



Bio-Wetenschappen en Maatschappij



- De aapmens in ons
- Darwins vinken
- Reuzen, dwergen en dribbelpootjes
- Gretige genen
- Evolutie van taal
- Steeds meer hersens

EVOLUTIE ZIT IN JE GENEN

Over Darwin en Genomics

Met een voorwoord van Ronald Plasterk
Minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap

Redactie:

Joep Geraedts
Peter de Knijff
Jannes van Everdingen
Jos van den Broek
Rik Smits (eindredactie)

Evolutie zit in je genen

Het cahier is een uitgave van Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij (BWM) en verschijnt vier maal per jaar. Stichting BWM is ondergebracht bij NWO.

Bestuur: prof. dr. E. Schroten (*voorzitter*), J.F.B.C.D. van Oranje M.Sc. MBA (*vicevoorzitter*), dr. J.J.E. van Everdingen (*penningmeester*), prof. dr. W.G. van Aken, prof. dr. J.P.M. Geraedts, prof. dr. J.M. van den Broek (*lid dagelijks bestuur*), prof. dr. P.R. Bär, prof. dr. J.A. Knottnerus, prof. dr. J.W.M. Osse

Redactie: Prof. dr. Joep Geraedts, prof. dr. Peter de Knijff, dr. Jannes van Everdingen, prof. dr. Jos van den Broek en dr. Rik Smits (eindredactie)

Bureau: Monique Verheij

Beeldredactie: Tom Arends en Jos van den Broek

Vormgeving: Vi-taal, Den Haag

Druk: Drukkerij Groen bv, Leiden

© Stichting BWM

ISBN/EAN 978-90-73196-50-6

Informatie en bestellingen losse nummers:
Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij
Postbus 93402, 2509 AK Den Haag
telefoon: 070 - 34 40 781
e-mail: bwm@nwo.nl
www.biomaatschappij.nl

Abonnementen:

Betapress Abonnementen Services
Postbus 97, 5126 ZH Gilze
telefoon: 0161 - 45 94 67
e-mail: cahier@betapress.audax.nl

Stichting BWM heeft datgene gedaan wat redelijkerwijs van haar kan worden gevergd om de rechten van de auteursrechthebbende op de beelden te regelen volgens de wettelijke bepalingen. Degenen die menen rechten te kunnen doen gelden, kunnen zich alsnog tot Stichting BWM wenden.

Illustratie omslag: © *Wik de Jong, Leiden*

Evolutie zit in je genen

Over Darwin en Genomics

Ronald Plasterk	Voorwoord	- 3
Rolf Hoekstra, Joep Geraedts en Jannes van Everdingen		
	Op zoek naar de wortels van het leven - <i>Evolutie van Darwin tot Genomics</i>	- 5
Martien Groenen en Hendrik-Jan Megens		
	Van Tyrannosaurustand naar moedermelk - <i>Hoe nieuwe soorten en eigenschappen ontstaan</i>	- 15
Martien Groenen en Hendrik-Jan Megens	Reuzen, dwergen en dribbelpootjes	- 21
Martien Groenen en Hendrik-Jan Megens	Familiebanden	- 22
Martien Groenen en Hendrik-Jan Megens	Darwins vinken	- 24
Hans Lenstra	Koeien uit Babylon	- 26
Barbara Gravendeel	Fylogenomics: stamboomonderzoek met complete genomen	- 28
Paul Storm	Menselijke kenmerken en hun consequenties - <i>Over mensapen, aapmensen, oermensen en mensen</i>	- 31
Joep Geraedts	Hoe mensen en mensapen uit elkaar groeiden	- 38
Sjoerd Repping	Wanneer sterft het menselijk Y-chromosoom uit?	- 42
Sjors van Driem	Genetische evolutie en de evolutie van taal	- 44
Oscar Lao en Manfred Kayser		
	Op het eerste gezicht - <i>Hoe het klimaat onze huidskleur dicteerde</i>	- 47
Joep Geraedts	Melk is goed voor lang niet elk	- 55
Marianne Heselmans	Aan zijn genen herkent men het volk - <i>Onze geschiedenis verraadt zich in ons DNA</i>	- 57
Peter de Knijff	DNA verraadt hoe de mens de wereld koloniseerde	- 64
Henk Kars	Ötzi, de man uit het ijs	- 68
Ronny Decorte	Pappa! - Met DNA-profielen vindt men daders en vaders	- 70
Tom Arends en Jos van den Broek		
	Het individu, zijn DNA en de buitenwereld - <i>Gert-Jan van Ommen over onderzoek naar het persoonlijke genoom</i>	- 73
Peter de Knijff	Gretige Genen	- 78
Antje Houmes	Je genen weten: je bent wat je eet	- 80
	Begrippenlijst	- 82
	Informatie	- 84





Wik de Jong, Leiden

Voorwoord

Afgezien van de enkelingen die denken dat God 6000 jaar geleden de wereld heeft geschapen, en in die zes dagen ook nog kans zag om fossielen in de aarde te verstoppen om ons duizenden jaren later nog even bezig te houden, is iedereen wel overtuigd van de realiteit van de evolutie. De bewijzen liggen voor het opscheppen, vanuit de biologie, de geologie en de fysica. Maar het krachtigste argument voor de evolutietheorie komt uit de genetica, en juist die wetenschap bestond nog niet in de tijd van Darwin. Weliswaar was Darwin een tijdgenoot van Mendel, de man die de eerste genetische wetten optekende, maar de wetten van Mendel zijn destijds nooit op volle waarde geschat; zij raakten in vergetelheid en bleven dat tot omstreeks 1900. Toch heeft vooral de kennis over het DNA en de genen de evolutietheorie vooruit geholpen. Alle levende wezens stammen af van een gemeenschappelijke voorouder, en je kunt aan de DNA-volgorde heel goed aflezen hoe die afstamming in zijn werk is gegaan. DNA maakt ‘zichtbaar’ hoe geselecteerde erfelijke kenmerken aan volgende generaties worden doorgegeven. DNA is de boekhouding van de evolutie, waar je veel informatie uit kunt halen. En die boekhouding klopt met eerdere conclusies die op basis van paleontologie en dier- en plantensystematiek door Linnaeus en anderen zijn getrokken.

