

Contents

Voorwoord	7
1. Het gen vóór 1944	9
2. Genen als DNA	25
3. Mutaties en genvarianten	45
4. Genen als markers	66
5. Genen met kleine effecten	83
6. Genen en evolutie	105
Besluit: de verschillende genconcepten	124
Lijst van illustraties	126
Verder lezen	127
Index	129

Voorwoord

Wat is een gen? In wezen is het een DNA-molecuul, aanwezig in al onze cellen, dat de synthese van een bepaald eiwit in ons lichaam bestuurt. Dit is echter een simpele definitie die geen recht doet aan het genconcept en de vele vertakkingen ervan door de hele biowetenschap heen. Zo zijn er genen die geen eiwit coderen; sommige hebben helemaal geen functie en andere worden verondersteld te bestaan, maar zijn niet geïdentificeerd in termen van DNA.

Iedereen heeft wel eens van genen gehoord en we hebben het gevoel gekregen dat ze het fundament vormen van wat we zijn. Er bestaat echter ook veel onzekerheid en verwarring over wat dat betekent. Als bijvoorbeeld een eerstegraads familielid kanker heeft, wil dat dan zeggen dat ik 'kankergenen' heb? Als ik genen heb die ook in fossielen uit de steentijd zijn aangetroffen, betekent dat dan dat ik ontzettend primitief ben? Betekent het bestaan van 'zelfzuchtige genen' dat de menselijke aard inherent zelfzuchtig is?

We weten ook dat genen de basis zijn van een gigantische technologie die medicijnen, diagnostische tests, forensische opsporingsmethoden, ouderschapstests en genetisch gemanipuleerde gewassen oplevert, zaken die worden verwelkomd door sommigen en gevreesd door anderen. Veel mensen zetten vraagtekens bij het genconcept zoals dit wordt toegepast op ras, intelligentie, criminaliteit en andere menselijkheden, terwijl anderen vinden dat deze zaken over het algemeen grotendeels door de genen worden geregeld. Velen wensen deze entiteit te begrijpen die zo diep in hun leven doordringt maar nog steeds geheimzinnig en verwarrend lijkt.

Dit boek is geen lesboek over genetica, maar een korte inleiding op de verschillende concepten van de genetica zoals die momenteel in de biowetenschappen gelden. Het

doel is de lezer op de hoogte te brengen van de belangrijkste ideeën over genen, de controversiële kwesties te bespreken en lezers desgewenst de weg naar verdere literatuur te wijzen.

1. Het gen vóór 1944

In 1938 werden er twee opmerkelijke artikelen in de *Quarterly Review of Biology* gepubliceerd. Ze waren van een Amerikaanse hoogleraar biologie aan de University of Missouri, Addison Gulick, en ze gingen over de aard van het gen. Deze artikelen worden tegenwoordig nog maar zelden geraadpleegd, omdat ze kort voordat ontdekt werd dat genen uit desoxyribonucleïnezuur (DNA) bestaan geschreven zijn. Ze zijn echter opmerkelijk omdat ze laten zien hoe weinig er over genen bekend was, ondanks dat hun chemische aard was vastgesteld. Gulick wist dat genen zich in de chromosomen van de celkern bevonden en dat het complexe structuren waren die op de een of andere manier de synthese van enzymen en de ontwikkeling van het organisme reguleerden. Hij wist dat ze normaal gesproken van de ene generatie op de andere stabiel bleven en dat incidentele veranderingen, mutaties genoemd, zich door de populatie konden verspreiden en de basis vormden voor evolutie door natuurlijke selectie. Hij deed ook verrassend nauwkeurige schattingen over de omvang van de genen en het aantal ervan in diverse organismen. Deze artikelen illustreren dat we veel verder terug moeten gaan dan de beroemde 'dubbele helix' die Watson en Crick in 1953 ontdekten om te begrijpen hoe onze huidige kennis over het gen bereikt werd.

Twee geheel gescheiden onderzoekslijnen hebben tot onze moderne visie geleid. Deze kwamen kort na de verschijning van Gulicks artikelen bij elkaar, waarmee de nieuwe wetenschap van de moleculaire biologie ontstond. De ene lijn was het erfelijkheidsonderzoek door biologische experimenten en de andere het onderzoek naar de scheikundige eigenschappen van DNA.

