

# Methodologie en wetenschappelijke praktijk: de ontdekking van de structuur van het DNA

Louis Boon

1. Voor Descartes functioneren de methodologische regels, die aan de geest richting geven, nog als een mechanisme van kennisverwerving. Kennis van de wetenschappelijke methode is kennis van de manier, waarop men ontdekkingen kan doen. Reeds bij Kant echter zijn de methodologie van de wetenschap en de wetenschappelijke praktijk zo ver uiteen gegroeid, dat nog slechts een ex post facto analyse en rechtvaardiging van de wetenschap gegeven kan worden. Voortbouwend op die ontwikkeling hebben zich in de laatste honderd jaar een aantal posities gevormd, die een steeds verdere afzwakking van de praktische kracht van de methodologie laten zien. Daarbij concentreert men zich voornamelijk op de regels, waaraan de toetsing van theorieën moet voldoen. Men is er zich daarbij maar al te bewust van vaak een idealisering te geven van werkelijke toetsingsprocessen in de wetenschap. Inductivisme, hypothetisch-deductivisme, conventionalisme, falsificationisme, of een of andere mengvorm hiervan zijn eensluidend in dat doel, én in hun afwijzing van het oude Cartesische ideaal van een methodisch algoritme voor ontdekking. Niettemin kan nog steeds de vraag gesteld worden naar de relatie tussen wetenschapstheorie en wetenschappelijke praktijk. Alhoewel een methodologie geen recept geeft voor het doen van ontdekkingen, kan het hanteren van een specifieke methodologie door een wetenschapper zijn onderzoek beïnvloeden. In dat kader zou men wetenschapstheorieën kunnen opvatten als ideologieën. Nu bestaat er een nogal wijd-verbrede opvatting, dat zulk een invloed geheel ontbreekt, of ten hoogste uiterst gering is.

Polanyi is een typisch vertegenwoordiger van die positie. Om te beginnen leert men geen wetenschap door zich methodologische regels eigen te maken, maar door wetenschap te bedrijven. De regels van het ambacht, dat de wetenschapper zich eigen maakt, leven in een ongearticuleerde en onarticuleerbare dimensie. Volgens Polanyi zijn de kaders, waartoe wetenschappers zich zo verplichten evenveel deel van henzelf als hun eigen lichaam (1). Vanuit die positie kan de plaats van de methodologie hoogstens marginaal zijn: "I now suggest that the supposed pre-suppositions of our scientific beliefs cannot be asserted at all." (2) Voor het bedrijven van wetenschap is wetenschapstheorie dus overbodig. Voorzover er dan al invloed van uit gaat,

is die negatief. De gangbare wetenschapstheorie stelt in Polanyi's ogen een fout ideaal van onpersoonlijke objectiviteit, dat zo in macht zou kunnen toenemen, dat de ambachtelijke traditie er door wordt overwoekerd en afsterft.

Lakatos heeft deze positie gekenmerkt als "elitisme" (3). Die opvatting houdt in, dat de juistheid of onjuistheid van theorieën of het belang van experimenten alleen van geval tot geval door de gemeenschap van erkende wetenschappers op basis van onarticuleerbare criteria beoordeeld kunnen worden. Lakatos verzet zich hiertegen. Hij plaatst zijn ideeën in de traditie van het "demarcationisme" en houdt vol, dat een kritische waardering van verrichte wetenschappelijke prestaties op basis van expliciete normen wel degelijk mogelijk is. Een methodologie geeft volgens Lakatos een rechtvaardiging achteraf van de intuïtieve waarde-oordelen van deskundige wetenschappers. Die intuïties verkrijgen hiermee een verregaande autonomie, want in het algemeen nemen wetenschappers, zonder demarcationistische hulp, "juiste" beslissingen. Weliswaar pleit Lakatos voor een "pluralistic system of authority" van intuïties en expliciete evaluaties (4), maar met name volwassen wetenschappers behoeven geen methodologische hulp. Door de sterke scheiding tussen advies en evaluatie, die in Lakatos' denken steeds meer centraal is komen te staan, wordt de praktische werkzaamheid van zulke regels min of meer uitgesloten. Het is in datzelfde verband, dat hij stelt, dat wetenschappers net zoveel begrippen van wetenschap (i.e. methodologie) als vissen van hydrodynamica (5). Ook in het werk van Lakatos' leerlingen vindt men die stellingname terug. Zo stelt Clark, dat men bij het schrijven de de geschiedenis van de wetenschap niet hoeft te letten op wat wetenschappers zeggen te doen, noch op wat ze geloven, maar dat men zich moet concentreren op wat ze doen (6). Daaraan zit een gezonde kant in zoverre men de uitspraken van wetenschappers niet zonder slag of stoot moet aanvaarden. Anderzijds impliceert het, dat de methodologische bovenbouw, die wetenschappers toegedaan zijn, van gering belang is. De wetenschappelijke praktijk kan wel de filosofische bovenbouw beïnvloeden, maar niet omgekeerd, zo luidt de les van Clark's studie. Zowel Clark als Worrall richten zich in hun historisch onderzoek dan ook uitdrukkelijk tegen verklaringen in termen van "foute" methodologische opvattingen of wetenschapstheoretische vooroordelen (7). Dat zijn voor hen "externe" verklaringen.

Wat opvalt is dat wetenschapstheoretische posities, die zover uiteen liggen als die van Polanyi en Lakatos, elkaar vinden in hun twijfel aan de feitelijke werkzaamheid van methodologische beginselen. Is deze opvatting echter juist? Doen methodologische ideologieën er niets toe? Een manier om die positie aan te vallen zou bestaan in een *methodologische* argumentatie, dat zo'n invloed onvermijdelijk of wenselijk is. Die weg wil ik hier niet volgen. In plaats daarvan wil ik een bepaalde historische situatie schetsen, waarin de methodologische "ideologie" van de verschillende wetenschappers een rol speelde bij de in-

terpretatie van resultaten, het aanvaarden van veronderstellingen en bij de bepaling van het tijdstip, waarop een ontdekking werd gedaan. De onderscheiden wetenschapstheoretische posities hadden, zo zal ik hieronder aantonen, een positieve of negatieve uitwerking op het praktische wetenschappelijke werk. Het kan, met andere woorden, wel degelijk verschil maken welke methodologie wetenschappers hanteren. Op die manier hoop ik de scherpe tegenstelling tussen advies en evaluatie - of liever het resultaat er van: de scheiding tussen methodologie en wetenschap - enigszins te verzachten. Door dat uitgangspunt lijkt immers methodologie niets meer te maken te hebben met het verwerklijken van wetenschappelijke vooruitgang. Die geschiedt onafhankelijk van elke methodologische bemoeienis en slechts de verklaring achteraf kan nog doel van de methodologie zijn. Wanneer nu echter blijkt, dat bepaalde beginselen de vooruitgang remmen, andere haar bevorderen, dan heeft de methodologie op dit gebied dus een praktische functie. Alvorens me tot het historische voorbeeld te wenden, wil ik nog twee opmerkingen maken.

