectie onder bestaande typen een rol, daarna kruising met selectie in de splitsende generaties, en tenslotte ook spontane en geïnduceerde mutatieveredeling.

Wanneer we verder denken aan de betekenis van de champignoncultuur en het daarover in mei-juni 1965 in Nederland gehouden internationaal congres, dan zal het niet verwonderen dat naast studies omtrent cultuur en fysiologie, ook genetica en veredeling een plaats op het programma innemen.

Naast de genoemde en andere oude cultures zijn er de laatste tientallen jaren, vaak pas na grondig biochemisch-genetisch onderzoek, veel nieuwe bijgekomen, voor zeer uiteenlopende productie-doeleinden. Het gewenste produkt kan de celsubstantie zelf zijn, met zijn eiwitten, vetten, koolhydraten, enz., maar in veel gevallen zijn het in het substraat afgescheiden stoffen, zoals methaan, verschillende alcoholen, veel organische zuren, ketonen, aminozuren, enz.

Belangrijke, meest extracellulaire produkten zijn ook verschillende vitaminen of provitaminen, antibiotische stoffen (penicilline,

streptomycine, aureomycine, enz.) en velerlei ecto-enzymen (amylasen, pectinasen, invertasen, enz.).

Met behulp van een paar voorbeelden moge de betekenis van enkele dezer nieuwe 'industriële' worden duidelijk gemaakt en tevens iets over genetica en veredeling worden gezegd. Reeds vroeg in de twintigste eeuw begon de citroenzuur-productie, met behulp van *Aspergillus niger*. Thans wordt in één fabriek in de Verenigde Staten 40.000 ton citroenzuur per jaar geproduceerd.

In het midden der vijftiger jaren toetste de Japanner Kinoshita duizenden bacteriestammen op de afscheiding van glutaminezuur. Hij vond één zeer produktieve stam, die hij *Micrococcus glutamicus* noemde (waarschijnlijk een *Arthrobacter*-vorm; zie Veldkamp c.s., *Antonie van Leeuwenhoek* 29, 1963).

Door verdere selectie, ten dele ook door kunstmatige mutatie, zijn nu ook stammen van *M. glutamicus* (en van andere bacteriën) verkregen die de essentiële aminozuren lysine, valine, threonine, isoleucine, tryptofaan en fenylalanine afscheiden. Het voordeel van deze natuurlijke bereiding tegenover chemische synthese is, dat men bij de laatste steeds een racemaat verkrijgt, namelijk de moeilijk te scheiden links- en rechtsdraaiende vormen gemengd, terwijl de bacteriën de L-vorm zuiver produceren. Wat nu de glutamine zelf betreft, zo bedroeg reeds in 1961 de jaarlijkse productie van mononatriumglutamaat langs bacteriële weg ruim 15.000 ton.

Op de betekenis van de productie van penicilline en andere antibiotica door schimmels hoeft hier niet nader te worden ingegaan. Ook bij deze organismen zijn, ter verhoging van het gehalte, met veel succes de verschillende vormen van veredeling toegepast: selectie, recombinatie en kunstmatige mutatie.

Als laatste voorbeeld moge moederkoorn (*Claviceps purpurea*) dienen, de bekende parasiet met zijn sclerotiën op rogge, producent van alkaloiden die in de geneeskunde worden gebruikt. Mede door selectie heeft men het alkaloidengehalte van 0,02 op 0,5 % weten te brengen. Er wordt tevens getracht het kweken van de sclerotiën op rogge te vermijden: het is namelijk gelukt stammen te verkrijgen die in de vorm van een myceliumcultuur in een geschikte voedingsoplossing voldoende alkaloiden kunnen produceren.

In veel der bovengenoemde gevallen wordt er door één of door enkele genenparen over beslist of een bepaald vermogen al dan

niet aanwezig is. Maar het al of niet op grote schaal optreden van het gewenste produkt zal, bij aanwezigheid van het vermogen tot het vormen ervan, in veel gevallen uiterst sterk afhangen van de uitwendige omstandigheden, met andere woorden de interacties tussen genotype en uitwendige omstandigheden zijn vaak bijzonder groot. Nog meer dan bij de hogere planten en dieren zullen daarom bij de veredeling van micro-organismen genetisch en fysiologisch onderzoek steeds hand in hand moeten gaan.

Bevolkingstoename en voedselvoorziening

In de laatste eeuwen, en misschien reeds lang daarvoor, lijkt er een ongeveer exponentiële toename van de wereldbevolking te zijn, waarbij die zich iedere vijftig jaar verdubbelt. Tegenwoordig gaat de verdubbeling nog sneller, nl. in ca. veertig jaar, zodat bij gelijkblijvende toename de drie miljard van 1960 er omstreeks het jaar 2000 zes miljard geworden zullen zijn. Reeds nu echter zijn er grote voedseltekorten, waaronder zeker de helft van de wereldbevolking moet lijden.

Bij het voldoen aan de steeds toenemende vraag naar voedsel zal de veredeling bij planten en dieren een belangrijke rol moeten spelen. Door het kweken van tegen plantaardige en dierlijke parasieten resistente rassen zal de oogstzekerheid en daarmee de opbrengst groter worden; evenals door het kweken van tegen hitte, kou, vocht en droogte resistente rassen, die tevens uitbreiding van areaal naar minder gunstige gebieden mogelijk maken. De voedselbronnen van de zee zullen waarschijnlijk intensiever gebruikt moeten worden (eencellige wieren, plankton, vissen).

Toen hiervoor erfelijkheid, fysiologie en veredeling bij micro-organismen kort werden besproken, ging het voornamelijk om genotmiddelen, speciale hulpstoffen, geneesmiddelen, enz. Maar ook bij de voorziening met eiwit, vet en koolhydraten zullen de micro-organismen een belangrijke rol kunnen spelen, vooral op grond van hun snelle vermenigvuldiging en de daarmee gepaard gaande buitengewoon sterke produktie van celsubstantie. Het klinkt bijna ongelooflijk dat een aanvangsgistcultuur van 500 kg celsubstantie onder ideale omstandigheden (de voorwaarden daartoe worden hier in het midden gelaten) in één etmaal 50.000 kg eiwit zou kunnen leveren.

Zeer belangrijk in dit verband is, dat stammen van gistcellen, vormen van *Saccharomyces cerevisiae* en vooral van *Candida* (*Torula*) *utilis*, gevonden worden die zeer weinig eisend zijn wat hun energie-, koolstof- en stikstofbron betreft. Ze vereisen bijv. geen hexose, maar nemen ook genoeg met pentosen, azijnzuur en andere organische stoffen, die in allerlei afvalprodukten van landbouw en industrie voorkomen. Ze kunnen verder ureum en nitraat assimileren en vragen geen toevoeging van vitaminen of andere groeifactoren.

De geproduceerde stof van de 'eiwitgist' bevat tot ruim 50% eiwit, met alle essentiële aminozuren, en is rijk aan verschillende vitaminen. Het spreekt vanzelf dat de meest gunstige stammen geselecteerd en eventueel door kruising met recombinatie en door mutatie verbeterd zouden moeten worden.

Aan dit voorbeeld van heterotrofe organismen die via het gebruiken van afvalstoffen in dienst van de voedselvoorziening gesteld kunnen worden, moge nog één geval van in de reclame zo geliefde 'dubbele werking' worden toegevoegd. Sommige bacteriën kunnen bepaalde koolwaterstoffen gebruiken en sedert 1957 wordt in raffinaderijen van de B.P. bij Marseille getracht daarvan gebruik te maken om ruwe minerale olie van ongewenste hogere n-paraffinen te bevrijden. Volgens een artikel in Nature (1963, p. 13) gaf deze microbiële ontparaffinering niet slechts een bevredigende reiniging van de olie, maar ook een sterke vorming van celsubstantie, die rijk is aan eiwit en vitaminen. Bij enkele grote raffinaderijen in Frankrijk en Schotland zijn thans proeffabrieken opgericht om na te gaan of deze 'dubbele werking' zich leent voor toepassing op grote schaal.

Tot nu toe was er alleen sprake van heterotrofe micro-organismen. Nog grotere mogelijkheden lijken autotrofe micro-organismen te bieden, in het bijzonder bijv. het Groenwier *Chlorella pyrenoidosa*, daar deze al hun koolhydraten, vetten en eiwitten uit anorganische stoffen kunnen synthetiseren en een geweldige produktie-capaciteit bezitten. Zo produceert bijv. de suikerbiet per jaar en per m² een hoeveelheid organische stof overeenkomend met 3500 Kal.; *Chlorella* echter tienmaal zoveel en onder optimale omstandigheden misschien zelfs meer dan 100.000 Kal. De chemische samenstelling van dit voedingswier is over het algemeen gunstig te achten: eiwit $\pm 45\%$, vet $\pm 25\%$ (bij N-arme voeding

tot 80 à 85 %), rijk aan vitaminen. Wat geur, smaak en welbekomen betreft, blijft er nog veel te wensen over. Het eerste kookboek voor wieren is in Japan onlangs echter verschenen.

Veel is reeds gespeculeerd en geëxperimenteerd over een gesloten systeem, waarin op vaste, vloeibare en gasvormige menselijke afvalprodukten eencellige wieren groeien, die op hun beurt aan de mens zuurstof leveren en tot voedsel dienen. Een soort beweeglijk evenwicht dus, om langdurige ruimtereizen mogelijk of gemakkelijker te maken. Maar de reizigers zullen dan wel zorgvuldig geselecteerd moeten zijn . . . en de wieren door selectie, recombinate en mutatie sterk veredeld.

Slotbeschouwing

In dit zeer globale overzicht werd erop gewezen hoe nauw erfelijkheid en veredeling verstrengeld zijn, niet alleen bij de hogere planten en dieren, maar ook bij de diverse micro-organismen. Dit is ook vanzelfsprekend, daar veredeling steeds neerkomt op het zoeken of maken van het, met het oog op de uitwendige omstandigheden, *meest gunstige genotype of genotypencollectief*. Om dit op de meest efficiënte wijze te kunnen doen is, behalve vertrouwdheid met genetische methoden en mogelijkheden, een grondige alzijdige kennis van het betreffende organisme noodzakelijk: van de vormenrijkdom, de ontwikkeling, de fysiologie, de ecologie, biochemie en economie, terwijl van beproefde mathematische methoden een juist gebruik moet worden gemaakt.

Het laatste gedeelte van dit hoofdstuk had betrekking op de veredeling van micro-organismen. Voorlopig zal het overgrote deel van de voorziening in plantaardige en dierlijke voedings- en genotmiddelen en grondstoffen zeker nog neerkomen op de hogere organismen.

Ook in bosbouw en boomteelt wordt de laatste tientallen jaren steeds sterker naar een efficiënte veredeling gestreefd. In aansluiting hierop zou men als kenschets van de gezamenlijke ontwikkeling van erfelijkheid en veredeling gedurende de laatste halve eeuw het devies van de Landbouwhogeschool kunnen geven:

*Tandem fit surculus arbor*¹.

¹ Zo wordt de twijg een boom

Het mendelisme en de mens¹

PROF. DR. M. SINISCALCO

Het mendelisme

Galilei had de grootste moeite de mensen ervan te overtuigen dat de aarde om de zon wentelt, omdat iedereen zo duidelijk kon zien dat de zon om de aarde draait.

Dezelfde soort moeilijkheden ondervond Mendel om zijn tijdgenoten, zowel leken als onderzoekers, van de treffende eenvoud van de biologische overerving te overtuigen; de eersten waren er geheel zeker van dat erfelijkheid niet meer was dan een menging van het bloed van de ouders, terwijl de laatsten de meest ingewikkelde opvattingen van preformistische aard huldigden.

De herontdekking van de wetten van Mendel, zoals in de vorige hoofdstukken van dit boek meermalen werd beklemtoond, plaatste de bestudering van de erfelijkheid op een geheel nieuw fundament. De 'animalculi' of 'homunculi' die vroege Nederlandse microscoopvorsers in sperma ontwaarden, en later de 'gemmae' van Darwin en de 'determinanten' en 'bioforen' van Weismann, waren produkten van vernuftige en fantasierijke bespiegelingen.

Mendels bewijs voor het bestaan van genen was, net als dat voor het bestaan van moleculen en atomen, het resultaat van briljant opgezette en goed uitgevoerde proefnemingen in de trant van Galilei en Lavoisier.

Mendel toonde op deze wijze aan dat erfelijkheid geen continuum is, geen 'bloed', waarvan iedere druppel alle eigenschappen van het organisme tegelijk overdraagt. Integendeel, overerving geschiedt door specifieke deeltjes; het genetisch materiaal in de geslachtscellen bestaat uit een reeks min of meer discrete stoffelijke eenheden, waarvan een menselijke geslachtscel, naar men op

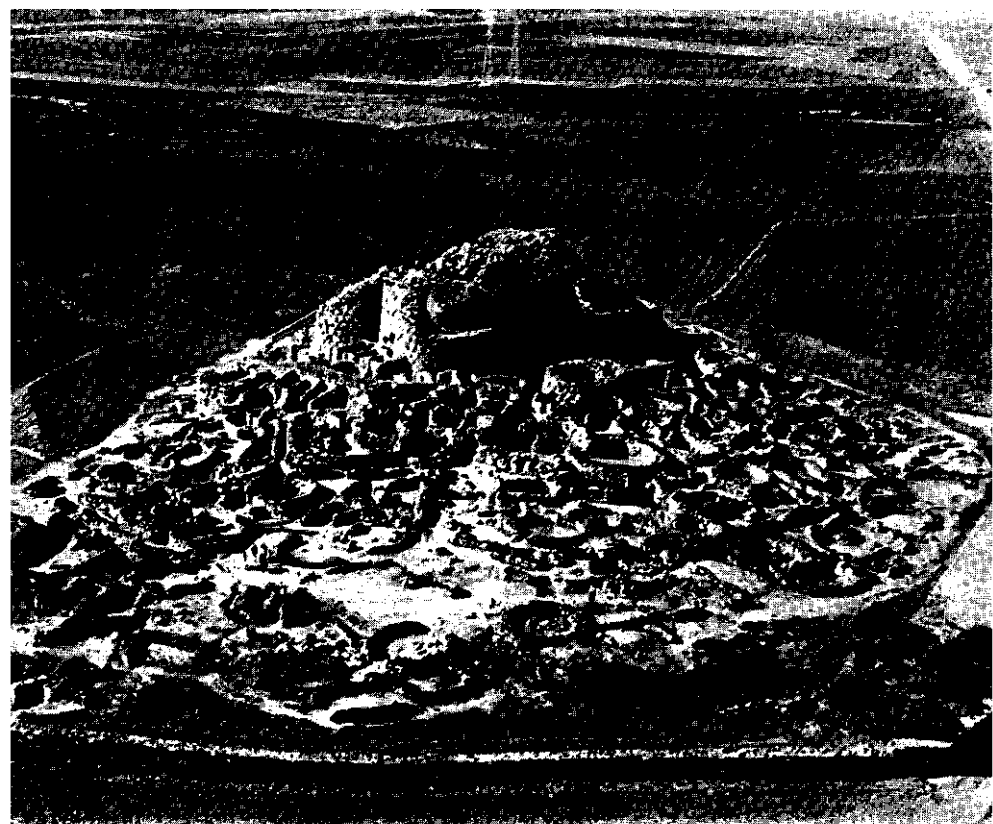
¹ Uit het Engels vertaald door M. J. M. Osse



Gadoni, een typisch hooggelegen en geïsoleerd bergdorp op Sardinië (ca. 1150 m) (zie p. 184)



Senorbi, een typisch geïsoleerd laaglanddorp op Sardinië (zie p. 184).



'La reggia nuragica' van Barumini, met het dorp (evenals de foto's op de vorige pagina ontleend aan de film 'Volvo sul passato' van Silvio Peluffo) (zie p. 185).

grond van zeer indirecte en onvolledige aanwijzingen meent, er meer dan 10.000 en waarschijnlijk minder dan 100.000 bevat.