Erfelijkheidsleer

Voor de 18de eeuw bestonden er slechts weinig gefundeerde speculaties over erfelijkheid. Er werd wel veel met dieren gefokt en er waren vage ideeën over 'bloedlijnen', maar dit ging niet gepaard met veel begrip over de voortplanting. In de 18de eeuw werd vee voor het eerst systematisch gefokt. Robert Bakewell, een schapenhouder uit Dishley, bij Loughborough in Engeland, fokte het schapenras New Leicester, dat sneller groeide en meer vlees opleverde dan de oude rassen (figuur 1). Dit deed hij door de beste rammen en ooien te laten paren, om een zichzelf voortplantende populatie te verkrijgen waarin de nieuwe kenmerken stabiel waren. De ervaringen met het fokken van dieren leidden tot het idee dat erfelijkheid neerkwam op het mengen of middelen van de afzonderlijke kenmerken of



1. New Leicester-schaap. Uit *The Breeds of Domestic Animals of the British Islands*, Londen 1842. *Heritage Images/Glowimages.com*.

trekken van de ouders. Het is heel begrijpelijk dat dierenfokkers in het mengen van eigenschappen geloofden, omdat je dat ziet wanneer je dieren kruist en kenmerken als hoogte, gewicht of groeisnelheid meet. De mengtheorie van de erfelijkheid zou echter een ernstig probleem voor Darwins theorie van de natuurlijke selectie gaan vormen.

In de tijd van Darwins werk, het midden van de 19de eeuw, accepteerden wetenschappers het feit dat er biologische evolutie had plaatsgevonden over het algemeen, vooral op basis van de veranderingen die er in fossielen te zien zijn. De echte draagwijdte van het werk van Darwin en dat van zijn tijdgenoot Alfred Wallace was dat ze een feitelijk en geloofwaardig mechanisme boden voor de veranderingen die in de loop van de evolutionaire tijd bij levende organismen te zien zijn. Dit mechanisme was de natuurlijke selectie en is eenvoudig onder woorden te brengen. Als bepaalde kenmerken in een populatie planten of dieren variëren en als die kenmerken erfelijk zijn en de kans op reproductie beïnvloeden, zal de samenstelling van de populatie onvermijdelijk van de ene generatie op de andere veranderen. De richting en de snelheid van de verandering worden bepaald door de selectieve factoren die de differentiële reproductie van de individuen met de verschillende kenmerken veroorzaken.

De theorie van de natuurlijke selectie lijkt zeer overtuigend, vooral zoals ze door Darwin werd gepresenteerd in *The Origin of Species* (1859), een boek dat een grote hoeveelheid aan de natuurlijke historie ontleende voorbeelden bevat om het idee te ondersteunen. In die tijd kwam de belangrijkste oppositie tegen de theorie van religieuze groeperingen die beseften dat het principe van natuurlijke selectie het 'godsbewijs uit de schepping', een belangrijk argument voor het bestaan van God, ondermijnde, en van degenen die beledigd waren door het idee van een biologische verwantschap tussen mensen en dieren. Er was echter ook enige wetenschappelijke tegenstand. De meest serieuze kritiek richtte zich op het probleem dat

ontstond bij het verzoenen van de natuurlijke selectie met de mengende werking van de erfelijkheid.

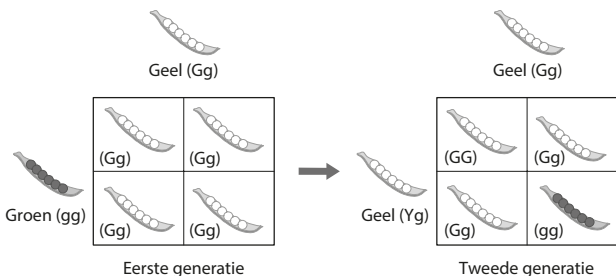
Stel dat één individu geschikter is voor voortplanting dan andere dankzij het bezit van een bepaald kenmerk. Omdat het gunstige kenmerk zeldzaam is, zal degene die het bezit waarschijnlijk paren met een individu dat het kenmerk niet bezit, en hun nakomelingen zullen het dan in verdunde vorm bezitten. Na drie of vier generaties zullen de factoren die verantwoordelijk zijn voor het kenmerk heel erg verdund zijn. De selectie heeft dus maar een paar generaties de tijd om haar werk doen en dat is niet genoeg om de gehele populatie te veranderen, tenzij het reproductieve voordeel dat het nieuwe kenmerk met zich meebrengt zeer groot is. Darwin zelf was zich zeer bewust van dit probleem, maar hij stond niet achter het idee van grote sprongen in de evolutie. Hij was een voorstander van de gedachte dat de evolutie door vele kleine veranderingen op een geleidelijke en niet-waarneembare manier voortschreed.