Ten eerste: ik geef niet meer dan een historisch voorbeeld van de rol van de methodologie. Men kan zich (terecht) afvragen of het hier een toevallig geïsoleerd geval betreft, of dat men te maken heeft met een algemeen verschijnsel. Nu kan geen eindig aantal voorbeelden dat laatste aantonen en dientengevolge zal een historisch argument op de lange duur dan ook moeten worden aangevuld door een meer principiële argumentatie. Op dit moment kan ik niet meer doen dan verwijzen naar ander onderzoek dat in dezelfde richting wijst (8).

Tenslotte wil ik wijzen op een meer algemene tegenwerping, die tegen elk argument, dat gebruik maakt van de geschiedenis van de wetenschap, kan worden ingebracht, wanneer zo'n studie gebruikt wordt om een methodologische positie te bekritisieren. Uitgaande van de stelling, dat methodologieën geen verschil maken voor wat wetenschappers doen, kan men de historische voorbeelden diskwalificeren door ze als gevallen van slechte wetenschap te brandmerken. Dan wordt onbeïnvloedbaarheid door een expliciete methodologie tot een definierende eigenschap van goede wetenschap gemaakt en houdt alle discussie op. Zo'n strategie kan echter slechts succes hebben zolang er niet meer dan een paar tegenvoorbeelden voorhanden zijn. Zij verliest haar geloofwaardigheid bij een groeiend aantal weerleggingen. Logisch blijft het echter een sluitende verdediging, hoewel tegelijk moet worden aangetekend, dat daardoor de kloof tussen wetenschapstheorie en wetenschapsgeschiedenis tot pre-Kuhniaanse omvang wordt verbreed. En dat is een nauwelijks nog aanvaardbare consequentie. Anderzijds moet er op worden toegezien, dat de wetenschappelijke problemen en de wetenschapsbeoefenaren, die in dergelijke voorbeelden een rol spelen, kwalitatief van redelijke betekenis zijn (9). Verder is het van belang, dat men zich beperkt tot die wetenschappers, die actief aan een probleem werken. Wanneer een wetenschapper zich eenmaal heeft teruggetrokken uit een probleemgebied, kan hij het zich gemakkelijk

veroorloven om zijn opvattingen op dat gebied door methodologische beginselen te laten tiranniseren. In het historische voorbeeld, dat ik hieronder wil behandelen is echter ruimschoots aan die voorwaarden voldaan. Als aanloop daartoe wil ik nu een korte uiteenzetting geven van de achtergronden en probleemsituatie in de voor de ontdekking van de structuur van het D.N.A. relevante gebieden.

2. Vanuit de studie van de erfelijkheid op het niveau van de cel, zoals zich die sinds 1900 explosief ontwikkeld had, rees het probleem *hoe* de erfsubstantie de eigenschappen van en processen in een organisme controleerde. Door het onderzoek met de fruitvlieg had men een steeds beter inzicht gekregen in het gedrag van chromosomen en het was zelfs mogelijk om bepaalde eigenschappen precies te localiseren op een chromosoom. Om deze elementaire onderdelen van chromosomen, de genen, tot meer te maken dan plaatsaanduidingen en om hun werking te begrijpen, diende men echter af te dalen naar het niveau van de biochemie en de structuur en functie van moleculen in de cel te doorgronden. Halverwege de jaren dertig wist men, dat genen de synthese van bepaalde stoffen controleerden. Beadle en Tatum concludeerden uit hun onderzoek, dat genen de aanmaak van enzymen bepaalden en dat die op hun beurt de synthese van voor de cel noodzakelijke stoffen catalyseerden. Deze een-gen-een-enzym-hypothese leidde rond 1940 tot de opvatting, dat de essentie van leven lag in enzymwerking.

Hoewel nu vaststond, dat genen de stofwisseling van de cel bepaalden, was hiermee nog niets gezegd over de specifieke chemische wegen waarlangs dit geschiedde. Wat was de chemische structuur van de erfsubstantie, waardoor die stabiel kon blijven over lange periodes van vele generaties, zichzelf nauwkeurig kon reproduceren en de produktie van andere stoffen kon leiden? De rol van de celkern in de erfelijkheid was reeds lang bekend. Men wist ook, dat deze voornamelijk bestond uit eiwitten en nucleïnezuren. De rol van deze laatste werd echter niet groot geacht. In de eerste plaats hanteerde men een model van de structuur van D.N.A., dat het vrijwel onmogelijk maakte, dat deze verbinding in staat zou zijn om de grote hoeveelheid informatie te dragen, die nodig was om de bestaande biologische specificiteit te verklaren. Uit het werk van Levene was de definitieve samenstelling van het D.N.A. gebleken: fosfaat moleculen, suikermoleculen (desoxyribose) en vier basen; deze laatste te onderscheiden als purines (adenine en guanine) en pyrimidines (thymine en cytosine). Volgens die gangbare tetranucleotide-hypothese was het molecuul opgebouwd uit cellen, bestaande uit telkens vier basen met elk een vaste plaats, in een onveranderlijke volgorde en bijeengehouden door de fosfaaten suikermoleculen. Die eenheden konden zich aaneenvoegen tot lange ketens. Vanuit die hypothese was veel van het gedrag van de nucleïnezuren verklaarbaar. Onder andere volgde er meteen uit, waarom de vier basen altijd in *ongeveer* gelijke hoeveelheden voorkwamen in nucleïnezuur (10). Met zo weinig letters in het alfabet (4 basen) en met zo'n starre structuur was een

hoofdrol in de erfelijkheid voor het D.N.A. ondenkbaar.

