

DE GESCHIEDENIS ²VAN DE ERFELIJKHEID

De mens had al vroeg in de gaten dat kinderen op hun ouders lijken. Enkele theorieën van de oude Grieken om dat te verklaren, wil ik je niet onthouden. Zo koesterden ze op een bepaald moment het idee dat de man een zaadje plantte in de vrouw, die min of meer fungeerde als potgrond. Of: sperma was een druppel van de hersenen die langs de ruggengraat naar beneden kwam. Het idee dat nog het langst meeging, was dat jongetjes uit de rechterteelbal kwamen en meisjes uit de linkerteelbal. Dat zette de poort open naar geboortepanning: koppels die heel graag een zontje wilden, moesten simpelweg de linkerteelbal van meneer strak afbinden met een touwtje. Dat advies verscheen zelfs in 1892 nog in het boek *The Essentials of Conception and How to Prevent It* van Ida Ellis: ‘Breng een strakke elastiek aan rond de testikel die u niet wenst te gebruiken.’

De eerste persoon die de zaadcel effectief te zien kreeg, was de Nederlander Antoni Van Leeuwenhoek. Die bouwde in de zeventiende eeuw zijn eigen microscopen en kreeg via zijn lenzen plots toegang tot een deel van de wereld dat er altijd was geweest, maar dat geen mens ooit had waargenomen. Hij bekeek het eencellig leven in een druppel grachtwater, de bloedcellen en de samenstelling van spierweefsel. Ik mag er graag eens over mijmeren hoe miraculeus het moet geweest zijn om dat allemaal als eerste te zien. Toen hij de zaadcel had ontdekt, luidde de conclusie van Van Leeuwenhoek: ‘Dat is vast een soort parasiet, zoals de beestjes in het vijverwater.’

Het was een andere Nederlander, Nicolaas Hartsoeker, die het idee kreeg dat het misschien wel die zaadcel was waar de kindjes vandaan kwamen. Zijn theorie luidde dat er in de kop van elke zaadcel een klein mensje opgeplooid zat. In de baarmoeder groeide dat vervolgens uit tot een baby. Meer zelfs, als dat opgeplooid mensje een jongetje was, had het volgens Hartsoeker ook al minitestikeltjes, waarin dus nog kleinere zaadcellen

zaten, waarin zich óók opgeplooid mensjes bevonden. Op die manier zaten alle generaties die er ooit zouden zijn al helemaal als een reusachtig leger Russische poppetjes opgeplooid in de ballen van Adam.

Pas in 1876 observeerde Oscar Hertwig de versmelting van de zaadcel met de eicel. Dus op die manier, zo concludeerde hij, worden de erfelijke eigenschappen van man en vrouw gemengd. Je zou kunnen zeggen dat tot honderdveertig jaar geleden niemand op aarde wist waar de kindjes precies vandaan kwamen. Galileo Galilei wist het niet, Isaac Newton wist het niet en zelfs Charles Darwin wist het niet. Hertwig was de eerste.

In diezelfde negentiende eeuw voerde een augustijner monnik een vreemd experiment uit in zijn klooster in het huidige Tsjechië. Op de binnenplaats van de abdij kweekte Gregor Mendel erwten en hij hield nauwgezet bij welke planten hij door welke liet bestuiven. Hij deed dat generatie na generatie en bestudeerde hoe de erwtenplanten hun eigenschappen overdroegen naar hun nakomelingen. Hij keek onder andere naar de vorm van de erwt – glad of gerimpeld – en de kleur – geel of groen. Zo ontdekte hij de dominante en recessieve genen, waarvan de werking nog altijd bekend staat als de Wetten van Mendel.

Het meest sprekende voorbeeld bij de mens van dominant versus recessief is onze oogkleur – of althans in de vereenvoudigde versie, mocht oogkleur slechts door één gen worden bepaald. We hebben onze genen in tweevoud: telkens eentje van vader en eentje van moeder. Als je van vader en moeder hetzelfde gen voor oogkleur krijgt, bijvoorbeeld blauw, dan is het duidelijk welke kleur ogen je zult hebben. Als je van de ene ouder het gen voor blauwe ogen krijgt en van de andere het gen voor bruine ogen, dan is bruin dominant en krijg je bruine ogen. Twee mensen met blauwe ogen kunnen dus geen kinderen krijgen met bruine ogen, want geen van hen kan een verborgen gen voor bruine ogen doorgeven – anders zou die ouder zelf bruine ogen hebben. Twee mensen met bruine ogen kunnen soms wel kinderen met blauwe ogen krijgen, maar dat is alleen mogelijk wanneer ze allebei één gen voor bruin en één gen voor blauw hebben. In dat geval hebben ze één kans op de vier op een kind met blauwe ogen, namelijk wanneer ze allebei hun blauwe gen doorgeven.

