Schrödinger en het DNA

De Oostenrijkse natuurkundige Erwin Schrödinger is vooral bekend van de Schrödingervergelijking die hij in 1925 formuleerde en waar hij in 1933 de Nobelprijs voor ontving. De vergelijking beschrijft het gedrag van quantummechanische golffuncties en ligt daarmee aan de basis van de quantummechanica. Schrödinger beperkte zijn onderzoek echter niet alleen tot quantummechanica: in 1944 publiceerde hij het boek “What is Life?”, waarmee hij een brug sloeg tussen natuurkunde en moleculaire biologie door vanuit natuurkundig perspectief na te denken over de structuur van het materiaal dat verantwoordelijk is voor leven, iets wat we later DNA zouden noemen. Zijn conclusie dat dit materiaal een ‘aperiodisch kristal’ moet zijn, lijkt in sommige opzichten al op de dubbele-helixstructuur van het DNA die Watson en Crick negen jaar later voorstelden.



Afbeelding 1. DNA.Afbeelding: Max Pixel.

Hoewel er discussie is over de vraag in hoeverre Schrödingers conclusie nieuw was en als vroegtijdige theoretische voorspelling van de structuur van DNA kan worden beschouwd, kunnen we met zekerheid stellen dat *What is life?* als grote inspiratiebron voor in ieder geval Watson heeft gediend, aangezien Watson dit expliciet noemt in zijn boek [2]. Het is bovendien interessant om te zien hoe Schrödinger onderbouwt dat het materiaal dat uniek is voor levende organismen een groot molecuul moet zijn waar ieder onderdeel zijn eigen functie heeft, en dat de argumentatie rust op een combinatie van natuurkundige en biologische kennis. Het laat zien dat interdisciplinair denken tot interessante resultaten kan leiden. In deze serie van twee artikelen (deel twee verschijnt op vrijdag 15 maart) bekijken we nader hoe Schrödinger aan de hand van natuurkunde al een heel eind kwam in de zoektocht naar de structuur van genetisch materiaal.

De klassieke benadering van het onderwerp: veel atomen

Schrödinger begint zijn verhandeling met de observatie dat alles wat leeft geordend gedrag vertoont en dat het daarom met behulp van natuurkundige wetten beschreven moet kunnen worden. Hij beschrijft dat zijn eerste, naïeve verwachting vanuit de klassieke mechanica was dat de bouwstenen van het leven uit *grote aantallen atomen* zouden moeten bestaan. Deze gedachtegang gaat als volgt: statistisch mechanische wetten beschrijven geordend macroscopisch gedrag alleen als daar op microscopische schaal veel deeltjes, waarvan het gedrag op kleine schaal ongeordend is, bij betrokken zijn. Deze relatie tussen macro- en microscopisch gedrag zien we in het volgende voorbeeld.

Stel dat we een gesloten glazen vat met waterdamp vullen. Dan zullen we zien dat de bovenste laag van de damp onder de invloed van zwaartekracht langzaam maar zeker daalt. Sterker nog: de daling zal verlopen met een precieze snelheid die wordt bepaald door de viscositeit van de lucht en door de grootte van de waterdruppeltjes. Op macroscopische schaal vertoont dit systeem dus geordend gedrag: de bovenste laag beweegt naar beneden. Als we de waterdruppeltjes onder een microscoop zouden bekijken, zouden we echter niet zien dat ieder waterdruppeltje in een rechte lijn naar beneden beweegt. Integendeel: ieder waterdruppeltje beweegt in een willekeurige richting. Het druppeltje vertoont zogeheten Brownse beweging, die enkel *gemiddeld* overeenkomt met een ordelijke beweging naar

beneden. Dit is te zien in afbeelding 2. Merk op dat, omdat de druppeltjes in willekeurige richting bewegen, het gedrag op microscopische schaal dus tot op zekere hoogte ongeordend is. We zien dat geordend gedrag op grote schaal kan zijn opgebouwd uit heel veel ongeordend gedrag op kleine schaal.



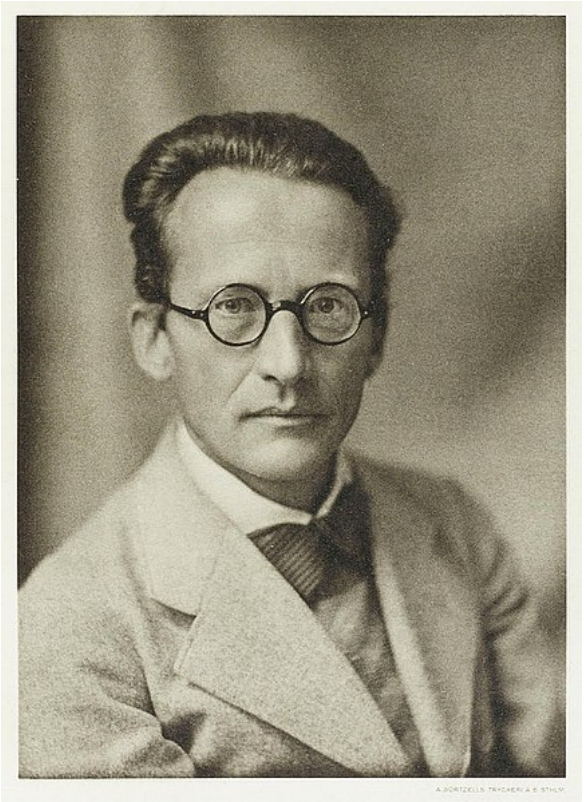
Afbeelding 2. Een zinkende druppel.Brownse beweging van een zinkend waterdruppeltje. Bron: E. Schrodinger, *What is life?*

