

Het Experiment in de Biologie

In de meeste wetenschappelijke disciplines waar experimenteel werk mogelijk is, kan de plaats die aan de *ervaring* voorbehouden is, niet uitgeschakeld worden. Dat het gebruik van ervaring subjectief is, ligt duidelijk in de definitie van het woord « ervaring » besloten : het vertrouwd omgaan met iets, gesteund op een reeks oordelen en hypothesen die wij door het afwegen en het onderling vergelijken van observaties opstellen. Observeren en onderling vergelijken gebeuren niet enkel bewust, maar ook onbewust. In schijnbare oppositie tot de ervaring staat het *experiment*, dat op objectieve wijze de geldigheid van onze veronderstellingen moet nagaan. Het experiment moet de juistheid nagaan van betrekkingen in de natuur die de ervaring laat vermoeden. Anders uitgedrukt is de ervaring de voorzeger, zoniet de leider van het experiment. Dit laatste zal de inhoud van onze ervaring bevestigen, ofwel wijzigen, of uitbreiden, hierbij geholpen door de logica. Nieuwe kennis zal ontstaan door de wederkerige beïnvloeding van ervaring, experiment en logische redenering.

Wat de moderne biologie betreft, mag het experiment als de meest recente partner in dit trio beschouwd worden. We hadden reeds de gelegenheid elders ⁽¹⁾ nader in te gaan op het begrip « Moderne experimentele biologie ». Kort samengevat werd dit begrip in 1933 « officieel » geboren, toen de *Rockefeller Foundation* een programma opstelde, waarin voor het nader bij elkaar komen van biologie, fysica en chemie werd gepleit. Tot dan toe was de biologie als wetenschap in een benadeelde positie geraakt (*), vergeleken met de snelle ontwikkeling van chemie en fysica. Het ogenblik was gekomen om het descriptief werk der vorige eeuwen mits gebruik van nieuwere technieken aan te vullen en vooral om voorrang te verlenen aan meer dynamisch georiënteerd onderzoek, m.a.w. aan het experiment. De toenmalige moderne experimentele biologie was bijzonder succesrijk in standaardwetenschappen zoals genetica, embryologie, fysiologie, ontwikkelingsmechanica, celbiologie, ecologie, experimentele histologie, en dies meer. Opvallend is het aantal nieuwe tijdschriften in deze gebieden, die rond de dertiger jaren, zowel in de Oude als in de Nieuwe Wereld het licht zagen.

(*) « Was Linné mit Gewalt auseinander zu halten suchte, musste nach dem innersten Bedürfnis meines Wesens zur Vereinigung anstreben » (Goethe).

Op dit ogenblik, in 1964, dat de kansen op de ontcijfering van de genetische code bijna wekelijks vergroten, en in alle cultuurlanden, de strijd tegen kanker in al zijn verschijningsvormen met alle beschikbare middelen aan gang is, mogen we er ons over verheugen, dat er een moderne experimentele biologie bestaat, die toch reeds een dertigtal jaren achter de rug heeft.

Zoals Paul Weiss (2) zeer juist uitdrukt, moet een experiment (en dat geldt niet specifiek voor de biologie alleen) weloverwogen en niet geïmproviseerd zijn. Het moet zo gepland zijn dat verwarring afneemt i.p.v. toeneemt. Het moet met een bepaald probleem iets te maken hebben en mag derhalve niet onbeduidend of overtoellig zijn. We voegen hier dadelijk aan toe, dat een herhaling van een experiment een positieve bijdrage kan leveren tot onze kennis, hetzij als verificatie, hetzij als middel om specifiek-biologische variabiliteit in materiaal en resultaten op te sporen. Een experiment moet een *doel* nastreven en niet er toe leiden, dat aan het samenhangend, logisch en geïntegreerd geheel dat onze kennis voorstelt, een mengelmoes van ten dele nutteloze en onbruikbare informatie wordt toegevoegd, waardoor een degelijk onderling evenwicht tussen ervaring, experiment en vooral logica ernstig in gevaar komt. Weiss (2) geeft een paar voorbeelden van experimenten die een bepaald doel nastreefden, en ook zinvol waren. Het eerste is het experiment waarin levende cellen uit een veelcellig organisme werden weggenomen en in een artificieel milieu gebracht. Het is het klassiek experiment van Ross Harrison, waarmede de weefselcultuur begon (denk aan het alomgekende kippenhart, dat drie decaden lang door Alexis Carrel in vitro gekweekt werd, uitgaande van een zuivere fibroblastenstam uit het hart van een kipembryo). Een tweede voorbeeld betreft de eerste injectie van soortvreemde moleculen in een konijn, die meteen de start betekende van een nieuwe biologische discipline, de immunologie. Niet nieuwigheid, maar *originaliteit* kenmerken deze experimenten.

