

Geheimschrift van het leven

De Academische Boekengids 27, juni 2001, pp. 9-11.

De erfelijkheidswetten van Mendel werden herontdekt in 1900. Na een eeuw genetisch onderzoek breekt nu een nieuwe fase aan. De chemische samenstelling van het menselijk DNA is bijna ontrafeld. De vraag wordt nu hoe dat DNA bijdraagt aan de embryologische ontwikkeling en de regulatie van levensprocessen. Het wordt een spannende eeuw, niet alleen voor de levenswetenschappen, maar ook voor de samenleving die met de resultaten wordt geconfronteerd. Bezinning op de huidige stand van zaken is zeker geen overbodige luxe.

Binnenkort zal het mogelijk zijn 'to pull a CD out of one's pocket and say, "Here is a human being; it's me!"', aldus moleculair bioloog en Nobelprijswinnaar Walter Gilbert in 1990. Tien jaar later is de DNA-cd van een kleine groep mensen bijna klaar, maar het idee dat hun gedigitaliseerde genoom je vertelt wie die mensen 'zijn' is daarmee geen werkelijkheid geworden. Je zou dan immers minimaal ook moeten weten wat hun DNA dóét. En vergeleken met het onderzoek dat daar nog voor nodig is, was het werk aan het *Human Genome Project* een peulenschil. Het recente nieuws dat wij veel minder genen hebben dan altijd gedacht, onderstreept alleen maar dat de chromosomen geen kant-en-klare blauwdruk van een individu bevatten. Het DNA levert een basispakket van gereedschap en bouw materiaal. Hoe je daarmee een organisme bouwt, dat staat niet op de DNA-cd.

Dat er alleen al wetenschappelijk gesproken veel stof tot nadenken is, laten de recente boeken van twee vooraanstaande biologie-historici zien. Ze verschillen totaal van opzet en inhoud, wat ze moeilijk vergelijkbaar maakt, maar onbedoeld zijn ze wel verrassend complementair. *Who Wrote the Book of Life?* van de vorig jaar overleden Lily Kay concentreert zich op de geschiedenis van de afgelopen vijftig jaar. *The Century of the Gene* van Evelyn Fox Keller maakt de balans op van een eeuw genetica en doet een oproep tot koerswijziging. Kellers beknopte betoog richt zich op een breder publiek dan Kay's specialistische monografie. Maar Keller heeft ook specialisten iets te bieden en Kay's jargon hoeft de geïnteresseerde leek niet af te schrikken.

Waar het Lily Kay in haar boek om gaat is de vraag waar de metafoor van het DNA als een geheimschrift of een taal vandaan komt - wij hebben het immers over 'de genetische code' en over het genoom als het 'boek van het leven'. Het gaat hier niet enkel om metaforen voor populair gebruik, stelt Kay. Verwijzingen naar taal, naar cryptografie en naar begrippen uit de informatietheorie en de cybernetica zijn ook voor genetici onlosmakelijk verbonden met het beeld dat zij zich van het DNA hebben gevormd. De geneticus ziet het DNA als een 'programma' met 'instructies' voor de ontwikkeling van het organisme. De instructies worden na 'transcriptie' via 'messenger-RNA' van de celkern naar het celplasma 'gezonden'. Daar worden ze 'gelezen' en 'vertaald' in een keten van aminozuren. Het DNA zelf is een 'alfabet' met vier 'letters' (de nucleotidenbasen, kort weergegeven als A, T, C en G). Die letters 'coderen' voor de 'woorden' (aminozuren) waaruit de eiwit-'tekst' is opgebouwd. Enzovoort.

Er zijn theoretici geweest die de taal- en informatie-analogie zo letterlijk namen dat ze naar ontologische overeenkomsten gingen zoeken tussen het DNA als 'taal van het leven' en de menselijke taal. Zo bijvoorbeeld de vermaarde linguïst Roman Jakobson. Hij was ervan overtuigd dat genetici en linguïsten in essentie hetzelfde fenomeen bestudeerden. In de 'oertaal' van het DNA zag Jakobson de oorzakelijke basis voor het communicatievermogen dat ons menselijk maakt. De ongerijmdheid van een prediscursieve taal, een taal zonder schrijvers en sprekers, deerde hem kennelijk niet.