De eiwitten leken een veel geschikter kandidaat. Opgebouwd uit combinaties van 20 aminozuren en bijeengehouden door peptidebindingen waren immense macromoleculen mogelijk. Het aantal permutaties leek oneindig. Zo kon in 1935 Wrinch, op grond van een tamelijk eenvoudige structuur komen tot  $10^{56.000}$  mogelijke combinaties. Enzymen waren eveneens eiwitten. Onderzoek "bevestigde" bovendien het vermoeden, dat eiwitten het grootste en werkzame deel van de erfsubstantie vormden. Bestudering van de werking van het tabakmozaïekvirus wees in de richting, dat de kristalvormige proteïne, die uit geïnfecteerde tabaksbladeren werd gewonnen, het actieve virale materiaal was. In 1938 kon Stanley, die in die onderzoek een belangrijke rol speelde, dan ook stellen, dat "in the combination of a nucleic acid and high molecular weight protein we have sufficient organization within a single molecule to endow it with the life-like properties that characterize it." (11)

In deze nucleo-proteïne theorie van het gen was in elk geval plaats ingeruimd door het D.N.A., zo zou kunnen worden tegen-  
geworpen. Dat men er niet *geheel* omheen kon, was al langer duidelijk, omdat men wist, dat er synthese van D.N.A. plaatsvond bij het begin van de celdeling. Rond 1935 verleent men dan ook het D.N.A. een taak bij de synthese van eiwitten. Het nauwkeurige werk van Caspenson betekende hier een doorbraak. Aan de andere kant bleef men het D.N.A., in genetisch opzicht, beschouwen als het hulpje van de eiwitten.

Het inzicht, dat de nucleïnezuren een hoofdrol spelen in de erfelijkheid begon dan ook pas later door te breken. Centraal hierin stond het werk van Avery, MacLeod en McCarthy over de transformatie van bacteriën. Hun onderzoek startte vanuit het gegeven, dat, wanneer een goedaardige variant van een bepaalde bacterie, samen met de dode overblijfselen van de kwaadaardige variant, in een organisme wordt geïnjecteerd, dan een deel van de goedaardige variëteit virulent wordt. Het probleem was nu om vast te stellen welke stof verantwoordelijk was voor deze transformatie van goedaardige in ziekteverwekkende bacteriën. Men isoleerde tevergeefs proteïne uit het dode materiaal. Zeer tegen hun verwachtingen in bleek echter geïsoleerd D.N.A. wel tot transformatie te leiden. De conclusies, die Avery e.a. trokken, waren uiterst voorzichtig. Desalniettemin was nu de mogelijkheid getoond, dat D.N.A. de erfsubstantie *was*. Repliatie van de experimenten leverde identieke resultaten op. Het pleit werd "definitief" beslecht in 1952 toen Hersey en Chase door middel van verschillende radioactieve merkingen van de proteïne en nucleïne bestanddelen van faag-virussen aantoonde, dat alleen het nucleïnezuur genetisch actief was.

Tegelijk geraakte in de jaren veertig ook de tetranucleotide hypothese in moeijikheden. Het feit, dat de basen steeds in min of meer gelijke hoeveelheden werden aangetroffen, had die structuur experimenteel gesteund. De gevonden afwijkingen konden steeds minder aan ontoereikende methoden worden toege-

schreven. Vooral door het werk van Chargaff kwam de onhoudbaarheid van die opvatting meer en meer aan het licht. Met name door middel van verfijnde chromatografische methoden was hij in staat te laten zien, dat de gevonden afwijkingen niet schijnbaar maar werkelijk waren. Tegelijk bleek uit zijn werk, dat er toch een relatie bestond tussen de basen en wel: adenine staat tot thymine, zoals guanine staat tot cytosine, is als 1 staat tot 1. Bij de ontdekking van de structuur van het D.N.A. zou dit resultaat een belangrijke rol spelen.

Deze ontwikkelingen (12) hadden tot gevolg, dat rond 1950 het idee, dat D.N.A. de erfsubstantie was, meer en meer begon post te vatten. Zoals een van de stichters van de moleculaire biologie het in die tijd stelde: "D.N.A. is beginning to smell like the essential hereditary material." Daarmee was de opgave gesteld: het vinden van een structuur voor het D.N.A., gevarieerd genoeg om alle nodige informatie te bevatten, in staat zichzelf te repliceren, en in staat de synthese van andere stoffen te controleren. Bij het vaststellen van die structuur speelde de techniek van de Röntgen-diffractie een grote rol. Over de manier, waarop die techniek gebruikt moest worden, bestonden echter verschillende opvattingen.

De "ruimte" tussen de atomen in een kristal is juist groot genoeg om als een diffractieraster te dienen voor röntgenstralen. Door de zo in alle richtingen weggeslagen stralen op een fotografische plaat op te vangen, verkrijgt men een karakteristiek patroon. Door het kristal onder steeds andere hoeken te bestralen en het resultaat daarvan vast te leggen, wordt het mogelijk om van het resulterende patroon terug te redeneren naar de driedimensionale structuur van de moleculen, waaruit het kristal bestaat (13). Na aanvankelijk door de Bragg's op eenvoudige stoffen te zijn toegepast, ging men over tot de bestudering van steeds ingewikkelder moleculen. Vanaf de jaren dertig ook eiwitten (14). De meeste kristallografen prefereren een sterk empirische methode boven meer "deductieve" benaderingen. Hun methode houdt een frontale, directe aanval in op het molecuul. Men bouwt de structuur van "onderen af" op uit de diffractiepatronen.

In de meer deductieve benadering spelen de diffractiepatronen een belangrijke, maar niet alles overheersende rol. Uitgaande van theoretische, quantum-chemische overwegingen, wordt een model van het molecuul opgesteld, waarin de inter-atomaire afstanden, sterke en zwakke bindingen zoveel mogelijk worden verwerkt. Deze "speculatieve" structuur wordt (al tijdens het opstellen) getoetst aan de röntgenfoto's. Die empirische kritiek leidt dan weer tot bijstelling van het model tot men een bevredigende structuur heeft gevonden. Vooral het werk van Pauling staat model voor deze aanpak. Via deze methode werd door hem in 1950 de basis-structuur van de proteïnen, de zgn. alpha-helix, ontdekt. In dit model rollen de polypeptide ketens zich vanzelf op, waarbij de resulterende structuur door waterstof-bindingen bijeengehouden wordt.