De geschiedenis van de wetenschappen bevat tal van voorbeelden, die de *toevallige* ontdekking van *onverwachte* verschijnselen illustreren. Men kan zich nu afvragen, of in alle gevallen de onderzoeker inderdaad op het onverwachte absoluut onvoorbereid was. Heel dikwijls wordt een resultaat vermoed. Er komen in de experimenteel-biologische literatuur ongetwijfeld heel wat tijdschriftartikelen voor, waar in de introductie de gedachtengang wordt uiteengezet, die tot het uitvoeren van een experiment zou geleid hebben. Wij betwijfelen sterk, of hier altijd de waarheid gezegd wordt, en het experiment niet de vrucht is van een volledig andere redenering, of een « bijproduct » van vroeger experimenteel werk. De waarheid weet natuurlijk alleen de auteur.

Zeer verspreid is de opvatting, dat intuïtie tot het plannen van nieuwe experimenten met grote « trefzekerheid », of zelfs tot het verwerven van

nieuwe kennis in staat is. Intuïtie speelt ongetwijfeld in het geval van bijzonder begaafde geleerden een rol, b.v. bij het opstellen van diagnosen en therapie in de geneeskunde, ofschoon ook hier weer de vraag opkomt, in hoever de ervaring hier bij betrokken is. Volgens Max Hartmann (3) is de intuïtie wetenschappelijk niets anders als een « generaliserende Induktion an ungenügend analysierten Material, dessen wissenschaftslogische Verarbeitung und Verknüpfung nicht ohne weiteres fassbar und somit nicht erlernbar ist ». Onder « generaliserende Induktion » verstaat Hartmann de vergelijkende methode in de wetenschappen. Hij is ervan overtuigd dat alle grote theoretische betrekkingen door onvoldoende « generaliserende Induktion » langs intuïtieve weg gevonden of dan toch zuiver theoretisch geformuleerd werden. De volgende stap echter, het omvormen van het irrationele tot wetenschap, tot kennis, kan alleen door het experiment mogelijk gemaakt worden.

Het gebeurt ook dat onze ervaring een verschijnsel als voor de hand liggend of *plausibel* voorstelt. Dan bestaat de rol van het experiment hierin, de echtheid of het verkeerde van een dergelijk verschijnsel te controleren. Dat het plausibel karakter alleen in bepaalde gevallen zeer onbetrouwbaar is, treedt in het volgende voorbeeld, aan Weiss (2) ontleend, duidelijk naar voor : de voorste ledematen van de kikvorslarve ontwikkelen zich in een diepe, onderhuidse zak. Om tot functioneel orgaan te worden, moeten deze ledematen door de huid dringen. Er ontstaan inderdaad perforaties in de huid. De ledematen schuren er tegen aan en treden naar buiten. De meest plausible uitleg is aan te nemen dat die perforatie veroorzaakt werd door de druk van de ledematen. Dat deze verklaring onjuist is, werd bewezen door Braus. In het experiment van Braus werd de ontwikkeling der voorste ledematen onderdrukt. Verbazingwekkend was dat op een bepaald ogenblik er zich een opening vormde in de huid om een poot door te laten... die er niet was. Nadien is men te weten gekomen dat de perforatie aan een autolytisch proces te wijten is, absoluut zonder verband met de poot.

Reeds eerder in deze uiteenzetting raakten we de herhaling van een biologisch experiment aan. Welnu, elke experimentator staat vroeg of laat voor de vraag : hoeveel bijkomende variaties en herhalingen zijn essentiële of gerechtvaardigd om wetenschappelijke redenen? Dit is een belangrijke vraag. Niet minder belangrijk is b.v. de volgende vraag : wat is het kleinste aantal variabelen die moeten onderzocht worden vooraleer de conclusies uit een biologische experiment als *zeker* mogen beschouwd worden? Het beantwoorden van deze vragen is niet eenvoudig. Het antwoord hangt af van de aard van het experiment en van de aard van het organisme (dier, plant, bacterie, virus). Weiss (2) meent dat bij het zoeken