In tegenstelling derhalve tot de volksopvatting dat ieder kind van zijn ouders en zelfs van zijn verre voorouders tenminste een deel van elk van hun kenmerken erft, stelde het mendelisme scherp omljnd dat kinderen slechts de helft van het totaal van de genen van elk van beide ouders ontvangen; dat het een kwestie van toeval alleen is welke genen een bepaald kind van zijn ouders zal erven en zelfs een soort 'gok' welke genen het erven zal van zijn verre voorouders.

Mendel is, zoals bekend, tot deze slotsom gekomen door middel van zijn geniale experimenten met erwten (*Pisum sativum*), maar hij heeft er niet in het minst aan getwijfeld dat zijn erfelijkheids-wetten ook algemene betekenis hadden en daarom ook moesten gelden voor hogere dieren, de mens inbegrepen. Met name zegt hij: „Er kan in de hoofdzaken van de biologische overerving bij levende organismen geen principiële verscheidenheid bestaan, omdat de eenheid in het ontwikkelingsproces van het organische leven geen vraagpunt is”.

Het eerste voorbeeld van mendelende erfelijkheid bij de mens werd trouwens reeds spoedig na de herontdekking van de wetten van Mendelesignaleerd. Het was alkaptonurie, een ziekte die in 1902, als het eerste voorbeeld van een 'inborn error of metabolism' (een aangeboren afwijking in de stofwisseling), op briljante wijze door Sir Archibald Garrod werd beschreven.

Mendelisme en biochemie

Garrod toonde aan dat deze afwijking, die wordt gekenmerkt door het abnormaal voorkomen van alkapton in de urine, wordt veroorzaakt door een blokkering in de reactieketen volgens welke in het menselijk lichaam homogentisinezuur (2,5-dihydroxyfenylazijnzuur) wordt afgebroken tot koolzuur en water. Met vooruitziende blik zegt Garrod, die een goed vriend was van William Bateson, één van de leidende genetici uit die tijd, over de wijze van overerven van deze biochemische abnormaliteit: “Het optreden van alkaptonurie kan zeer goed worden verklaard wanneer de afwijking in kwestie in de zin van Mendel wordt opgevat als een zeldzaam recessief kenmerk. De wet van Mendel zegt ten aanzien

van twee elkaar wederkerig uitsluitende kenmerken, waarvan het ene geneigd is dominant te zijn en het andere recessief, dat de bastaarden het dominante kenmerk vertonen, doch dat na onderlinge kruising van de bastaarden een deel van de nakomelingen het ene en de overigen het andere kenmerk laten zien, zodat de nakomelingschap dus bestaan zal uit dominanten en recessieven volgens bepaalde verhoudingen. De theorie van Mendel verklaart dit met de veronderstelling dat de geslachtscellen (gameten) van iedere generatie, wat de aanleg van de kenmerken in kwestie betreft, zuiver zijn, terwijl voor de waargenomen numerieke resultaten de vorming van dominante en recessieve gameten in gelijke aantallen aansprakelijk wordt gesteld. Alleen dan, wanneer twee recessieve gameten bij de bevruchting samenkomen, zullen de individuen die eruit voortkomen de recessieve kenmerken vertonen.

Als het recessieve kenmerk zeldzaam is, kunnen vele generaties voorbij gaan vóór de vereniging van twee zulke gameten plaatsvindt, aangezien de families waarin ze worden voortgebracht gering in aantal zullen zijn en de kans dat in een bepaald huwelijk beide ouders dergelijke gameten zullen inbrengen, zeer klein is. Wanneer echter een huwelijk wordt gesloten tussen twee leden van een dergelijke familie zullen de kansen veel groter worden en in de nakomelingschap van een dergelijk huwelijk zullen waarschijnlijk meerderen de eigenaardigheid vertonen".

Een betere introductie in de biologie van de mens had het mendelisme wel nauwelijks kunnen krijgen!

Garrod had in 1902 echter nog geen duidelijk beeld van de biochemische aard van de stoornis die bij alkaptonurie optreedt. Bekend was dat het homogentisinezuur dat in de urine werd uitgescheiden uit tyrosine kon worden afgeleid, maar zoals hij het stelt "waarom bij lijders aan alkaptonurie de benzeenring van de tyrosine niet wordt afgebroken en hoe en waar de typische chemische veranderingen van tyrosine in homogentisinezuur plaatsvinden, blijven onopgeloste kwesties". Met dit vraagstuk hield Garrod zich in de daaropvolgende jaren bezig. Hij richtte zijn aandacht daarbij tevens op het opsporen van andere toestanden die analoog zouden kunnen zijn aan alkaptonurie, teneinde ook daarvan de biochemische aspecten aan een onderzoek te kunnen onderwerpen. Hij had reeds opgemerkt dat cystinurie en albinisme

mogelijk van dit type waren en spoedig zou hij een vierde, de pentosurie, ontdekken. Voor deze vier toestanden gebruikte Garrod voor het eerst de term 'inborn errors of metabolism'; zij vormden de basis van de voordrachten, zijn 'Croonian lectures', die hij in 1908 hield.

Op dat moment had Garrod een theorie ontwikkeld die, naar hij meende, niet alleen de biochemische bevindingen bij alkaptonurie kon verklaren, maar in principe evenzeer de andere aangeboren afwijkingen. In wezen stelde hij, dat er bij elk van deze (ziekte)toestanden op een bepaald punt een blokkering in het normale proces van de stofwisseling voorkwam en dat dit door het aangeboren ontbreken van een bepaald enzym werd veroorzaakt.

Deze conceptie, zo is gebleken, betekende een belangrijke doorbraak in de kennis van de erfelijke stofwisselingsziekten en heeft een algemeen beginsel geleverd voor heel veel later werk. Daar de conceptie bovendien nauw was verbonden met de gedachte dat elk van deze (ziekte)toestanden werd teweeggebracht door een bepaalde mendelende erfelijke determinant, of zoals we tegenwoordig zouden zeggen door een gen, lag erin opgesloten dat bepaalde genen voor de vorming van bepaalde specifieke enzymen verantwoordelijk waren.

Dit was het embryonale stadium van de 'één gen-één enzym'-hypothese, die vele jaren later, na de ontdekkingen van Beadle en Tatum bij de schimmel *Neurospora*, zulk een belangrijke rol zou gaan spelen bij de ontwikkeling van de theorie van de genwerking. Beadle heeft Garrod dan ook "de vader van de chemische genetica" genoemd.

De mens als object van genetische onderzoek

Garrod echter was zijn tijd vooruit en de betekenis van zijn werk werd eerst vele jaren later algemeen aanvaard. Zowel het mendelisme als de biochemie van de mens verkeerden nog in de kinderschoenen en de toepassing ervan in de geneeskunde reikte niet veel verder dan hoop voor de toekomst. De geneeskunde van die dagen zag in de vier afwijkingen die Garrod in zijn boek had beschreven, niet meer dan merkwaardige curiositeiten. Zij waren misschien geschikt voor medici om daaraan hun diagnostische bekwaamheid te demonstreren, en konden wellicht ook dienen voor het laten

stranden van examencandidaten, alleen zonderlingen echter zouden daarin iets van meer algemene betekenis hebben gezien.

De biologen en vroege genetici op hun beurt stonden voor het raadselachtige feit dat de mendelende variaties bij de mens zich schenen te beperken tot enkele zeldzame abnormaliteiten en/of ernstige ziekten.

Nog in 1909 schreef niemand minder dan Bateson in zijn boek *Principles of Heredity*: „Over de mendelende overerving van normale kenmerken bij de mens staat tot nu toe maar weinig vast. Slechts in één enkel geval is deze enigermate duidelijk geconstateerd, nl. bij de oogkleur.”

Gedurende lange tijd werd inderdaad gedacht dat mensen als object voor genetisch onderzoek bijzonder ongeschikt waren. Voor de enthousiaste pioniers van de experimentele genetica waren de redenen hiervoor duidelijk genoeg. Met mensen kon niet naar goedunken worden gekruist en de beschikbare familiegroepen waren in genetisch opzicht teveel produkten van huwelijken tussen niet-verwanten om – wanneer de genwerkingen zich niet op grote schaal en sterk pathologisch manifesteerden – daarin duidelijk omlijnende patronen van eenvoudige mendelende overerving te kunnen ontdekken. Bovendien was de generatieduur van de mens te lang, was de nakomelingschap per familie te beperkt en waren de chromosomen – de stoffelijke basis van de overerving – te klein en te talrijk. Het was gelukkig dat deze sceptische instelling ten aanzien van de mogelijkheid tot genetisch onderzoek bij de mens niet al te lang standhield.

Thans, nu we terug kunnen zien op de ontwikkeling van de antropogenetica, is het duidelijk dat de moeilijkheid bij het beoordelen van de geldigheid van de wetten van Mendel bij de mens zuiver een kwestie was, en in zekere zin nog is, van technische begrenzing. De uiterlijke kenmerken die we op een macro-niveau aan een volgroeid organisme kunnen waarnemen, zijn het gevolg van de gecompliceerde wisselwerking tussen de totale genetische structuur van het individu (dat zijn de ettelijke duizenden genen die het heeft) en het milieu. Elk van deze genen heeft een specifieke werking die, zoals men tegenwoordig aanneemt, bestaat uit de synthese van een bepaalde polypeptideketen, de belangrijkste bouwsteen van organische stof.

Wanneer het mogelijk geweest zou zijn ook bij normale indivi-

dule verschillen op dit werkingsniveau de aandacht te richten, zoals Garrod dit deed bij zijn aangeboren metabolische afwijkingen, dan zouden er zich bij de bestudering van het genetisch mechanisme bij de mens en bij hogere dieren, van de aanvang van het mendelisme af, stellig geen moeilijkheden hebben voorgedaan. Ongelukkigerwijs echter zijn de verschillen die wij bij hogere organismen uiterlijk waarnemen in de regel ver van de primaire genprodukten verwijderd, zodat, behoudens enkele uitzonderingen, de afzonderlijke alternatieve processen op gen-niveau volledig worden overschaduwd door de continue variaties, die op macro-niveau kunnen worden waargenomen. Juist om deze redenen keerden de studenten in de antropogenetica zich zeer spoedig af van de genetische analyse van de zogenaamde continue eigenschappen (zoals lengte en gewicht, huidskleur, kleur van haren en ogen); een analyse die populair was in de jaren vóór de herontdekking, vooral dank zij het werk van Francis Galton en Karl Pearson, wier methodiek ook tegenwoordig bij de studie van de kwantitatieve genetica nog zijn waarde bewijst.

Slechts enkele jaren na de pessimistische uitslating van Bateson werd een begin gemaakt met het schrijven van het boeiende hoofdstuk van de bloedgroep-genetica. De ontdekking door Landsteiner van het eerste bloedgroepsysteem, dat we tegenwoordig het ABO-bloedgroepsysteem noemen, viel toevallig samen met de herontdekking van het mendelisme en beide gebeurtenissen hebben sindsdien in hoge mate bevruchtend en aanvullend op elkaar gewerkt.

In 1910 toonden Von Dungern en Hirsfeld de mendelende overerving van de ABO-bloedgroep twijfelloos aan, zij het dat eerst in 1924 de wijze van overerving volledig werd opgehelderd. Ongeveer een kwart-eeuw nadat de ABO-bloedgroep was ontdekt, vonden Landsteiner, die op dit gebied tot aan zijn dood de leidende figuur bleef, en Levine de MN- en P-groepen. Het werk van Landsteiner en Wiener en van Levine en Stetson leidde in 1939 en 1940 tot de ontdekking van de Rh-groepen en van de fundamentele rol die deze groepen spelen als oorzaak van *erythroblastosis foetalis*, de bekende aandoening van pasgeborenen, die berust op een rhesus-antagonisme van de ouders.

Later werden nog tal van andere voorbeelden van bloedgroepverschillen ontdekt en leerde men het genetisch gedrag van niet minder dan tien algemeen voorkomende bloedgroepsystemen

grondig kennen. Aangezien de indelingen die door ieder bloedgroepsysteem worden veroorzaakt onafhankelijk zijn van de indelingen die door andere bloedgroepsystemen worden onderscheiden, kunnen er voorzichtig geschat meer dan een miljoen verschillende soorten bloed worden onderscheiden. Door deze individualiteit en door de strenge wijze van hun overerving werden bloedgroepen weldra alom toegepast bij allerlei kwesties van identiteit, afkomst en vaderschap.

De laatste bijdrage tot de lijst van bloedgroepen werd in 1962 geleverd door Race en Sanger met hun ontdekking van het eerste bloedgroepverschil dat wordt beheerst door een geslachtsgebonden (sex-linked) gen. Het is het zogenaamde Xg^a -antigeen, dat tevens het eerste voorbeeld is van een in de bevolking frequent aanwezig verschil dat, zoals we later zullen zien, buitengewoon goede diensten heeft bewezen bij het opstellen van de eerste chromosoomkaart van de mens.

Andere aangeboren afwijkingen in de stofwisseling

De laatste tijd is de identificatie van andere voorbeelden van mendelisme bij de mens een van de belangrijkste bezigheden geworden van biochemici, biofysici, e.d.

Sedert de tijd van Garrod en vooral tijdens de laatste vijftien jaar heeft het vakgebied, dat tegenwoordig biochemische antropogenetica wordt genoemd en tot het ontstaan waarvan Garrod de stoot gaf, zich enorm uitgebreid. Garrod was in staat in een betrekkelijk klein boek werkelijk alle ter zake doende informatie die toentertijd beschikbaar was neer te leggen en te bespreken. Dit is tegenwoordig niet meer mogelijk. De vertakkingen van het onderwerp zijn zo talrijk geworden, de vakspecialisatie zover doorgevoerd en de literatuur zo omvangrijk, dat een bevredigende behandeling door één persoon nog nauwelijks mogelijk is en het werk nodig voor het verzamelen van alle relevante gegevens stellig een Hercules-arbeid zou worden.

Tegenwoordig zijn tal van klinische stoornissen bekend die kunnen worden beschouwd als 'inborn errors of metabolism', in de zin zoals Garrod die zag; en naar het tempo te oordelen waarin tijdens de laatste paar jaar nieuwe voorbeelden zijn gemeld, is er geen twijfel over dat er nog vele ter identificatie overblijven.

Een lijst met totaal dertig van zulke aandoeningen, kort geleden opgesteld door Harris, toont de verschillende aspecten van de biochemie bij de mens die hierbij betrokken kunnen zijn (tabel 1). Wanneer we deze tabel nader bekijken, dringt de conclusie zich op dat de meest ernstige stofwisselingsstoornissen ken-

Tabel 1. Andere, inborn errors of metabolism' (volgens H. Harris in: Garrod's Inborn Errors of Metabolism. Oxford Univ. Press, Londen, 1963; zie ook Harris, 1959 en Stanbury, Wijngaarden en Fredrickson, 1960).