Overigens kan niet gesteld worden, dat een van de twee benaderingen de enig juiste is. Men kan ze misschien het beste opvatten als twee heuristische, die twee programma's zonder harde kern kenmerken. Beide benaderingen hebben grotere successen geboekt. De directe methode leverde tenslotte zeer ingewikkelde structuren op, zoals die van myoglobine en hemoglobine, blootgelegd door de jarenlange arbeid van Kendrew en Perutz. De andere benadering leidde tot de alpha-helix en tot de structuur van het D.N.A.

3. In het voorjaar van 1953 stelden Watson en Crick een structuur van het D.N.A. voor, die in overeenstemming was met de gegevens van de Röntgen-diffractie analyse, fysisch en chemisch aanvaardbaar was en die de bovengenoemde biologisch interessante functies op schitterende wijze kon vervullen. Volgens hun model bestond het D.N.A.-molecuul uit twee in elkaar gewikkelde spiraalvormige fosfaatketens, waartussen de basen twee aan twee zijn ingeklemd. Een purine combineert altijd met één pyrimidine: thymine steeds met adenine en cytosine steeds met guanine (Chargaff's base-verhoudingen!). De twee ketens worden door middel van waterstofbruggen bijeen gehouden. Het D.N.A.-molecuul kan langs die zwakke lijn in de lengte gespleten worden. De resulterende twee ketens kunnen elk op zich een nieuw "volledig" molecuul reproduceren omdat de basen uniek, complementair binden. De volgorde van de basen bepaalt de informatie, die kan worden afgelezen door het molecuul af te lopen. Mutaties bestaan uit de verwisseling van volgorde van basen.

Watson en Crick waren niet de enigen, die in 1952 en 1953 zochten naar een structuur. Pauling deed hetzelfde. De belangrijkste kandidaat voor de ontdekking, naast Watson en Crick, was Franklin, een fysisch chemiste en kristallografe. Het historische probleem, dat hiermee gegeven is, draait om de vraag welke factoren het succes van Watson en Crick bevorderden en welke dat van Franklin in de weg stonden. Het is niet moeilijk een reeks factoren te noemen, die een rol hebben gespeeld: de alom erkende genialiteit van Crick, toeval (b.v. de biochemicus die hen er op wees, dat meestal de verkeerde tautomerische vorm van de basen werd gegeven), de vasthoudendheid van Watson, het feit, dat Franklin sterk geïsoleerd werkte, waaraan het feit dat ze vrouw was niet vreemd was (15). Verder was ongetwijfeld van belang, dat Watson en Crick op "onorthodoxe" wijze data van Franklin en Wilkins uit Londen verkregen. Een belangrijke factor wordt echter gevormd door de verschillende methodologische opvattingen, die bij Watson en Crick aan de ene en bij Franklin aan de andere kant bestonden.

Franklin hing sterk aan de directe, empirische benadering. Onder kristallografen was dat een houding, die niet zeldzaam was. Die beroepsmatig-empiristische houding werd nog versterkt door haar methodologische opvattingen. Deze richtlijnen waren vooral ontleend aan die van een van de stichters van de moleculaire benadering in de biologie: Bernal. Zijn benadering kenmerkte

zich vooral door een opklimmend karakter. Over het werk van Bernal kon Kendrew zich nog in 1970 beklagen, dat het dermate nauwkeurig en empirisch was, dat interpretatie onmogelijk werd. Ook zijn medewerkster Hodgkin wijst op die streng empiristische inslag.

Diezelfde houding komt naar voren in Bernal's geschiedenis van de wetenschap (16). Niet alleen is de wetenschap volgens hem voortgekomen uit de arbeid en hebben praktische problemen haar steeds de weg gewezen, maar tevens gaat de observatie en het experiment vooraf aan alle theorie (17). Bernal's ideaal van een internationaal *geplande* ontwikkeling van de wetenschap is ook moeilijk verenigbaar met de speculaties van enkelingen. In die context moet ook Bernal's radicale afwijzing van de rol van "grote mannen" geplaatst worden. Hun bijdragen zijn niet te plannen (18). Het best blijkt zijn opvatting uit de manier, waarop volgens hem de natuurkunde in de 20e eeuw zich heeft ontwikkeld. Voor de meeste auteurs hierover is die ontwikkeling *hét* voorbeeld van vooruitlopen op de feiten. Niet zo voor Bernal:

"Uit de bekende geschiedenis van de ontwikkeling van de moderne fysica blijkt overduidelijk, dat de vooruitgang in bijna alle gevallen (...) het resultaat is geweest van ontdekkingen, die bij proefnemingen zijn gedaan en dat deze proeven effecten aan de dag brachten welke niet strookten met de theorie die vervolgens moest worden aangepast".

Over deze theorieën vervolgt hij dan iets verder: "Nooit hebben ze echter iets behoorlijk kunnen verklaren dat er niet oorspronkelijk aan de hand van proeven in vervat was" (19). Commentaar lijkt mij overbodig.

Franklin's instemming met die opvattingen blijkt ook uit haar aantekeningen bij lezingen van Bernal uit 1951 over de stand van zaken bij het proteïneonderzoek. Kort tevoren had Pauling de alpha-helix ontdekt. Desondanks deed Bernal in deze lezingen Pauling's benadering af als zijnde speculatief en deductief. Aanvankelijk was die benadering misschien geoorloofd, maar later diende men de inductieve weg te volgen vanuit de directe kristallografische gegevens omhoog naar de moleculaire structuur (20). In die benadering zijn de feiten onschendbaar en moet de theorie onwrikbaar wijken voor de data.