Koude Oorlog

Jakobson was een buitenstaander in de genetica, en het waren in eerste instantie ook buitenstaanders die taal- en informatie-metaforen voor erfelijkheidsprocessen gingen gebruiken. Tot in de jaren dertig van de vorige eeuw tref je dergelijke analogieën in de biologische literatuur niet aan. Toen spraken genetici nog over de chromosomen als de zetel van de 'specifieke organisatie' die elke levensvorm kenmerkte. De vervanging van het organisatieconcept door (in gecodeerde taal vervatte) 'informatie' vond plaats tijdens de Koude Oorlog, tegen de achtergrond van Vannevar Bush' technocratische wereldvisie die de welvaart en veiligheid van de Verenigde Staten koppelde aan vooruitgang in de wetenschap. Grote delen van het Amerikaanse wetenschappelijk onderzoek stonden in dienst of onder toezicht van het defensieapparaat. De steun voor biologisch en medisch onderzoek, eerder vooral het terrein van de *Rockefeller Foundation*, kwam in de jaren vijftig voor een substantieel deel van de *Atomic Energy Commission* en het departement van Defensie. Binnen deze in elkaar overlopende militaire en wetenschappelijke sferen kwam het idee op van een informatietheoretische benadering van de genetica. Van belang in dit verband was vooral het werk van de wiskundigen Norbert Wiener, Claude Shannon en John van Neumann. Met steun van Defensie deden zij onderzoek waarin vragen rond controle, informatie en communicatie centraal stonden. In concreto valt hierbij te denken aan bijvoorbeeld crypto-analyse van geheimschrift en het ontwerpen van geleide wapensystemen. Wieners werk resulteerde in 1948 in zijn cybernetica, Shannon ontwierp in dezelfde tijd zijn mathematische communicatietheorie, en Von Neumanns werk was cruciaal voor de ontwikkeling van de computer.

Het was de fysicus en handelsreiziger in wetenschappelijke ideeën George Gamow die de nieuwe informatietheoretische inzichten de biologie binnenbracht. Als adviseur van de grote Amerikaanse defensielaboratoria en als goede vriend van Max Delbrück (de pionier van de bacteriofaag-genetica) was Gamow met beide terreinen vertrouwd. Hij formuleerde als eerste het probleem van de 'genetische code'. Het grote onopgeloste raadsel van de biologie in de jaren vijftig was het werkingsmechanisme van DNA, dus hoe de genen ervoor zorgen dat het organisme de eiwitten aanmaakt die nodig zijn voor groei en levensverrichtingen. Volgens Gamow was dit een informatietheoretisch vraagstuk. Het DNA was een code die met crypto-analytische methoden te kraken viel. De structuur van het DNA was in 1953 door Watson en Crick opgehelderd, en ook waren de twintig verschillende aminozuren bekend van de eiwitten waarvoor het DNA codeerde. De opdracht was dus te achterhalen hoe de instructies tot het maken van eiwitten in het DNA versleuteld waren. Gamow zette zich aan dit decodeerwerk met een informele groep van twintig wiskundigen en natuurwetenschappers. Ze noemden zich de RNA Tie Club: elk lid had een das en dasspeld met de aanduiding van een aminozuur erop.

De eerste klap van de denktank was meteen raak. Men bedacht dat de vier verschillende nucleotiden van het DNA in drietallen gegroepeerd moesten zijn om een unieke instructie voor elk van de twintig aminozuren mogelijk te maken (tweetallen gaven maar 16 mogelijkheden; tripletten gaven er 64, dus meer dan genoeg). Maar deze eerste goede stap was eigenlijk meteen ook de laatste. De club slaagde er niet in de code te kraken, dat wil zeggen voor elk van de aminozuren een nucleotidetriplet te bedenken op zo'n manier dat de DNA-code spoorde met wat er over de aminozuursamenstelling van eiwitten bekend was. Waarom niet? Hier komen we bij de crux van Kay's geschiedenis: DNA is geen taal, geen geheimschrift, zelfs geen code in strikt cryptografische zin, en het laat zich dan ook niet crypto-analytisch decoderen. De onderzoekers werden door hun eigen metaforen om de tuin geleid.

