

Biologie voorbij de genen (Denis Noble)

In de blog: Over de ethiek van de seculiere samenleving vrij, 1 februari 2013

Hieronder een samenvatting van een boeiend boek, *The Music of Life, Biology Beyond Genes* van Denis Noble. Het boek beschrijft niet alleen nieuwe fascinerende denkbeelden in de evolutiebiologie, maar is ook een flinke afknapper voor reductionistische predikers allerhande.

In de inleiding stelt Noble de oude vraag "wat is leven?" De vooruitgang in de biologie maakt dat elke generatie deze vraag opnieuw moet stellen.

Vandaag weten we dat mensen drie miljard paren van basen bezitten, die allemaal geïdentificeerd zijn. We weten hoe deze basen proteïne aanmaken, en we kennen de volgorde en structuur van veel van deze proteïnen.

De laatste vijftig jaar hebben we levende systemen steeds verder afgebroken tot hun kleinste onderdelen, genen en moleculen. Dit is indrukwekkend, maar de medische voordelen komen langzamer te voorschijn dan voorspeld toen het Human Genome Project werd opgestart. En vandaag beginnen mensen te begrijpen waarom.

Hoe vertalen we een molecuul terug naar een levend systeem? Kunnen de stukjes en brokjes weer in elkaar gepast worden? Uit deze vraag ontstond een nieuwe tak van de biologische wetenschap: systems biology.

Systems biology vereist een nieuwe denkwijze of filosofie: eerder samenstellend dan uit elkaar nemend, eerder integrerend dan reducerend. Daarom is dit boek doelbewust polemisch van opzet.

Het thema van dit boek is dat leven niet geprogrammeerd is (in de genen bevindt zich geen "book of life") en dat er geen geprivilegieerd niveau van causaliteit is.

Maar, schrijft Noble, "veel auteurs van deze vruchtbare beelden waren zelf niet gelukkig met de brede interpretaties die er aan gegeven werden. Richard Dawkins, bijvoorbeeld, heeft zelf geschreven tegen de idee van een 'programma' en tegen genetisch determinisme."

Hoofdstuk 1 handelt over menselijke ervaring. We weten zeker dat menselijke ervaring voortkomt uit materie. Maar het is niet makkelijk het verband te zien.

Wat ontroert ons, of beter, hoe worden we ontroerd, bijvoorbeeld door een mooie CD? Stel dat een vreemde levensvorm (Noble noemt hen de "Silmans", naar silicium) ons zouden observeren, dan zouden die misschien de digitale codering van de muziek op een CD ontrafelen, en menen een verklaring gevonden te hebben. En inderdaad is er een mechanische causale keten van het elektronisch lezen van deze code tot de ontroering.

Dezelfde vergissing wordt dagelijks gemaakt in onze populaire pers, en zelfs bij sommige wetenschappers: het is de "DNA-mania".

Deze mania zegt dat als we alles over genen en proteïnen weten, we het hele organisme zouden begrijpen. Dit steunt op een hele reeks vergissingen.

De eerste is, dat DNA niet actief is, maar nu en dan gelezen wordt door de cel om bepaalde proteïnes te bekomen, zoals iemand luister naar een opname op een CD. De "causale keten" vertrekt dus niet van het DNA. De cel verzamelt stukjes DNA (exons) die zich bevinden tussen stukken zonder code (introns), en de beschikbaarheid hangt om af van de wijze waarop chromosomen opgevouwen zijn binnen de cel. Talrijke stukjes DNA worden samengevoegd tot een "gen", maar er bestaan geen specifieke genen voor specifieke functies, en genen kunnen zelfs verschillende rollen spelen op verschillende ogenblikken in de levenscyclus.

Rest de vraag waarom genetisch determinisme zoveel mensen heeft aangesproken. Hoe komt het dat het publieke debat altijd gaat over "genen voor dit" of "genen voor dat", alsof het alleen maar een kwestie van tijd zou zijn voor we de genen voor alles gevonden hebben?

In de Engelssprekende wereld heeft het debat grotendeels plaatsgevonden tussen gen-gerichte mensen als Richard Dawkins en multilevel-selectie gerichte mensen als Stephen J. Gould. De "selfish gene" metafoor heeft een belangrijke rol gespeeld in de vorderingen van de biologische wetenschap. Maar het blijft een metafoor, het is geen hypothese, zoals ook Dawkins herhaaldelijk heeft onderlijnd.

Het succes van een gen ligt in de mate waarin het een rol speelt in de tot stand koming van functies op hoger niveau, waar het selectieproces zich afspeelt. De opportunistische natuur houdt zich niet bezig met opdelingen en namen. Ze heeft gewoon gezocht naar bruikbare functionele combinaties, waarvan slechts een zeer klein gedeelte betekenis heeft op het hogere niveau van het fenotype. En alleen op dat niveau valt de beslissing over succes of falen.