<i>Ziektebeeld</i>	<i>Ontbrekend of deficiënt enzym</i>
Fenylketonurie	Fenylalanine-hydroxylase
Galactosemie	Galactose-1-fosfaat
Glycogeen-stapelingsziekten:	
Type I (ziekte van von Gierke)	Glucose-6-fosfatase
Type II (ziekte van Pompe)	α -1,4-glucosidase
Type III (ziekte van Forbes)	Amylo-1,6-glucosidase
Type IV (ziekte van Anderson)	Amylo-(1,4 1,6)-transglucosidase
Type V (ziekte van McArdle)	Spier-fosforylase
Type VI	Lever-fosforylase
Congenitale hyperbilirubinemie	Glucuronyl-transferase
Xanthinurie	Xanthine-oxidase
Akatalasemie	Katalase
Hypofosfatase	Alkalische fosfatase
'Argininosuccinicaciduria'	Argininosuccinaat-lyase
Cystathioninurie	Cystathioninase
'Maple-syrup-urine disease'	Oxidatieve decarboxylase van vertakte ketonzuren
Citrullinurie	? Argininobarnsteenzuur-synthetase
Histidinemie	Histidase
Primaire hyperoxalurie (oxalose)	? Glyoxylzuur-oxidase
Methemoglobinemie	Diaforase in erythrocyten
Adrenogenitaal syndroom	21-hydroxylase
Adrenogenitaal syndroom	11 β -hydroxylase
Adrenogenitaal syndroom	3 β -hydroxysteroid-dehydrogenase
Tyrosinose	? p -hydroxyfenyl-pyrodruivenzuur-oxidase
	? Tyrosine-transaminase
Aangeboren hypothyreoidie met struma	Deiodinase
Favisme, primaquine overgevoeligheid	Glucose-6-fosfaat-dehydrogenase
Congenitale, niet-sferocyttaire hemolytische anemie	Glucose-6-fosfaat-dehydrogenase
Congenitale, niet-sferocyttaire hemolytische anemie	Pyruvaat-kinase in erythrocyten
Fructose-intolerantie	Lever-aldolase
Goedaardige fructosurie	? Fructokinase

nelijk een gevolg zijn van een aangeboren gebrek aan één enkel specifiek enzym, dat wordt veroorzaakt door de aanwezigheid in dubbele dosis van een zeldzaam mendelend gen. Een natuurlijk gevolg van deze conclusie is dat de aanwezigheid van het normale allel van het abnormale gen een noodzakelijke voorwaarde moet zijn voor de vorming van het betreffende enzym in het normale organisme. Als dit ook zou opgaan voor alle andere aangeboren stofwisselingsafwijkingen, dan zou daaruit volgen dat er in het algemeen waarschijnlijk een zeker direct verband bestaat tussen genen: de eenheden van overerving, en enzymen: de eenheden van biochemische katalyse.

Zoals reeds in een vorige bijdrage in dit boek werd uiteengezet, werd deze gedachte pas duidelijk uitgesproken na het werk van Beadle en Tatum bij de schimmel *Neurospora*, in het begin van de veertiger jaren, wat tenslotte leidde tot de nadrukkelijke formulering van de 'één gen-één enzym'-theorie, die oorspronkelijk reeds werd vermoed door Garrod ter verklaring van de aangeboren stofwisselingsafwijkingen bij de mens.

In een royaal huldeblijk aan Garrod zegt Beadle zelf: "Op deze lange en wijdlopige manier, eerst bij *Drosophila*, daarna bij *Neurospora*, hebben we opnieuw ontdekt wat Garrod vele jaren eerder reeds zo duidelijk had waargenomen. Nu we zijn werk kenden, werden we ons er goed van bewust dat we daaraan in principe weinig of geen nieuws hadden toegevoegd. We werkten met een gunstiger organisme en we waren in staat vrijwel naar goeddunken 'inborn errors of metabolism' teweeg te brengen voor bijna iedere chemische reactie, waarvan het produkt via het medium kon worden toegediend. We waren derhalve in staat te laten zien dat, wat Garrod had aangetoond voor enkele genen en enkele chemische reacties bij de mens, ook waar was voor vele genen en vele reacties bij *Neurospora*."

Tegenwoordig zijn de voorbeelden van genetisch bepaalde biochemische variaties bij de mens niet meer beperkt tot aangeboren afwijkingen in de stofwisseling. Volgens de verwachting werden de voorbeelden van eenvoudige mendelende kenmerken bij de mens talrijker, zodra de bestudering van erfelijke variaties zich meer van morfologische verschillen op fijne biochemische verschillen ging richten. Zo is de droom van Garrod, de 'biochemische individualiteit', tenslotte werkelijkheid.

Ondertussen bleken deze onderzoeken veel meer in te houden dan het louter identificeren van voorbeelden van mendelende erfelijkheid bij de mens. De opvallende vooruitgang in scheidings- en identificatietechnieken en in de structuuranalyse van eiwitmoleculen openden voor de bestudering van de genetische mechanismen op biochemisch niveau onbeperkte nieuwe mogelijkheden.

De mens bleek voor dit soort onderzoeken opnieuw zeer geschikt te zijn; in de eerste plaats omdat de hoeveelheid biochemische en fysiologische gegevens, die er omtrent de mens beschikbaar is, die van alle andere levende organismen bij elkaar verre overtreft; verder ook omdat het bij de mens betrekkelijk gemakkelijk is – tenminste wanneer een duidelijk verband tussen een veranderde biochemische structuur en een bepaald morfologisch gevolg eenmaal is geconstateerd – om de gevallen die voor het onderzoek vereist zijn, in handen te krijgen; en niet het minst van al, omdat van één enkel individu gemakkelijk de grote hoeveelheid materiaal kan worden verkregen die voor het uitvoeren van de ingewikkelde biochemische analyses nodig is. Deze situatie wordt duidelijk en scherp geïllustreerd door het schitterende werk van de laatste jaren op het gebied van de genetica van menselijke hemoglobinen en van haptoglobine.

Hemoglobine is, zoals bekend, de rode bloedkleurstof die tot voornaamste taak heeft de zuurstof uit de lucht te binden en deze te transporteren naar de lichaamsweefsels. Het is een betrekkelijk eenvoudig eiwit dat, vanwege het ruime voorkomen in de natuur en vanwege het gemak waarmee van de individuen afzonderlijk grote hoeveelheden ervan in betrekkelijk zuivere vorm kunnen worden verkregen, reeds lange tijd onderwerp van uitvoerige biochemische, fysiologische en evolutionaire onderzoeken is geweest.

De grote tijd voor dit bloedeiwit en voor de biochemische antropogenetica brak aan in 1949, toen Pauling, Itano, Singer en Wells ontdekten dat de rode bloedlichaampjes van lijders aan de zogenaamde sikkelcel-anemie (een voorbeeld van een mendelend kenmerk bij de mens berustend op een autosomaal gen dat in homozygote toestand vrijwel letaal is) een hemoglobine bevatten met enkele bijzondere eigenschappen die, zoals later door Ingram

en zijn medewerkers werd aangetoond, konden worden teruggevoerd op een zeer geringe wijziging in de structuur, namelijk op de vervanging van één enkele aminozuurrest op de paar honderd die in het molecuul aanwezig zijn (tabel 2).

Tabel 2. De aminozuur-substitutie in de abnormale hemoglobine. Het getal in de laatste kolom geeft de opeenvolgende plaatsen aan van de aminozuur-substitutie in de α - of β -hemoglobineketen.

<i>Abnormaal Hb</i>	<i>Aminozuur-substitutie</i>		<i>Positie in β-keten</i>
Hb-C	Glu	$\rightarrow$ Lys	6
Hb-C _{Georgetown}	Glu	$\rightarrow$ Lys	7
Hb-D β _{Ibadan}	Thr	$\rightarrow$ Lys	87
Hb-D _{Punjab}	Glu	$\rightarrow$ Glu (NH ₂)	121
Hb-E	Glu	$\rightarrow$ Lys	26
Hb-G _{Accra}	Asp	$\rightarrow$ Asp (NH ₂)	79
Hb-G _{Galveston}	Glu	$\rightarrow$ Ala	43
Hb-G _{San José}	Glu	$\rightarrow$ Gly	7
Hb-J _{Baltimore}	Gly	$\rightarrow$ Asp	15
Hb-M _{Milwaukee-I}	Val	$\rightarrow$ Glu	67
Hb-M _{Saskatoon}	His	$\rightarrow$ Tyr	63
Hb-O _{Arab}	Glu	$\rightarrow$ Lys	121
Hb-S	Glu	$\rightarrow$ Val	6
Hb-Hikari	Lys	$\rightarrow$ Asp (NH ₂)	61
Hb-Tokuchi	His	$\rightarrow$ Tyr	2
Hb-Zurich	His	$\rightarrow$ Arg	63
			<i>Positie in α-keten</i>
Hb-G _{Baltimore}	Asp (NH ₂)	$\rightarrow$ His	68
Hb-G _{Chinese}	Glu	$\rightarrow$ Glu (NH ₂)	30
Hb-G _{Philadelphia}	Asp (NH ₂)	$\rightarrow$ Lys	68
Hb-I	Lys	$\rightarrow$ Asp	16
Hb-I _{Interlaken}	Gly	$\rightarrow$ Asp	15
Hb-J _{Oxford}	Gly	$\rightarrow$ Lys	15
Hb-M _{Boston}	His	$\rightarrow$ Tyr	58
Hb-M _{Iwate}	His	$\rightarrow$ Tyr	87
Hb-O _{Indonesia}	Glu	$\rightarrow$ Lys	116
Hb-Mexico	Glu	$\rightarrow$ Glu (NH ₂)	54
Hb-Norfolk	Gly	$\rightarrow$ Asp	57
Hb-Shimonoseki	Glu (NH ₂)	$\rightarrow$ Arg	54

Deze 'meting' van een mendelend kenmerk in termen van een verschil in één enkel aminozuur was de eerste opwindende bevestiging van de juistheid van het model van Watson en Crick om-

trent het mechanisme van de genwerking en zij gaf de dichtste benadering die bij de bestudering van het primaire genprodukt kon worden bereikt. In een snelle opeenvolging werden hierop vele andere gevallen van hemoglobine-varianten bij de mens gevonden en op zeer verfijnde biochemische wijze bestudeerd, zodat thans het genetisch mechanisme dat de synthese van hemoglobine regelt tot de best bekende van de moleculaire genetica behoort.

Het bestaan van haptoglobinen, een groep eiwitten uit het menselijke serum, en zo genoemd vanwege hun vermogen vrije hemoglobine te binden, was reeds enige tijd bekend dank zij vooral het werk van Jayle en Polonowski in Frankrijk; het belang ervan werd echter pas ingezien in 1955, toen Olivier Smithies ze herontdekte met behulp van zijn nieuwe methode van zetmeelgel-elektroforese, een techniek die in de volgende jaren een belangrijk hulpmiddel zou blijken bij de ontdekking van voordien onbekende erfelijke variaties van het menselijk bloed (fig. 1).

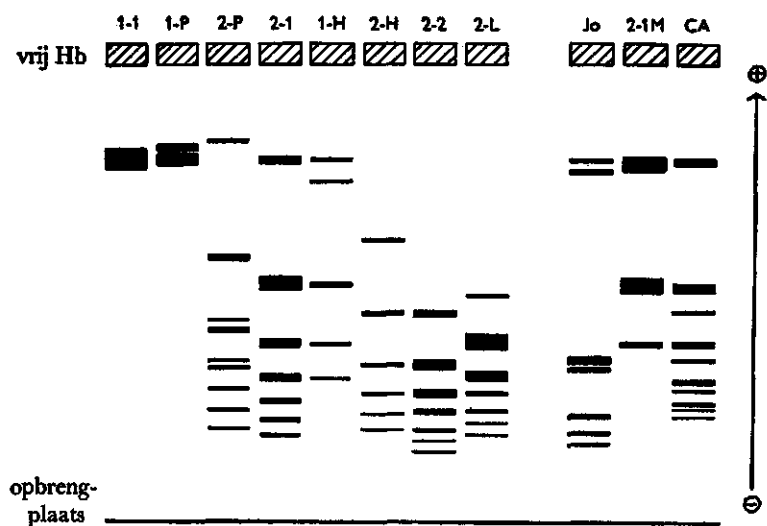


Fig. 1. Samenvatting van de haptoglobine-fenotypen die tot nu toe werden geïdentificeerd door middel van zetmeelgel-elektroforese, na toevoeging van overmaat hemoglobine, aange- toond met benzidine (volgens Elizabeth B. Robson et al., 1968). Naast de algemene fen- typen: 1-1, 2-1 en 2-2 de nieuwe fenotypen: 1-P, 2-P, 1-H, 2-H en 2-L, voorts de niet- algemene: Jo (Johnson), 2-1M (Modified) en Ca (Carlberg).

Smithies, Connell en Dixon (1962) hebben nog niet zo lang geleden aangetoond dat haptoglobinen werkelijk primaire genproducten zijn, waarvan we in het plasma, als gevolg van polymerisatie, een wat gecompliceerde versie ontmoeten. Hun fascinerende onderzoeken omtrent de biochemische fijnstructuur van de polypeptideketens waaruit het haptoglobinemolecuul bestaat, hebben geleid tot de merkwaardige ontdekking dat het produkt van één van de twee algemeen voorkomende haptoglobinegenen een moleculairgewicht heeft dat tweemaal zo groot is als dat van zijn allelomorf. Andere mutanten op de haptoglobinelocus verschillen echter, net als de hemoglobinemutant, slechts door één enkele aminozuur-substitutie (zie ook fig. 2).

Dit is een duidelijk bewijs van het belangrijke feit dat mendelen-

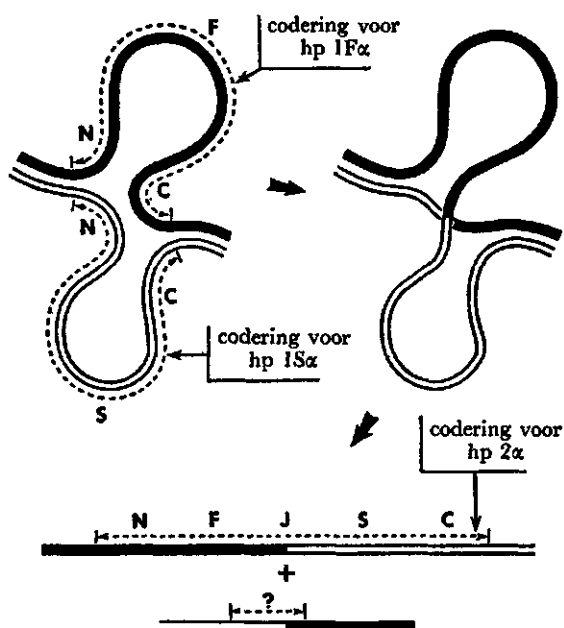


Fig. 2. Schematische voorstelling van de mogelijke ontwikkeling van het gen Hp^a uit Hp^F en HP^S door niet-homologe crossing-over in een heterozygoot. De twee oorspronkelijke chromatiden zijn weergegeven door een dubbele en een zware lijn. De codering voor de α -polypeptiden is aangegeven door stippellijnen. De letters geven bij benadering de ligging van de chymotryptische peptiden N, F, S, C en J, waarvan de biochemische fijnstructuur werd onderzocht (zie Smithies et al., 1962).

de variatie van normale kenmerken (en daarom veel voorkomend) kan ontstaan door zowel punt-mutatie, leidend tot de vervanging van een enkel aminozuur, als door structurele chromosomenverandering, leidend tot genduplicaties.

Deze verfijnde benadering van het erfelijkheidsonderzoek van de mens, op zuiver biochemisch vlak, versterkt de opvatting dat de mens een uitnemend organisme kan zijn voor het begrip van biologische beginselen van algemene betekenis. Het verband dat er bestaat tussen de genduplicatie- en genmutatieprocessen geeft een zeer bevredigend model om de evolutie van organische materie op een moleculair niveau te verklaren, zoals Ingram (1961) reeds stelde in zijn boeiend artikel over de ontwikkeling van het hemoglobinemolecuul van de lamprei (of prik) tot de mens.

Mendelisme en populatiegenetica bij de mens

Spoedig na de herontdekking van het mendelisme toonden de Engelse wiskundige G. H. Hardy (1908) en de Duitse fysicus W. Weinberg (1908) aan dat de eigen aard van de mendelende factoren als concrete deeltjes en het mechanisme van hun overbrenging van generatie op generatie (zelfs na een enkele generatie van paring volgens toeval) op populatieniveau moest resulteren in een precies gedefinieerd soort verdeling van de zichtbare kenmerkenparen, die berusten op een enkel paar allelomorfe genen.

Dit grondbeginsel, bekend als de 'Hardy-Weinberg wet', betekende het beginpunt van een nieuwe wijze van benadering in het genetisch onderzoek, de zogenaamde 'populatiegenetica', met als hoofddoel de bestudering van de dynamica van het mendelisme op populatieniveau.

Zo begonnen genetici aan de hand van de wiskundige modellen van Haldane, Fisher en Wright experimentele gegevens te verzamelen omtrent kunstmatige populaties van proefdieren, vooral *Drosophila* en micro-organismen, die werden gehandhaafd onder verschillende soorten selectieve druk met als uiteindelijk doel te kunnen aantonen dat natuurlijke selectie, conform Darwins ideeën, het primaire agens van de biologische evolutie is.