Sommige denkers trokken de logica van dit argument door en concludeerden dat de erfelijke factoren die verantwoordelijk waren voor de evolutie grote effecten moesten hebben, zodat er sterke selectie kon plaatsvinden voordat ze konden uitverdund worden. Op deze manier kon het kenmerk zo algemeen worden dat er paringen voorkwamen tussen partners die beide het kenmerk bezaten, zodat het bij hun nakomelingen niet langer verdund zou worden. Een van deze denkers was William Bateson, die in zijn boek *Materials for the Study of Variation* (1894) een opmerkelijke verzameling voorbeelden van discontinue en kwalitatieve variatie binnen planten- en dierenpopulaties opnam. Meer bewijs voor het bestaan van grote erfelijke veranderingen kwam van waarnemingen van spontaan optredende 'mutaties'. Met name de Nederlandse botanicus Hugo de Vries observeerde in 1886 de *de novo*-verschijning van opvallende nieuwe vormen van de teunisbloem, die zich doorzetten in de volgende generaties.

Niettemin bleef menging van kenmerken een serieus probleem voor de theorie van de natuurlijke selectie.

De oplossing voor het probleem was in feite al in 1866 geleverd door Gregor Mendel, een monnik van de abdij van St.-Thomas in Brno, nu in Tsjechië. In het begin van de 19de eeuw was Brno een centrum van de textielfabricage en de schapenfokkerij en de abdij had al een tuin van twee hectaren voor experimenten. Mendel had tijdens zijn studie filosofie aan de universiteit van Olomouc over de dierenfokkerij en het planten kweken geleerd en de abt in Brno moedigde hem aan om zijn werk voort te zetten. Tussen 1856 en 1863 voerde Mendel een aantal experimenten met erwten uit. Hij koos gelukkig eenvoudige kenmerken, die we nu door één enkel mendeliaans gen bepaalde kenmerken zouden noemen, in tegenstelling tot de complexe eigenschappen die door een groot aantal genen worden bepaald. Tot de kenmerken behoorden het glad of gerimpeld en het geel of groen zijn van de erwten. Mendel postuleerde dat er onzichtbare erfelijke 'factoren' waren die alle zichtbare kenmerken veroorzaakten en demonstreerde dat er voorspelbare regels voor hun overerving waren.

Zijn kruisingsexperimenten wezen uit dat iedere individuele plant twee factoren voor ieder kenmerk bevatte, één van iedere ouder. Wanneer geslachtscellen (stuifmeel of eicellen) werden gevormd, bevatten ze allemaal slechts één factor, willekeurig geselecteerd uit de twee mogelijkheden die in die plant aanwezig waren. In sommige gevallen onderdrukte de ene factor de andere: we zouden dit nu een dominant gen noemen. Een kruising tussen gele en groene erwten gaf bijvoorbeeld alleen gele nakomelingen. Als deze nakomelingen echter onderling gekruist werden, was 25 procent van de volgende generatie groen, wat erop duidt dat de groene factor nog steeds aanwezig is, maar zich in de aanwezigheid van de gele factor niet kan uiten (figuur 2). Mendel liet dus zien dat de erfelijke factoren zich als afzonderlijke eenheden gedroegen, op zo'n manier dat iedere ouder er één aan iedere nakomeling



2. Mendels erwten. Als gele erwten met groene worden gekruist, zijn bij de eerste generatie nakomelingen alle erwten geel. Als planten van de eerste generatie echter met elkaar worden gekruist, is 25 procent van de tweede generatie groen. Mendel verklaarde dit door factoren te postuleren, hier G voor geel en g voor groen genoemd, zodanig dat de gele factor dominant is over de groene wanneer ze samen aanwezig zijn.

doorgaf, en dat het uiterlijk van de nakomelingen afhankelijk was van de specifieke combinatie van overgeërfde factoren en de dominantieregels die voor deze golden. Mendel publiceerde zijn werk in 1866 in de *Verhandlungen des naturforschenden Vereines Brünn*. Dit was echter wat we nu een 'low-impact journal' zouden noemen en de publicatie viel niemand op. Nadat hij in 1868 abt werd, hield hij zich hoofdzakelijk bezig met bestuurstaken. Hij overleed in 1884, zonder dat de wereld om hem heen wist van de fundamentele principes van de genetica die hij had ontdekt.