Het tweede hoofdstuk handelt over combinaties van genen. Het aantal menselijke genen wordt vandaag geschat op 30.000. Er zijn gemiddeld zo'n honderd genen betrokken bij een biologische functie. Dat zou betekenen dat er 10^{289} (een 1 gevolgd door 289 nullen) combinaties van functies mogelijk zijn. Rekenen we één gen per functie, dan is het aantal mogelijke combinaties groter dan $10^{70.000}$; er is niet genoeg materie in het hele universum om alle combinaties uit te proberen.

Hoe heeft de natuur dit aantal mogelijke combinaties beperkt? Er zijn chemische beperkingen; er zijn beperkingen door de plaats in de structuur van de cel. De *E. coli* bacterie kent 4.4×10^{21} mogelijke verbindingen, waarvan er in werkelijkheid maar een half miljoen, of $1/10^{16000}$, gerealiseerd wordt.

Denis Noble vergelijkt het aantal genen in het menselijk DNA met de pijpen van een orgel. Een orgel schrijft geen muziek, en er is een volleerd organist nodig om bijvoorbeeld een fuga van Bach tot leven te wekken.

Het derde hoofdstuk gaat op zoek naar de fundamentele eenheid van leven. Dat is niet het genoom, maar de cel. De genen worden gebruikt om proteïnes aan te maken. Maar er zijn veel meer verschillende proteïnes dan genen. Dat betekent dat er meer factoren en wisselwerkingen een rol spelen dan enkel de code van het gen. Er moet interactie bestaan met de omgeving binnen en buiten de cel. Niet enkel proteïnes, maar ook lipiden, water en talrijke andere moleculen die niet met de hulp van genen ontstaan spelen een rol in deze omgeving. En zelfs proteïnes zijn niet voor alles wat ze doen afhankelijk van de genen.

Samengevat, zegt Noble, bevat het genoom de saaie instructies voor de constructie van proteïnes. Maar wat die proteïnes doen wordt door andere factoren bepaald.

Als er een partituur van het leven bestaat bevindt die zich niet in het genoom, of tenminste niet daar alleen. DNA doet niets buiten de cel. En we erven veel meer dan ons DNA. We erven de eicel van onze moeder met alles erin: mitochondria, ribosomen en andere cytoplasma componenten, zoals de proteïnen die in de nucleus binnendringen om de DNA transcriptie te starten. Het juiste niveau van abstractie is de cel, en niet het genoom (Brenner.) En we erven ook nog de wereld, terwijl het centrale dogma van onze tijd nog steeds zegt dat alle erfelijkheid in het DNA zit.

Het vierde hoofdstuk gaat verder in op de vergelijking van het genoom met een orgel met 30.000 pijpen. De organist moet deze pijpen bespelen in een welbepaalde orde. Alleen die orde brengt muziek voort in plaats van een kakofonie.

Het genoom bevat 30.000 genen. 10.000 daarvan spelen een rol in het brein, en een gelijkaardig aantal in het hart en de lever. Het lijkt alsof we zo te weinig genen hebben, maar veel genen worden herbruikt in meer dan een orgaan of systeem, en veel worden gebruikt in alle organen van het lichaam. Het is het expressiepatroon, en niet het gen wat bepaalt wat er gebeurt. Alle genen zijn aanwezig in alle cellen, maar ze komen slechts in bepaalde cellen tot uiting, en in de loop van een leven verandert het expressiepatroon.

Het genoom dicteert niet alle andere niveaus. De genen op zich zijn dood. Enkel in een bevruchte eicel, met proteïnen, lipiden, en de hele celmachinerie die geërfd werd van de moeder, kan het genoom gelezen worden. Hier zijn minstens 100 verschillende proteïnen bij betrokken, zonder welke het genoom niets zou uitdrukken. Dus zelfs bij het eerste begin gebeurt er veel meer dan het reductionistische model beweert. De hogere niveaus triggeren en beïnvloeden wat gebeurt op de laagste niveaus. Dit noemt Denis Noble "downward causation".

In feite is er niets nieuws aan downward causation. Gecompliceerde systemen regelen zichzelf met feedback effecten, maw. effecten van hogere niveaus op lagere. In levende organismen gebeurt op alle niveaus, van proteïnes, cellen, weefsels, organen tot organismen. Waar bevindt zich dan het "programma" dat het leven dicteert? Het genoom is niet het programma, maar evenmin de cel of de organen etc... Elke metafoor heeft zijn limiet, en hier eindigt de metafoor van de organist. Er zijn controlerende netwerken, een samenraapsel even wanordelijk als het leven zelf.