In Franklin's praktische werk komt die opvatting naar voren in haar houding ten aanzien van de spiraal-structuur van het D.N.A. In november 1951, kort na de aanvang van haar werk met D.N.A., geloofde zij nog, dat een helix mogelijk was. In het eerste rapport uit februari 1952 blijkt eenzelfde overtuiging. In april 1952 geeft zij echter de helix-opvatting prijs, wanneer een op basis van de spiraal-vorm te verwachten symmetrie in de data niet geheel terug te vinden is. In juli 1952 heeft het bewijs tegen de helix zich nog verder opgehoopt en acht zij een helix "onwaarschijnlijk". Pas in februari 1953, vlak voor de ontdekking van de correcte structuur door Watson en Crick, keert zij weer terug tot haar aanvankelijke spiraal-opvatting. Olby voert aan, dat Pauling's structuur van het D.N.A.,



die hij in die tijd voorstelde, hiervoor de aanleiding geweest kan zijn (21). Haar twijfel aan een helix werd nog versterkt door het feit, dat zij verkoos te werken aan de kristallijne vorm van het D.N.A., omdat die meer empirische gegevens opleverde. Olby heeft haar houding hierin goed weergegeven: "She was not against helices as such, but against assuming helices when the evidence, in her opinion, was inadequate" (22). Uit haar positiewisselingen tussen 1951 en 1953 blijkt, dat de feiten het haar onmogelijk maakten een duidelijke positie in te nemen. In een recensie van Watson's boek "The Double Helix" geeft Bernal zelf het tekort van dit empirisme min of meer toe:

"It may be paradoxal that the more information-carrying methods should be deemed the less useful to examine a really complex molecule but this is so as a matter of analytical strategy rather than accuracy" (23).

Bij het blootleggen van de D.N.A.-structuur ging het nu eenmaal niet om de *mogelijkheid* van een spiraal; het ging er om een zekere vasthoudendheid aan de dag te leggen, om denkbeelden te kunnen doorzetten in weerwil van sommige feiten.

Dat niet te begrijpen is dan ook de fout, die Sayre's weergave van Franklin's betrokkenheid bij het D.N.A.-onderzoek aankleeft (24). Zo verdedigt zij Franklin bijvoorbeeld door te stellen, dat zij niet tegen helixen was, maar dat die nog niet "bewezen" waren. Zo'n verdediging getuigt zelf van een empiristische opvatting. Sayre prijst dan ook de voorzichtigheid van Franklin, haar weigering om tot snelle conclusies te komen en schrijft dan: "By its own claims, science demands objectivity rather than blind faith or guesswork" (25). Door die positie in te nemen, brengt Sayre juist een opvatting van wetenschap tegen Watson en Crick in stelling, die goeddeels bepalend was voor het gebrek aan succes van Franklin.

Watson en Crick zijn exponenten van een welhaast antithetische methodologische positie. Hoewel Crick zich, net als de meeste wetenschappers, niet echt expliciet over methodologische beginselen heeft uitgelaten, kan men een redelijk beeld krijgen uit de manier, waarop hij problemen altijd heeft benaderd (26). Die benadering is bepaald door zijn achtergrond in de theoretische natuurkunde. Daaruit bracht hij een nadruk op symmetrie en eenvoud mee. Bij het oplossen van alle problemen, waarbij hij betrokken is geweest, is Crick steeds sterk deductief te werk gegaan. Starten vanuit een aantal assumpties en dan toetsbare consequenties afleiden. De structuur van het D.N.A., de genetische code, het centrale dogma, de sequentie-hypothese, in alles overheerst de deductieve aanpak. Hoewel in die strategie feiten belangrijk zijn, heeft Crick er zich nooit door laten intimideren (27). Daarom realiseerde Crick - en ook Watson - zich het belang van een algemene benadering van het D.N.A., waarbij men, vooral in het begin, zoveel mogelijk verwijderd bleef van al te beperkende en nauwkeurige data (28).

Binnen de faaggroep (29) heerste een tamelijk uitgesproken methodologische ideologie. Door zijn training in die groep werd Watson hiermee geïmpregneerd. De faaggroep was ontstaan rond de natuurkundige Delbrück. Zijn overgang naar de biologie was mede beïnvloed door Bohr's opvattingen over biologie. Bohr opteede voor een soort complementariteitsprincipe in de biologie. Dit hield in, dat men het leven op elementair niveau niet tegelijkertijd biochemisch-fysisch kon bestuderen en het toch in leven laten. Daaruit rees het vermoeden, dat men misschien volledig nieuwe wetten zou moeten opstellen voor het leven op dit niveau. Zulke wetten zouden dan sterk verschillen van de in de natuurkunde gangbare wetten. Op die manier zou misschien zelfs de natuurkunde vanuit de biologie hervormd moeten worden. Men verwachtte bij de bestudering van het leven op paradoxen te stuiten. Hoewel tenslotte is gebleken, dat die verwachting op niets gebaseerd was, heeft zij lange tijd een aanzienlijke invloed uitgeoefend. Gegeven deze tamelijk ongewone, romantische opvatting van het doel van de moleculaire biologie behoeft het geen verwondering te wekken, dat ook de methodologische opvattingen, die in de groep opgeld deden, niet de gangbare empiristische waren.

Voorals Delbrück heeft veel gedaan voor de verbreiding van die principes (30). Het beeld, dat hij van wetenschap had, komt tot uiting in een opmerking, gemaakt tegen Visconti, die zichzelf uit verder onderzoek wilde terugtrekken, omdat hij zich niet talentvol genoeg achtte: "You don't have the inspiration or the talent to be an artist, then what else do you want to do in life besides be a scientist" (31). Een van de opvallendste beginselen van Delbrück was het "Principle of limited sloppiness". Hij wilde hiermee aanduiden, dat in een experiment om werkelijk interessante data op te kunnen leveren, een zekere slordigheid moest zijn ingebouwd. Te perfect opgezette en uitgevoerde experimenten vernietigen de theorie te snel (32). Die slordigheid mag uiteraard niet te groot worden. Het is niet zo, dat alles kan. Binnen de faaggroep heerste tevens een opvallend kritische sfeer ten opzichte van elkaars denkbeelden. Een favoriete reactie van Delbrück was: "I don't believe a word of it".