Wat we ook kunnen afleiden uit bovenstaand voorbeeld is: hoe minder deeltjes er betrokken zijn bij een proces, hoe minder nauwkeurig de statistisch mechanische wetten het gedrag op grote schaal beschrijven. Als er minder deeltjes betrokken zijn, worden in ons voorbeeld de bewegingen opzij steeds ‘zichtbaarder’. Stel dat we bijvoorbeeld maar drie deeltjes bekijken

en het gedrag van dit ‘collectief’ in een natuurkundig verband zouden willen vatten. Vanwege de willekeurige beweging van de drie deeltjes en het feit dat ze ongecorreleerd bewegen, is dit nagenoeg onmogelijk. De wet die wel voor het grote geheel gold, is niet meer van toepassing op het gedrag van de drie deeltjes!

Meer algemeen kan worden gesteld dat de onnauwkeurigheid van een natuurkundige wet toeneemt als $\sqrt{n}$, waar n het aantal betrokken deeltjes is. Dat lijkt misschien een forse toename, maar is relatief gezien juist een afname! Als er 100 deeltjes betrokken zijn, dan is de afwijking 10 (in bepaalde slim gekozen eenheden) en is de relatieve fout dus 10% van het aantal deeltjes. Maar als we een miljoen deeltjes in ons systeem hebben, dan is de afwijking in diezelfde eenheden 1000, en de relatieve fout dus 0,1%. Door de wortel in het verband tussen aantal deeltjes en onnauwkeurigheid, zien we dus: hoe meer deeltjes op microscopische schaal bij het proces betrokken zijn, hoe nauwkeuriger de natuurkundige wet is die het gedrag van meerdere deeltjes beschrijft.

Als we geordend gedrag waarnemen, voorspelt statistische mechanica dus dat er veel deeltjes bij dat gedrag betrokken moeten zijn. Omdat leven volgens Schrödinger een grote mate van orde aan de basis heeft liggen, concludeerde hij dat het materiaal dat verantwoordelijk is voor leven uit grote aantallen atomen moest bestaan. Maar strookte dit wel met de destijds beschikbare biologische kennis?



Afbeelding 3. Erwin Schrödinger.Afbeelding: Nobelstichting.

Biologische kennis in de jaren 40: weinig atomen

Hoewel DNA nog niet ontdekt was, was de basis van de genetica in de jaren 40 al gelegd. Er was bijvoorbeeld bekend dat erfelijkheid bepaald wordt door genen die zich op chromosomen in de celkern van iedere cel van het lichaam bevinden. Men wist ook dat de informatie over iedere erfelijke eigenschap op een bepaalde plek op een bepaald chromosoom ligt. Schrödinger vroeg zich af hoe groot het volume van een dergelijke locatie zou zijn. Door dat te achterhalen kon hij testen of genen inderdaad uit grote aantallen atomen bestaan.

Een manier om het volume van de zogenoemde *locus* van een gen te bepalen, is met behulp van het volgende verband:

$$volume = \frac{lengte\ van\ het\ chromosoom}{aantal\ erfelijke\ eigenschappen} * werkzame\ doorsnede.$$

De lengte van het hele chromosoom delen door het aantal erfelijke eigenschappen dat op dat chromosoom ligt, geeft de ‘lengte’ van een gen. Deze lengte vermenigvuldigen met de werkzame doorsnede geeft vervolgens het volume van een gen. De lengte van chromosomen

en de werkzame doorsnede waren destijds al bekend. Voor het bepalen van het aantal erfelijke eigenschappen op een chromosoom waren twee manieren: aan de hand van *overkruising* en door directe microscopische observatie.

Overkruising is het fenomeen van recombinatie van erfelijk materiaal. In iedere cel zitten 24 chromosomen die afkomstig zijn van de moeder en 24 die van de vader afkomen. Ieder van de 24 chromosomen van moeders kant vormt een paar met een van de 24 chromosomen van vaders kant. Deze paren kunnen delen van hun informatie *uitwisselen*. Stel dat haar- en oogkleur op hetzelfde chromosoom liggen en dat de informatie op het chromosoom van jouw vader “bruin en blauw” is, en de informatie op het chromosoom van jouw moeder “blond en groen”. Dan is het door overkruising mogelijk dat jij een chromosoom hebt waar de informatie “bruin en groen” op ligt. Door overkruising is dus veel genetische variatie mogelijk.