De tijd moet leren of het zal lukken met behulp van de totale DNA-boekhouding die ene, alomvattende en onbetwistbaar correcte stamboom van het leven te maken. Maar het staat nu al vast dat de evolutie hier op aarde één keer gebeurd is, en elke afstamming heeft in één bepaalde periode en in één bepaald gebied van de wereld plaatsgevonden, waarna de splitsing tot in lengte van dagen vastlag.

Evolutiebiologen hebben inmiddels evolutionaire stambomen gereconstrueerd van de mens aan de hand van DNA-sequenties van een paar genen. We kunnen nu zien hoe we een paar honderdduizend jaar geleden uit de bomen kwamen zetten in

Afrika, met handen die geselecteerd zijn om gereedschappen te gebruiken, en hersens die geselecteerd zijn om die handen te gebruiken, en om te communiceren via symbolische klanken en tekens.

Ook verder terugkijkend kan het genetisch onderzoek iets zeggen over bijvoorbeeld de afstand tussen mensapen en mensen. Verschillen tussen aantallen chromosomen zeggen niets over verschillen in kenmerken tussen mensen en mensapen, zoals uiterlijk, intelligentie, spraak of gedrag. Daarvoor moeten we op moleculair niveau naar het DNA kijken. Ons DNA en dat van de verschillende soorten mensapen loopt, niet zo verwonderlijk, op een groot aantal punten flink uiteen. Het verschil tussen een mens en een chimpansee is pakweg tien keer zo groot als het gemiddelde verschil tussen twee mensen onderling, en zestig keer zo klein als dat tussen mens en muis.

Het is onmogelijk de verschillen tussen organismen te verklaren door uitsluitend hun DNA te vergelijken. Immers de DNA-code is slechts een kookboek voor het bakken van een organisme, elk gen is het recept voor een eiwit, en elk eiwit vervult zijn functie in samenhang met de rest van een cel, elke cel werkt in een organisme, en dat in samenhang met de omgeving. Daarom is uiteindelijk ‘functioneel genoomonderzoek’ hetzelfde als ‘biologie’. Darwin wist het al, hij bestudeerde morfologie, ethologie, systematiek en fysiologie. We kunnen nog veel van hem leren!

*Dr. Ronald H.A. Plasterk
Minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap*



De Grand Prismatic Spring in Yellowstone National Park in de Verenigde Staten, gezien vanuit de lucht. Het water in deze bron heeft een constante temperatuur van 85°C. Ondanks deze hitte wordt het water omringd door bacteriën en algen, die een oranje kleur hebben.

Foto: Jim Peaco, National Park Service

Op zoek naar de wortels van het leven

Evolutie van Darwin tot Genomics

Rolf Hoekstra, Joep Geraedts en Jannes van Everdingen

Op de aarde krioelt een onafzienbaar groot aantal heel uiteenlopende soorten wezens rond. Elk van de vijf rijken waarin biologen tegenwoordig het leven indelen, omvat miljoenen soorten organismen, waarvan de meeste zo klein zijn dat we ze met het blote oog niet kunnen zien. Leven huist op de gekste plaatsen. Zelfs in kokend hete waterbronnen op de oceaanbodem voelen sommige bacteriesoorten zich nog thuis, terwijl andere zich juist diep in het ijs van Antarctica kunnen handhaven.

Maar hoe verschillend de organismen die nu leven ook zijn, zeer waarschijnlijk stammen ze toch allemaal af van een gemeenschappelijke voorouder. Genetisch zijn alle bestaande levensvormen aan elkaar verwant. Dat wijst erop dat de soortenrijkdom van vandaag te danken is aan het ontstaan van al maar meer nieuwe vertakkingen aan de stamboom van het leven, die begon met één oerorganisme dat ongeveer vier miljard jaar geleden geleefd moet hebben. De groei van die stamboom heet evolutie, wat letterlijk ontwikkeling betekent. De ontwikkeling van het leven.