naar een antwoord, de biologie zich ergens tussen het ene extreem van de *fysica* bevindt, die haar interesse toespitst op algemene principes en minder belang stelt in specifieke mechanismen (uitzonderingen zijn b.v. de meteorologie en de ingenieurswetenschappen), en het ander extreem van de *historische* studies, waar men meer bezorgd is om het bijzonder, specifiek en dikwijls *uniek* verloop van gebeurtenissen. In de fysica kunnen een zeer groot aantal verschijnselen terug gebracht worden tot een zeer gering aantal algemene formules. Deze verhouding keert zich om wanneer we naar het andere einde van de schaal gaan, waar de gedetailleerde weergave van feiten en het vastleggen van gebeurtenissen meer en meer een doel op zichzelf worden, veeleer dan tussenstadia op de weg die leidt naar de opbouw van een theorie. We zijn allen getuige van de voortschrijdende verplaatsing van het zwaartepunt van het biologisch onderzoek van het beschrijvende einde van de schaal (« Natuurlijke Historie ») naar het analytische en formulerende einde van de exacte wetenschappen.

Honderden jaren geleden werden *morfologische* ontdekkingen gedaan van organen en weefsels, waarvan de betekenis en de functies onopgehelderd bleven. Nu kunnen wij in vele gevallen een *fysiologische* verklaring voor deze morfologische ontdekkingen geven. Als voorbeeld willen we vooreerst het werk vernoemen van de Franse anatoom Lyonet, die in zijn « *Traité anatomique de la chenille qui ronge le bois de saule* » (1762) een beschrijving geeft van een paar zeer kleine orgaantjes in de thoraxstreek van rupsen en aan deze de naam geeft van « *vaisseaux granuleux* ». Lyonet's beschrijving bleef meer dan honderdtachtig jaren bedolven onder de literatuur over de anatomie der insecten, totdat Fekuda in een reeks publicaties tussen 1940 en 1944 bewijzen kon dat deze orgaantjes (nu prothorakale klieren genoemd) tot de belangrijkste hormonale klieren der insecten behoren. Hun secreet regelt de vervelling, verpopping en ontwikkeling tot volwassen insect. Het hormoon zelf, ecdyson genoemd, werd onlangs voor het eerst door Karlson in kristallijne vorm bekomen en uit zeer recent werk van deze onderzoeker blijkt het tot de groep der steroiden te behoren. Dit voorbeeld toont aan op een ondubbelzinnige wijze, hoe innig vorm en functie in de biologie moeten verbonden zijn, en hoe onmisbaar het experiment is bij het ontcijferen van een structuur. Een tweede voorbeeld zal dit nog eens duidelijk illustreren : de thymus is een orgaan dat tussen het borstbeen, het hartzakje en de grote bloedvaten gelegen is. Het orgaan neemt na de geboorte regelmatig in grootte toe tot de puberteit, wordt dan langzamerhand kleiner en atrofieert volledig. Het is voorts gekenmerkt door een zeer groot aantal mitosen en is zeer rijk aan desoxyribonucleïnezuur. Over de functie van de thymus bestond tot voor kort geen eensgezindheid. De produktie van lymfocyten scheen de enig waarneembare