Daarnaast geeft overkruising ook een aanwijzing hoeveel erfelijke eigenschappen er op een chromosoom liggen. In afbeelding 4 hebben we een chromosoompaar schematisch weergegeven met letters, waar iedere letter een deel van een chromosoom voorstelt,. Het chromosoom van moeders’ kant geven we aan met de hoofdletters A, B, en C, het chromosoom van vaders’ kant met de kleine letters a,b, en c. Op het moment dat er overkruising plaatsvindt waardoor deel B en b van de chromosomen worden uitgewisseld, weet je dat er minstens drie erfelijke eigenschappen op het chromosoom moeten liggen! Door fok-experimenten uit te voeren en te bekijken welke delen er tussen de chromosomen waren uitgewisseld, kon dus worden bepaald hoeveel genen er minstens op een chromosoom liggen.



Afbeelding 4. Overkruising.Links: geen overkruising; rechts: overkruising op het tweede gen.

Een andere manier om het aantal genen dat op een chromosoom ligt te bepalen, was gebaseerd op microscopische observatie. Fruitvliegen werden destijds al veel gebruikt in de genetica en sommige van hun cellen – en dus ook de daarin voorkomende chromosomen – zijn relatief groot. In die grote chromosomen kan door de microscoop een patroon van donkere banden worden waargenomen. Cyril Dean Darlington, een genetisch bioloog die aan

het begin van de 20e eeuw het proces van overkruising ontdekte, telde 2000 donkere banden en merkte op dat, hoewel dat een groter aantal was dan aan de hand van overkruising was bepaald, het van dezelfde orde van grootte was. Darlington nam daarom aan dat deze banden de genen waren en bepaalde op deze manier dat het volume van een gen een kubus met een zijde met een lengte van ongeveer 300 Å (dus zo'n 0,03 micrometer) moest zijn.

Deze bepaling haalt Schrödinger in *What is life?* aan om zijn vraag te beantwoorden: bestaat genetisch materiaal uit veel atomen? Hij merkt op dat een atoom een doorsnede van zo'n 1 a 1,5 Å heeft en dat 300 Å dus maar 200 tot 300 atomische afstanden zijn. Dat geldt natuurlijk in de lengte, breedte en hoogte van het kubusje, dus dit zou betekenen dat een gen uit niet meer dan een paar miljoen atomen zou bestaan. Maar, concludeert Schrodinger, dit is een veel te klein aantal om geordend en wetmatig gedrag dat aan statistische wetten te voldoet, te vertonen!

Onveranderlijk

Genetisch materiaal bestaat dus uit weinig deeltjes. In principe zou je dan verwachten dat het genetische materiaal erg veranderlijk is: als er in een zeer groot aantal deeltjes een atoom verdwijnt of er juist bij komt, zal dit niet zo veel verschil maken voor het gedrag van het collectief. Voor grote aantallen deeltjes is het gedrag vrij onveranderlijk. Kleine hoeveelheden atomen zijn echter bijzonder beïnvloedbaar door het wegnemen of toevoegen van een enkel atoom aan het geheel. Neem bijvoorbeeld de drie zinkende waterdruppeltjes die gemiddeld zinken maar in principe alle kanten op bewegen. Op het moment dat daar een waterdruppeltje verdwijnt is de beweging die het 'collectief' van de overige twee waterdruppeltjes vertoont heel anders dan wanneer het derde druppeltje er nog bij hoorde. Bij een miljoen deeltjes is dit effect weliswaar kleiner, maar nog altijd veel groter dan we zouden verwachten bij écht macroscopische systemen, met aantallen deeltjes die meer dan twintig cijfers lang zijn.

Op basis van deze redenatie zouden we dus verwachten dat genetisch materiaal zeer veranderlijk is. Maar is dat wel zo? Schrödinger redeneert van niet: jij en ik mogen dan een andere neus en andere oren hebben, in grote lijnen zijn we nagenoeg hetzelfde: we hebben beiden een neus en twee oren en dat is al eeuwenlang zo. In grote lijnen is de mens al die tijd

nagenoeg hetzelfde gebleven. Het erfelijk materiaal moet daarom dus wel vrijwel onveranderlijk zijn!

Daarmee hebben we nu dus twee aanwijzingen over de structuur van het gen: anders dan klassieke mechanica voorspelt, bestaat het uit *weinig atomen* maar is het toch zeer *onveranderlijk*. Hoe zijn die twee dingen te rijmen? Dat was het raadsel dat Schrödinger in zijn boek probeerde op te lossen – en op het verrassende antwoord dat hij vond komen we volgende week terug in deel 2 van deze serie.

Bronnen:

[1] Erwin Schrödinger (1944), *What Is Life? : The Physical Aspect of the Living Cell*

[2] James D. Watson (2007), *Avoid Boring People: (Lessons from a life in science)*, p.28

[3] Neville Symonds (1986), *Commentary – What is life?: Schrodinger's influence on biology*