Intussen weten we wel dat oogkleur niet afhangt van één gen. Er zijn meer schakeringen mogelijk dan alleen maar bruin en blauw. Daarbij zijn er op de bovenstaande regel ook uitzonderingen mogelijk.

Het hele mechanisme van dominante en recessieve eigenschappen werd uitgedroogd en beschreven door een monnik die erwten kweekte op het binnenplein van zijn klooster. Mendel zou het zelf niet meer meemaken dat hij de ‘Vader van de Genetica’ werd genoemd. Hij stierf als een onbekende pater augustijn die zijn leven had gewijd aan een vreemde hobby. Pas in 1900, zestien jaar na zijn dood, werden zijn publicaties herontdekt en naar waarde geschat.

Mendel achterhaalde dan wel de werking van erfelijke eigenschappen, maar hij had er geen idee van hoe die informatie precies werd overgebracht. Nochtans was DNA als chemische stof al ontdekt in 1869, maar het werd gewoon beschouwd als een onderdeel van de cel, niet als de drager van onze erfelijke code.

Pas in de twintigste eeuw begonnen wetenschappers te vermoeden dat onze erfelijke informatie verstopt zat in die DNA-molecule, in de kern van iedere cel van ons lichaam. Alleen: ze wisten niet hoe die molecule eruitzag. Als je een code wilt bestuderen en lezen, moet je de vorm kunnen bepalen. Dus was de grote wetenschappelijke vraag in de jaren vijftig: welke vorm heeft die vreemde DNA-molecule precies?

Ik neem je even mee naar het Cavendish Laboratory, een statig bakstenen gebouw van de Universiteit van Cambridge, in Engeland. Op zaterdag 28 februari 1953 liepen twee mannen, de Amerikaan James Watson en de Brit Francis Crick, daar nerveus heen en weer. Terwijl de meeste mensen genoten van hun weekend, zaten Watson en Crick verwickeld in een internationale wedloop: wie zou het eerst de structuur van het DNA achterhalen?

Een maand eerder had Linus Carl Pauling, een Amerikaanse chemicus die later zowel de Nobelprijs voor de Scheikunde als voor de Vrede zou winnen, een model voorgesteld met een drievoudige helix, maar dat bevatte fouten. Ook in Europa mengden verschillende teams zich in de strijd. Watson en Crick moesten zich haasten om het juiste model te vinden.

Ze waren in de weer met ijzeren staafjes en plaatjes die ze zelf in bepaalde vormen hadden geslepen. Die vormpjes waren stukken van het DNA waarvan ze al wisten hoe ze eruitzagen, meer bepaald de letters A, T, G en C, de bultjes op de DNA-molecule. Watson en Crick kenden dus de puzzelstukjes, alleen wisten ze niet hoe die samen één geheel vormden.

Het probleem was dat ze geen foto konden nemen van de molecule, daar is geen enkele microscoop sterk genoeg voor. Om maar een idee te geven van hoe klein moleculen zijn: er zitten meer moleculen in één glas water dan er glazen zijn in de hele wereld. In een glas water van drieëndertig centiliter zitten tien quadriljoen H_2O -moleculen. Een quadriljoen is een miljoen keer een miljard keer een miljard. Een eentje met vierentwintig nullen erachter. Dat soort grote getallen gaat ons bevattingsvermogen te boven, maar toch waag ik een poging. Stel dat iedere persoon ter wereld jou één knikker opstuurt. Echt iedereen: alle Amerikanen, alle Chinezen, alle Indiërs enzovoort. Dan heb jij zeven en een half miljard knikkers gekregen, genoeg om er een flatgebouw van onder tot boven mee te vullen.

Ga er nu van uit dat iedere persoon op deze aarde zeven en een half miljard knikkers heeft gekregen. Iedereen heeft nu zijn eigen flatgebouw vol knikkers, en zo zijn er zeven en een half miljard flatgebouwen. Als we die knikkers allemaal op één grote hoop gooien, dan hebben we er vijftig triljoen.

Dat moeten we nu meer dan honderdvijftigduizend keer herhalen om aan tien quadriljoen knikkers te komen. Als we elke dag zeven en een half miljard flatgebouwen vol knikkers samengooien, dan duurt die klus ongeveer vijfhonderd jaar. Zoveel H_2O -moleculen zitten er dus in één glas water.

HET BLOED VAN CAESAR

.....
 Dat een molecule zo belachelijk klein is dat onze geest er eigenlijk geen vat op heeft, leidt soms tot verrassende inzichten. Ik neem je even mee voor een reis van zo'n tweeduizend jaar terug in de tijd, meer bepaald naar 15 maart in het jaar 44 voor Christus. De sterfdag van Julius Caesar.

Caesar werd vermoord met drieëntwintig dolksteken. Met zulke verwondingen verlies je gemakkelijk meer dan twee liter bloed. In twee liter bloed zit ongeveer één liter water.