Toen de mening veld won dat dit soort onderzoek overgebracht diende te worden van het laboratorium naar natuurlijke populaties, bleek eens te meer de mens uiterst geschikt studiemateriaal te zijn.

De eerste stap op het gebied van de menselijke populatiegenetica was van zuiver beschrijvende aard, een soort genetische inventarisatie ten behoeve van de fysische antropologen, in de hoop te kunnen aantonen dat genenfrequenties betere maatstaven voor het definiëren van rassengroepen en voor het vaststellen van de oorsprong van primitieve of geïsoleerde menselijke nederzettingen zouden opleveren dan metingen van beenderen en het uitvoerig beschrijven van vormen en kleuren.

Toen de wereldbevolkingskaarten van genenfrequenties echter steeds talrijker begonnen te worden, werd het duidelijk dat eenvoudige genetische kenmerken ('markers') voor de doeleinden van de etnologische classificatie helemaal niet zo goed voldeden, daar de meeste genen, of ze nu neutraal of letaal zijn, dan wel een hoge adaptieve waarde bezitten, in een tijdsverloop van betrekkelijk weinig generaties om de een of andere reden aan duidelijk merkbare frequentieveranderingen onderhevig kunnen zijn.

Dit was teleurstellend voor hen die erop hadden gehoopt de geschiedenis van de mensenrassen in het licht van genetische feiten te herschrijven; van de andere kant echter was dit het begin van een systematisch onderzoek van menselijke populaties om de werking van de natuurlijke selectie actief werkzaam te betrappen.

Datgene wat de mens uniek maakt onder andere levende organismen is, in dit verband, zijn buitengewoon vermogen het ecologisch milieu waarin hij leeft ten eigen bate te wijzigen. Dat wil zeggen dat, in tegenstelling tot dieren en planten wier overlevingskansen berusten op hun aanpassingsvermogen aan het milieu, de mens in staat is het milieu aan te passen aan zichzelf, of met andere woorden, de druk die de natuurlijke selectie uitoefent, kan tegenwerken en zo uiteindelijk het tempo en wellicht zelfs de richting van de eigen evolutie beïnvloeden kan.

Uit fossielen en prehistorische vondsten is gebleken dat dit vermogen in eerste instantie werd verkregen door onbewuste concurrentie en dat het pas in historische tijd, toen de moderne beschaving zich ontwikkelde op de grondvesten van hetgeen door traditie was overgeleverd, het resultaat van bewust gekozen inspanningen werd.

Het meest indrukwekkende feit in de moderne beschaving is de enorme toerneming van de snelheid waarmee de hedendaagse mens deze veranderingen in zijn milieu teweegbrengt.

De kolonisering van nieuwe landen, de ontginning van bossen tot cultuurland, het winnen van land uit water, het aanleggen van kunstmatige meren, de domesticatie van dieren en planten, de succesvolle bestrijding van hongersnoden en infectieziekten, dit alles waren gedurende de prehistorische ontwikkeling zaken van 'onbepaalde duur', waarbij duizend jaar niet meer was dan een ogenblik; in de huidige tijd echter worden deze dingen bereikt in enkele eeuwen of zelfs in enkele tientallen jaren. Het is niet mogelijk de tijdsduur van dergelijke veranderingen nauwkeurig te schatten, maar misschien mag worden gezegd dat de mens thans het leven op aarde een veranderingstempo kan opleggen dat tien-duizendmaal zo hoog ligt als welk tempo van vroeger ook.

En toch, ondanks dit alles, verkeert in deze atoomtijd nog meer dan de helft van de wereldbevolking in een toestand die, wat de natuurlijke selectie betreft, niet wezenlijk verschilt van die waarin onze voorouders uit het stenen tijdperk zich bevonden.

Zelfs thans nog zijn de meest ernstige plagen hongersnood en infectieziekten, die overigens nauw met elkaar in verband staan. Men kan op goede gronden aannemen dat onder deze infectieziekten malaria nog steeds de grootste enkelvoudige ziekte-oorzaak in de wereld is, hoewel een exacte schatting van de gevolgen ervan niet te geven is. Tot eind 1940 werden ruwweg 300 miljoen gevallen per jaar, waarvan 3 miljoen gevallen met dodelijke afloop, gemeld. In tropisch Afrika sterven zelfs nu nog tussen de 200.000 en 500.000 zuigelingen en kleuters direct ten gevolge van malaria. De indirecte gevolgen kunnen onmogelijk precies worden getaxeerd. Voor India werd nog niet zo lang geleden opgegeven dat jaarlijks een miljoen sterfgevallen op 400 miljoen inwoners een rechtstreeks gevolg zijn van malaria, terwijl 40 procent van het totale sterftecijfer op een of andere wijze aan malaria wordt toegeschreven; dit is zesmaal zoveel als aan cholera. Deze verschrikkelijke cijfers, die overigens in hoofdzaak betrekking hebben op zuigelingensterfte, behoeven geen nader commentaar; ze leggen sterk de klemtoon op de potentieel primaire betekenis van malaria als agens van natuurlijke selectie (WHO-rapport, 1948).

Om enig idee te geven hoe sterk deze ecologische factor de genetische structuur van menselijke populaties kan hebben beïnvloed en in welke mate het wegnemen van deze factor deze structuur kan wijzigen, zij verwezen naar enkele recente studies betreffende de

populatiegenetica van enkele erfelijke abnormaliteiten van het menselijk bloed, namelijk thalassemie, sikkelcel-anemie en G6PD-deficiëntie (een tekort aan het enzym glucose-6-fosfaatdehydrogenase in de rode bloedlichaampjes).

De gedachte dat niet iedereen even vatbaar voor malaria-infectie zou zijn, werd het eerst geopperd door Haldane in 1949 om het voorkomen van thalassemie, voornamelijk in de landen rond het bekken van de Middellandse Zee, te verklaren. Enkele jaren later toonde Allison tot ieders verrassing aan dat de mensen met het heterozygoot normale sikkelcel-kenmerk werkelijk resistenter waren tegen de derde-daagse malariakoorts dan homozygoot normale individuen; vermoedelijk als gevolg van de gestoorde symbiose tussen de malariaparasiet (*Plasmodium*) en de rode bloedlichaampjes van de heterozygote gastheer.

Om deze reden was het dan ook niet verrassend te zien dat de verspreiding van de genen, die voor deze en andere genetische abnormaliteiten van de rode bloedlichaampjes verantwoordelijk zijn, en de verspreiding van malaria elkaar overlappen.

Een populatie-onderzoek op Sardinië

Deze stand van zaken werd enige tijd geleden bevestigd door een populatie-onderzoek op grote schaal dat door onze groep werd uitgevoerd op Sardinië, waar malaria tot de tweede wereldoorlog sterk endemisch was en waarvan bekend was dat twee van de drie hiervoor genoemde erfelijke bloedanomalieën, namelijk thalassemie en G6PD-deficiëntie, er voorkwamen (Siniscalco *et al.*, 1961).

Het eiland Sardinië was een ideale plaats voor dit soort populatie-onderzoek. De isolatie van de meeste dorpen is er nog steeds zeer uitgesproken en de geografische toestand is er zodanig, dat er op een paar honderd vierkante mijl gemakkelijk geïsoleerde nederzettingen kunnen worden gevonden, waar malaria in het verleden sterk heeft geheerst en andere die er, praktisch gesproken, steeds vrij van zijn geweest (zie foto's t.o. p. 168).

Als vrij zeker kan bovendien worden aangenomen dat de bevolking van de Sardinische dorpen gedurende een zeer lange periode gevrijwaard moet zijn gebleven van vreemde inneming. De Griekse kolonisatie beperkte zich in feite tot Olbia, het noordelijk deel van het eiland, terwijl Romeinen en Carthagers voor hun

graanbouw slechts de kuststreken van het eiland exploiteerden, zoals blijkt uit de begrensde gebieden langs de zuidwestkust waar thans de archeologische overblijfselen van de oude steden worden gevonden. Vandalen en Gothen hebben het eiland uitsluitend afgestroopt; in later tijd werd het het strijdtoneel van Pisanen, Genuezen en Saracenen, die er echter nooit lang genoeg en in voldoende groot aantal verbleven om de genetische structuur van de autochtone populaties merkbaar te kunnen veranderen. Zelfs de Spanjaarden die Sardinië regeerden vanaf 1297, toen paus Bonifacius VIII het eiland schonk aan Jacob van Aragon, hebben nooit echt moeite gedaan via de rotsige paden het centrum van het eiland te penetreren. Dit centrum met zijn primitieve dorpen, bestaande uit groepjes hutten rondom oude 'nuraghi', bleef zo half vergeten liggen en sociale en economische veranderingen vonden er tot de komst van de koningen van Savoye in 1720 dan ook nauwelijks plaats (zie foto t.o. p. 169).

De nuraghi, deze prachtige en indrukwekkende oude bouwwerken, liggen in duizendtallen over het gehele eiland verspreid en tonen hoezeer de Sardiniërs reeds in prehistorische tijd zorg droegen voor een goed georganiseerde verdediging tegen vijandelijke indringers, hoewel natuurlijk niet kan worden ontkend dat door deze invallen van tijd tot tijd toch genen van buitenaf in de Sardijnische 'gene pool' moeten zijn binnengekomen.

Zoals we reeds bij Titus Livius kunnen lezen is malaria naar alle waarschijnlijkheid sinds prehistorische tijd op Sardinië endemisch geweest en het is één van de ernstigste oorzaken van zuigelingensterfte gebleven tot het begin van deze eeuw. Geheel en al uitgeroeid werd de ziekte eerst kort na de tweede wereldoorlog, toen de Rockefeller Foundation (Logan, 1953) door middel van een massale en goed opgezette anti-malaria-campagne met succes het pionierswerk voltooide dat de Italiaanse malariologen in tientallen jaren van strijd tegen de malaria op Sardinië hadden verricht (tabel 3); waarbij ze voor het nageslacht de meest accurate en volledige inlichtingen over het percentage van de malaria-aantasting in Sardijnische dorpen hadden nagelaten die men zich maar wensen kon.

Met deze inlichtingen en met behulp van zeer oude kerkelijke documenten en van de uitstekende bevolkingsstatistiek, die sedert 1720 werd bijgehouden, was het mogelijk gevolgtrekkingen te ma-

Tabel 3. Milt- en parasietenonderzoek uit 1947-1948 (voor de radicale malariabestrijding) in 66 dorpen op Sardinië (gerangschikt naar hoogte boven zeeniveau). De omgekeerde relatie tussen hoogte en voorkomen is zeer duidelijk (naar John A. Logan: The Sardinian Project, 1953).

Hoogte boven zeeniveau (m)	Miltonderzoek			Parasietenonderzoek					
	aantal onderz.	aantal met		aantal onderz.	aantal positief, bij de <i>Plasmodium</i> -soorten totaal				freq. (%)
		vergr.	freq. (%)		<i>vivax</i>	<i>falci- parum</i>	<i>mala- riae</i>	aantal positief	
0- 50	2858	996	34,8	2779	59	56	1	116	4,2
51- 100	2015	595	29,5	1861	39	29	1	69	3,7
101- 200	1282	288	22,5	1289	58	29	1	88	6,8
201- 300	1215	226	18,6	1201	26	11	0	37	3,1
301- 400	1094	212	19,4	1144	12	2	0	14	1,2
401- 600	1540	215	14,0	1539	12	10	0	22	1,4
601- 800	1481	277	18,7	1481	18	9	0	27	1,8
801-1000	1430	106	7,4	1371	8	1	0	9	0,7
<i>alle hoogten</i>	12915	2915	22,6	12665	232	147	3	382	3,0

ken omtrent de bevolkingsstructuur en -dynamiek van de geïsoleerde Sardinische bevolkingsgroepen (isolaten) die voor ons onderzoek waren uitgekozen.

Toen we deze onderzoeken op Sardinië begonnen, was de aanwezigheid op het eiland van thalassemie (een bekend voorbeeld van een mendelend kenmerk bij de mens, berustend op een autosomaal gen dat in homozygote toestand letaal is) en van G6PD-deficiëntie (een ander enigszins 'nadelig' gen, waarvan bekend is dat het aan het geslacht is gebonden) reeds duidelijk vastgesteld. Bovendien hadden de voorlopige studies van Ceppellini (1959) reeds aangetoond dat de frequentie van thalassemie in twee malaria-vrije dorpen, gelegen in de Gennargentubergen, opvallend laag was in vergelijking met de frequentie, zoals die werd gevonden in de laaggelegen dorpen in de gebieden langs de oostkust, die vroeger het meest door malaria waren aangetast.

Dit werk werd door onze groep herhaald en uitgebreid met het onderzoek van G6PD-deficiëntie in 52 dorpen. Bewezen kon worden dat er werkelijk een zeer nauwe positieve correlatie bestaat tussen de huidige frequentie van de beide kenmerken enerzijds en de sterfte door malaria in het verleden, zoals dit reeds in het vroegere werk van Fermi (1905-1948) is vermeld, anderzijds. Deze

gegevens zijn samengevat in fig. 3 waaruit ook de positieve correlatie tussen het voorkomen van thalassemie en van G6PD-deficiëntie duidelijk blijkt. Deze correlatie blijkt redelijk goed te kunnen worden weergegeven door een regressielijn die recht is tot een maximaal frequentieniveau (van het thalassemie-gen) van ongeveer 12% (fig. 4). Boven dit niveau wordt de correlatie zwakker, vermoedelijk omdat het thalassemie-gen dat in homozygote toestand letaal is en nooit evenwichtsfrequenties bereiken die kan even hoog liggen als die welke voor het veel minder ongunstig werkende gen voor het enzym-gebrek mogelijk zijn.

Eenvoudige populatiegenetische overwegingen, waarop hier niet nader zal worden ingegaan, maken duidelijk dat:

1 genfrequentie-niveaus, zoals gemeld voor de dorpen in de Sardinische vlakten, slechts kunnen worden verklaard door aan te nemen dat de heterozygoten voor thalassemie en de heterozygote en hemizygote genotypen voor de enzym-deficiëntie een hogere adaptieve waarde ('fitness') bezitten.

2 in het bijzonder een 'migratie'-hypothese geheel ontoereikend is ter verklaring van de zeer hoge frequenties die in de vlakten werden gevonden; deze zouden zelfs niet kunnen worden verwacht wanneer, tegen alle historische aanwijzingen in, aangenomen zou worden dat de autochtone populaties geheel zouden zijn vervangen door even talrijke groepen immigranten, allen 'dragers' van thalassemie en/of enzym-deficiëntie.

3 indien de genetische heterogeniteit tussen de laagland- en de bergdorpen aldus door een verschillende adaptieve waarde ('fitness') van de drager-genotypen is veroorzaakt, de voor de hand liggende uiteindelijke oorzaak waaraan moet worden gedacht de malaria is, aangezien van de twee onderhavige ecologische milieus bekend is dat ze, in de loop van de eeuwen tot ongeveer twintig jaar geleden toe, vrijwel alleen van elkaar hebben verschild in ziekte en sterfte aan malaria.