Een ander beginsel was "overinterpretatie" van experimenten, hetgeen werd geformuleerd als "Say a little too much". In de woorden van Luria: "I personally think that it is always better to say a little too much, if one is not too affirmative, than too little" (33). Door zulke opvattingen ontstond binnen de faaggroep een sfeer, waarin speculatief theoretiseren werd aangemoedigd en waarin tegelijkertijd rigoreuze kritiek geleverd kon worden. Mede door die theoretische instelling had men ook een geringe dunk van de meestal empiristische biochemie. Nu nog heeft de moleculaire biologie voor sommige biochemici een te speculatief karakter. Recentelijk heeft Chargaff zich hier nog eens over beklagd (34). De ontdekking en publicatie van de D.N.A.-structuur betekende volgens hem het begin van een nieuw soort biologie: "a sort of normative biology that commanded nature to behave in accordance with the models". En even verder

stelt hij:

"Our period (...) is given to extraordinarily strong assertions. Many of the great constructions of our time (...) have all looked, from their very beginning somehow shoddy and overblown. There was about them a flavour of not being entirely earned (...) Much of what they claimed may actually have been true; but they looked like packages much too large for what they contained" (35).

Aan Watson was de methodologische sfeer van de faaggroep niet vergooid. Zijn werk is steeds gekenmerkt door een benadering van bovenaf: daarin vaak gedwongen door zijn gebrek aan kennis van experimentele technieken, zoals Röntgen-diffractie, en van de biochemie. Weigle verhaalt van een episode, waarin Watson en hij besloten: "Let us play with the wildest ideas we can imagine" (36). Zoals meestal, kwam er niets uit. In Watson's houding t.a.v. het D.N.A. wordt die houding weerspiegeld. Vanaf het begin was hij er van overtuigd, dat het D.N.A. genetisch belangrijk was en dat haar structuur biologische betekenis had. Terwijl anderen nog twijfelden en wachtten op de feiten, rukten hij en Crick, niet gehinderd door een overmaat aan kennis van zaken, op. Opnieuw kan Chargaff hiervan getuigen:

"What I really was, when I first met the fervid pair in Cambridge, was baffled, for here were two people trying to fit the nucleotides into a helix and worrying about its pitch (...) without bothering to look up the structure of the compounds they wanted to fit together".

Dit brengt ons bij het centrale probleem: Waarom waren die methodologische achtergronden bij de ontdekking van het D.N.A. belangrijk? Het ging hier niet om de structuur van de zoveelste verbinding. Als het D.N.A. de erfsubstantie was, dan moest in de structuur een reeks uiteenlopende chemische en biologische overwegingen verwerkt worden. Daarom was voor die ontdekking een zekere losheid van benadering nuttig. Vereist was de bereidheid om een veelheid van uitgangspunten en technieken te combineren. Wanneer zo'n pluralistische benadering gehanteerd wordt, is een zekere oneerbiedigheid voor de feiten onontkoombaar. De gelijktijdige aanval op verschillende fronten kan niet steeds met elke oneffenheid in de frontlinie rekening houden. Vanuit de methodologische achtergrond van Watson en Crick was zo'n benadering aanvaardbaar. In hun speurtocht naar de structuur van het D.N.A. combineerden zij dan ook diverse terreinen: Röntgen-diffractie, biochemie, biologische overwegingen (b.v. geen 3 spiralen, want dat is biologisch zinloos). Vergeleken daarmee was Franklin's benadering rigide. Haar directe, met preciese gegevens overladen benadering moest in dit geval wel achterblijven. Ongetwijfeld zou ze er tenslotte in geslaagd zijn de meeste aspecten van de moleculaire structuur vast te stellen. Hoeveel langer dat geduurd zou hebben, daar kan men slechts naar gissen.

Aan de verschillende methodologische opvattingen die een rol gespeeld hebben bij de ontdekking van de structuur van het D.N.A.

kan een nog wat algemenere betekenis gegeven worden inzoverre ze tekenend zijn voor het arbeidsethos dat ermee samen lijkt te gaan (37). Vooral de uitspraken van Chargaff kunnen hiervoor als getuige dienen. Impliciet in de hierboven aangehaalde uitspraken van hem is het idee dat alleen bescheiden, harde en jarenlange arbeid de beloning van het uiteindelijke succes verdient. Het is voor hem nauwelijks te verkroppen dat opvallende successen verkregen zijn via het comfortabele korte pad van de speculatieve benadering ("not being entirely earned"). Dezelfde combinatie van verbazing en verongelijkheid spreekt uit zijn opmerking: "Somehow they swallow more than they have bitten off". Een soortgelijke calvinistische opvatting van geduldig hard werk ligt ten grondslag aan Bernal's ideeën. Het valt op dat die opvatting zich met name in experimenteel aangelegde wetenschappen als biochemie en kristallografie zo sterk heeft verbreid. Natuurlijk laat zo'n arbeidsethos zich uitstekend verenigen met een empiristische methodologie, waarvoor wetenschap voor het grootste deel bestaat uit het geduldig en nijver verzamelen van feiten.

Een speculatieve benadering valt daarmee moeilijk te rijmen. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de faaggroep, waarbinnen speculatie zo sterk werd aangemoedigd, wordt gekenmerkt door een quasi-onserieuze, ietwat bohemiënachtige opvatting van werk. De speculatief aangelegde Crick heeft zich expliciet afgezet tegen de serieusheid van zijn ouderlijke omgeving en Pauling is altijd beschouwd als een buitenbeentje in de chemie.

Deze correlatie tussen methodologie en arbeidsethos is niet oninteressant. Met name krijgt zij betekenis wanneer men haar in verband brengt met Kuhn's amending van de zgn. Mertonthese i.e. de opvatting dat er een verband bestaat tussen oorsprong en groei van de moderne natuurwetenschap en protestantse en puriteinse ideeën in de 17e eeuw, waarbinnen arbeid hoog gewaardeerd werd en een religieuze opgave was (38). Kuhn onderscheidt in het tijdvak voor 1800 twee tradities in de wetenschap: De mathematische of klassieke, waartoe o.a. astronomie, mechanica en harmonieleer behoren en de experimentele of Baconiaansche traditie, waartoe bijv. scheikunde en de studie van electriciteit en magnetisme gerekend moeten worden. De eerste groep is deductief en mathematisch; de beschreven experimenten blijken achteraf meestal gedachtenexperimenten geweest te zijn. De tweede traditie wordt gekenmerkt door empirisme, afkeer van speculatie en het feit dat experimenten *werkelijk* werden uitgevoerd. Wanneer men de Mertonthese, die altijd aan hevige kritiek bloot heeft gestaan, beperkt tot de experimentele traditie, dan lijkt zij goed op te gaan (40). De experimentele traditie bloeide vooral daar waar in gebieden als de Nederlanden en Engeland, de reformatie vaste voet aan de grond had gekregen.