Laten we ervan uitgaan dat die liter water uit het sterflood van Caesar zich de voorbije tweeduizend jaar over de hele planeet heeft verspreid. Via rivieren vloeide het naar de zee, daar stroomde het en mengde het zich en verdampte het tot wolken die naar andere delen van de wereld dreven en daar uitregenden, waarop het water terecht kwam in nieuwe rivieren. Als je dat tweeduizend jaar lang doet, mag je veronderstellen dat het water uit het sterflood van Caesar zich inderdaad heeft verdeeld over de hele oppervlakte van de aarde.

Neem er nu gerust een glas water bij van vijftig centiliter. Kijk er even naar en vraag je af: wat is de kans dat er in dit glas water één H_2O -molecule drijft die uit de steekwonden van de stervende Caesar is gevloeid?

Het antwoordt luidt: het zijn er gemiddeld zesduizend per glas.

In het water voor je neus drijven er duizenden H_2O -moleculen die op 15 maart van het jaar 44 voor Christus letterlijk uit de wonden van Caesar vloeiden.

Misschien geloof je dat niet. Ik hoop het eigenlijk. Een kritische geest kan niet vaak genoeg denken: is wat hier wordt beweerd wel allemaal waar? Reken het daarom gerust zelf even na. Dit zijn de getallen die je nodig hebt:

- Volgens de huidige schatting is er op onze aarde ongeveer 1,4 miljard kubieke kilometer water aanwezig. Dat is 1,4 triljard of $1,4 \times 10^{21}$ liter water.
- Een liter water bevat drieëndertig quadriljoen H_2O -moleculen (3×10^{25}). Want één mol water is 18 gram en je hebt 6×10^{23} moleculen per mol.

Ziezo. Eén liter water in het sterflood van Caesar, vijfentwintig centiliter water in je glas, en je kunt aan de slag. Neem er misschien een spreadsheet bij, dat rekent gemakkelijker. Een handige tip: $1,4 \times 10^{21}$ kun je in een spreadsheet schrijven als 1,4E21. Veel cijferplezier!

Dat gemiddelde van zesduizend moleculen per glas geldt vanzelfsprekend niet alleen voor jouw glas water, maar voor elk glas water op deze planeet – behalve voor water van een smeltende ijskap die tweeduizend jaar geleden al bevroren was. Je moet je dat eens proberen voorstellen als je nog eens naar de zee kijkt of met een vliegtuig over een oceaan vliegt: in elk glas water dat je uit die waterplas zou scheppen, zitten er gemiddeld enkele duizenden H_2O -moleculen uit het sterflood van Caesar.

Caesar is overal, en hij lest onze dorst.

Als je nu een stevige teug neemt van je glas water, weet dan ook dat daar zowat alle dinosauruspis in zit die ooit op deze aarde is geloosd. Dat is mogelijk een onsmakelijke gedachte voor wie nog gelooft in homeopathie.

Een molecule is zo waanzinnig klein dat je er geen foto van kunt nemen. Gelukkig bestaan er trucjes om toch iets te weten te komen over de vorm van zo'n onooglijk object, zoals het röntgendiffractiepatroon bijvoorbeeld. Daarvoor moet je eerst de molecule kristalliseren, wat betekent dat je vele exemplaren van dezelfde molecule zo laat stollen dat ze allemaal dezelfde oriëntatie aannemen. Voor DNA betekent dat dat alle strengen in dezelfde richting liggen, en dus niet kriskras door elkaar. Vervolgens hang je dat kristal op en richt je er een heel fijne bundel röntgenstralen op. De vorm van de moleculen in het kristal zullen die bundel verstrooien: de stralen zullen als het ware afketsen op verschillende delen van de molecule. Daardoor spat de bundel open tot een waaier van kleinere bundels. Als je die opvangt op een fotografische plaat, verschijnt er een vlekkenpatroon: het röntgendiffractiepatroon.

Elke DNA-streng geeft maar een piepklein beetje weerkaatsing, maar als je al die gelijk georiënteerde moleculen in het kristal samentelt, weerkaatst er toch een behoorlijke hoeveelheid röntgenstralen. Door de vlekken op de fotografische plaats te bestuderen en terug te rekenen naar de start richting van de röntgenstraal, kun je wiskundige afleidingen maken over de vorm van de molecule waarop de bundel open is gespat.

Het röntgendiffractiepatroon van de DNA-molecule werd in 1952 gemaakt door de Britse kristallografe Rosalind Franklin en haar doctoraatsstudent Raymond Gosling. Die wereldberoemde foto heet Photo 51 en is een van de belangrijkste foto's ooit genomen.