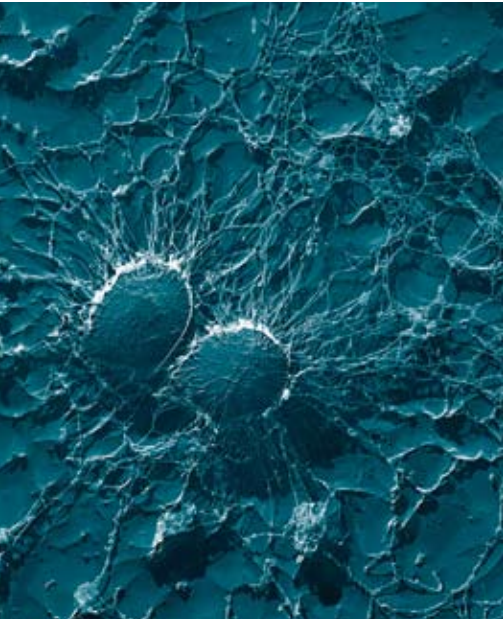
Het inzicht dat er verband bestaat tussen al die soorten wezens die de aarde tegenwoordig bevolken, en tussen de soorten van nu en de eigenaren van de fossiele resten die overal ter wereld in de bodem worden aangetroffen, begon post te vatten in de negentiende eeuw. Daarvoor had men zich altijd tevreden gesteld met de gedachte dat elke diersoort en elk type plant ooit geschapen was in zijn definitieve, onveranderlijke vorm. Maar in 1859 drong het al langer rondzingerende idee dat soorten een geschiedenis hadden en zich ontwikkeld hadden uit voorlopers die er anders uit hadden gezien, in een klap en met veel tumult in brede kring door. In dat jaar immers publiceerde de Engelse bioloog Charles Darwin (1809-1882) zijn wereldberoemd geworden boek *On the origin of species*, over de herkomst van de soorten. Daarin zette hij zijn theorie van natuurlijke selectie uiteen.

Het studiemateriaal waarop Darwin zijn evolutietheorie bouwde, had hij grotendeels al een kwart eeuw eerder verzameld toen hij als bioloog aan boord van het marineschip Beagle onder meer de Galapagos eilanden in de Grote Oceaan had bezocht. De lange tijd die hij erover deed om zijn conclusies te bereiken en op te schrijven, deed niets af aan het belang van zijn denkbeelden en de invloed die zij hadden. Het is zoals de in 1975 overleden, destijds zeer vooraanstaande Oekraïens-Amerikaanse evolutiebioloog Theodosius Dobzhansky het in 1973 uitdrukte: 'Niets in de biologie heeft betekenis anders dan in het licht van de evolutie.'

Prof. dr. Rolf F. Hoekstra is sinds 1989 hoogleraar genetica aan Wageningen Universiteit. In zijn onderzoeksgroep wordt experimenteel evolutie-onderzoek uitgevoerd met bacteriën en schimmels. Onderzoekthema's zijn veroudering, coevolutie en 'genomic conflicts', en de rol van mutatie en ruimtelijke populatiestructuur in de evolutionaire dynamiek

Prof. dr. Joep Geraedts is sinds 1983 hoogleraar genetica en celbiologie aan de Universiteit Maastricht en hoofd van de afdeling Klinische Genetica van het Academisch Ziekenhuis Maastricht. Sinds 2007 is hij voorzitter van de European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)

Dr. J.J.E. van Everdingen is directeur van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en adviseur patiënteninformatie bij de Orde van Medisch Specialisten. Daarnaast publiceert hij regelmatig in populair wetenschappelijke bladen en boeken



Staphylococcus aureus, gezien door een elektronenmicroscop. Veel stammen van deze bacteriesoort zijn tegenwoordig resistent tegen antibiotica.

Foto: Agricultural Research Service, United States Department of Agriculture

vraag 1 Waarom is de MRSA-bacterie juist in ziekenhuizen en verpleeghuizen een groot probleem?

Natuurlijke selectie

Darwins centrale begrip natuurlijke selectie houdt in dat soorten kunnen veranderen doordat sommige individuen binnen een soort meer nakomelingen krijgen dan andere. Meestal is dat verschil in voortplantingssucces namelijk geen kwestie van puur toeval, maar hangt het samen met het bezit van bovengemiddeld gunstige of ongunstige erfelijke eigenschappen. Bijna altijd bestaat er binnen biologische soorten variatie in die kenmerken. Dat kan gradueel zijn – het ene individu is bijvoorbeeld groter of sneller dan het andere – maar ook kwalitatief. Een voorbeeld van een kwalitatief verschil is het al dan niet bevattelijk zijn voor een bepaalde ziekte. Individuen met relatief gunstiger eigenschappen hebben betere kansen om zich voort te planten en al hun erfelijke eigenschappen aan hun nakomelingen door te geven. Als gevolg daarvan gaan zulke gunstige erfelijke eigenschappen in volgende generaties steeds vaker voorkomen. Op die manier kan een soort als geheel geleidelijk veranderen.

Welk kenmerk in termen van natuurlijke selectie gunstig is, ligt niet voor eeuwig vast, maar hangt meestal af van de omstandigheden. Toen bijvoorbeeld omstreeks 1940 werd begonnen met het bestrijden van bacteriële infecties met penicilline, boekte men aanvankelijk grote successen, doordat nagenoeg alle bacteriën er gevoelig voor waren. Maar al na een paar jaar hadden de paar individuen die bij toeval resistent waren tegen de stof, zich zo kunnen vermeerderen dat de eerste resistente stammen gesignaleerd werden. Rond 1980 was het al zo ver dat meer dan negentig procent van de *Staphylococcus aureus*-stammen niet alleen resistent waren tegen penicilline en daaraan verwante antibiotica, maar ook tegen het later ontwikkelde methicilline. Tengevolge daarvan vormt de methicilline-resistente *Staphylococcus aureus*, beter bekend als de MRSA-bacterie, een groot probleem in ziekenhuizen. De opkomst van antibioticaresistente bacteriestammen verliep niet alleen zo snel doordat bacteriën zich in hoog tempo delen. Ook de selectiedruk was hoog doordat in sommige landen antibiotica gemakkelijk en overvloedig worden voorgeschreven. In zulke omgevingen hebben alleen resistente exemplaren nog een kans om hun soort te laten voortleven.