In het vijfde hoofdstuk bespreekt Noble zijn ervaringen als student die trachtte het hartrithme te begrijpen. London University had slechts één computer in die tijd, en die was niet beschikbaar voor studenten. Het berekenen van enkele duizendsten van één hartslag met de gebruikelijke mechanische rekenmachines maakte duidelijk dat een hele hartslag (ongeveer 1 seconde) jaren zou vergen. Denis Noble slaagde erin elke nacht twee uur computertijd te bekomen, en bouwde een systeemmodel dat het hartrithme verklaart als een eigenschap van geïntegreerde systemen. Noble verkiest te spreken van "system-level" eigenschappen, liever dan van "emergente" eigenschappen zoals sommige biologen. Het werk van Noble werd op verschillende plaatsen verdergezet, en leidde tot het eerste virtuele orgaan, het virtuele hart.

Er zijn sindsdien talrijke andere biologische rithmen bestudeerd, en ze werken allemaal op een andere manier, tot en met een eenvoudige moleculaire klok in bepaalde hersencellen van zoogdieren, die hun slaap regelen.

Het zesde hoofdstuk gaat dieper in op de tegenstelling tussen systems biology en reductionistische biologie - tegenstelling die niet verward mag worden met de discussies over dualisme of vitalisme. Dualisme en vitalisme zijn volledig verdwenen uit het wetenschappelijke denken sinds het midden van de twintigste eeuw. Het essentiële onderscheid tussen de systems benadering en de reductionistische benadering, is dat de eerste verdedigt dat upward én downward causality bestaat, en de tweede organismen beschrijft met enkel upward causality.

Terwijl vitalisme niet langer bestaat in wetenschappelijke kringen, doet het nog steeds opgeld elders in de samenleving. Noble doet een oproep aan lezers die geloven in vitalisme, om te kijken of wat ze zoeken niet door systems biologie beantwoord wordt. Het leven is wonderbaarlijk genoeg zoals het is, er is geen nood aan bijkomend mysterie.

Het concept is simpel en pragmatisch. Biologische functies ageren op verschillende niveaus. Op elk niveau kan men gegevens verzamelen en mogelijk een systeemanalyse starten. Netwerken van interacties over verschillende niveaus, kan je op alle plaatsen aanpakken. En in een ideale wereld zou elk onderzoeker tot hetzelfde resultaat komen.

Je kan het vergelijken met het werk van ingenieurs. De meest recente Intelprocessor bevat honderden miljoenen transistors. Er is geen mens die begrijpt hoe zo'n processor werkt, maar dat hoeft ook niet. Het is voldoende dat ieder zijn deel van de kennis bezit.

Het zevende hoofdstuk gaat over lamarckisme. Noble verklaart dat er soorten zijn die zich sterk van elkaar onderscheiden maar allemaal hetzelfde genoom bezitten en zich voortplanten door celdeling. Bijgevolg, zegt hij, worden eigenschappen overgeërfd die zich niet in het DNA bevinden. Hij doelt op de paar honderd types van cellen zoals levercellen, pancreascellen, hersencellen etc.... bovendien vind je soortgelijke cellen (bijvoorbeeld levercellen) met een verschillend genoom in een ander individu.

"Lamarckisme" (het overdragen van verworven eigenschappen op nakomelingen) is dus niet het tegenovergestelde van "darwinisme". Maynard Smith meende dat overerving langs DNA tot stand kwam omdat het afwijkingen door ongevallen, ziekte en ouderdom wegselecteert. Noble is het daar niet mee eens omdat het DNA evengoed gevolgen van accidenten meedraagt. Hij meent dat overerving van verworven eigenschappen noodzakelijk is wanneer cellen kolonies moeten vormen in meercellige organismen. Daar speelt de omgeving de hoofdrol, en komt epigenetische overerving tot uiting.

Het achtste hoofdstuk onderzoekt interacties bij ontwikkeling. Genen zijn lange reeksen van DNA-code, elk weer opgebouwd uit kleinere modules, als een mozaïek. Daarvan zijn er een paar duizend. Bijgevolg worden zulke modules gebruikt door verschillende genen. In de loop van de evolutie veranderen de functies of betekenissen van deze modules. Het gevolg is een haast onoverzienbare wanorde, maar in deze wanorde schuilt net de scheppende kracht en de grote diversiteit van het leven.

Hierbij kan men aan metaforen denken. Ook in metaforen worden woorden hergebruikt met een andere betekenis. Meer dan 99% van onze genen hebben een verwante copie in een muis, en de helft van de genen in een straal zeewater is verwant met onze genen.