Om je een beeld te geven van hoe zo'n röntgendiffractiepatroon precies werkt: denk aan een zonnige dag toen je als tiener in een klaslokaal zat. De kans is groot dat je een lichtvlekje zag op de muur, waarschijnlijk van zonlicht dat weerkaatste op een polshorloge. Aan de hand van dat vlekje zou je kunnen uitrekenen waar het horloge zich precies bevond in het lokaal en in welke hoek het gekanteld was.

Bij Photo 51 hebben we het uiteraard niet over één lichtvlekje, maar over vele vlekjes. Kijk naar een geparkeerde wagen op een zonnige dag. De carrosserie hangt aaneen van de reflecterende onderdelen: het dak, alle ruiten, de portiers, de velgen, de bumpers en de uitlaat hebben allemaal hun eigen reflectie en zorgen dus elk voor een lichtvlek op de muur. Als je heel precies weet in welke hoek het zonlicht invalt op de wagen en je kent van elk reflecterend vlak de vorm en de oriëntatie, dan kun je wiskundig

berekenen waar de lichtvlekken precies op de muur zullen verschijnen. Het omgekeerde is echter veel moeilijker. Alleen op basis van lichtvlekken is het bijzonder lastig om te berekenen hoe de wagen eruitziet – zeker als je niet eens weet dat je naar de reflectie van een wagen kijkt. Weinigen onder ons zullen erin slagen om 's zomers langs een muur te lopen, een paar lichtvlekken te zien en te oordelen: 'Kijk nu, er staat een Ford Fiësta om de hoek.'

Toch is dat exact de missie die Watson en Crick ondernamen: op basis van de vlekken op Photo 51 probeerden ze de structuur van de DNA-molecule te reconstrueren. De beste werkwijze is dan: gericht gokken. Ze bouwden met hun metalen vormpjes een model in een mogelijke vorm van de molecule. Daarna berekenden ze wiskundig hoe het röntgendiffractiepatroon van hun model eruit zou zien. Kwam dat niet overeen met Photo 51? Dan moesten ze hun model aanpassen. Dat deden ze opnieuw en opnieuw.

Na vele nieuwe pogingen kregen de twee een cruciale ingeving: de A'tjes, T'tjes, G'tjes en C'tjes zaten aan de binnenkant van de spiraal en niet aan de buitenkant. Na nog een paar pogingen klopte de berekening plots wel. Watson en Crick hadden hun Ford Fiësta gevonden. DNA bleek te bestaan uit een dubbele helix. 'Eureka!'

Toen wisten zij dat ze als eerste de vorm van de DNA-molecule hadden achterhaald. Dat moet een magisch moment geweest zijn. Gedurende één avond bevatten hun schedels de enige twee mensenbreinen ter wereld die wisten hoe DNA eruitzag.

Het laatste en correcte model dat ze hebben gebouwd, is bewaard gebleven. Je kunt het bekijken in mijn favoriete museum op aarde: het Science Museum in Londen. De toegang is helemaal gratis en geloof me: je hebt aan een volledige dag niet genoeg om je te vergapen aan de vijf verdiepingen vol wonderlijke opstellingen en historische stukken.

Watson en Crick wisten dat hun ontdekking hen waarschijnlijk de Nobelprijs zou opleveren. Ze gingen daarom vieren in hun stamcafé, The Eagle in Cambridge, waar ze bijna elke dag gingen eten. Volgens de legende zijn ze die dag het café binnengewandeld met de woorden: 'Dames en Heren, vandaag hebben wij de sleutel van het leven gekraakt.'

Het café bestaat nog altijd en aan het bankje waar ze die avond hun ontdekking vierden, hangt een gedenkplaat. Je kunt er nog altijd plaatsnemen en iets bestellen. Het spreekt voor zich dat ook ik dat al heb gedaan. Cambridge is een soort Efteling voor de liefhebber van wetenschapsgeschiedenis: met de juiste reisgids wandel je er van de ene historische ontdekking naar de andere.

In 1962 ontvingen James Watson en Francis Crick inderdaad de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde.

ROSALIND FRANKLIN, DE VERGETEN TOPWETENSCHAPSTER

Rosalind Franklin is de kristallografe die Photo 51 nam. Of beter: zij coördineerde het experiment, dat werd uitgevoerd door haar doctoraatsstudent Raymond Gosling. Franklin is de voorbije jaren uitgegroeid tot een toonbeeld van de vergeten vrouw in de wetenschap. Ontegensprekelijk is zij lange tijd gewoon vergeten, terwijl de kwaliteit van Photo 51 wel cruciaal was voor het ontrafelen van de structuur van de DNA-molecule. James Watson heeft zelf gezegd dat zijn mond openviel en zijn hartslag de lucht in schoot toen hij de foto voor het eerst zag.

Toch werden in de jaren na de ontdekking van de DNA-structuur vooral de namen van Watson, Francis Crick en Maurice Wilkins genoemd. Wilkins was een collega van Franklin op King's College London en had meegewerkt aan het kristallografisch onderzoek naar de DNA-molecule. Hij mocht samen met Watson en Crick de Nobelprijs in ontvangst nemen – en Rosalind Franklin niet.