functie te zijn. Vragen zoals: welk is de functie van die lymfocyten? Heeft de thymus misschien een endocrine functie? bleven onbeantwoord. Wel wist men dat het orgaan sterk op « stress » (infectie, trauma, bestraling, hoge cortisonedosis) reageert en daarbij een aanzienlijke volumevermindering gaat vertonen. Een bepaalde ziekte-toestand, myasthenia gravis, gaat gepaard met het optreden van kiemcentra in de thymus. De onzekerheid over de functionele waarde van dit orgaan bleef duren, tot modern onderzoek begon licht te werpen op de rol van de thymus in immuniteitsverschijnselen. Miller, in 1961, nam bij pasgeboren muizen de thymus weg (een zeer lastige operatie, wegens de vertakkingen). Deze muizen vertoonden aanvankelijk een normale ontwikkeling, maar stierven na 3 tot 4 maanden. De oorzaak van deze vroegtijdige dood werd duidelijk, nadat men had vastgesteld, dat huidtransplantaten (zelfs rattenhuid) door deze thymusloze muizen niet verworpen werden, zelfs niet na 60 dagen, terwijl dezelfde transplantaten reeds na 8 dagen werden verworpen door normale muizen, of door muizen die op een later tijdstip gethymectomeerd werden. Tevens bleken thymusloze muizen het vermogen, om antilichamen te vormen, verloren te hebben. Miller en medewerkers besluiten uit deze experimenten dat de geheimzinnige thymus de plaats zou zijn waar de voorlopers van de voor de immunologische reacties noodzakelijke cellen in de eerste weken na de geboorte gevormd worden. Nadien zouden deze cellen dan naar de milt en de lymfeknopen migreren. Rond hetzelfde tijdstip dat de thymus in het brandpunt der belangstelling kwam, werd ook opnieuw aandacht besteed aan een door Fabricius in 1621 beschreven orgaantje dat bij vogels als een uitzakking tussen wervelkolom en einddarm voorkomt en dorsaal in het achterste gedeelte van de cloaca uitmondt. In de literatuur kan men vinden dat deze bursa Fabricii uit lymphoid weefsel opgebouwd is en zijn grootste ontwikkeling bij de aanvang der spermio-genese vertoont, om daarna snel in omvang af te nemen. Welk is de functie van dit geheimzinnig orgaan waarvan ieder leerboek der vergelijkende anatomie morfologische beschrijvingen geeft? Wegsnijden bleef zonder gevolg. Experimenteel verdwijnt de bursa Fabricii na inspuiten van het hormoon testosteron in de allantoïsholte van 12 dagen oude kippenembryos. Verdere gevolgen van deze « hormonale ectomie » zijn, dat 60% der vogels een normale thymusontwikkeling, 30% een matige ontwikkeling en 10% een sterke atrofie van de schors van de thymus vertoonden. Bij de meeste geopereerde kippen was de milt klein en bevatte minder lymfeweefsel en minder plasmacellen. Huidtransplantaties gelukten alleen bij kippen die een volkomen geatrofieerde thymus bezaten. Er werd geen antilichaamvorming vastgesteld bij bursaloze dieren met een min of meer normale thymusklier. Uit al deze experimenten werd besloten dat de immuno-

logische reacties die bij de Zoogdieren in de thymus gelocaliseerd zijn, bij de Vogels over twee organen verdeeld worden : enerzijds is er de transplantatie-immuniteit, waarvoor de neonatale thymus verantwoordelijk is, en anderzijds is er de productie van anti-lichamenvormende cellen, die door de bursa Fabricii bepaald wordt. — Dit waren drie voorbeelden van *morfologische* ontdekkingen waarvan de *fysiologische verklaring* pas na 200 jaar kon gegeven worden.

Het overhellen van de biologische wetenschappen naar de zijde der exacte wetenschappen kwam reeds vroeger in dit artikel ter sprake. Men heeft de vraag gesteld : kan de biologie ooit volledig dat uiteinde, nl. de fysica, bereiken? Wie deze vraag wil beantwoorden, mag niet uit het oog verliezen dat biologen in levende organismen verschijnselen waarnemen die alleen in de levende stof voorkomen, en nergens anders. Tussen een geladen kernpartikel en een dieren- of plantengemeenschap of onze samenleving ligt er een hiërarchie, die steeds complexer wordt en die kenmerken vertoont, die op lagere niveau's niet waar te nemen zijn, en veelal beheerst worden door eigen wetten. Zo zijn bv. de Mendel-wetten uniek voor de biologie. De biochemicus George Wald (4) schrijft dat « biologists have been content to accept the laws of chemistry and physics, and have exercised great restraint about stating new laws. Indeed many of them hold that the task of biology is to « reduce » its phenomena to the level of chemistry and physics. Some of the most fundamental and stubborn problems of biology could be disposed of, at least semantically, if biologists only permitted themselves a few new laws. They prefer, however, to let their problem stand as problems. I think this is not diffidence but wisdom. We can afford to wait though. I am sure that no amount of waiting will « reduce » the most characteristic problems of biology to present-day chemistry and physics. If biology ever is « reduced » to chemistry and physics, it will be only because the latter have grown up to biology. At that point it will be hard to say which is which ».