20ste eeuw

In West-Europa en Amerika discussieerde men verder over de vraag of natuurlijke selectie kon werken door het mengen van erfelijke eigenschappen en of mutaties met grote gevolgen een geloofwaardige bron van variatie waren. Pas tegen 1900 werd Mendels werk herontdekt en verder ontwikkeld. Hiervoor waren verschillende mensen verantwoordelijk, waaronder Hugo de Vries, bekend van de teunisbloemmutaties, en de

Duitse botanicus Carl Correns. Het was onmiddellijk duidelijk dat de grote tegenstrijdigheden nu opgelost waren. Mendels factoren waren stabiel en bleven van generatie op generatie bestaan; variaties in een populatie bestonden vanwege de verschillen tussen de factoren die in ieder individu aanwezig waren. Het was dus niet nodig om bij iedere nieuwe variatie nieuwe mutaties te veronderstellen. Bovendien konden de complexere eigenschappen, waarvan de erfelijkheid een soort menging leek, worden verklaard als het resultaat van de werking van verschillende onafhankelijke mendeliaanse factoren.

Eind 19de eeuw werden microscopen beter, en met nieuwe kleurstoffen uit de chemische industrie werden de zichtbaarheid van cellen en hun kern verbeterd. De Duitse anatoom Walther Flemming, die in Kiel werkte, ontdekte de chromosomen en beschreef het proces van de celdeling, waarbij de chromosomen in de kern van beide dochtercellen terechtkomen. De Belgische cytoloog Edouard Van Beneden liet zien dat iedere soort een kenmerkend aantal chromosomen had en dat dit aantal bij alle typen cellen van het organisme hetzelfde was. Hij volgde de chromosomen van de nematode *Ascaris* tijdens de celdeling en toonde aan dat het aantal behouden bleef, maar dat het gehalveerd werd tijdens de vorming van geslachtscellen (een celdeling waarbij geslachtscellen worden gevormd, heet nu 'meiose', de deling van andere cellen 'mitose').

Begin 20ste eeuw, nadat het werk van Mendel nieuwe bekendheid kreeg, demonstreerden Theodor Boveri in Duitsland en Walter Sutton in de Verenigde Staten onafhankelijk van elkaar dat chromosomen de erfelijke factoren waren, of deze factoren in ieder geval bevatten. De erfelijke factoren zelf werden door Wilhelm Johannsen, hoogleraar plantenfysiologie aan de universiteit van Kopenhagen, 'gen' genoemd. Deze term is afgeleid van het Griekse woord *génos* ('geslacht' of 'afstammeling'). Dit is een interessant linguïstisch voorbeeld

van iets wat genoemd is naar het proces, aangezien 'genetisch' al sinds 1830 werd gebruikt en William Bateson 'genetica' als zelfstandig naamwoord in 1905 introduceerde.

Daarna namen de Amerikanen het voortouw. Thomas Hunt Morgan van de Columbia University legde de grondvesten voor de moderne genetica met zijn onderzoek van mutaties in het fruitvliegje *Drosophila*. Dit is een klein insect met een korte levenscyclus. In kleine buisjes kunnen ze in grote aantallen worden gekweekt en in een redelijke tijdsspanne kunnen veel kruisingen worden uitgevoerd.

Insecten hebben aan de buitenkant veel complexe anatomische kenmerken die gemakkelijk met het blote oog zijn waar te nemen. *Drosophila* is daardoor zeer geschikt voor genetisch laboratoriumonderzoek. Ondanks grote inspanningen werden er geen behandelingen ontdekt die nieuwe mutaties opwekten, maar er werd wel een aantal spontane mutaties gevonden die voor verder onderzoek konden worden gebruikt. Terwijl de mendeliaanse factoren in de erwten duidelijk van elkaar te onderscheiden waren door de manier waarop ze in de volgende generatie tot uiting kwamen, was dat bij de meeste van Morgans fruitvliegjes niet het geval. Het verschil met erwten is dat *Drosophila* slechts vier chromosomen heeft, dus is het nogal waarschijnlijk dat twee genen op hetzelfde chromosoom liggen en dus samen op de geslachtscellen worden overgedragen. Genen die op hetzelfde chromosoom liggen scheiden zich niettemin soms en Morgan ontdekte dat dit kwam doordat bij de vorming van de geslachtscellen (meiose) de twee ouderlijke chromosomen altijd paren met elkaar vormen. Tijdens deze paring kunnen de chromosomen uiteenvallen en zich weer op zo'n manier samenvoegen dat er segmenten worden uitgewisseld. Een gen dat op het ene ouderlijke chromosoom zat, kan zich dus verenigen met een gen van het andere chromosoom, zodat ze samen op de geslachtscellen worden overgedragen. Het is van belang dat de kans dat twee genen van elkaar worden gescheiden afhankelijk is van de afstand