De jongste tijd wordt geheel terecht benadrukt dat Franklins bijdrage meer eer verdiende dan ze in de jaren na de ontdekking heeft gekregen. Toch is het verhaal gecompliceerder dan je vaak te horen krijgt. In sommige versies hebben Watson en Crick haar foto zonder haar medeweten gestolen van haar bureau. Of was het eigenlijk Franklin die de DNA-structuur ontdekte.

Het klopt dat Wilkins Photo 51 aan Watson en Crick gaf zonder dat Franklin daarvan op de hoogte was. Franklin was op dat moment immers gestopt met haar werk op de DNA-molecule en had het onderzoek overgelaten aan Wilkins. Ze stond zelf op het punt te vertrekken uit King's College London – naar verluidt hadden Franklin en Wilkins botsende karakters en konden ze het nooit goed met elkaar vinden.

Na de ontdekking van de DNA-molecule voelde Franklin zich echter niet geweldig bedrogen. Ze is zelf meermaals langs geweest bij Watson en Crick om hun modellen te beoordelen. Er werd afgesproken dat Watson en Crick de vorm van hun model mochten publiceren en Wilkins en Franklin de experimentele data die het model ondersteunden.

Dat ze de Nobelprijs niet kreeg, heeft een simpele verklaring: ze was op dat moment al overleden. Ja, er zijn vóór 1974 nog wel Nobelprijzen uitgereikt aan overleden personen, maar alleen wanneer die waren gestorven tussen de nominatie en het toekennen van de prijs. Franklin bezweek al in 1958 aan de gevolgen van eierstokkanker, vier jaar voor de uitreiking.

Het staat buiten kijf dat ze evenveel – zo niet meer – recht had op die Nobelprijs dan Wilkins mocht ze nog hebben geleefd. Of ze hem ook effectief had gekregen, zullen we nooit weten. Het genderevenwicht bij de toekenning van wetenschappelijke Nobelprijzen oogt namelijk niet bijster fraai.

Voor mij heeft het verhaal van Rosalind Franklin geen episode nodig met een grinnikende Watson die 's nachts geheime foto's komt stelen. Ze was een briljante wetenschapster en kreeg daar in haar tijd te weinig erkenning voor. Nog belangrijker: ze heeft onnodig hard moeten knokken voor haar plaats in het laboratorium. Oorspronkelijk wilde haar vader haar studies zelfs niet betalen omdat ze een vrouw was.

Laat ons alsjeblieft nooit vergeten dat een toptalent als het hare, dat zo'n cruciale bijdrage leverde aan een historische ontdekking, bijna niet was ontloken door het idee dat wetenschappelijk onderzoek niets voor vrouwen was.

Dankzij James Watson en Francis Crick weten we dat DNA bestaat uit twee spiralen die om elkaar heen draaien en aan elkaar vasthangen met kleine bruggen. Die dubbele helix ziet er heel mooi uit en werd op slag wereldberoemd. Qua vorm is DNA de meest bekende molecule, samen met H₂O misschien.

Het beeld van de dubbele helix werd iconisch. Wanneer je twee strengen ziet die zich om elkaar heen winden, weet je brein ogenblikkelijk: DNA! Ook grafici zijn er dol op. Als het over wetenschap gaat, belandt de dubbele spiraal vaak op boekcovers en affiches.

Daar is helaas één probleempje mee. Namelijk: DNA draait naar rechts. Als je een DNA-streng rechtop houdt en van beneden naar boven kijkt, dan zal de voorste streng van links naar rechts draaien, net zoals een kurkentrekker of een schroef.

De meeste grafici weten dat niet. Daardoor zie je in veel boeken en logo's linksdraaiend DNA opduiken.

Biologen worden daar héél pissig van. En jij, beste lezer, vanaf nu ook.

Voilà, een splinternieuwe ergernis, voor de rest van je leven. Als cadeautje mijnerweegs. Als je nog eens linksdraaiend DNA ziet, zul je binnensmonds vloeken. Gelukkig is er een manier om je ergernis te kanaliseren: neem er een foto van en post die op de website *The Left Handed DNA Hall of Fame*¹. Die verzamelt al het linksdraaiend DNA dat op deze wereld wordt waargenomen.

Vlak voor de zomer van 2018 kwam het bericht dat de DNA-molecule deel zou uitmaken van de nieuwe lading emoji's - je weet wel, de mini-illustraties om in tekstberichten te plakken. Biologen waren door het dolle heen, tot ze de emoji in kwestie te zien kregen. Inderdaad: de DNA-molecule draaide naar links. Een gigantische rel op Twitter was het gevolg. Intussen staat die emoji wel op je telefoon, vlak voor de afbeeldingen van brieven, meetlatten en hartjes, precies tussen de injectienaald en de bacterie. Driewerf hoera: hij is gecorrigeerd en draait mooi naar rechts!