Deze hypothese wordt thans door genetici algemeen geaccepteerd. In een poging een algemene verklaring voor de verspreiding van de betreffende genen over de wereld te geven, heeft Zaino (1965) de mogelijkheid onder het oog gezien dat het begin van een verschil in adaptieve waarde reeds meer dan 50.000 jaar geleden ligt, toen Europa nog door een landbrug met Afrika was verbonden en de malaria vermoedelijk reeds een belangrijke factor in

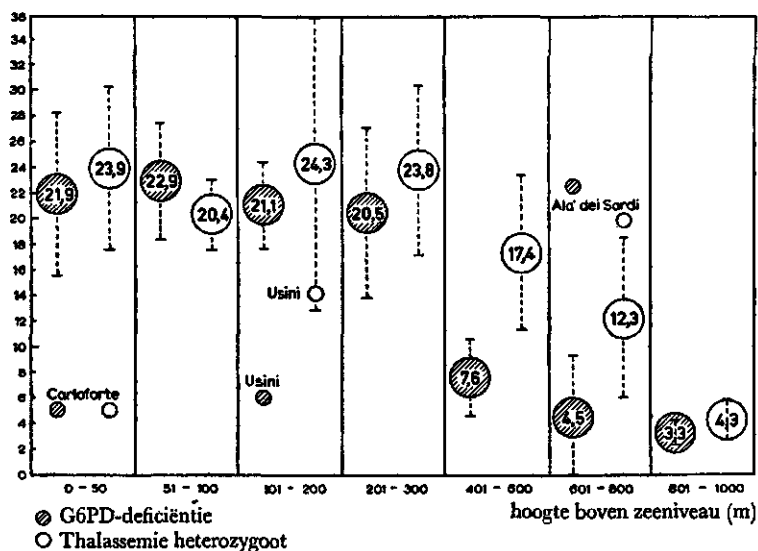


Fig. 3. Het voorkomen van G6PD-deficiëntie en van de thalassemie-heterozygoot met betrekking tot de hoogteligging. De grote cirkels geven de gemiddelde frequenties voor de dorpen die gelegen zijn op hoogten, zoals op de x-as aangegeven; de kleine cirkels geven de dorpen aan die worden genoemd in de figuur. Het is duidelijk dat er een omgekeerde relatie bestaat tussen het voorkomen van de twee aandoeningen en de hoogte boven 300 m (zie voor verdere gegevens Siniscalco et al., WHO-bull., in press).

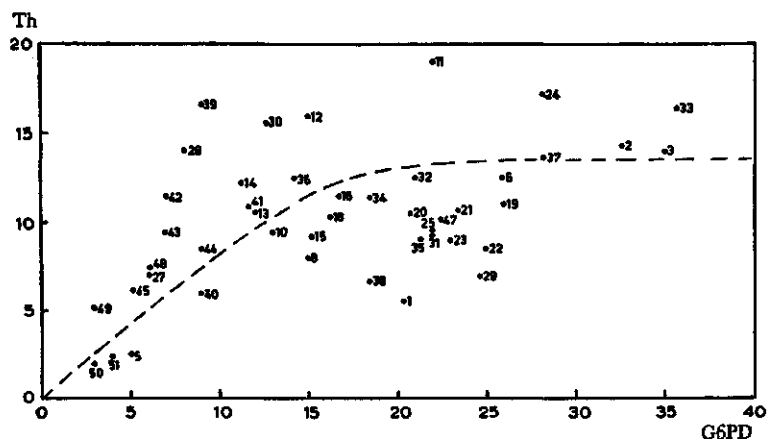


Fig. 4. Verdeling van G6PD-deficiëntie en de thalassemie-heterozygoot op Sardinië. Ieder cijfer stelt een dorp voor (zie ook Siniscalco et al., WHO-bull., in press).

de natuurlijke selectie was. Door het afsmelten van de ijsmassa's steeg toen de zeespiegel en overstroomden de kustgebieden rond het Middellandse Zeebekken; de inwoners bleven óf geïsoleerd wonen langs de kusten van de nieuwe Middellandse Zee en op de eilanden, óf ze emigreerden naar het Midden- en Verre-Oosten, naar India en China, en tenslotte naar Noord- en Zuid-Amerika. In hun nieuwe ecologische milieus werd op deze genen vervolgens een verschillende selectieve druk uitgeoefend en ze bereikten onafhankelijk van elkaar onder de gecombineerde invloeden van drift, migratie, inteelt, wisselwerking tussen genen, mutatie en vooral door een belangrijke differentiële overleving de diverse evenwichtsfrequenties die we thans waarnemen.

Bewijzen ten gunste of ten nadele van deze fascinerende hypothese kunnen uiteraard niet meer worden geleverd. Wanneer overigens eenmaal is komen vast te staan dat de instandhouding van een stel genen gedurende een lange periode slechts mogelijk was dank zij de werking van selecterende mechanismen, zoals die in de klassieke werken van Fisher, Haldane en Wright ter verklaring van het voorkomen van een constante mendelende polymorfie theoretisch zijn ontwikkeld, dan doet het nog slechts weinig ter zake of kan worden vastgesteld dat het stel genen door mutatie dan wel door migratie in een bepaald gebied is gekomen.

Lokalisering van mendelende genen

Hoewel onze kennis van mendelende verschillen bij de mens op een niveau is gekomen dat nauwelijks lager ligt dan dat wat door middel van experimenten bij dieren werd bereikt, is omtrent de lokalisering van de genen in de verschillende chromosomen bij de mens nog slechts zeer weinig bekend.

Van de honderden autosomale genen, die in het voorgaande op directe of indirecte wijze ter sprake zijn gekomen, is slechts van drie paar bekend dat ze gekoppeld zijn; dat wil zeggen dat ze in hetzelfde paar homologe chromosomen liggen. Maar in welk van de 22 autosomenparen dat is, is nog volkomen onbekend en gevreesd moet worden dat dit nog wel enige tijd zo zal blijven.

In tegenstelling tot de autosomale koppeling levert de lokalisering van genen op de geslachtschromosomen bij de mens geen moeilijkheden op; en wel omdat de chromosomale dimorfie van de beide ge-

slachten (vrouwen twee X-chromosomen en mannen één X- en één Y-chromosoom) leidt tot bijzondere typen van overerving, die 'kruisgewijze' (criss-cross) overerving wordt genoemd wanneer de genen in het X-chromosoom liggen en 'Holoandrische' overerving wanneer ze in het Y-chromosoom gelokaliseerd zijn.

McKusick (1961) heeft enkele jaren geleden een lijst opgesteld met 58 kenmerken waarvoor X-koppeling als bewezen of als zeer waarschijnlijk moet worden beschouwd en 21 kenmerken waarvan de X-koppeling minder zeker is.

Van de eerste groep zijn vooral de genen voor kleurenblindheid, voor hemofilie, voor G6PD-deficiëntie en het antigeen Xg^a van de erythrocyt, dat reeds eerder werd besproken, veelvuldig voor koppelingsonderzoek gebruikt. De afstand tussen de eerste twee hiervoor genoemde genen, gemeten in de vorm van recombinatiefrequentie, is bepaald door Haldane en Smith (1947); zij kwamen tot de conclusie dat deze ongeveer 7% bedroeg.

Betere schattingen werden echter pas mogelijk toen meer informatie ter beschikking kwam en iets meer bekend werd over de verschillende mogelijke soorten van hemofilie en kleurenblindheid. Graham *et al.* (1962) kwamen tot de conclusie dat de locus van de zg. hemofilie A ongeveer 12 recombinatie-eenheden verwijderd was van de locus voor kleurenblindheid, terwijl hemofilie B – een andere stoornis van de bloedstolling die eveneens overgeërfd wordt, gebonden is aan het geslachtschromosoom en beter bekend is als Christmas-ziekte – veel verder hiervan verwijderd blijkt te zijn.

Toen de G6PD-deficiëntie werd ontdekt, kon spoedig worden vastgesteld dat dit nieuwe geslachtsgebonden gen zeer dicht lag bij het gen voor kleurenblindheid, maar het was nog niet duidelijk wat de positie ervan was met betrekking tot het hemofilie A-gen. Het definitieve antwoord kwam door de ontdekking van het Xg^a -antigeen, waarbij Race en Sanger (zie Adam *et al.*, 1963) lieten zien hoe zij zich de situering van de vier genen op het X-chromosoom voorstellen.

Aan de hand van enkele aanvullende gegevens voor de X-chromosoomkaart, door schrijver dezes en collegae op Sardinië verzameld, kon worden vastgesteld dat de zogenaamde genen voor kleurenblindheid: de Deutan-genen voor de kleurblindheid voor groen en de Protan-genen voor de kleurblindheid voor rood, moeten worden toegeschreven aan twee verschillende loci, die

zich aan weerszijden van de G6PD-locus bevinden. Bovendien schijnt de relatieve volgorde van deze loci ten opzichte van de Xg^a -locus op Sardinië te verschillen van die welke van andere populaties werd vermeld (Siniscalco, 1964; Siniscalco *et al.*, 1964).

Of deze verschillende uitkomsten moeten worden toegeschreven aan toeval of aan genetische heterogeniteit, dan wel aan structurele chromosoomveranderingen, blijft een open kwestie; het hele probleem illustreert echter eens te meer hoe lonend het nog steeds kan zijn door te gaan met de bestudering van de fundamentele vraagstukken van mendelende overerving bij de mens.

Een nieuw tijdperk van mendelistische onderzoeken bij de mens lijkt thans op het punt te staan aan te breken: het tijdperk van de experimentele genetische analyse van de erfelijke eigenschappen van de mens, op de wijze die Mendel zelf ons honderd jaar geleden heeft geleerd.

Hierbij wordt vooral gedacht aan de verwachting van velen dat de genetische variatie bij hogere organismen spoedig *in vitro* zal kunnen worden bestudeerd door middel van klooncultuur van geïsoleerde lichaamscellen van volwassen individuen. De inleidende pogingen hiertoe van Pontecorvo, Ephrussi en Szlibanski (Ephrussi, 1964) wettigen optimisme op dit punt.

Wanneer het moment gekomen is dat het voordeel van de zeer gedetailleerde en veelzijdige kennis die er omtrent de mens bestaat met deze experimentele aanpak kan worden verbonden, zal de mens ongetwijfeld het beste materiaal voor de verdere bestudering van de mendelende erfelijkheid blijken te zijn.

Literatuur

Een eeuw erfelijkheidsleer (PROF. DR. S. J. GEERTS)

Voor aangehaalde artikelen van voor 1950, die niet afzonderlijk zijn vermeld, zie Sirks (1951).

- | | | |
|--|------|---|
| Babcock, E. B. | 1950 | The development of fundamental concepts in the science of genetics. <i>Portugalia Acta Biol., Series A</i> , R. B. Goldschmidt vol. |
| Barr, M. L. and
E. G. Bertram | 1949 | A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. <i>Nature</i> 163, p. 676. |
| Barski, G., S. Sorieul et
Fr. Cornefert | 1960 | Production dans des cultures in vitro de deux souches cellulaires en association de cellules de caractère "hybride". <i>Compt. Rend. Acad. Sci.</i> 251, p. 1825. |
| Beermann, W. | 1965 | Structure and function of interphase chromosomes. <i>Genetics Today</i> 2, p. 375. Pergamon Press, Oxford. |
| Beutler, E., M. Yeh and
U.F. Fairbanks | 1962 | The normal human female as a mosaic of X chromosome activity: studies using the gene for G-6-Pd deficiency as a marker. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. (Wash.)</i> 48, p. 9. |
| Blakeslee, A. F. | 1936 | Twenty-five years of genetics 1910-1935. <i>Brooklyn Bot. Garden Mem.</i> 4, p. 29. |
| Dalton, F. | 1842 | A new system of Chemical Philosophy. London. |
| Darlington, C. D. | 1937 | Recent advances in cytology, 2e ed. Churchill, London. |
| Delbrück, M. | 1963 | Über Vererbungsschemie. West Deutscher Verlag, Köln und Opladen. |
| Douglas, L.T. | 1962 | Experimental studies on morphological variation in the Cestode Genus <i>Hymenolepsis</i> . VI, Somatic pairing of chromosomes in normal and mutant strains of <i>H. diminuta</i> . <i>Exp. Parasit.</i> 12, p. 134. |
| Douglas, L. T. | 1963 | Natural and experimental modification of chromocenters in interphase nuclei of <i>Hymeno-</i> |

- leptis diminuta*. Genetics Today 1, p. 108. Pergamon Press, Oxford.
- Douglas, L. T. 1965 Mondelinge mededelingen.
- Fagerlind, F. 1960 The mechanism of chiasma formation and crossing-over. *Acti Horti Bergiani* 19, p. 249.
- Freese, E. 1957 The correlation effect for a histidine locus of *Neurospora crassa*. *Genetics* 42, p. 671.
- Geerts, J. M. 1909 Beiträge zur Kenntnis der Cytologie und der partiellen Sterilität von *Oenothera Lamarckiana*. Dissertation, Amsterdam.
- Goldschmidt, R. B. 1951 The impact of genetics upon science. In: Genetics in the 20th Century. Mac Millan, New York.
- Grüneberg, H. 1952 The genetics of the mouse. Martinus Nijhoff, The Hague.
- Haldane, J. B. S. 1965 The implications of genetics for human society. Genetics Today 2. Pergamon Press, Oxford.
- Hotchkiss, R. D. 1965 Recombination at the molecular level. Genetics Today 2, p. 81. Pergamon Press, Oxford.
- Howard, A. and S. Pelc 1953 Synthesis of deoxyribonucleic acid in normal and irradiated cells and its relation to chromosome breakage. *Heredity suppl.* 6, p. 261.
- Iltis, H. 1923 Studia Mendeliana ad centesimum diem natalem Gregorii Mendelii a grata patria celebrandum. Aduivante Ministerio Pragensi Editae, Brunae.
- Ingram, V. M. 1963 The hemoglobins in genetics and evolution. Columbia Un. Press, New York and London.
- Jacob, F. and J. Monod 1961 Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J. Mol. Biol.* 3, p. 318.
- Lewontin, R. C. 1964 A molecular Messiah: The new gospel in genetics. *Science* 145, p. 566.
- Lyon, M. F. 1961 One action in the X-chromosome of the mouse. *Nature* 190, p. 372.
- Moens, P. 1964 A new interpretation of meiotic prophase in *Lycopersicon esculentum* (tomato). *Chromosoma* 15, p. 231.
- Nance, W. E. 1963 Genetic control of hemoglobin synthesis. *Science* 141, p. 123.
- Pavan, C. 1965 Polytene chromosomes of *Rhynchosciara angelae*. Genetics Today 2, p. 335. Pergamon Press, Oxford.
- Peacock, W. J. and J. Erickson 1965 Segregation distortion in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 51, p. 313.
- Pontecorvo, G. 1958 Trends in genetic analysis. Columbia Un. Press, New York.
- Pontecorvo, G. 1965 Synthesis of Symposium on gene structure: Recombination. Genetics Today 2, p. 89. Pergamon Press, Oxford.

- Rieger, R. und A. Michaelis 1958 Genetisches und Cytogenetisches Wörterbuch, 2 ed. Springer, Berlin usw.
- Shaw, M. W. and M. M. Cohen 1965 Chromosome exchanges in human leukocytes induced by Mitomycin C. *Genetics* 51, p. 181.
- Sirks, M. J. 1951 Handboek der Algemene Erfelijkheidsleer. 5 ed. Nijhoff, 's-Gravenhage.
- Smith, S. G. 1942 Polarization and progression in pairing II: Premeiotic orientation and the initiation of pairing. *Canad. J. Res. D*, 20, p. 221.
- Stedman, E. 1947 *Symp. Quant. Biol.* 12, p. 224.
- Teilhard de Chardin, P. 1962 Het verschijnsel mens. Aula, Het Spectrum, Utrecht.
- Wallace, M. 1960 A possible case of affinity in cotton. *Heredity* 14, p. 263.
- Wallace, M. 1960 A possible case of affinity in tomatoes. *Heredity* 14, p. 275.
- Whitehouse, H. L. K. 1965 A theory of crossing-over and gene conversion involving hybrid DNA. *Genetics Today* 2, p. 87. Pergamon Press, Oxford.
- Wimbers, D. and W. Prensky 1963 Autoradiography with meiotic chromosomes of the male newt (*Triturus viridescens*) using H³ thymidine. *Genetics* 48, p. 1731.
- Zirkle, C. 1963 Some oddities in the delayed discovery of mendelism. *Journ. Hered.* 55, p. 65.