Al die genetische variatie die maakt dat soorten veranderlijk zijn, komt voort uit mutatie. Mutatie is het proces waarbij, meestal tijdens de deling van een cel, door overschrijffoutjes verschillen ontstaan tussen het DNA van de oudercel en dat van de dochtercel. Als een cel zich gaat delen, wordt eerst een kopie gemaakt van het DNA. Dit wordt tijdens de celdeling zichtbaar in de vorm van verdubbelde chromosomen, waarvan de helften vervolgens uiteen gaan. En hoe strak gereguleerd dat proces ook is, er gaat bij dat kopiëren wel eens iets mis, waardoor er foutjes ontstaan die niet worden opgemerkt en gerepareerd.

Bij eencellige maakt zo'n mutatie automatisch deel uit van het genetisch erfgoed van de afgesplitste dochtercel, en dus ook van al haar nakomelingen. Bij meercellige wezens gebeurt dat alleen als het om een mutatie gaat die optreedt in een voortplantingscel. Is een mutatie niet zonder meer fataal, dan hangt de kans dat organismen met de mutatie overleven, weer af van natuurlijke selectie. Wanneer een bacterie bijvoorbeeld bij toeval resistent is tegen antibiotica, maar in een omgeving zonder antibiotica leeft, dan heeft de mutatie geen positieve betekenis, maar eventueel wel negatieve. Op zijn best ondervindt

de bacterie er geen nadeel van, maar zelfs dan zal de mutatie op den duur meestal uit de populatie verdwijnen. Maar leeft zo'n bacterie in een omgeving waar wel antibiotica voorkomen, dan is de mutatie cruciaal voor zijn overleving. Een bacterie die de mutatie niet heeft, legt onherroepelijk het loodje.

Survival of the fittest

Natuurlijke selectie berust op drie pijlers. De eerste is het feit dat geen twee individuen genetisch precies hetzelfde zijn, met uitzondering van eeneiige tweelingen. Behoudens dat laatste geval verschillen alle soortgenoten van elkaar.

De tweede pijler is de strijd om het bestaan. Niet ieder individu heeft even goede overlevingskansen. Die kansen hangen af van hoe goed het fenotype van een organisme is aangepast aan de omgeving waarin het organisme leeft. Met die term fenotype wordt de concrete verschijningsvorm van exemplaren van een organisme bedoeld, ter onderscheiding van het genotype, dat staat voor hun erfelijke aanleg op basis waarvan ze opgebouwd zijn en kunnen functioneren. De strijd om het bestaan mondt uit in wat Darwin noemde de *survival of the fittest*, het overleven van de besten. Dat wil niet zeggen dat de *fittest* een lang leven beschoren is, maar dat ze overleven in hun nakomelingen. Hoe *fitter*, hoe beter aangepast aan de leefomgeving een individu is, hoe groter de gemiddelde kans dat het een partner vindt en zich voortplant. Hoe groter dus ook de kans dat zijn genen in zijn nakomelingen voortleven en de eigenschappen van de soort mede blijven bepalen.

De derde pijler is het optreden van mutaties. Dat zorgt voor evenwicht tussen verdwijnen en verschijnen van nieuwe erfelijke variaties. Aangezien de best aangepasten zich met het meeste succes voortplanten, gaan hun eigenschappen het erfelijke pakket van hun soort domineren, en gaan eigenschappen die bij minder fortuinlijke individuen voorkomen langzaamaan verdwijnen. Dat is nuttig, want zo raken de individuen van een soort van generatie tot generatie gemiddeld steeds beter aangepast aan hun omgeving – zolang die tenminste niet dramatisch verandert. Maar wel neemt de genetische variatie door dat selectieproces af. Dat zou uiteindelijk het hele proces van aanpassing en verandering tot stilstand kunnen brengen, als mutaties er niet voor zorgden dat er steeds weer nieuwe, willekeurige variaties in het erfelijk materiaal ontstonden.

Genetische drift

Succes bij de voortplanting hangt niet alleen maar af van erfelijke eigenschappen, maar ook van het toeval. Dat noemt men *genetische drift*. In een omgeving die bij toeval rijk bedeed is met voedsel, bijvoorbeeld, zijn de kansen om te overleven en zich voort te planten voor iedereen veel beter dan in schralere gebieden, dus ook voor wat zwakkere broeders en zusters. Ook dat kan op den duur gevolgen hebben voor de genetische samenstelling van de soort, maar zulke erfelijke veranderingen zijn niet adaptief. Ze leiden niet tot betere aanpassing aan de omgeving.

Daar tegenover staat dat niet alle mutaties van invloed zijn op het gemiddelde voortplantingssucces van de dragers ervan. Ze leveren geen voordeel op, maar veroorzaken ook geen nadeel van enige betekenis. Zulke erfelijke varianten kunnen zich breed door



Charles Darwin. Deze foto is genomen rond de tijd dat Darwins boek *On the origin of species* werd gepubliceerd.
Bron: Wikipedia

vraag 2 Waarom vermindert selectie de genetische variatie?



een populatie verspreiden, maar ook zomaar weer verdwijnen. Door toeval, want uit oogpunt van natuurlijke selectie zijn ze zonder betekenis.