Is die draairichting dan zo belangrijk? Eerlijk: ik vind een afbeelding van linksdraaiend DNA een vergeeflijke fout. Eigenlijk moet de ene spiraal ook iets dichter tegen de andere liggen. En moet je per omwenteling precies tien bruggetjes tussen de spiralen hebben. Zolang je geen geneticus of redactielid van een professioneel wetenschappelijk tijdschrift bent, hoeft je dat niet te weten. Vanwaar komt dan de heftigheid van die ergernis? In de chemie en de biochemie is het spiegelen van moleculen wel degelijk heel belangrijk. Sommige moleculen, zoals dus ook DNA, hebben een spiegelbeeld. Chemici noemen dat chiraliteit. Je linker- en rechterhand zijn bijvoorbeeld chiraal: ze vormen elkaars spiegelbeeld. En iedereen weet dat het voor linkshandigen erg lastig is om een schaar vast te nemen die gevormd is voor rechtshandigen, of omgekeerd.

In de chemie gebeurt het vaak dat gespiegelde moleculen een andere werking hebben. Zo heeft aspartaam, de kunstmatige zoetstof, een spiegelbeeld dat helemaal niet zoet smaakt. Sommige medicijnen komen voor in twee chirale vormen, waarvan er maar eentje werkt. Het meest dramatische voorbeeld is Softenon, een medicijn dat in de jaren vijftig werd toegediend tegen zwangerschapsmisselijkheid. De werkzame molecule in dat medicijn is chiraal: de ene vorm helpt inderdaad tegen misselijkheid, maar zijn spiegelbeeld veroorzaakt ernstige afwijkingen aan de ledematen van de foetus. Voor dat werd ontdekt, zijn er duizenden kinderen geboren met zware afwijkingen.

Dat biochemici kregelig worden van gespiegelde moleculen moet je hen dus vergeven; het kan verstrekkende gevolgen hebben.

¹ <http://users.fred.net/tds//leftdna/>

DE NOBELE KUNST VAN DE META-PEDANTERIE

Draait DNA altijd, in alle mogelijke omstandigheden, naar rechts? Het is natuurlijk – alweer – allemaal zo simpel niet.

In de jaren zeventig van de vorige eeuw ontdekten onderzoekers een vorm van linksdraaiend DNA. Ze noemden het Z-DNA. Blijkbaar kan de DNA-streng zodanig worden vervormd dat hij toch eventjes naar links draait. Intussen is dat linksdraaiende Z-DNA ook waargenomen in biologische processen in de cel. Bij het uitlezen van DNA in de cel zijn er blijkbaar momenten dat de streng even in een andere richting draait, zoals bij een telefoonkabel die verkeerd oprolt. Het heeft wel een veel tragere wending en de streng loopt niet vloeiend door, maar gaat wat kriskras heen en weer. Die andere richting zit niet helemaal lekker.

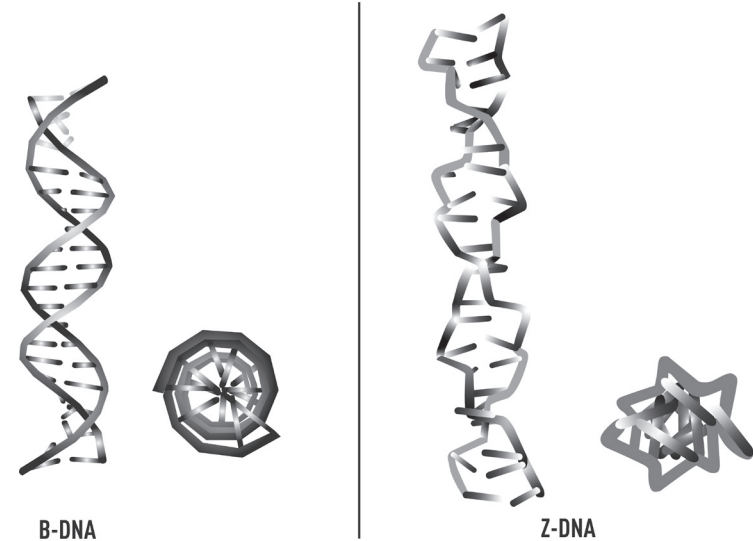
Iemand die betrappt wordt op linksdraaiend DNA kan dus zijn toevlucht zoeken in de nobele kunst van de *meta-pedanterie* en beweren: 'Maar ik bedoelde Z-DNA!' Dan moet hij wel nog verantwoorden waarom hij die uiterst zeldzame vorm heeft gebruikt om gewoon DNA te tonen. En klopt zijn rotatiehoek? Heeft hij de lichte kartelbeweging in de strengen uitgebeeld? Wie zich verdedigt met meta-pedanterie, riskeert meta-meta-pedanterie terug te krijgen.