Crypto-analyse is gebaseerd op het gegeven dat de letters van een taal niet *random* over de woorden verdeeld zijn. Er zijn restricties wat betreft de 'buren' van elke letter - de opeenvolging qu komt bijvoorbeeld veel voor, ql niet. Gamow en de zijnen dachten dat voor het DNA, opgevat als taal, ook zoiets gold. Komma's of punten leken te ontbreken in de nucleotidensequentie, dus namen ze aan dat de veronderstelde tripletten op de een of andere manier overlaptten. In het simpelste geval: in een DNA-nucleotidensequentie als ATCGTG is ATC het eerste triplet, TCG het tweede, CGT het derde, enzovoort. De tripletten voor opeenvolgende aminozuren in een eiwit overlappen dus op twee plaatsen en dit betekent dat er beperkingen zijn ten aanzien van de buren die elk aminozuur in een eiwit kan hebben: zo zijn er in het gegeven voorbeeld voor elk volgend aminozuur slechts vier mogelijkheden. Crypto-analyse kan zulke restricties opsporen. Op basis van dit principe en met hulp van de MANIAC computer in Los Alamos probeerden de leden van de RNA Tie Club allerlei ingenieuze modellen van overlappende codes uit, maar de empirische gegevens lieten hen in de steek. De indertijd langzaam ter beschikking komende gegevens over de werkelijke aminozuurvolgorde van eiwitten lieten stevast alleen *random* volgordes van de aminozuren zien. Dus moest men het idee van restricties en daarmee van overlappende codes laten varen - en dus ook de hoop dat crypto-analyse de code zou kunnen breken.

Genetisch programma

Maar metaforen zijn sterker dan empirische gegevens. Ondanks het falen van de crypto-analyse beklifde de metafoer van het DNA als een geheimschrift die gedecodeerd moest worden. Hoewel het begrip 'informatie' in de informatietheorie niets met semantiek, met betekenis te maken heeft, sprak al gauw iedereen van het DNA als drager van betekenisvolle informatie. Wat meer is: de import van informatietheoretisch en cybernetisch jargon bleek uiteindelijk toch cruciaal voor het ophelderen van de relaties tussen DNA en eiwit, zo betoogt Kay. Zij laat dat onder meer zien aan de hand van het onderzoek naar de enzymatische 'regulatie' van de eiwitsynthese door Jacob en Monod in het Parijse Pasteurinstituut. Geïnspireerd door cybernetische controle- en communicatiemetaforen gingen zij op zoek naar de mechanismen die, ondanks het ogenschijnlijk ontbreken van punten en komma's in de nucleotidencode, een 'geprogrammeerde' aanmaak van eiwitten waarborgden. Ze spraken zelf van een *Cybernétique Enzymatique*.

Meer nog blijkt het belang van de metaforen uit het biochemische werk van Nirenberg en Matthaei in de Verenigde Staten, dat de beslissende doorbraak in het decoderingsvraagstuk betekende. Het waren biochemici, volgens Kay, die in tegenstelling tot theoretici als Gamow de technieken in handen hadden om de code te kraken. Zij hielden zich aanvankelijk meer met chemische dan met genetische vragen rond de eiwitsynthese bezig. Totdat Nirenberg en Matthaei zich als eersten openstelden voor metaforen als informatieoverdracht, boodschappers (messenger-RNA) en eiwitcodering. Hun werk was technisch een hoogstandje, maar het basisidee was simpel voor wie in termen van informatieoverdracht denkt: breng ketens van heel eenvoudige, bekende nucleotidensequenties (zoals AAA of GGG) experimenteel samen met de twintig aminozuren en kijk welk eiwit zich vormt.

Het succes van de moleculaire biologie heeft de taal- en informatiemetaforen alleen maar populairder gemaakt. In de propaganda voor het *Human Genome Project* zijn het slogans geworden: het project zou het geheimschrift van het leven ontraadselen, de essentie van een individu op schijf weten vast te leggen. Op dit punt begint het boek van Evelyn Fox Keller. Het keert zich tegen de volgens haar eenzijdige, DNA-gedomineerde visie op de ontwikkeling en de specificiteit van levende wezens. Ook Keller wijst op de wankele status van metaforen als 'het genetisch programma' waarmee die visie wordt onderbouwd. Waar Kay hun kracht in de praktijk van het experimentele onderzoek laat zien, benadrukt Keller de vertekening waartoe ze hebben geleid. Het is tijd voor een nieuwe kijk op het organisme, vindt zij, en het

is juist het moleculair-biologische onderzoek van de laatste jaren dat daartoe aanleiding geeft. De uiterste consequentie van die nieuwe kijk zou zijn dat we een alternatieve onderzoeksaanpak en terminologie moeten ontwikkelen.