Een aparte vorm van selectie is die welke optreedt door calamiteiten. Door een overstroming, een vulkaanuitbarsting of andere ramp, maar ook door veranderingen in het klimaat, kan het gebeuren dat een soort in heel korte tijd bijna compleet uitsterft. De weinige overlevenden zullen dan waarschijnlijk geen getrouwe afspiegeling vormen van de oorspronkelijke populatie. De zich herstellende populatie zal daarom verschillen van de oorspronkelijke. Dat komt dan evenwel niet door natuurlijke selectie, maar door de macht van het toeval.

Een mooi voorbeeld van dat laatste is wat de inwoners van het atol Pingelap in de Grote Oceaan overkwam. Zoals Oliver Sacks in zijn boek *The island of the colorblind* beschrijft, raasde in 1775 een orkaan over het eiland, die bijna de hele bevolking uitroeide. Er waren maar twintig overlevenden, waaronder er een drager was van de mutatie die *achromatopsie* veroorzaakt, totale kleurenblindheid. Achromatopsie is een uiterst zeld-



De vulkaan Mount Cleveland in Alaska in 2006 (links) en de cycloon Catarina voor de kust van Brazilië in 2004 (rechts), gezien vanuit het internationaal ruimtestation ISS. Door natuurrampen kan een soort in korte tijd vrijwel compleet uitsterven.
Foto's: NASA Johnson Space Center

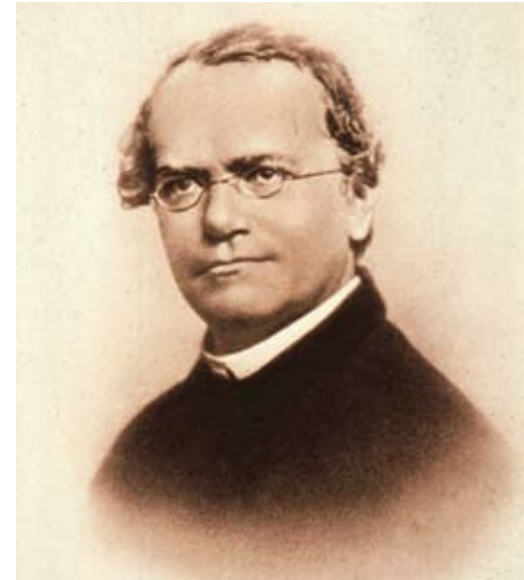
zame, recessief overervende afwijking – de kwaal openbaart zich alleen als beide ouders de mutatie aan een kind hebben doorgegeven. Maar op Pingelap lijdt tegenwoordig maar liefst acht procent van de bevolking eraan. Zo groot kan de invloed van een enkel individu uit een kleine groep dus generaties later zijn.

Gregor Mendel

De eerste die de wetmatigheden ontrafelde die aan genetische variatie ten grondslag liggen, was een Augustijner monnik uit het St. Thomas klooster in Brno, Gregor Johann Mendel (1822-1884). Rond 1856 deed hij een groot aantal kruisingsexperimenten met *Pisum sativum*, het doperwtplantje. Daarbij keek hij naar de verdeling van een zevental eigenschappen als de vorm van de zaden, de kleur van kiembladen en bloemen, over de nakomelingen van verschillende ouderparen. De erfelijke factoren die ten grondslag lagen aan die eigenschappen werden later *genen* genoemd, en de verschillende vormen ervan, *allelen*. Wit en rood zijn allelen van het gen voor bloemkleur van de erwtenplant. Uit wat Mendel zag, kon hij afleiden dat elke cel in een plant of dier twee sets erfelijk materiaal moest bezitten: een van vaders kant, en een van moederszijde. Alleen in geslachtscellen, de zogenaamde gameten, moest zich maar één set bevinden. Had een individu van beide ouders hetzelfde allel geërfd, dan heette het voor die eigenschap *homozygoot*, en anders *heterozygoot*.







Maar behalve dat fundamentele inzicht ontdekte Mendel ook nog het bestaan van een aantal wetmatigheden.

Wanneer een plant die homozygoot was voor rode of witte bloemen gekruist werd met een dito exemplaar, waren ook alle nakomeling homozygoot en gelijk aan elkaar. Kruiste









Gregor Mendel. Bron: Wikipedia







Dominant-recessieve
overerving

		 AA	
		A	A
 aa	a	 Aa	 Aa
	a	 Aa	 Aa







verder
kruisen

		 Aa	
		A	a
 Aa	A	 AA	 Aa
	a	 Aa	 aa

Partieel-dominante
overerving

		 BB	
		B	B
 bb	b	 Bb	 Bb
	b	 Bb	 Bb

verder
kruisen

		 Bb	
		B	b
 Bb	B	 BB	 Bb
	b	 Bb	 bb

De Wetten van Mendel, weergegeven met behulp van kruistabellen. De Uniformiteitswet en de Dominantiewet komen voort uit de bovenste twee kruistabellen. Wanneer twee homozygote planten met elkaar gekruist worden is het nageslacht onderling identiek, zowel qua allelen als qua uiterlijk. Dit is de Uniformiteitswet. Dit geldt overigens ook voor kruisingen tussen twee homozygoot dominante planten, en voor kruisingen tussen twee homozygoot recessieve planten.

In het geval van dominant-recessieve overerving is het allel voor de kleur rood (A) dominant, waardoor een plant met minimaal één allel A rode bloemen krijgt. Alleen planten met beide recessieve allelen voor de kleur wit (a) krijgen witte bloemen. Dit is de Dominantiewet. Bij partieel-dominante overerving geldt dit niet en ontstaat een soort 'compromis' tussen de rode bloemkleur van de ene ouder en de witte bloemkleur van de andere ouder. Hierdoor krijgt het heterozygote nageslacht met de allelen B en b roze bloemen.