Dat betekent niet dat de verschillen tussen mensen en muizen klein zijn. Kleine verschillen kunnen een enorm effect hebben. Dat is ook de reden waarom genetica zo weinig resultaat oplevert als het over complexe ziektes gaat.

Het is misleiding om over "een gen voor dit of dat" te spreken. Hoe een gen benut wordt hangt af van de omstandigheden. In verschillende omstandigheden wordt het anders gebruikt. Controle wordt uitgevoerd door proteïnes die in andere genen gecodeerd zijn. Het hele systeem bestaat uit netwerken van genen en proteïnes. De eigenschappen van deze netwerken zijn belangrijk voor de evolutie en voor de ontwikkeling. Dat ze werken in modules laat toe hen te gebruiken in veel verschillende situaties.

Dat betekent ook dat ze aan en uitgeschakeld kunnen worden zonder het netwerk zelf te verstoren. Neem een gen dat betrokken is bij het inschakelen van het netwerk verantwoordelijk voor de ontwikkeling van een oog bij zoogdieren. Plant dit gen over naar een insect, en het blijkt dat er een insectenoog ontwikkeld wordt, hoe verschillend een insectenoog ook is. Vervang in een insect het gen dat betrokken is bij het inschakelen van een netwerk voor de ontwikkeling van een vleugel door dat voor een insectenpoot, en in de plaats van de vleugel zal een poot groeien.

De kracht van deze netwerken ligt in redundancy (overtolligheid). Als het biochemische netwerk voor de aanmaak van een bepaald proteïne om een of andere reden faalt, ontstaat er feedback waardoor andere netwerken gestimuleerd worden. Als een mechanisme muteert, hangt

selectie dikwijls af van het voortbestaan van de oude functie. Dat is mogelijk door dit systeem van feedback en redundancy.

De evolutie had miljoenen andere paden kunnen inslaan, maar elk pad heeft zijn eigen logica. Die logica kan slechts ontdekt worden als we de gengerichte (gene-centered) kijk op evolutie loslaten, en het toekennen van intenties aan genen overboord zetten.

Het negende hoofdstuk behandelt het brein en het bewustzijn. Denis Noble beschouwt het zoeken naar de "locatie van het bewustzijn" als een nutteloze bezigheid. Natuurlijk kan het zenuwstelsel opgedeeld worden in functionele delen, maar we raken verstrikt in onze eigen (historische) filosofische knopen met bewustzijn en qualia. Er is in onze hersenen geen representatie van de buitenwereld, samen met een afzonderlijk toekijkend "ik". Het "ik" is waar je hele lichaam is. Dit is een probleem van niveaus en ontologie. Net zoals de hartslag niet bestaat op het moleculaire niveau, bestaat bewustzijn niet op het neurale niveau. Dat ze niet op één niveau bestaan, betekent niet dat de hartslag of het bewustzijn helemaal niet bestaan. Een van de belangrijke taken van systems biology is bepalen op welke niveaus verschillende functies werken. Een "conditions explosion" - het moment waarop het aantal gegevens zo groot wordt dat hun verbindingen niet meer te overzien zijn - is het signaal om over te schakelen naar het volgende verklarende niveau.

Het heeft geen nut te zeggen dan alle bewustzijnstoestanden in ons brein gemapt zijn, evenmin als het zin heeft te zeggen dat het hele leven beschreven staat in het genoom. Zowel het brein als het genoom zijn beperkte databases die door het hele systeem benut worden. Het zijn geen programma's die het gedrag van het systeem bepalen. Het brein is niet het bewustzijn, omdat het onzin is iets bewustzijn toe te kennen wat niet kan communiceren. Het "zelf" is de eigen persoon, een constructie die evenmin in het brein teruggevonden kan worden.

Het tiende en laatste hoofdstuk behandelt religie. Uitgangspunt is een vergelijking van de Westerse filosofische traditie met het boeddhisme, met verwijzing naar The Awakening of the West van Stephen Batchelor. Het is leerzaam, zegt Noble, te zien hoe een goddeloze en zelfloze religie haar beoefenaars leidt naar geestelijke (spiritual) ervaring. Boeddhistische meditatie is het "zelf" weg denken. Het is een religie zonder geloof, en is daarom niet in tegenspraak met de wetenschap. Het vermijdt ook het filosofische wapenrusting waar wij in verzeild zijn. Het "zelf" zegt Noble, is slechts een metafoor dat we kiezen.

Zie ook <http://www.sigervanbrabant.be/blog/>

Tags

bewustzijn, evolutie, wetenschap