Meta-pedanterie is het judo voor betweters: gebruik de betweterigheid van een ander om zelf nog betweteriger te kunnen zijn. Het is een hobby die ik graag mag beoefenen. Eigenlijk lok je, al dan niet bewust, een betweter in de val om hem met nog meer betweterigheid om de oren te slaan. Een van mijn favorieten is de spelling van 'gij hadt'. Veel zelfverklaarde taalnazis springen daarop en roepen luidkeels: 'Dt-fout! In de verleden tijd is er nooit -dt!' Helaas pindakaas: 'gij hadt' is wel degelijk de correcte vorm. Bij het persoonlijk voornaamwoord 'gij' komt er een 't' achter de werkwoordsvervoeging, ook in de verleden tijd. We schrijven: 'gij waart, gij liept, gij gingt', en dus ook: 'gij hadt'. Een venijnige valkuil voor de *pedanterik*.

Nog een voorbeeld? Allee vooruit dan: sliptongetjes. Al vaak las ik op menukaarten 'slibtongetjes'. Nochtans zitten tongen helemaal niet in slib, die naam gaat over ondermaatse visjes die door de mazen van het net

slijpen. Als je dus ooit het genoeg hebt om aan tafel te zitten met iemand die lacht: 'Haha, ze schrijven hier sliptongetjes met een p!', dan kun je meteen een indrukwekkend staaltje *meta-pedanterie* bovenhalen.

Je moet er ook niet mee overdrijven. Na een van mijn voorstellingen over DNA stapte iemand uit het publiek nogal beteuterd op me af. De voorstelling had haar erg geboeid, vertelde ze, maar toch zou ze niet met een goed gevoel naar huis stappen. De reden daarvoor bevond zich op haar onderarm: een tatoeage van een DNA-streng. Een linksdraaiende helaas. Ik heb haar aangeraden om er zich niets van aan te trekken en simpelweg 'Z-DNA' te laten tatoeëren onder de verkeerd draaiende dubbele spiraal.



Je zou verwachten dat wetenschappers de DNA-molecule meteen konden gaan uitlezen nadat Watson en Crick de structuur ervan hadden achterhaald.

Nou, dat valt dik tegen.

Het duurde nog vele decennia vooraleer genetici erin slaagden om te bepalen in welke volgorde de lettertjes A, T, G en C precies stonden. Het was alsof ze een boek in handen hadden gekregen waarvan ze wisten hoe het eruitzag, hoeveel hoofdstukken het bevatte en in welk alfabet het was gedrukt, alleen waren de lettertjes zodanig petieterig dat ze maar geen vergrootglas konden ontwikkelen dat sterk genoeg was om effectief te lezen wat er stond geschreven.

De rondworm *C. elegans* brak de ban. Dat nederige beestje van amper één millimeter lang kruipt normaal gezien rond in tuinaarde en composthoppen, waar het zich voedt met bacteriën en gistcellen. Omdat het een van de meest eenvoudige dieren met een zenuwstelsel is, is het sinds de jaren zestig erg populair in laboratoria. Het is wat men noemt een 'modelorganisme': een levensvorm waar wetenschappers graag onderzoek op verrichten. Andere bekende modelorganismen zijn gistcellen, fruitvliegen en muizen.

Het nadeel van een bestaan als modelorganisme is dat wetenschappers je gebruiken voor allerlei proeven en dat die niet allemaal pijnloos zijn. Het voordeel is dat je af en toe de geschiedenisboeken in gaat: *C. elegans* is het eerste meercellige wezen waarvan het volledige DNA werd uitgelezen, meer bepaald in 1998.

De mens, die een veel uitgebreider genoom heeft, moest nog enkele jaren wachten.

PAPERCLIPS OP HET DNA

Ik zal het een heel boek lang blijven herhalen: telkens als je denkt dat je iets hebt doorgrond in de genetica, blijkt het daarna toch niet zo eenvoudig te zijn. Het ultieme voorbeeld is de epigenetica.

Wat blijkt: bovenop onze genetische code staan er aan- en uitknoppen, in de vorm van methylgroepjes die op bepaalde plaatsen op de DNA-streng zitten. Methyl is een koolstofatoom waaraan drie waterstofatomen hangen en zo'n methylgroepje zorgt ervoor dat een deel van het DNA niet wordt gelezen. Alsof je bij een kookboek enkele bladzijden samenklemt met een paperclip.

Stel je een keuken voor met een domme, algoritmische kok. Hij bezit geen enkele creativiteit, hij legt geen verbanden en kan niet improviseren. Het enige waar hij heel erg goed in is, is recepten omzetten in gerechten. Als je met een paperclip enkele pagina's van zijn kookboek samenhoudt, zal de kok die pagina's niet meer zien. Ze zitten nog wel in het boek, maar we hebben ze uitgeschakeld. Onze kok zal ze dus overslaan.