De Splitsingswet komt voort uit de onderste

twee kruistabellen. Wanneer men het nageslacht verkregen met de kruisingen weergegeven in de bovenste kruistabellen verder kruist, ontstaat wederom interessant nageslacht. We zien dat in het geval van dominant-recessieve overerving driekwart van het nageslacht rode bloemen heeft, en een kwart witte. De verhouding rode: witte bloemen is hier dus 3:1. Bij partieel-dom-

inante overerving heeft een kwart van het nageslacht rode bloemen, terwijl de helft roze bloemen heeft, en een kwart witte. De verhouding rode:roze: witte bloemen is hier dus 1:2:1. In beide gevallen is de helft van het nageslacht homozygoot en de andere helft heterozygoot, en is de verhouding homozygoot:heterozygoot dus 1:1.

men een homozygoot rode plant met een wit-homozygoot exemplaar, dan bezaten de cellen van de dochterplanten allemaal noodzakelijkerwijs een wit allel van de ene ouder, en een rood allel van de andere. Ze waren dus allemaal heterozygoot, maar ook onderling identiek. Dat is de Uniformiteitswet: van twee homozygote ouders komen onderling identieke kinderen.

Toch bleken ook in dat laatste geval al die heterozygote dochterplanten onveranderlijk rode bloemen te hebben. Het rode allel nam blijkbaar voorrang boven het witte, het was dominant. Dat verschijnsel wordt beschreven door de Dominantiewet: twee verschillende homozygote ouders brengen heterozygote kinderen voort met het uiterlijk van de dominante variant.

Anders ging het als twee van die heterozygote dochterplanten gekruist werden. Driekwart van hun directe nakomelingen had ook rode bloemen, maar het resterende kwart bloeide weer wit. Dat bleken de planten te zijn die van beide ouderplantjes het witte allel geërfd hadden. Wat er aan de hand is, beschrijft Mendels Splitsingswet: als je twee heterozygote ouders kruist, is de helft van de nakomelingen ook heterozygoot, en de andere helft homozygoot. Daarvan heeft weer de helft twee exemplaren van het ene allel, en de rest twee exemplaren van het andere. Dat laatste zorgt voor een kwart planten met witte bloemen en een kwart met rode. Maar omdat rood het dominante allel is, zijn ook alle heterozygote planten rood. Vandaar dat in zulke gevallen driekwart van de planten rood is, en maar een kwart wit. Het witte allel komt alleen tot uitdrukking als de plant twee witte allelen heeft. Daarom heet dat allel *recessief*, het wijkt terug in de aanwezigheid van een dominant allel.

Het geslacht van de ouders maakt bij al dat kruisen niets uit, of nu de vader wit was, dan wel de moeder, het resultaat was precies hetzelfde. Dat is Mendels Wederkerigheidswet, terwijl zijn Onafhankelijkheidswet stelt dat verschillende erfelijke kenmerken onafhankelijk van elkaar overerven. De wetten zijn in grote lijnen nog altijd geldig, al weten we bijvoorbeeld inmiddels wel dat genen die dicht bij elkaar liggen op hetzelfde chromosoom wel degelijk een zekere neiging hebben om gezamenlijk te overerven.

Na bijna tien jaar van geduldig kruisen en observeren, publiceerde Mendel zijn ontdekkingen onder de titel *Versuche über Pflanzen-Hybriden* in het blad van de in 1862 opgerichte Natuurwetenschappelijke Vereniging van Brno. Aanvankelijk vrijwel onopgemerkt. Men wist nog niets van erfelijkheid. Zelfs het bestaan van de chromosomen was nog niet bekend, laat staan dat men er enig idee van had hoe meiose in zijn werk ging, de reductiedeling waarbij uit complete cellen gameten ontstaan met maar één set chromosomen in plaats van de gebruikelijke twee. Er was, kortom, geen enkel aanknopingspunt voor Mendels ontdekkingen, niets om verder mee te werken.

Genomics

Pas in 1900, zestien jaar na Mendels dood, bleek de tijd rijp voor zijn ideeën. In dat jaar herontdekten drie wetenschappers onafhankelijk van elkaar Mendels wetten. Een van hen was de Nederlander Hugo de Vries (1848-1935), die er met succes op voortborduurde met mutatietheorieën. Maar hoewel Darwins *survival of the fittest* en Mendels wetten nog altijd recht overeind staan, is er inmiddels wel heel veel veranderd. Halverwege de

survival of the fittest

vraag 3 Wat is de structuur van DNA, en wie ontdekten die in welk jaar?

twintigste eeuw werd de structuur van het DNA ontdekt, en precies een halve eeuw later, in 2003, bereikte het in 1990 gestarte Human Genome Project zijn doel: het compleet in kaart brengen van de samenstelling van het DNA van een mens. Daarvoor moest de volgorde van niet minder dan drie miljard basen, de bouwstenen van het DNA, worden bepaald.

Er is onderweg al heel veel ontdekt. Een van de intrigerendste dingen is het veelvuldig voorkomen van vormen van genetische variatie tussen individuen die niet of nauwelijks verband houden met verschillen in functionaliteit of kwaliteit. Het gaat om verschillen die we polymorfismen noemen, genetisch bepaalde varianten waarbij tenminste een op de honderd individuen het minst frequent voorkomende allel draagt. De eerste van zulke polymorfismen die ontdekt werden waren de klassieke bloedgroepen. Later zijn er meer van zulke verschijnselen aangetoond in het bloed, en ook de weefselgroepen op het oppervlak van cellen, die een grote rol spelen bij het optreden van afstotingsverschijnselen bij transplantaties, behoren ertoe.