De tijd van Mendel (PROF. DR. H. ENGEL)

- Amici, G. B. 1823 Osservazioni microscopiche. *Atti della Società ital.* 19 (en in: *Ann. d. Sc. Nat. Paris* 2).
- Amici, G. B. 1830 Note sur le mode d'action du pollen sur le stigmat: Extrait d'une lettre de M. Amici a M. Mirbel. *Ann. d. Sc. Nat. Paris* 21, p. 329-352.
- Amici, G. B. 1842 Voordracht. Zie: Atti della quarta Riunione degli scienziati Italiani tenuta in Padova nel Settembre del 1842. Padova 1843. Zie: *Flora*, 7 april 1845, 28, 1 (d.i. (2) 3,1), p. 193 (referaat, tekst en vertaling door Facchini).
- Amici, G. B. 1847 Sur la fécondation des Orchidées. *Ann. d. Sc. Nat. (Bot.) Paris* (3) 7, p. 193-204, Pl. 10 (zijnde de vertaling van een artikel in: *Giornale botanico* 2; ook vertaald in *Botanische Zeitung* 1847, p. 364. De voordracht werd door Amici gehouden op het Italiaanse Natuurwetenschappelijke Congres te Genua op 16 sept. 1846).
- Boer, Tj. de 1901 Geschichte der Philosophie im Islam. p. 76-89. Stuttgart.
- Boer, Tj. de 1903 History of Philosophy in Islam (translation E. R. Jones). p. 81-96. London.

- Boer, Tj. de 1921 De wijsbegeerte in den Islam. p. 77-106. Volks-univ. Bibl. nr. 11, Haarlem.
- Buffon, (G. L. L. de) 1749 Histoire Naturelle générale et particulière II. p. 143-346, Pl. 4 (p. 218), fig. 19 en 20. Paris.
- Camerarius, R. J. 1694 Academiae Caesareo Leopoldini N. C. Hectoris II. Rudolphi Jacobi Camerarii, Professoris Tubingensis, ad Thessalum, D. Mich. Bernardum Valentini, Professorem Giessensem excellentissimum, de sexuplantarum epistola. Tubingae (herdrukt o.a. in 1899 door M. Möbius in *Ostwald's Klassiker der exakten Wissenschaften* nr. 105).
- Gazemier, L. J. 1930 Oud-Egyptiese voorstellingen aangaande de ziel. p. 93. Diss. Groningen. Veenman, Wageningen.
- Cittert, P. H. van 1943 Het microscoop. *Noorduyn's Wetensch. Reeks* 8. Gorinchem.
- Cole, F. J. 1930 Early theories of sexual generation. p. 1, p. 53. Oxford.
- Coster, D. J. 1854 Prof. M. I. Schleiden's populaire voorlezingen over de plant en haar leven. p. 502. Amsterdam.
- Dalenpatius (F. de Plantade) 1699 Extrait d'une lettre de M. Dalenpatius à l'auteur de ces Nouvelles, contenant une découverte curieuse, faite par le moyen du microscope. *Nouvelles de la Rep. de Lettres* (p. J. Bernard), moi de Mai 1699, p. 552-554, Pl. (vertaling in: Cole, 1930, p. 68-70, fig. 12).
- Dasgupta, S. 1932 A history of Indian Philosophy II. p. 302-312. Cambridge.
- (Diderot, D.) 1757 Encyclopédie ou Dictionnaire raisonné des Sciences, des Arts et des Métiers VII. p. 559: Paris. (article: Génération).
- Endlicher, S. und F. Unger 1843 Grundzüge der Botanik. p. 296, par. 715. Wien (Gerold).
- Engel, H. 1953 The species concept of Linnaeus. *Arch. int. d'hist. nat. d. Sc.* 23-24, p. 249.
- Engel, M. S. J. and H. Engel 1964 Facsimile of the first edition of Carolus Linnaeus' *Systema Naturae*. 1735. *Dutch Classics on Hist. of Sc. 8*. Nieuwkoop (de Graaf).
- Gärtner, C. F. von 1849 Versuche und Beobachtungen über die Bastarderzeugung im Pflanzenreich. Stuttgart. (dit is een uitbreiding van zijn in 1838 verschenen 'Over de voortteeling van bastaardplanten' als antwoord op een prijsvraag van de Hollandse Maatschappij der Wetenschappen te Haarlem).
- Geurts, P. M. M. 1941 De erfelijkheid in de oudere Griekse wetenschap. p. 80 seq. Diss. Nijmegen.

- Gråberg, J. M. 1762 *Fundamentum fructificationis*. Diss. bij C. von Linné, Upsaliae (herdruk in *Amoenit. Acad.* 6, Holmiae, 1763, p. 279).
- Grew, N. 1682 *The anatomy of Plants*. London.
- Haartman, J. J. 1751 *Plantae hybridae*. Diss. bij C. Linnaeus, Upsaliae (herdruk in *Amoenit. Acad.* 3, Holmiae, 1764, p. 28).
- Harting, P. 1961 *Mijne herinneringen*. Een autobiografie. Amsterdam.
- Hartsoeker, N. 1694 *Essai de Dioptrique*. p. 230. Paris.
- Harvey, W. 1651 *Exercitationes de generatione animalium*. Londini.
- Hofmeister, W. 1856 *Zur Uebersicht der Geschichte von der Lehre der Pflanzenbefruchtung*. *Gelehrte Anz. d. K. Bayer. Ak. d. Wiss. = Bull. d. K. Akad. d. Wiss. in München* 29-30 Dec. 1856, 43, Kol. 51-62. (kopiert in: *Flora od. allg. bot. Ztg. Lrsg. v. d. K. Bot. Ges. zu Regensburg* 40 (neue Reihe 15), p. 119-128).
- Hooke, R. 1665 *Micrographia, or some physiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasscs*. London.
- Hornborg, B. 1757 *Transmutatio frumentorum*. Diss. bij C. Linnaeus, Upsaliae (herdruk in *Amoenit. Acad.* 5, Holmiae, 1760, p. 106).
- Iltis, H. 1932 *Life of Mendel*. p. 103. London.
- Jessen, K. F. W. 1864 *Botanik der Gegenwart und Vorzeit in kulturhistorischer Entwicklung*. Leipzig.
- Kerckkringius, Th. 1671 *Anthropogeniae ichnographia*. Amstelodami.
- Kner, R. 1849 *Lehrbuch der Zoologie* (2e druk 1854, Engelse editie 1859).
- Kner, R. 1851 *Leitfaden zum Studium der Geologie mit Inbegriff der Paläontologie*. Wien (Seidel).
- Kner, R. 1862 *Compendium der Zoologie für Hörer medicinisch-pharmaceutischer Studien*.
- Kobell, Fr. von 1870 *Nekrolog Franz Unger*. *Sitz. ber. K. Bayer. Akad. d. Wiss. zu München*, 1870 I, p. 420.
- Kobell, Fr. von 1870 *Nekrolog Rudolph Kner*. *Ibidem*, p. 417.
- Kobell, Fr. von 1870 *Nekrolog Joseph Redtenbacher*. *Ibidem*, p. 418.
- Koelreuter, J. G. 1761 *Vorläufige Nachricht von einigen das Geschlecht der Pflanzen betreffenden Versuchen und Beobachtungen*. Leipzig. (met 3 'Fortsetzungen' onder dezelfde titel, resp. 1763, 1764 en 1766); de vier publ. tezamen herdrukt als nr. 41 in *Ostwald's Klassiker der exakten Wissenschaften*. Leipzig, 1893).
- Leeuwenhoek, A. van 1677 *Brief aan W. Brouncker, Pres. Roy. Soc., van november 1677* (zie: *Alle de brieven van*

- Antoni van Leeuwenhoek II. Amsterdam, 1941, brief 35 (22), p. 277 *seq.* Hier vindt men ook alle vroegere publikaties van deze brief).
- Leeuwenhoek, A. van 1683 Brief aan Christopher Wren (zie: Alle de brieven van Antoni van Leeuwenhoek IV. Amsterdam, 1952, brief 72 (38), p. 53 *seq.* Hier vindt men ook alle vroegere publikaties van deze brief).
- Leitgeb, H. 1870 Franz Unger. *Botan. Zeitung* (v. Mohl & de Bary) 28, 16, kol. 241-257 (zelfde in: *Mitth. d. naturw. Ver. f. Steiermark* II, p. 270-294, met portret op p. 1 en in: *Almanach d. Kais. Akad. d. Wissensch.* 20, p. 201-229. Wien. Men vindt hier alle publikaties van Unger. Zie ook: *J. of bot.* 8, 1870, p. 136 en 192-203).
- Lesky, E. 1951 Die Zeugungs- und Vererbungslehren der Antike und ihr Nachwirken. *Abh. Akad. Mainz*, 1950. Wiesbaden.
- Linnaeus, C. 1760 Disquisitio de sexuplantarum (onder deze titel bekend en o.a. aldus herdrukt in *Amoenit. Acad.* 10, Erlangae, 1790, p. 100. De eigenlijke titel van het te St. Petersburg in 1760 uitgegeven pamflet luidt: Disquisitione de questione ab academia Imperiali Scientiarum Petropol. in annum 1759 pro praemio proposita, Sexum plantarum argumentis et experimentis novis praeter adhuc iam cognita, vel corroborare, vel impugnare...).)
- Lucretius (Titus L. Carus) 1946 De natura rerum. Nederlandse vertaling: De natuur en haar vormen. Boek I en V door Dr. Ida G. M. Gerhardt. Arnhem.
- Malpighi, M. 1675-79 Anatomie Plantarum. Uitgegeven door de Royal Society te Londen in 2 delen (ook in zijn Opera omnia, 1686 en opnieuw in 1687. Duits in *Ostwald's Klassiker der exakten Wissenschaften* nr. 120. Leipzig, 1901).
- MauPERTUIS, (P. L.) de 1745 Vénus physique (ook in: Oeuvres, nouv. éd. II. Lyon, 1766).
- Mendel, G. 1870 Die Windhose fom 13 October 1870. *Verh. d. Naturf. Ver. in Brünn* 9, p. 229-246.
- Mohl, H. von, und W. Hofmeister 1849 Die Entstehung des Embryo der Phanerogamen. Leipzig.
- Naudin, Ch. 1861 Nouvelles recherches sur l'hybridité dans les végétaux. Mém. prés. à l'Acad. d. Sc. en déc. 1861 et couronné 1862. Nouv. Arch. du Museum d'Hist. Nat. I. Paris, 1865.
- Neilreich, A. 1864 Franz Unger. Gallerie österreichischer Botaniker VIII. In: *Oesterr. Botan. Zeitschr.* 14, 1, p. 1-9 (mit einem Porträt, lithogr. v. E. Kaiser).

- Newbold, W. R. 1928 *The Cipher of Roger Bacon*. Philadelphia, London.
- Niessl, G. von 1870 Mitteilung dasz Hofrath Professor Franz Unger in Graz morgens todt in seinem Arbeitszimmer gefunden wurde. *Verh. d. Naturf. Ver. in Brünn* 9, p. 24: Sitzung 9 März 1870.
- Oken, L. 1805 *Die Zeugung*. Bamberg und Wirtburg.
- Onians, R. B. 1954 *The Origins of european thought about the body, the mind, the soul, the world, time and fate*, 2d ed., p. 108 n.7, 109 n.4, 115, 118, 150, 177, 182, 187 *seq.* Cambridge.
- Poortman, J. J. *Ochëma. Geschiedenis en zin van het hylisch pluralisme*. Assen (ter perse).
- Réaumur, (R.A.F.) de 1751 *Art de faire éclore et d'élever en toutes saisons des oisceaux domestiques de toutes espèces* II 4, 2e ed., p. 336 *seq.*, 376. Paris.
- Reyer, A. 1871 *Leben und Wirken F. Unger's*. Graz.
- Richter, O. 1941 75 Jahre seit Mendels Groszthat und Mendels Stellungnahme zu Darwins Werken auf Grund seiner Entdeckungen (nach einem im Naturf. Ver. in Brünn am 15. Febr. 1940 gehaltenen Vortrage). *Verh. Naturf. Ver. in Brünn* 72 (für das Jahr 1940), p. 110-173.
- Ritterbusch, Ph. V. 1964 *Overtures to Biology. The Speculations of Eighteenth-Century Naturalists*. p. 101 *seq.* New Haven & London.
- Roberts, H. F. 1929 *Plant Hybridization before Mendel*. Princeton.
- Rostand, J. 1956 *L'atomisme en biologie*. p.47. Paris (Gallimard).
- Rostand, J. 1958 *Aux sources de la biologie*. p. 183 *seq.* Paris (Gallimard).
- Rudberg, D. 1744 *Dissertatio botanica de Peloria*. Diss. bij C. Linnaeus, Upsaliae (herdruk in *Amoenit. Acad. I*, Lugd. Bat., 1749, p. 280).
- Sachs, J. 1875 *Geschichte der Botanik vom 16. Jahrhundert bis 1860*. *Gesch. d. Wissensch. in Deutschland* XV, p. 198, p. 467 *seq.*, p. 351. München.
- Sarton, G. 1927 *Introduction to the history of science I*. Carnegie Inst. of Washington. p. 96-102, p. 660: *The Brethern of Purity*. Baltimore.
- Sarton, G. 1952 *A history of science. Ancient science through the golden age of Greece*. p. 337-346. Harvard Univ., Cambridge.
- Schacht, H. 1850 *Entwickelungs-Geschichte des Pflanzen-Embryon*. Eine durch die Erste Klasse des Kgl. Niederl. Institutes gekrönte Preisschrift. *Verh. le kl. Kon. Ned. Instituut* (3), 2, p. 1-234. Amsterdam.

Schleiden, M. J.	1838	Beiträge zur Phytogenesis. Archiv f. Anat., Physiol. (von Joh. Müller).
Schleiden, M. J.	1850	Grundzüge der wissenschaftlichen Botanik II. p. 364.
Schrötter, A. Ritter von Kristelli	1870	Rudolf Kner (Nekrolog. In: Bericht des General-Sekretärs. Mit Benützung eines von Herrn Steindachner verfassten Manuscriptes). <i>Almanach d. Kais. Akad. d. Wiss.</i> 20, p. 172-182. Wien.
Schrötter, A. Ritter von Kristelli	1870	Joseph Redtenbacher. In: <i>Almanach d. Kais. Akad. d. Wiss.</i> 20, p. 230-247. Wien.
Schwann, Th.	1839	Mikroskopische Untersuchungen über die Uebereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Thiere und Pflanzen.
Sprengel, C. K.	1793	Das entdeckte Geheimnis der Natur im Bau und in der Befruchtung der Blumen. Berlin.
Stubbe, H.	1963	Kurze Geschichte der Genetik bis zur Wiederentdeckung der Vererbungsregeln Gregor Mendels. Jena.
Swammerdam, J.	1669	Historia insectorum generalis ofte algemeene verhandelng van de bloedeloose dierkens. Utrecht.
Unger, F.	1828	Die metamorphose des <i>Ectosperma clavata</i> . <i>Nova Acta Acad. Nat. Cur. (Bonnae)</i> 13,2 (= <i>Verh. d. k. Leop. Carol. Ak. d. Naturf.</i> 13,2, p. 789-808, Pl. XI).
Unger, F.	1830	Ueber den unmittelbaren Uebergang des sprossenden vegetativen Lebens in das bewegte infusorielle und umgekehrt und zunächst ueber die Metamorphose von <i>Ectosperma clavata</i> , <i>Vauch</i> , in: <i>Flora oder Bot. Ztg.</i> 13,2, nr 13, p. 569.
Unger, F.	1841	Genesis der Spiralgefäße. In: <i>Linnaea</i> 15, p. 389.
Unger, F.	1843	Die Pflanze im Momente der Thierwerdung. Wien (Beck).
Unger, F.	1843	Zie: Endlicher und Unger.
Unger, F.	1846	Grundzüge der Anatomie und Physiologie der Pflanzen. Wien (Gerold).
Unger, F.	1851	Die Urwelt in ihren verschiedenen Bildungsperioden. Mit 14 landschaftliche Darstellungen. Wien (Beck). (2e druk 1858 met 16 platen).
Unger, F.	1852	Versuch einer Geschichte der Pflanzenwelt. Wien (Braumüller).
Unger, F.	1855	Anatomie und Physiologie der Pflanzen. p. 391-394. Pest, Wien und Leipzig (Hartleben).
Unger, F.	1866a	Grundlinien der Anatomie und Physiologie der Pflanzen. p. 156-157. Wien (Braumüller).
Unger, F.	1866b	Steiermark zur Zeit der Braunkohlenbildung. In: Das Alter der Menschheit und das Paradies.