Het meest intrigerende aan die methylgroepen is dat ze tijdens ons leven van plaats veranderen en zo andere genen aan- of uitschakelen. Wat blijkt: ingrijpende omgevingsfactoren, zoals een hongersnood, kunnen hun positie beïnvloeden. Op die manier passen je genen zich aan aan de omstandigheden, zonder dat ze moeten wachten op een mutatie in een volgende generatie.

Dat veroorzaakt een bizarre overlap tussen nature en nurture. Met nature bedoelen we: alle eigenschappen die je van nature hebt meegekregen, zoals de kleur van je ogen. Nurture is wat wordt bepaald door je ervaringen, je leefomgeving of je opvoeding. Vooral in de psychologie is de tegenstelling nature-nurture een belangrijk en vaak ingewikkeld topic. Hoeveel van je persoonlijkheid wordt bepaald door je genen en hoeveel door de omgeving waarin je opgroeit?

De epigenetica maakt het nog een stapje ingewikkelder: omgevingsfactoren (nurture) kunnen bepalen welke genen (nature) worden aan- of uitgezet. Het wordt nog intrigerender: het lijkt er zelfs op dat je de positie van de

aan- en uitknopjes kunt doorgeven aan je nakomelingen. Via de zaadcellen en eicellen waaruit ze verwerkt zijn, zouden kinderen dus de plaats erven waar de paperclips zitten op hun genetisch receptenboek.

Omgevingsfactoren die invloed hebben op een volgende generatie; het is zowaar een aanvulling op de evolutietheorie van Darwin.

Een van de bekendste voorbeelden is de Nederlandse Hongerwinter, die plaatsvond aan het eind van de Tweede Wereldoorlog. Kinderen die werden verwekt tijdens de winter van 1944-1945 kregen een epigenetische aanpassing mee waardoor ze hun hele leven meer kans bleken te hebben op obesitas.

De huidige sequencers, de apparaten waarmee we onze DNA-code lezen, kunnen die methylgroepjes niet detecteren. De resultaten die je krijgt na een DNA-test houden dus geen rekening met de paperclips op je kookboek. Dat maakt het nog maar eens moeilijker om resultaten eenduidig te interpreteren.

De voorbije twintig jaar zette de menselijke genetica fenomenale stappen. Het uitlezen van DNA werkt tegenwoordig zo goed dat er zelfs genetisch materiaal kan worden gelezen uit zeer oude botfragmenten. Dat heet *ancient DNA* of oermens-DNA. Die biologische geschiedschrijving staat veel minder in de spotlights, maar brengt een kennisexplosie met zich mee die het paleontologische denken over de mens helemaal overhoop gooit.

Hoe gebeurde onderzoek naar de prehistorische mens vroeger? We gooiden een grot open, troffen botfragmenten aan en speculeerden op basis van hun positie en eventuele sporen van geweld over wat daar millennia geleden was gebeurd. Vandaag lezen we ook het DNA uit dat na duizenden jaren nog in die botten zit.

De beschikbare data van oermens-DNA vermenigvuldigen zich veel sneller dan Moore's Law, de computerwet die stelt dat het aantal transistors per chip iedere twee jaar verdubbelt. Jaarlijks *verveelvoudigt* het aantal oermens-genomen en daardoor ontstaat er stilaan een kritische massa waarbij er van alles gaat samenklikken. Als je nu een botrest vindt, krijg je met wat geluk een precies beeld van de afstamming.

Vooraf in het mysterie van het verdwijnen van de neanderthaler leidde *ancient DNA* tot heel nieuwe inzichten. Het klassieke beeld was dat de neanderthaler en de homo sapiens tegenover elkaar stonden in wat nu Europa is. Twee mensachtigen die jaagden op hetzelfde wild en schuilplaatsen zochten in dezelfde grotten; dat ging niet, dat was één tweevoeter te veel. De neanderthaler was sterker, maar toch delfde hij het onderspit tegen de homo sapiens. Die laatste moest dus wel veel slimmer zijn, terwijl de neanderthaler uitstierf door domheid.

Wat langzaamaan de slagzin van de genetica lijkt te worden, is ook hier van toepassing: het is toch allemaal zo simpel niet. In het DNA van hedendaagse mensen van Europese of Aziatische afstamming zit wel degelijk neanderthaler-DNA. Wij zijn een soort kruising. Er waren dus seksuele betrekkingen tussen de verschillende soorten oermensen, waardoor onze genomen zich konden vermengen.

De aanvankelijke theorie van de paleontologen was dat die vermenging het resultaat moest zijn van losse seksuele contacten, of zelfs van verkrachtingen, tijdens sporadische ontmoetingen tussen homo sapiensen en neanderthalers. Als het mensenvrouwtje terugkeerde naar haar stam, viel