Het is nog maar betrekkelijk kort geleden dat de bestudering van het complete genoom van organismen, van microbe via plant tot dieren en de mens zich tot een apart gebied heeft kunnen ontwikkelen: genomics. Maar het biedt kansen op een toename van onze kennis over soorten, soortvorming, individuele genetische variatie en de relatie tussen individu en omgeving zoals we nog niet eerder gezien hebben.



I think

Case must be that one generation then should be as many living as now. To do this & to have many species in same genus (as is) requires extinction.

Thus between A & B immense gap of relation. C & B the finest gradation, B & D rather greater distinction. Thus genera would be formed. — bearing relation

In 1837 tekende Darwin voor het eerst een evolutionaire stamboom in zijn notitieboekje. Bron: Wikipedia



Wanneer een paard met een ezel paart ontstaat een muilnier of een muilezel. Een muilnier is het jong van een paardenmerrie en een ezelshegste. Een muilezel is een kruising tussen een ezelin en een paardenhegste. Deze dieren zijn altijd onvruchtbaar en kunnen daarom niet tot aparte soort worden gerekend.

Bron: Wikipedia

Wat is een soort?

Dat wij mensen allemaal tot dezelfde soort behoren, *Homo sapiens*, is iets waar iedereen het tegenwoordig wel over eens is – dat is ook wel eens anders geweest! Maar wat een soort nu precies is, valt minder gemakkelijk te bepalen. Immers, behalve identieke tweelingen zijn geen twee mensen op aarde in genetisch opzicht gelijk aan elkaar. Dat roept de vraag op waar de grens ligt tussen soorten. Hoe verschillend kun je van elkaar zijn zonder tot verschillende soorten te behoren? De meest gebruikelijke definitie van het begrip soort is die welke de belangrijkste evolutiebioloog van de twintigste eeuw, de Duitser Ernst Mayr (1904-2005) bedacht: een soort is een groep populaties die onderling genen uitwisselt of dat zou kunnen doen, en die reproductief gescheiden is van vergelijkbare groepen. Dat komt erop neer dat twee individuen tot dezelfde soort behoren als ze, even afgezien van het verschil tussen mannen en vrouwen, met elkaar vruchtbaar nageslacht zouden kunnen verwekken, en anders niet. Paarden en ezels behoren ondanks dat ze wel nageslacht kunnen verwekken – muilezels en muilnieren – toch tot verschillende soorten. Muilezels en muilnieren zijn zelf immers nooit vruchtbaar, en daarmee loopt de voortplanting meteen dood. Dat betekent dat de beide soorten in Mayrs termen ondanks dat nageslacht reproductief gescheiden blijven.

antwoord 1 De MRSA-bacterie is een antibioticaresistente variant van de gewone huidbacterie *Staphylococcus aureus*. Voor gezonde mensen is MRSA dan ook ongevaarlijk. Maar ziekenhuizen en ook verpleegthuizen liggen vol met ernstig verzwakte mensen. Bij hen kan MRSA allerlei gevaarlijke ontstekingen teweegbrengen. Gewone antibiotica bieden geen bescherming tegen MRSA, terwijl middelen als Vancomycine tot meer bijwerkingen aanleiding geven, waar juist verzwakte mensen slecht tegen kunnen.

antwoord 2 Omdat de best aangepaste individuen generatie na generatie gemiddeld de meeste nakomelingen krijgen, zullen hun genen zich steeds verder over de bevolking verspreiden. Maar omdat het totaal aantal genen dat een individu heeft, gelijk blijft, moeten er dus andere genen zijn die steeds zeldzamer worden, tot ze uiteindelijk verdwijnen. Zo hou je dus steeds minder genvarianten over, alle individuen gaan in elk geval genetisch steeds meer op elkaar lijken.

antwoord 3 De Amerikaanse onderzoeker James Watson en de Brit Francis Crick ontdekten in 1953 dat het DNA-molecuul de vorm had van een dubbele helix: twee strengen die als een dubbele wenteltrap om elkaar gewonden waren.



Verschillende zakpijpen,
getekend door de Duitse
bioloog Ernst Haeckel.
Uit: Kunstformen der Natur
(1904)

Van Tyrannosaurustand naar moedermelk

Hoe nieuwe soorten en eigenschappen ontstaan

Martien Groenen en Hendrik-Jan Megens

In 1871 onderzocht Charles Darwin in zijn boek *The Descent of Man* de herkomst van de mens en concludeerde dat alle gewervelde dieren hun oorsprong gemeen hebben met de *Ascidia*, ofwel zakpijpen. Zoals de naam al zegt, bestaan de leden van deze groep zeediertjes uit niet meer dan een zak en een pijp. Ze leven meestal vastgeplakt op rotsen in zee, waar ze minuscule voedseldeeltjes uit het water filteren. Op het eerste gezicht lijkt het welhaast onvoorstelbaar dat zulke nederige wezentjes verwant zouden zijn aan ons mensen. Maar Darwin wist dat hun larven op kleine kikkervisjes lijken, compleet met een soort aanzet tot een ruggegraat en een in de rug gelegen centraal zenuwstelsel. Net als bij prille mensen-embryo's het geval is, en bij alle andere gewervelden.