Kip of ei

De noodzaak tot koerswijziging leidt Fox Keller af uit een lange reeks van recente bevindingen. Ik noem er enkele. Het DNA bevat de erfelijke instructies voor de vorming van het organisme en wordt daarom algemeen als primair gezien: autonoom replicatievermogen staat aan het begin van het leven. Hier staat tegenover dat het DNA enzymen nodig heeft voor zijn eigen replicatie en dat in de cel een ingewikkeld reparatie- en correctieapparaat werkzaam is dat ervoor zorgt dat het aantal replicatiefouten beperkt blijft. Verder worden bij het 'aflezen' van een nucleotidensequentie stukken materiaal meegenomen die niet tot de code voor het bedoelde eiwit behoren, de zogenoemde intronen. Pas na de transcriptie zorgt de cel ervoor dat deze intronen door middel van enzymen worden 'weggeredigeerd'. Dit redigeren kan op verschillende manieren gebeuren, zodat er afhankelijk van de behoefte van de cel verschillende transcripten ontstaan die voor verschillende eiwitten coderen. Een eiwit kan ook uit transcripten van sequenties uit verschillende locaties worden samengesteld. Het redactieproces kan zelfs zo ver gaan dat een eiwit wordt aangemaakt dat niet meer met enige oorspronkelijke nucleotidensequentie overeenkomt. Een eerste conclusie die dit oplevert is dat het genbegrip zoals dat in de klassieke genetica werd gehanteerd veel te simplistisch was. De oude regel 'één gen-één eiwit' is onhoudbaar (al gaat het af en toe wel op). Een wél sluitende definitie blijkt steeds moeilijker te geven. Het genbegrip heeft zijn bruikbaarheid strikt genomen overleefd.

Er is meer. DNA is de bron van variatie, die volgens het klassieke beeld alleen door puur toeval (mutatie) ontstaat. Maar de cel blijkt een zogenoemd SOS-mechanisme te bezitten dat mutaties genereert. Onder extreme omstandigheden schakelt dit mechanisme de reparatie van fouten uit en laat het alleen de replicatie doorgaan om zo het overleven van de cel veilig te stellen. Deze en vergelijkbare gegevens suggereren volgens sommige onderzoekers dat de cel niet alleen zijn stabiliteit maar ook zijn mutabiliteit kan reguleren. In elk geval is duidelijk, ook uit de eerdergenoemde voorbeelden, dat het DNA geen passieve instructiehandleiding is, maar met de rest van de cel een dynamisch interacterend geheel vormt. (Het Keller nog onbekende nieuws dat de mens veel minder genen heeft dan verondersteld, is natuurlijk koren op haar molen: hoe minder genen, hoe meer werk voor de cel.)

De afhankelijkheid van het DNA van de cel als geheel creëert volgens Keller zelfs een kip-ei probleem: valt het nog wel vol te houden dat het aardse leven ooit begonnen is met een replicatiemechanisme, zoals veel biologen denken? De vraag wat er eerst was, DNA of cel, kan volgens haar alleen maar beantwoord worden met: beide. Ze schaaft zich hiermee achter een hypothese van de fysicus Freeman Dyson, die meent dat het leven is ontstaan door een symbiotische vereniging van twee onafhankelijk geëvolueerde elementen, een replicatiesysteem en een zelfregulerend metabolisch systeem.

Als deze hypothese zou kloppen, dan komt de metafoor van een 'genetisch programma' pas goed ter discussie te staan. Want wat is dat eigenlijk en waar bevindt het zich? Zijn de genen de bron van het programma of werkt het programma op de genen? Een aantal kernvragen van het tegenwoordige biomedisch onderzoek ligt op het terrein van de ontwikkelingsbiologie, en het zou volgens Keller onjuist zijn daarbij uitsluitend in termen van een genetisch programma te denken. Als voorbeeld geeft ze het vraagstuk van de opmerkelijke stabiliteit van de embryologische ontwikkeling: ondanks talloze mogelijkheden tot fouten en ondanks grote individuele verschillen in de details van het proces, is er aan het eind toch bijna altijd een functionerend individu. De analogie van een eenvoudige instructiehandleiding lijkt hier alweer tekort te schieten. Keller ziet wat analogieën betreft meer in een recente ontwikkeling in de computerwetenschappen. Daarbij verlangt men van steeds complexere netwerken niet meer dat ze in al hun subsystemen foutloos functioneren, maar wel dat die subsystemen op een wijze opereren die de functionaliteit van het netwerk als geheel nooit blokkeert.