tussen deze twee genen. De frequentie van scheiding van genen op hetzelfde chromosoom werd daardoor de basis van het in kaart brengen van de genen (*genetic mapping*). Met deze technieken maakte Morgans groep nauwkeurige kaarten van de *Drosophila*-chromosomen, waarop van veel genen waarvan zichtbare mutaties bestonden de positie werd aangegeven.

Een van Morgans studenten aan de University of Texas, Hermann Muller, ontdekte ten slotte een manier om fruitvliegjes te behandelen die nieuwe mutaties opwekte. Dit was behandeling met gammastraling. Na bestraling waren er soms zichtbare veranderingen in de chromosomen, wat het vermoeden van een verband tussen chromosomen en genen versterkte. Begin jaren dertig werd ontdekt dat de speekselklieren van *Drosophila*-larven reuzenchromosomen bevatten, veel groter dan de chromosomen van andere celtypen. Onder de microscoop vertoonden deze veel meer details dan chromosomen van normale grootte, en wanneer ze op de juiste manier werden gekleurd, was te zien dat ze duizenden bandjes bevatten, die sterk de suggestie wekten dat ze afzonderlijke genen of groepjes genen waren. Met dit werk aan *Drosophila* had de school van Morgan definitief bewezen dat genen op chromosomen lagen, dat ze lineair gerangschikt waren en dat iedere cel een stel chromosomen van iedere ouder bevatte, op zo'n manier georganiseerd dat zich in de lichaamscellen twee kopieën van ieder chromosoom bevonden en in de geslachtscellen één.

Eind 19de eeuw was er een andere wetenschappelijke methode ontstaan, die we nu statistiek zouden noemen. Wat betreft evolutie hield de school rond Karl Pearson (de 'biometristen') zich aan de darwiniaanse orthodoxie en meenden de aanhangers ervan dat erfelijkheid in wezen kwantitatief en continu was en dat de evolutie zich in kleine stappen voltrok. Hoewel dit ogenschijnlijk afweek van de theorie van Mendel, werden beide stromingen uiteindelijk verzoend door het werk van R.A. Fisher. Fisher was vele jaren directeur van

het landbouwkundig proefstation in Rothamsted in Engeland, waar hij de meeste statistische methoden ontwikkelde die worden toegepast om kwantitatieve experimenten te ontwerpen en analyseren. Hij is ook de grondlegger van de moderne kwantitatieve genetica. Fisher liet zien dat kwantitatieve kenmerken, zoals lengte en gewicht, konden worden verklaard door de werking van verschillende mendeliaanse genen, ieder met variaties met verschillend effect, en dat het menggedrag dat in zulke gevallen werd waargenomen volledig consistent met de mendeliaanse genetica was. Met Sewall Wright van de University of Chicago en J.B.S. Haldane, toen verbonden aan de universiteit van Cambridge, schiep Fisher wat sindsdien bekendstaat als 'de moderne synthese', die in wezen de theorie van de natuurlijke selectie in termen van mendeliaanse genetica is.

Aan het begin van de 20ste eeuw was er een grote parallelle toename van de inzichten in de manier waarop levende organismen voedingsstoffen in energie en grondstoffen voor groei omzetten. Er was aangetoond dat iedere metabolische stap een chemische omzetting was die door een enzym werd gekatalyseerd en dat enzymen eiwitten waren. George Beadle en Edward Tatum van de Stanford University kozen de broodschimmel *Neurospora crassa* omdat ze die voor biochemisch onderzoek handiger vonden dan *Drosophila*. *Neurospora* kan op eenvoudige media op agarbasis worden gekweekt en als een mutatie ervoor zorgt dat een bepaalde stof niet kan worden aangemaakt, kan de schimmel nog groeien zolang de stof aan het medium wordt toegevoegd. Beadle en Tatum creëerden met gammastraling veel gemuteerde stammen en lieten zien dat iedere mutatie tot het ontbreken van een bepaald enzym leidde. Ze concludeerden dat genen of enzymen waren of hun vorming bestuurden. Dit werd later vervat in de leuze 'één gen, één enzym'.