- Zwei Vorträge von O. Schmidt und F. Unger.
Wien (Braumüller).
- Verbeke, G. 1945 L'évolution de la doctrine de pneuma du Stoïcisme à S. Augustin. Paris-Louvain.
- Vogt, C. 1896 Aus meinem Leben. Erinnerungen und Rückblicke. Stuttgart.
- Wahlbom, J. G. 1746 Sponsalia plantarum. Diss. bij C. Linnaeus, Stockholmiae (herdruk in *Amoenit. Acad.* 1, Lugd. Bat., 1749, p. 61).
- Wolff, C. F. 1759 Theoria generationis. Halle (2e ed. 1774; Duitse uitgave: Theorie der Generation. Berlin, 1764; herdruk in *Ostwald's Klassiker der exakten Wissenschaften* nr. 84, 2 delen, 1896).

Wie was Mendel? (DR. J. TH. V. MEIJKNECHT O.S.A.)

- Fisher, R. A. 1936 Has Mendel's work been rediscovered? *Annals of Science*, Vol. 1, no. 2.
- Iltis, Hugo 1924 Gregor Johann Mendel. Leben, Werk und Wirkung. Berlin.
- Krumbiegel, Ingo 1957 Gregor Mendel und das Schicksal seiner Entdeckung. Serie Grosse Naturforscher, Band 22. Stuttgart.
- Kruytzer, E. M. 1965 Honderd jaar Mendel. *Natuurhistorisch Maandblad*, 54 jrg. no. 2, febr. 1965, p. 19-29.
- Mendel, Gregor Versuche über Pflanzen-Hybriden. *Ostwald's Klassiker der exakten Wissenschaften* no. 121. Leipzig.
- Nordenskiöld, Erik 1926 Geschichte der Biologie. Jena.
- Wendt, Herbert 1954 Ich suchte Adam.

Erwten toen en nu (PROF. DR. IR. S. J. WELLENSIEK)

Volstaan wordt met een vermelding van Mendels publikatie en van samenvattende overzichten, chronologisch gerangschikt.

- Mendel, Gregor 1865 Versuche über Pflanzen-Hybriden. *Verh. Naturf. Ver. in Brünn* 4, p. 3-47 (herdrukt in *ibid.* 49, 1910, p. 3-47; ook uitgegeven als: *Ostwald's Klassiker der exakten Wissenschaften* nr. 121, 1923. 68 pp. Leipzig).
- Lock, R. H. 1907 The present state of knowledge of heredity in *Pisum*. *Ann. Roy. Bot. Gard. Peradeniya* 4, p. 93-111.
- White, Orland E. 1917 Studies of inheritance in *Pisum* II. The present state of knowledge of heredity and variation in peas. *Proc. Amer. Phil. Soc.* 56, p. 487-588.
- Wellensiek, S. J. 1925 Genetic monograph on *Pisum*. *Bibliographia Genetica* 2, p. 343-476.

- Matsuura, Hajima 1933 A bibliographical monograph on plant genetics (Genic analysis), 2de druk. Hokkaido Imp. Univ., Sapporo, Japan. XX + 787 p. (voor *Pisum* zie p. 323-361).
- Lamprecht, Herbert 1961 Die Genenkarte von *Pisum* bei normaler Struktur der Chromosomen. *Agri Hort. Gen.* 19, p. 360-401.
- Yarnell, S. H. 1962 Cytogenetics of the garden crops III. Legumes. A. Garden peas, *Pisum sativum* L. *Bot. Rev.* 28, p. 465-537.
- Blixt, S. 1964 A presentation of the Lamprechtian *Pisum*-material, 2de druk. Report from Weibullsholm Plant Breeding Institute, Sweden (76 gestencilde pp.).
- Gottschalk, Werner 1964 Die Wirkung mutierter Gene auf die Morphologie und Funktion pflanzlicher Organe, dargestellt an strahleninduzierten Mutanten von *Pisum sativum*. Botanische Studien 14. Jena (Gustav Fischer). VII + 359 p.

Mutatie (PROF. DR. F. H. SOBELS)

- Auerbach, C. 1950 Possible differences between the effects of chemical and physical mutagens. *Publ. Stazione Zool. Napoli* 12 (suppl.), p. 1-21.
- Auerbach, C. 1958 Radiomimetic substances. *Radiation Research* 9, p. 33-47.
- Auerbach, C. 1959 Chemicals and their effects. *Mutation and Plant Breeding*, p. 120-144.
- Auerbach, C. 1960 Chemical mutagenesis in animals. In: Chemische Mutagenese, Erwin Bauer Gedächtnis Vorlesungen, Abh. d. Deutsch. Akad. d. Wissensch. Kl. f. Medizin. Akademie Verlag, Berlin. p. 1-13.
- Auerbach, C. 1965 Past achievements and future tasks of research in chemical mutagenesis. In: Genetics Today, Proc. XIth Int. Congr. Genet. (The Hague 1963), Vol. 2, ed. S. J. Geerts. Pergamon Press, Oxford. p. 275-284.
- Auerbach, C. 1942 Experiments on the action of mustard gas in *Drosophila*. Production of sterility and of mutation. Report to the minister of supply, W 3979.
- Auerbach, C. 1946 Chemical production of mutations. *Nature* 157, p. 302.
- Beukers, R. and W. Berends 1960 Isolation and identification of the irradiation product of thymine. *Biochim. Biophys. Acta* 41, p. 550-551.

- Beukers, R. and W. Berends 1961 The effects of U.V.-irradiation on nucleic acids and their compounds. *Biochim. Biophys. Acta* 49, p. 181-189.
- Boyce, R. P. and P. Howard Flanders 1964 Release of ultraviolet light induced thymine dimers from DNA in *E. coli* K-12. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 51, p. 293-300.
- Boyland, E. 1954 Mutagens. *Pharmacol. reviews* 6, p. 345-364.
- Brookes, P. and P. D. Lawley 1961 The reaction of mono- and difunctional alkylating agents with nucleic acids. *Biochem. J.* 80, p. 496-503.
- Buckton, K., P. Jacobs, W. M. Court Brown and R. Doll 1962 A study of the chromosome damage persisting after X-ray therapy for ankylosing spondylites. *Lancet* II, p. 676-683.
- Crick, F. H. C., L. Barnett, S. Brenner and R. J. Watts-Tobin 1961 General nature of the genetic code for proteins. *Nature* 192, p. 1227-1232.
- Darlington, C. D. 1937 Recent advances in cytology. J. and A. Churchill Ltd., London. I-XVI, p. 1-671.
- Drake, J. W. 1964 Studies on the induction of mutations in bacteriophage T4 by Ultraviolet irradiation and by proflavin. *J. Cell. and Comp. Physiol.* 64, Suppl. 1, p. 19-32.
- Freese, E. (publ. 1963) 1961 The molecular mechanisms of mutations. *Proc. 5th Int. Congr. Biochem., Moscow*. Pergamon Press, Oxford. Vol. 1, p. 204-226.
- Freese, E. 1963 Molecular mechanisms of mutations. In: *Molecular Genetics*, ed. J. H. Taylor. Academic Press, New York. p. 207-269.
- Glass, H. B. and R. K. Ritterhof 1961 Mutagenic effect of a 5-r dose of X-rays in *Drosophila melanogaster*. *Science* 133, p. 1366.
- Gustafsson, Å. 1960 Chemical mutagenesis in higher plants. In: *Chemische Mutagenese*. E. Bauer Gedächtnis Vorlesungen, Abh. Deutsch. Akad. d. Wissensch. Kl. f. Medizin. Akademie Verlag, Berlin. p. 14-29.
- Hayes, W. 1964 The Genetics of bacteria and their viruses. Blackwell Scientific Publ., Oxford. I-XII, p. 1-740.
- Honing, J. A. 1942 Het ontstaan van nieuwe vormen. In: *Leerboek der algemene Plantkunde*, deel II, red. V. J. Koningsberger. Scheltema en Holkema, Amsterdam. p. 627-636.
- Kimball, R. F. 1963 Repair and differential sensitivity to mutation induction: summary and synthesis. In: *Repair from Genetic Radiation Damage*, ed. F. H. Sobels. Pergamon Press, Oxford. p. 427-441.
- Kimball, R. F. 1965 Studies on radiation mutagenesis in microorganisms. In: *Genetics Today*, *Proc. XIth Int.*

- Congr. Genet. (The Hague, 1963), Vol. 2, ed. S. J. Geerts. Pergamon Press, Oxford. p. 227-234.
- Kimball, R. F., 1961 Metabolic repair of premutational damage in *Paramecium*. *Int. J. Radiation Biol.* 3, p. 133-147.
- Gaither and S. W. Perdue
- Lawley, P. D. and 1965 Molecular mechanism of the cytotoxic action of difunctional alkylating agents and of resistance to this action. *Nature* (ter perse).
- P. Brookes
- Lejeune, J., R. Turpin 1960 Les enfants nés de parents irradiés (cas particuliers de la sex-ratio). IXth Int. Congr. Radiol. p. 1089-1095.
- et M. O. Rethoré
- Lejeune, J., R. Turpin, 1960 Résultats d'une première enquête sur les effets somatiques de l'irradiation foeto-embryonnaire in utero (cas particuliers des hétérochromies iriennes). *Rev. Franc. d'Études cliniques et biol.* 5, p. 982-989.
- M. O. Rethoré et M. Mayer
- Lerman, L. S., 1964 Acridine mutagens and DNA structure. *J. Cell. Comp. Physiol.* 64, suppl. 1, p. 1-18.
- Lyon, M. F., 1964 The overall rates of dominant and recessive lethal and visible mutation induced by spermatogonial X-irradiation of mice. *Genetical Research* 5, p. 448-467.
- R. J. S. Phillips and A. G. Searle
- Magni, G. E. 1963 The origin of spontaneous mutations during meiosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 50, p. 975-980.
- Magni, G. E., and 1964 Mutagenic action during meiosis and anti-mutagenic action during mitosis by 5-amino-acridine in yeast. *Mutation Research* 1, p. 227-230.
- R. C. von Borstel
- Mathew, C. 1964 The nature of delayed action after treatment with chloroethyl methane sulphonate and other alkylating agents. *Mutation Research* 1, p. 163-172.
- Muller, H. J. 1920 Further changes in the white-eye series of *Drosophila* and their bearing on the manner of occurrence of mutation. *J. exp. Zool.* 31, p. 443-473.
- Muller, H. J. 1923 Mutation. In: *Eugenics, Genetics and the family*. Williams and Williams Inc., Baltimore. p. 106-112.
- Muller, H. J. 1927 Artificial transmutation of the Gene. *Science* 66, p. 84-87.
- Muller, H. J. 1928 The problem of Genic modification. *Verh. d. V Kongr. f. Vererb.*, suppl. Bd I des *Zeitschr. ind. Abst. u. Vererb. Lehre*. p. 234-260.
- Muller, H. J. 1928 The measurement of gene mutation rate in *Drosophila*, its high variability, and its de-

- pendence upon temperature. *Genetics* 13, p. 279-357.
- Muller, H. J. 1947 The production of mutations. Nobel prize lecture read before the Caroline Institute, Stockholm 1946. Publ. in the Caroline Instit. 38, p. 259-270.
- Muller, H. J. 1954 The nature of the genetic effects produced by radiation. In: Radiation Biology, ed. A. Hollaender. Mc. Graw Hill, New York. Vol. 1, p. 351-473.
- Muller, H. J., and E. Altenburg 1929 The rate of change of hereditary factors in *Drosophila*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 17, p. 10-14.
- Muller, H. J. and E. Altenburg 1921 A study of the character and mode of origin of eighteen mutations in the X-chromosome of *Drosophila*. *Anat. Rec.* 20, p. 213.
- Oehlkers, F. 1943 Die Auslösung von Chromosomen-Mutationen in der Meiosis durch Einwirkung von Chemikalien. *Zeitschr. ind. Abst. u. Vererb. lehre* 81, p. 313-341.
- Rapoport, J. A. 1946 Carbonyl compounds and the chemical mechanism of mutations. *Compt. rend. acad. Sci. U.S.S.R.* 54, p. 65-67.
- Reddi, O. S. 1965 Radiation-induced translocations in mouse spermatogonia. *Mutation Research* 2, p. 95.
- Reports 1958 of the United Nations Scientific Committee on the effects of Atomic Radiation. United Nations, 1964 New York.
- Rörsch, A., C. van der Kamp and J. Adama 1964 Dark reactivation of Ultraviolet irradiated bacteriophage DNA *in vitro*. *Biochim. Biophys. Acta* 80, p. 346-348.
- Russell, L. B. and C. L. Saylor 1960 Factors causing a high frequency of mice having the XO sex-chromosome constitution. *Science* 131, p. 1321-1322.
- Russell, L. B. and C. L. Saylor 1963 The relative sensitivity of various germ-cell stages of the mouse to radiation-induced non-disjunction, chromosome losses and deficiencies. In: Repair from Genetic Radiation Damage, ed. F. H. Sobels. Pergamon Press, Oxford. p. 313-340.
- Russell, W. L. 1954 Genetic effects of Radiation in Mammals. In: Radiation Biology, ed. A. Hollaender. Mc. Graw Hill, New York. p. 825-859.
- Russell, W. L. 1956 Genetic effects of radiation in mice and their bearing on the estimation of human hazards. Proc. Int. Conf. on peaceful uses of atomic energy, Geneva, 1955, Vol. II. United Nations, New York. p. 382-383.

- Russell, W. L. 1965 Evidence from mice concerning the nature of the mutation process. In: Genetics Today. Proc. XIth Int. Congr. Genet. (The Hague 1963), Vol. 2, ed. S. J. Geerts. Pergamon Press, Oxford. p. 257-264.
- Russell, W. L., L. B. Russell and E. M. Kelly 1958 Radiation dose rate and mutation frequency. *Science* 128, p. 1546-1550.
- Scholte, P. J. L. and F. H. Sobels 1964 Sex ratio shifts among progeny from patients having received therapeutic X-radiation. *Amer. J. Human Genet.* 16, p. 26-37.
- Setlov, R. B. 1964 Physical changes and mutagenesis. *J. Cell. Comp. Physiol.* 64, suppl. 1, p. 51-68.
- Setlov, R. B. and W. Carrier 1964 The disappearance of thymine dimers from DNA: an error correcting mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 51, p. 226-231.
- Sheridan, W. 1965 The induction by X-irradiation of dominant lethal mutations in spermatogonia of mice. *Mutation Research* 2, p. 67-74.
- Sobels, F. H. 1960 Chemical steps involved in the production of mutations and chromosome aberrations by X-irradiation in *Drosophila*. I, The effect of posttreatment with cyanide in relation to dose rate and oxygen tension. *Int. J. Rad. Biol.* 2, p. 68-90.
- Sobels, F. H. 1962 Recente waarnemingen in de Stralengenetica en hun betekenis voor een waardering van de genetische Stralenschade. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 106, p. 794-805.
- Sobels, F. H. 1963 De betekenis van de Stralengenetica in de tegenwoordige samenleving. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 107, p. 2151-2158.
- Sobels, F. H. 1964 Post-radiation reduction of genetic damage in mature *Drosophila* sperm by nitrogen. *Mutation Research* 1, p. 472-477.
- Sobels, F. H. 1965a Radiosensitivity and repair in different germ cell stages of *Drosophila*. In: Genetics Today. Proc. XIth Int. Congr. Genet. (The Hague 1963), Vol. 2, ed. S. J. Geerts. Pergamon Press, Oxford. p. 235-255.
- Sobels, F. H. 1965b The role of oxygen in determining initial radiosensitivity and postradiation recovery in the successive stages of *Drosophila* spermatogenesis. *Mutation Research* 2, p. 168-191.
- Sobels, F. H. and A. D. Tate 1961 Recovery from premutational damage of X-irradiation in *Drosophila* spermatogenesis. *J. Cell. Comp. Physiol.* 58, suppl. 1, p. 189-196.