Experimentele cultuur

Kellers hypothesen en analogieën prikkelen de verbeeldingskracht. Maar of de visie die ze propageert weerklink zal vinden? Ik moet het nog zien. Ontwikkelingsvraagstukken staan hoog op de agenda, dat is een feit. En niemand zal betwisten dat het recente onderzoek laat zien dat het functioneren van het DNA veel en veel ingewikkelder is dan de pioniers van de moleculaire biologie konden bevroeden. Alleen al de *therapeutic gap* maakt dat duidelijk: we kennen nu het menselijk genoom, maar weten daarmee niet automatisch wat het allemaal doet en al helemaal niet hoe we DNA-gerelateerde aandoeningen kunnen genezen. Maar een nieuwe onderzoeksaanpak, zoals Keller voorstelt?

Zoals Lily Kay's boek laat zien zijn we gekomen waar we zijn dankzij de karakterisering van het DNA als een code, een programma, een informatie- en communicatiesysteem. Dit zijn geen losse metaforen en analogieën, ze zijn de uitdrukking van het type vragen, de onderzoeksstrategieën en de experimentele systemen die ons begrip van het DNA hebben gevormd. Zoiets geldt ook voor het begrip gen: het mag problematisch zijn geworden, maar het is zo verbonden met onze visie op het organisme dat we vooralsnog niet zonder kunnen (wat ook Keller overigens erkent). De metaforen hebben hun nut tot nu toe steeds bewezen.

Ontwikkelingsvraagstukken zijn inderdaad buitengewoon ingewikkeld, maar het heeft - in de woorden

van John Maynard Smith - weinig zin een complex biologisch systeem dat je niet begrijpt te beschrijven in termen van een complex model dat je niet begrijpt. Eenvoudige metaforen - eenzijdig of niet - die openingen bieden voor een experimentele benadering zijn vruchtbaarder. Al in de eerste helft van de vorige eeuw protesteerden Duitse genetici tegen de exclusieve aandacht voor de chromosomen: om ontwikkelingsprocessen te begrijpen moest je naar de cel als geheel kijken. Maar de Duitse genetica bleef daardoor ver achter bij de Anglo-Amerikaanse. De op de hele cel gerichte benadering bleek moeizaam en nauwelijks productief.

Is de situatie inmiddels veranderd? De bezwaren die Keller tegen de 'genocentrische' benadering inbrengt zijn gebaseerd op resultaten van juist die benadering - eigenlijk gaat het dus om zelfcorrectie van het dominante model. Het lijkt er verder nog niet op dat deze invalshoek in de experimentele praktijk zijn mogelijkheden heeft uitgeput, ook niet op het terrein van ontwikkelingsvraagstukken. Denk alleen maar aan de zogenoemde knockout-experimenten, waarbij de genen van een organisme één voor één worden uitgeschakeld om te zien wat ze doen. Een volwaardig alternatief voor de genocentrische laboratoriumpraktijk is niet voorhanden.

Het genocentrisme behoort kortom tot de gangbare experimentele cultuur. Daar komt bij dat het met steeds meer, steeds grotere maatschappelijke belangen verbonden raakt. Er is meer voor nodig dan een alternatieve visie op het organisme om daar iets aan te veranderen. Wie weet hebben Fox Keller en Freeman Dyson wel gelijk, maar met alleen het gelijk aan je zijde kom je in de wetenschap niet zo ver.

Bert Theunissen is wetenschapshistoricus aan de Universiteit Utrecht.

Besproken boeken:

Lily E. Kay, *Who Wrote the Book of Life? A History of the Genetic Code*. Stanford: Stanford University Press 2000, 441 p.
ISBN 0-8047-3384-8.

Evelyn Fox Keller, *The Century of the Gene*. Cambridge, Mass./Londen: Harvard University Press 2000, 186 p.
ISBN 0-674-00372-1.