Een fel tegenstander van de opvatting als zou biologie uiteindelijk « opgeslorpt worden door de fysica en de chemie, is Barry Commoner (5). In een scherpe kritiek op Asimow's boek (6) en meer bijzonder op Asimow's vernietigende zin : « Modern science has all but wiped out the borderline between life and non-life », verdedigt Commoner the *uniek* karakter van het leven, dat niet kan herleid worden tot de eigenschap van één enkele substantie of een systeem dat minder complex is als de levende cel. Over Asimow's uitspraak zegt hij : « If the foregoing sentence is even remotely correct, biology is not only under attack ; it has been annihilated ». En verder : « We cannot study the properties of life without retaining it in our experiments ». Denk nu niet dat Commoner een museum-bioloog is. In-

tegendeel, hij was chairman of the Committee on Molecular Biology, in Washinton University, St. Louis, en mede uitgever van de Journal of Theoretical Biology. Ook volgens de embryoloog Weiss (2) is de biologie bestemd om haar autonomie te handhaven. Om gekend en begrepen te worden, moeten biologische mechanismen in hun volle diversiteit bestudeerd worden. Tal van veralgemeningen in de biologie houden veel vroeger op dan de inclusiviteit der fysica-wetten. De toepasselijkheid van elke fysica-wet in de biologie moet empirisch vastgelegd worden. Dit inherent kenmerk der biologie dwingt er ons tot een zeer brede gamma van variabelen te testen (species, ontwikkelingsstadia, geslacht, celtype, milieu enz.), veel breder dan in de fysica noodzakelijk is. En alvorens te eindigen nog een citaat van de fysicus Max Delbrück (7) : « a mature physicist, acquainting himself for the first time with the problems of biology, is puzzled by the circumstance that there are no « absolute phenomena » in biology. Everything is timebound and space-bound. The animal or plant or micro-organism he is working with is but a link in a evolutionary chain of changing forms, none of which has any permanent validity ».

Een algemene conclusie maken uit al het voorgaande, is een moeilijke opdracht. Het is een vaststaand feit, dat het experiment in de biologie zich van het experiment in de fysica en in de chemie onderscheidt :

1. doordat in het biologisch experiment een groot aantal factoren aan onze controle ontsnappen. Dit aantal neemt niet af naarmate onze kennis vergroot. Dit is het *uniek* aspect van het leven ;
2. doordat we nu weten dat van de moleculaire biologie (submicroscopische biologie) tot de studie der levenswetenschappen alles met elkaar verankert en in elkaar grijpt. Isoleermethoden leveren alleen informatie over delen van het geheel, maar leven is meer dan de som der isoleerbare fysische componenten. Dit is het *totaliteitsprinciep* ;
3. doordat biologische systemen (organismen) voortdurend veranderen. Het experiment zal alleen een reconstructie kunnen maken van « momentopnamen ». Een levend systeem groeit en differentieert. Dit is het *dynamisch* aspect. Er is geen stilstand mogelijk. Ofwel wijzigt de vorm zich macroscopisch, of microscopisch door de verplaatsing van organellen of moleculen, onder de invloed van krachten die op elkaar afgericht zijn. Het ligt besloten in de woorden, die de verschrikte Faust door de Geist worden toegeroepen :

« In Lebensfluten, in Tatensturm
Wall ich auf und ab,
Webe hin und her!
Geburt und Grab,
Ein ewiges Meer,

Ein wechselnd Weben,
 Ein glühend Leben.
 So schaff ich am sausenden Webstuhl der Zeit
 Und würcke der Gottheit lebendiges Kleid ».

J. M. DENUCÉ.

*(Instituut voor Dierkunde, Afd. Morfologie,
 Rijksuniv. Gent, 1964-65: Anatomy Department,
 The University of Michigan, Ann Arbor, Mich. (U.S.A.).*

BIBLIOGRAFIE

- (1) J. M. Denucé, Moderne Experimentele Biologie in de Verenigde Staten. Tijdschrift De Brug, **5**, 259-266, 1961.
- (2) P. Weiss, Experience and Experiment in Biology. Science **136**, 468-471, 1962.
- (3) M. Hartmann, Wesen und Wege der biologischen Erkenntnis. Forsch. u. Fortschr., **12**, 411-413, 1936.
- (4) G. Wald, Innovation in Biology. Scientific Am. **199**, 100-113, 1958.
- (5) B. Commoner, In defense of Biology. Science, **133**, 1745-1748, 1961.
- (6) I. Asimow, The Intelligent Man's Guide to Modern Science, vol. 2, The Biological Sciences. Basic Books, New York 1960.
- (7) M. Delbrück, A Physicist looks at Biology. Trans. Conn. Acad. Arts and Sci., **38**, 173-190, 1949.