- Vries, H. de 1901 Die Mutationstheorie. Erster Band von Veit u. Comp, Leipzig. I-V, p. 1-648.
- Wacker, A. 1963 Molecular mechanisms of radiation effects. *Progr. Nucleic Acid Res.* 1, p. 369-399.
- Westergaard, M. 1957 Chemical mutagenesis in relation to the concept of the gene. *Experientia* 13, p. 224-234.
- Westergaard, M. 1960 Chemical mutagenesis as a tool in macromolecular genetics. *Chemische Mutagenese*. E. Bauer Gedächtnisvorlesungen I, 1959. Abh. d. Deutsch. Akad. d. Wissensch. Kl. f. Medizin. Akademie Verlag, Berlin. p. 30-44.
- Witkin, E. M. 1956 Time, temperature and protein synthesis; A study of ultraviolet-induced mutation in bacteria. Cold Spring Harbor Sympos. *Quant. Biol.* 21, p. 123-140.
- Witkin, E. M. 1958 Post-irradiation metabolism and the timing of ultra violet-induced mutations in bacteria. *Proc. Xth Int. Congr. Genet.*, Montreal. Vol. I, p. 280-299.
- Witkin, E. M. 1963 "Dark repair" of mutations induced in *Escherichia coli* by ultraviolet light. In: *Repair from Genetic Radiation Damage*, ed. F. H. Sobels. Pergamon Press, Oxford. p. 151-165.
- Witkin, E. M., N. A. Sicurella and G. M. Bennet 1963 Photoreversibility of induced mutations in a non-photo-reactivable strain of *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 50, p. 1055-1059.
- Wulff, D. L. and C. S. Rupert 1962 Disappearance of thymine photo dimer in ultra violet irradiated DNA upon treatment with a photo-reactivating enzyme from bakers yeast. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 7, p. 237-240.

Mendelisme en micro-organismen (DR. A. RÖRSCH)

- Avery, O.T., C. M. MacLeod and Mc Carty 1944 Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. *J. Exptl. Med.* 79, p. 137 (herdrukt in: E. A. Adelberg, 1960, *Papers on Bacterial Genetics*. (Little, Brown and Company).
- Baily, T. J. 1961 Introduction to the mathematical theory of genetic linkage. The Clarendon Press, Oxford.
- Beukers, R. 1960 Chemische omzettingen bij de bestraling van nucleinezuren met ultraviolet licht. Dissertatie Delft.
- Fox, M. S. 1962 The fate of transforming deoxyribonucleate following fixation by transformable bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 48, p. 1043.

- Haan, P. G. and J. D. Gross 1962 Transfer delay and chromosomal withdrawal during conjugation in *Escherichia Coli*. *Genet. Res. Camb.* 3, p. 251.
- HAYES, W. 1964 The genetics of bacteria and their viruses. Blackwell Scientific publications, Oxford.
- Howard-Flanders, P. and R. P. Boyce 1964 Release of ultra violet light induced thymine dimers from DNA in *E. coli* K 12. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 51, p. 293.
- Kozinski, A. W. and P. B. Kozinski 1964 Replicative fragmentation in T4 bacteriophage DNA. II. Biparental molecular recombination. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 52, p. 211.
- Lehman, I. R. 1963 The nucleases of *Escherichia coli*. Progress in nucleic acid research, ed. J. N. Davidson and W. E. Cohn. Academic Press 2, p. 83.
- Pontecorvo, G. 1962 Methods of microbial genetics in an approach to human genetics, in: Genetics of microorganisms, *British Med. Bull.* 18, p. 81.
- Putte, P. van de, C. A. van Sluis, J. van Dillewijn and A. Rörsch 1965 The location of genes controlling radiation sensitivity in *Escherichia coli*. *Mutation Research* 2.

Het genbegrip (PROF. DR. G. A. VAN ARKEL)

- Ames, B. N. and P. E. Hartman 1963 The histidine operon. Cold Spring Harbor Symp. *Quant. Biol.* 28, p. 349-356.
- Benzer, S. 1957 The elementary units of heredity. In: The Chemical Basis of Heredity, p. 70-93. Baltimore (John Hopkins Press).
- Benzer, S. 1959 On the topology of genetic fine structure. *Proc. Natl. Acad. Sci., Wash.* 45, p. 1607-1520.
- Clowes, R. C. 1964 Genetic fine structure in bacteria. In: The Bacteria V, p. 253-326. New York (Academic Press).
- Crick, F. H. C. 1963 The recent excitement in the coding problem. Progress in Nucleic Acid Res. 1, p. 163-217.
- Edgar, R. S. and R. H. Epstein 1965 Conditional lethal mutations in bacteriophage T4. *Proc. XIth Int. Congr. Genet.* (1963) 2, p. 1-16.
- Giles, N. H. 1965 Genetic fine structure in relation to function in *Neurospora*. *Proc. XIth Int. Congr. Genet.* (1963) 2, p. 17-30.
- Green, M. M. 1965 Genetic fine structure in *Drosophila*. *Proc. XIth Int. Congr. Genet.* (1963) 2, p. 37-50.
- Jacob, F. and J. Monod 1961 Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J. Mol. Biol.* 3, p. 318-356.
- Jacob, F., S. Brenner and F. Cuzin 1963 On the regulation of DNA replication in bacteria. Cold Spring Harbor Symp. *Quant. Biol.* 28, p. 329-348.

- | | | |
|---------------------------------------|------|--|
| Morgan, T. H. | 1926 | The Theory of the Gene. New Haven (Yale Univ. Press). 343 pp. |
| Pontecorvo, G. | 1958 | Trends in Genetic Analysis. New York (Columbia Univ. Press). 145 pp. |
| Symposium Genetics Society of America | 1955 | Symposium on pseudoalleles and the theory of the gene. <i>Amer. Naturalist</i> 89, p. 65-127. |
| Yanofsky, C. | 1963 | Amino acid replacements associated with mutation and recombination in the A gene and their relationship to <i>in vitro</i> coding data. Cold Spring Harbor Symp. <i>Quant. Biol.</i> 28, p. 581-588. |
| Yanofsky, C. | 1964 | Gene-enzyme relationships. In: The Bacteria V, p. 373-417. New York (Academic Press). |

Erfelijkheid en veredeling (PROF. DR. R. PRAKKEN)

- | | | |
|---|-----------|--|
| Åkerberg, E., A. Hagberg
G. Olsson and O. Tedin
(editors) | 1961 | Recent plant breeding research, Svalöf 1946-1961. Almqvist and Wiksell, Stockholm (J. Wiley and Sons, New York and London). |
| Allard, R. W. | 1960 | Principles of plant breeding. J. Wiley and Sons, New York and London. 485 pp. |
| Banga, O. | 1953 | Inleiding tot de plantenveredeling. W. E. J. Tjeenk Willink, Zwolle. 635 pp. |
| Bianchi, F. | 1964 | Genetica en plantenveredeling. J. B. Wolters, Groningen. 23 pp. |
| Brewbaker, J. L. | 1964 | Agricultural genetics. Prentice-Hall Inc., Englewood Cliffs, New-Yersey. 156 pp. |
| Dorst, J. C., c.a. | 1959 | Evolutie, de huidige stand van het vraagstuk. Symposium onder auspiciën van de Biologische Raad. Aula, Het Spectrum, Utrecht en Antwerpen. 208 pp. |
| Falconer, D. S. | 1960 | Introduction to quantitative genetics. Oliver and Boyd, Edinburgh. 365 pp. |
| Gaul, H. | 1963 | Mutationen in der Pflanzenzüchtung. <i>Zeitschrift für Pflanzenzüchtung</i> 50, p. 194-307. |
| Geerts, S. J. (editor) | 1963-1965 | Genetics Today (Vol. 1, 2 en 3). Proceedings of the XIth International Congress of Genetics ('s-Gravenhage, september 1963). Pergamon Press, Oxford. |
| Haan, H. de | 1962 | Vijftig jaren Instituut voor Plantenveredeling van de Landbouwhogeschool. H. Veenman en Zonen, Wageningen. 41 pp. |
| Hagberg, A. and
E. Åkerberg | 1962 | Mutations and polyploidy in plant breeding. A. Bonniers Boktryckeri, Stockholm. 150 pp. |
| Hammond, J.,
I. Johansson und
F. Haring | 1959 | Handbuch der Tierzüchtung, Band II, Haustiergenetik. P. Parey, Hamburg und Berlin. 595 pp. |

- Hayes, H. K., F. R. Immer and D. C. Smith 1955 Methods of plant breeding. McGraw-Hill Inc., New York, London. 551 pp.
- Holton, C. S. (editor) 1959 Plant pathology, problems and progress. The Univ. of Wisconsin Press, Madison. 588 pp.
- Hutchinson, J. 1965 Crop plant evolution. The University Press, Cambridge. 204 pp.
- Hutt, F. B. 1964 Animal genetics. The Ronald Press Company, New York. 546 pp.
- Koopman, C., C. Mastenbroek e.a. 1963 Vijfentwintig jaar veredelingsbedrijf CEBECO. 168 pp.
- Lasley, J. F. 1963 Genetics of livestock improvement. Prentice-Hall Inc., Englewood Cliffs, New-Yersey. 342 pp.
- Lerner, I. M. 1958 The genetic basis of selection. John Wiley and Sons, New York and London. pp. 298.
- Nijdam, F. E. *et al.* 1964 Fifteen years of co-operation between the government and industry in the sphere of agricultural plant breeding (en andere artikelen). *Euphytica* 13, p. 201-348.
- Pirchner, F. 1964 Populationsgenetik in der Tierzucht. P. Parey, Berlin und Hamburg. 210 pp.
- Polittiek, R. D. 1963 De praktische betekenis van de populatiegenetica voor de veeteelt. *Veeteelt en zuivelbereiding* 6, p. 444-452.
- Prakken, R. 1964 Karyologie (p. 572-713). In: Reinders/Prakken, Leerboek der plantkunde. Scheltema en Holkema N.V., Amsterdam. 748 pp.
- Rice, V.A., F.N. Andrews 1957 Breeding and improvement of farm animals. McGraw-Hill Inc., New York, London. 537 pp.
- E. J. Warwick and J. E. Legates
- Roclofs, E. T. 1960 Erfelijkheid en fokkerij, 5e druk. Van Gorcum en Co., Assen. 123 pp.
- Roemers, Th. und W. Rudolf 1958 Handbuch der Pflanzenzüchtung, Band I, Grundlagen der Pflanzenzüchtung. P. Parey, Berlin und Hamburg. 848 pp.
- Schiemann, E. 1932 Entstehung der Kulturpflanzen. Gebrüder Borntraeger, Berlin. 377 pp.
- Schwanitz, F. 1957 Die Entstehung der Kulturpflanzen. Springer, Berlin. 151 pp.
- Sneep, J. 1962 Plantenveredeling in beweging. H. Veenman en Zonen, Wageningen. 16 pp.
- Swanson, C. P. 1957 Cytology and cytogenetics. Prentice-Hall Inc., Englewood Cliffs, New-Yersey. 596 pp.
- Tesch, J. W., e.a. 1964 Op leven en dood. Problemen rondom de chemische en biologische bestrijding van plagen. Symposium onder auspiciën van de Biologische Raad. Centrum voor Landbouwpublikaties en Landbouwdocumentatie, Wageningen. 208 pp.

- | | | |
|--------------------------------------|------|---|
| Valdeyron, G. | 1961 | Génétique et amélioration des plantes. Baillière et Fils, Paris. 374 pp. |
| Wellensiek, S. J. | 1943 | Grondslagen der algemene plantenveredeling. H. D. Tjeenk Willink en Zoon, Haarlem. 492 pp. |
| Wellensiek, S. J. en
J. Doorenbos | 1956 | Grondslagen der tuinbouwplantenteelt. H. D. Tjeenk Willink en Zoon, Haarlem. 229 pp. |
| Wikén, T. | 1964 | Något om mikroberna i livsmedelsframställningens tjänst. <i>Näringsforskning</i> 4, p. 125-138. |
| Williams, W. | 1964 | Genetical principles of plant breeding. Blackwell Scientific Publications, Oxford. 504 pp. |

Het mendelisme en de mens (PROF. DR. M. SINISCALCO)

- | | | |
|--|------|--|
| Allison, A. C. | 1954 | <i>Brit. Med. Journ.</i> I, p. 290. |
| Ceppellini, R. | 1959 | Medical Biology and Etruscan Origins. Little, Brown & Co., Boston. |
| Dungern, E. von, und
L. Hirszfeld | 1911 | <i>Zeit. Immun. Forsch.</i> 8, p. 526. |
| Ephrussi, B. | 1964 | 2nd Int. Conf. on Congenital Malformation. New York. |
| Fermi, E. | 1905 | <i>Ann. Igien. Sper.</i> 15, p. 117. |
| Fermi, E. | 1938 | La Malaria en Sardegna. Stamperia Libreria Italiana e Straniera Srsari. |
| Garrod, A. | 1902 | <i>Lancet</i> II, p. 1616. |
| Garrod, A. | 1908 | "Inborn errors of Metabolism". Reprinted in: <i>Amer. Journ. Hum. Genetics.</i> 10 (1958). |
| Haldane, J. B. S. | 1949 | Recent contribution of Human Genetics to Medicine. 1st Sier. Mil. Belfanti, Milano. |
| Hardy, G. H. | 1908 | <i>Science</i> 28, p. 49. |
| Ingram, V. M. | 1957 | <i>Nature</i> 181, p. 1062. |
| Ingram, V. M. | 1961 | <i>Nature</i> 189, p. 704. |
| Jayle, N. F. | | See Polonovski. |
| Landsteiner, K. | 1900 | <i>Zbl. Bakt.</i> 27, p. 357. |
| Landsteiner, K. and
P. Levine | 1927 | <i>Proc. Soc. Exp. Biol. (New York)</i> 24, p. 606 and 24, p. 941. |
| Landsteiner, K. and
P. Levine | 1928 | <i>Journ. Exp. Med.</i> 47, p. 757. |
| Landsteiner, K. and
A. S. Wiener | 1940 | <i>Proc. Soc. Exp. Biol. (New York)</i> 43, p. 223. |
| Levine, P. and
R. Stetson | 1939 | <i>Journ. Amer. Med. An.</i> 113, p. 126. |
| Logan, J. A. | 1953 | The Sardinian Project. John Hopkins Press, Baltimore. |
| McKusick, V. A. | 1962 | <i>Rev. Biol.</i> 2, p. 37. |
| Pauling, L., H. A. Itano,
S. J. Singer and I. Wells | 1949 | <i>Science</i> 110, p. 543. |

- Polonovski, M. 1944 *Rev. Soc. Biol.* 289, p. 138.
- Race, R. R. and H. Sanger 1962 See: *Man et al.*, *Lancet* I, p. 8.
- Robson, Elizabeth B., A. M. Glen-Bott, T. E. Cleghorn and H. Harris 1964 *Ann. Hum. Genet.* 28, p. 77.
- Sardinia For General Introduction on Pre-history of Sardinia, see: *Encyclopedia Britannica*.
- Siniscalco, M. 1963 *Genetics Today, Proc. XIth Int. Congr. Genetics (The Hague)*. Pergamon Press, Oxford.
- Siniscalco, M., G. Filippi and B. Latte 1964 *Nature* 204, p. 1062.
- Siniscalco, M., L. Bernini, G. Filippi, B. Latte, P. Meera Khan, S. Piomelli and M. Rattazzi Bull. of WHO (*ter perse*).
- Smithies, O., G. E. Connell and G. H. Dixon 1962 *Nature* 196, p. 232.
- Watson, J. D. and F. H. C. Crick 1953 *Coldspring Harbor Symp. Quant. Biol.* 18, p. 123.
- Weinberg, W. 1908 *Joh. Ver. Naturk. (Württemberg)* 64, p. 368.
- World Health Organisation 1948 *Report on Malaria. Off. Rec. WHO* 11, p. 43.
- Zaino, C. E. 1964 *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 119, 2, p. 402.