Het lijkt nu dat de correlatie tussen een puriteins arbeidsethos en een empiristische methodologie is voort blijven bestaan tot op de dag van vandaag, wanneer men de geografische

inperking vervangt door een inperking tot vakken als biochemie, fysische chemie, kristallografie etc.

De natuurkundigen en biologen, die in de jaren dertig en veertig binnentrokken in het niemandsland dat thans moleculaire biologie heet, brachten een "klassiek"-wetenschappelijke methodologie mee, die ook nu nog leidt tot conflicten met de experimentalistische tradities die deel uitmaken van de moleculaire biologie (41).

4. Uit deze illustratie zou men kunnen concluderen, dat het methodologische gezicht van wetenschappers wel degelijk van invloed kan zijn op hun concrete werk en de loop ervan kan beïnvloeden. Daardoor kan het Polanyische en Lakatosiaanse pessimisme hierin enigszins getemperd worden. De kloof tussen methodologie en wetenschap, gecanoniseerd in Lakatos' onderscheid tussen evaluatie en advies, blijft bestaan in zoverre een methodologie geen dwingend keuze-advies voor praktisch werk kan uitbrengen. Aan de andere kant kunnen methodologieën wel degelijk praktisch werkzaam zijn en hoeft de articulatie van methodologische beginselen niet volledig irrelevant zijn voor de wetenschap.

Wat is nu de status van zo'n methodologische leidraad voor wetenschappelijk werk? Volgens Feyerabend bestaat het tekort van alle methodologieën in de onmacht om concrete historische situaties recht te doen. Methodologische regels zijn gebonden aan concrete situaties. Wat op het ene tijdstip de wetenschap bevordert, kan haar op een ander belemmeren. Dat is tenslotte de boodschap van het beginsel "Alles kan". Mijn illustratie lijkt die opvatting te bevestigen.

Ik heb hierboven immers twee benaderingen voor het ontdekken van moleculaire structuren aangeduid. De ene, de directe aanval, is sterk met een empiristische methodologie verbonden. De andere, via modelbouw, is meer deductivistisch. Van belang is nu dat *beide* benaderingen grote successen hebben behaald. D.N.A. en alpha-helix komen op het conto van de laatste. Niet minder indrukwekkend zijn de myoglobine-, hemoglobine- en insuline-structuren die het resultaat waren van de eerste benadering. Het is bovendien niet waarschijnlijk dat deze laatste structuren via de indirecte methode blootgelegd hadden kunnen worden. Nu lijkt het er dus op dat de positieve invloed van een methodologisch uitgangspunt relatief is aan een historische situatie. In 1953 werkte de empiristische opvatting remmend, maar voor het onderzoek van Kendrew en Perutz, dat aan het begin van de jaren zestig werd afgrond, juist niet. Ik geloof dat die historische relativiteit inderdaad een feit is, maar dat er toch wel iets meer over gezegd kan worden.

De uiteindelijke triomfen van de directe methode werden behaald op moleculen, waarbij voor de ontdekking van de structuur geen grote conceptuele verschuivingen nodig waren. Het onderzoek van Perutz en Kendrew vereiste een lange adem en veel inventiviteit binnen één kader (42). Met voldoende geduld volgt de structuur

uit de data. Een empiristische methodologie is hier dan ook niet misplaatst. Bij het D.N.A.-molecuul waren echter ook conceptuele veranderingen betrokken en die volgen niet uit de data. Daar is een meer losse en speculatieve benadering noodzakelijk. Hoewel een bepaalde situatie-gebondenheid dus inderdaad een feit is, kan men toch situaties onderscheiden naar de al dan niet positieve rol die een methodologie kan spelen.

Dat theoretisch pluralisme, het naast elkaar bestaan van verschillende onderzoeksprogramma's, bevorderlijk is voor de groei van wetenschappelijke kennis, is altijd een belangrijk idee geweest van het kritisch rationalisme en haar zijtakken. Daarnaast moet men nu geloof ik evenzeer pleiten voor een methodologisch pluralisme, in de verwachting dat elke methodologie, hoe arm of rijk zij ook moge zijn, in sommige situaties de groei van de wetenschap zal bevorderen.

#### NOTEN

1. Vgl. Polanyi, *Personal Knowledge; Towards a Post Critical Philosophy*, 1958, 195. Kuhn volgt Polanyi in sterke mate. Vgl. *The Structure of Scientific Revolution*, 1970 (2), 191. Voor soortgelijke opvattingen, zie Ravetz, *Scientific Knowledge and its Social Problems*, 1971. Verwant hieraan is ook Barnes streven naar een theorie van "natuurlijke rationaliteit", waarbij er van uitgegaan wordt, dat de door filosofen geformuleerde regels niets met wetenschap te maken hebben. Vgl. Barnes, *Scientific Knowledge and Sociological Theory*, 1974, hfdst. 2.
2. Polanyi, op.cit., 60.
3. Lakatos, "Understanding Toulmin", in: *Minerva*, vol. 14 (1976), 126-143.
4. Lakatos, "History of Science and its rational Reconstructions", 35. Nu in Howson (ed.), *Method and Appraisal in the Physical Sciences*, 1976.
5. Lakatos, "Falsification and the Methodology of scientific research programmes", 148, noot 1, in: Lakatos/Musgrave, *Criticism and the Growth of Knowledge*, 1970.
6. Clark, "Atomism versus Thermodynamics", 44, in: Howson (ed.), op. cit., noot 4.
7. Clark, op. cit., 42 e.v., Worrall, Thomas Young and the "refutation" of Newtonian optics, 118, in Howson, op. cit., noot 4.
8. Een paar voorbeelden:  
Cantor, "Henry Brougham and the Scottish methodological tradition", in: *Studies in the History and Philosophy of Science*, vol. 2 (1972), 69-89.  
Cantor, "The Reception of the Wave Theory of Light in Britain. A case study illustrating the role of methodology in scientific debate", in: *Historical Studies in the Physical Sciences*, vol. 6 (1975), 109-132.  
Norton, "Metaphysics and Population Genetics: Karl Pearson and the background to Fisher's multi factorial theory of inheritance", in: *Annals of Science*, vol. 32 (1975), 537-553.  
Norton, "Biology and Philosophy: The methodological foundations of Biometry", in: *Journal for the history of biology*, vol. 8 (1975), 85-93.