Aan het begin van de Tweede Wereldoorlog was er dus al veel bekend over genen. Men wist dat ze op chromosomen in

de celkern lagen, dat ieder chromosoom uit een paar bestond met één lid van iedere ouder en dat ieder gen op de een of andere manier verantwoordelijk was voor de productie of activiteit van een bepaald enzym. Het was ook bekend dat veranderingen in genen, mutaties, konden worden opgewekt met gammastraling en met bepaalde stoffen, die dan ook mutagenen werden genoemd. Waar bestonden genen eigenlijk uit? Toen Addison Gulick zijn artikelen schreef, was dit een groot vraagstuk. Net als de meeste anderen in die tijd nam hij aan dat het grote moleculen waren die waarschijnlijk uit eiwitten of eiwitcomplexen bestonden. De aard van deze moleculen, hoe ze konden worden gerepliceerd en hoe ze de vorming van enzymen bestuurden, bleef een volslagen raadsel.

DNA

In tegenstelling tot wat algemeen wordt aangenomen, was DNA in de biochemie reeds lang bekend. Friedrich Miescher, een Zwitserse fysiologisch-chemicus aan de universiteit van Tübingen in Duitsland, ontdekte het in 1869. Miescher bestudeerde witte bloedlichaampjes die hij in grote hoeveelheden verkreeg door de pus uit operatieverbanden te persen. Hij isoleerde met pepsine kernen uit de cellen, extraheerde de inhoud met een zwakke base en sloeg het resultaat neer met zuur. De resulterende stof, die nucleïne werd genoemd, bleek fosfor te bevatten, maar was anders dan de andere fosforhoudende biologische stoffen die in die tijd bekend waren. Miescher meende dat nucleïne slechts slechts diende om fosfor in het lichaam op te slaan. De vooruitgang die volgde, was naar huidige maatstaven traag. In tegenstelling tot de biologie, waar kruisingsexperimenten in 1880 net zo gemakkelijk konden worden uitgevoerd als in 1980, waren de technieken in de chemie aan het eind van de 19de eeuw zeer primitief. Er bestonden weinig methoden om stoffen van elkaar te scheiden; de gangbare methoden waren neerslaan met zouten of extraheren met oplosmiddelen. Er waren

ook weinig technieken om zelfs de simpelste moleculen te analyseren en meestal bleef het bij het zuiveren van de stof en het bepalen van het gewichtsaandeel van ieder chemisch element dat hij bevatte. De problemen waren vooral groot in de biochemie, waar het om grote moleculen gaat die onder ongunstige omstandigheden gemakkelijk stukgaan.

In de periode 1880-1900 deed Albrecht Kossel van de universiteit van Berlijn uitgebreid onderzoek aan nucleïne. In die tijd werd de stof bekend als 'nucleïnezuur', vanwege zijn zure karakter, dat door het hoge gehalte aan fosfaatgroepen werd veroorzaakt. Kossel ontdekte dat de belangrijkste bestanddelen van nucleïnezen de vijf basen adenine, thymine, cytosine, guanine en uracil waren. Deze stoffen zijn zwak basisch door de amino(NH_2)groepen die ze bevatten. Ze krijgen meestal de eenletterige afkortingen A, T, C, G en U. Begin 20ste eeuw deed Phoebus Levene van het Rockefeller Institute for Medical Research in New York verder chemisch onderzoek. Hij identificeerde de suiker ribose en later het nauw verwante desoxyribose. Belangrijker nog, hij ontdekte dat nucleïnezen lange moleculen waren waarin de basen, suikers en fosfaten in een keten verenigd waren.

In 1935 was de chemische structuur van de nucleïnezen in wezen opgehelderd met de vaststelling van de positie van de basen en de aanhechtingsplaats van de twee fosfaten aan ieder suikermolecuul (figuur 3). Zonder in details te treden, zal het duidelijk zijn dat het mogelijke aantal manieren om basen, suikers en fosfaten aan elkaar te koppelen enorm is. De ontdekking dat de basen de 1'-positie van de suiker (de koolstofatomen van de suiker zijn genummerd) bezetten en de fosfaten de 3'- en 5'-positie, was een belangrijke vooruitgang in het ontwikkelen van inzicht in de structuur. In termen van chemische nomenclatuur bestaat een nucleoside uit een base die verbonden is met een suiker, een nucleotide uit een nucleoside met een fosfaatgroep en een nucleïnezuur uit een aantal nucleotiden (figuur 3). In de jaren twintig was het duidelijk geworden dat