9. Bij het vormen van een dergelijk oordeel zal men inderdaad voornamelijk van "gezond verstand" uitgaan. Een duidelijke consensus is dan ook vereist. Wanneer die niet bestaat, kan men beter uitzien naar een ander voorbeeld. Dat zo'n procedure onschuldig is, laat Worrall zien, vgl. "Thomas Young and the "refutation" of Newtonian optics", 165, in: Howson (ed.), op. cit., noot 4.
10. De afwijkingen, die toch soms opliepen tot 50%, werden geweten aan onvolkomenheden in de analyse-technieken. Vanuit de latere, post-1953 periode zijn al die afwijkingen natuurlijk evenzovele weerleggingen van de tetranucleotide hypothese. Historici staan niet altijd even sympathiek tegenover de onontkoombaarheid van het retrospectieve karakter van zulke "weerleggingen". Olby bijv. heeft weinig compassie met de tetranucleotide hypothese en haar verdedigers. Vgl. Olby, *The Path to the Double Helix*, 1974, 74.
11. Geciteerd in Olby, op. cit., noot 10, 158.
12. Voor een diepergaand overzicht van deze ontwikkelingen, zie Olby, op. cit., noot 10. Verder: Fruton, *Molecules and Life*, 1972 en: Allen, *Life Science in the Twentieth Century*, 1975, hfdst. VII.
13. Voor de ontwikkeling van de Röntgen-diffractie, zie: Ewald (ed.), *Fifty Years of X-Ray Diffraction*, 1962.
14. Voor dit specialisme, zie Law, "The Development of Specialities in Science: The case of X-Ray protein crystallography" in: *Science Studies*, vol. 3, 1973, 275-303.
15. Dit maakt een belangrijk deel uit van Sayre's verklaring. Volgens haar hadden Watson en Crick voordeel van het feit, dat zij snel en met een brede kring contact konden opnemen. Franklin daarentegen werd niet gestimuleerd door zulke contacten (164). Dit wordt echter weer ondergraven door Sayre zelf wanneer zij stelt, dat Franklin altijd het best alleen en in isolement werkte (82). Zie: Sayre, *Rosalind Franklin and D.N.A.*, 1975.
16. Bernal, *De Wetenschap als Maatschappelijk Proces*, 1971.
17. Bernal, op. cit., 8.
18. Bernal, op. cit., 15.
19. Bernal, op. cit., 555. Zie ook 642. Instructief zijn verder zijn opvattingen over factoren, die de wetenschap bevorderen, 942 ff. Vgl. tensloten de paragraaf over "Bezinning en Actie", die de rol van de filosofie in de wetenschap behandelt, 947 ff.
20. Zie Olby, op. cit., noot 10, 374.
21. Mijn weergave van Franklin's wisselende opvattingen is vooral gebaseerd op Olby, op. cit., noot 10, 344-352 en 369-376. Voor Franklin's rol bij de ontdekking van het D.N.A., zie: Klug, "Rosalind Franklin and the discovery of the structure of D.N.A.", in: *Nature*, vol. 219 (1968), 808-810, waar een wat vroegere datum voor terugkeer naar de helix-opvatting wordt gegeven, en: Sayre, op. cit., noot 15.
22. Olby, op. cit., noot 10, 374.
23. Bernal, "The material theory of life", in: *Labour Monthly*, juli 1968, 324.
24. Sayre, op. cit., noot 15. Overigens levert Sayre een zeer nuttige en noodzakelijke correctie op het karikatuurale beeld van een verstokte kenau, dat Watson in "The Double Helix" van Franklin had gegeven.
25. Sayre, op. cit., 146.
26. Een vruchtbare bron hiervoor is het biografische essay over Crick door Olby, "Francis Crick, D.N.A. and the Central Dogma", in: *Daedalus*, vol. 99 (1970), 938-988.

27. Voor een goed voorbeeld, zie Olby, op. cit., 950.
28. Zoals blijkt uit het rapport van Watson en Crick uit 1951. Afgedrukt in Olby, op. cit., noot 10, 357-358.
29. Over de faaggroep (genoemd naar het bacteriofaag-virus, dat het onderzoeksmateriaal vormde), zie Mullins, "The Development of a scientific speciality: The Phage-group and molecular biology", in: *Minerva*, vol. 10 (1970), 51-82. Verder Cairns e.a. (eds.), *Phage and the Origins of Molecular Biology*, 1966.
30. Het materiaal voor het nu volgende is ontleend aan Cairns e.a. (eds.), op. cit., noot 29.
31. Cairns, op. cit., 149.
32. Cairns, op. cit., 158, voor een voorbeeld van een "mislukt" experiment. Verder 242.
33. Cairns, op. cit., 71. Zie ook 143.
34. Chargaff, "Building the tower of babble", in: *Nature*, vol. 248 (1974), 776-779.
35. Chargaff, op. cit., 778.
36. Cairns, op. cit., noot 29, 227.
37. Deze discussie over de relatie tussen methodologie en arbeidsethos vindt zijn oorsprong in een gesprek met Ken Caneva.
38. Vgl. Merton, *Science, Technology and Society in Seventeenth Century England*, 1970.
39. Vgl. Kuhn, "Mathematical vs. Experimental traditions in the Development of Physical Science", in: *Journal of Interdisciplinary History*, vol. 7 (1976), 1-31.
40. Kuhn, op. cit., 25-27.
41. Voor het ongedefinieerde karakter van de moleculaire biologie anno 1952, zie Stent, *The Coming of the Golden Age*, 1969, 36.
42. Hoewel ik niet van de termen houd, komen "normal science" en "puzzle solving" dicht in de buurt.