Hoe uit dezelfde eenvoudige voorouder uiteindelijk zowel de nederige zakpijpen konden voortkomen als wijzelf, is een van de belangrijkste vragen waarmee onderzoekers worstelen sinds Darwin anderhalve eeuw geleden met zijn evolutietheorie op de proppen kwam. Darwin zelf dacht dat de ontwikkeling van simpele naar steeds meer en steeds complexere levensvormen heel geleidelijk moest zijn verlopen, maar tegenwoordig lijkt het waarschijnlijker dat evolutie met horten en stoten gaat. Die gedachte berust niet alleen op paleontologisch onderzoek, maar ook steeds meer op onderzoek op het terrein van Evo-Devo. Die afkorting staat voor het Engelse *evolutionary developmental biology*, evolutionaire ontwikkelingsbiologie, het onderzoek naar hoe veranderingen in het erfelijk materiaal een rol spelen bij het ontstaan van nieuwe soorten. Nu van steeds meer soorten het genoom compleet in kaart gebracht wordt, groeit dat vak haast even explosief als het aantal diersoorten toenam bij de zogenaamde Cambrische explosie van 550 miljoen jaar geleden.

Het eerste zoogdiergenoom dat compleet beschikbaar kwam was dat van de mens, in 2001. Een van de grote verrassingen daarbij, was dat er maar betrekkelijk weinig genen in werden aangetroffen. Het zijn er, al hebben we ze nog altijd niet allemaal te pakken, slechts rond de 22.000, niet eens zo heel veel meer dan de 15.000 genen waarover zakpijpen beschikken. Dat kan omdat niet alleen het aantal genen de complexiteit van een organisme bepaalt, maar ook de manier waarop die genen gereguleerd worden. Wanneer, waar en hoe sterk een gen actief is.

Urbilateria is de naam van de veronderstelde laatste gezamenlijke voorouder van alle tweezijdig symmetrische dieren. Dat zijn dieren die, zoals wijzelf, de spinnen en regenwormen langs één als spiegelbeeldig gebouwd zijn. Kop en kont kunnen enorm verschillen, net als de buik- en rugzijde, maar al die wezens zitten links en rechts in

Prof. Dr. M.A.M. Groenen is hoogleraar dierlijke genomica bij het Animal Breeding & Genomics Centre, Wageningen Universiteit en is betrokken bij het in kaart brengen van de genomen van landbouwhuisdieren zoals kip en varken

Dr. Ir. H.-J. Megens doet onderzoek op het raakvlak van biodiversiteit en genomica en is als post-doc verbonden aan het Animal Breeding & Genomics Centre, Wageningen Universiteit



In 2001 was het genoom van de mens voor het eerst in kaart gebracht. Dit was het eerste zoogdiergenoom waarvan de volledige volgorde van het DNA bekend was. *Illustratie: NASA*

vraag 1 Zijn er ook niet-tweezijdig symmetrische dieren?

grote lijnen hetzelfde in elkaar.

Urbilateria is een veronderstelde voorouder, omdat niemand het beestje, dat nog ver voor de Cambrische explosie geleefd moet hebben, ooit gezien of gevonden heeft. Het is de waarschijnlijkste uitkomst van vergelijkend onderzoek van het genoom van allerlei verschillende diersoorten, de berekende basis van waaruit al die genomen kunnen zijn voortgekomen. Alles wijst erop dat het genoom van deze hypothetische *Urbilateria* heel ingewikkeld geweest moet zijn, en al bijna alle genen en eiwitvarianten bevat moet hebben, die we nu in het dierenrijk tegenkomen. Uit die overdaad speelde een klein aantal genen keer op keer opnieuw een rol bij de afsplitsing van nieuwe soorten, een verzameling die evolutiebiologen de gereedschapskist noemen. Maar ook ontstonden nieuwe soorten doordat genen per ongeluk verdubbelden, waarna de nieuwe kopieën nieuwe vormen aannamen die de drager ervan nieuwe eigenschappen bezorgden. Soms ook gebeurde dat met complete genomen. Zo konden dus kleine, geleidelijke veranderingen optreden, maar ook betrekkelijk snel spectaculair nieuwe vormen op het toneel verschijnen.

Hergebruik

Een voorbeeld van herhaald gebruik van hetzelfde gen is het PAX6-gen. Dat gen lijkt van belang bij de vorming van het centrale zenuwstelsel en organen als de alvleesklier. Maar vooral lijkt het een bepalende rol te spelen bij de vorming van ogen en andere lichtgevoelige organen, hoewel het ook voorkomt bij dieren zonder ogen. Er zijn in de loop van de evolutie bij zoveel nauwelijks verwante diersoorten zoveel naar vorm en constructie ver uiteenlopende lichtgevoelige organen ontstaan, dat men aanneemt dat zulke organen zich tientallen malen opnieuw ontwikkeld hebben, onafhankelijk van elkaar. Elke keer opnieuw, zo blijkt uit moleculair onderzoek, speelt datzelfde PAX6-gen daarbij een centrale rol.

Genduplicatie

Nieuwe eigenschappen kunnen ook ontstaan doordat een gen zich bij het voortplanten van de ene generatie naar de volgende, een keer per ongeluk verdubbelt. Als dat gebeurt – en dat komt nogal vaak voor – dan heeft het nieuwgevormde individu dus een kopie van dat gen meer dan zijn ouders, en zal het die extra kopie ook aan zijn nakomelingen doorgeven. Zo'n extra kopie kan op twee manieren aanleiding zijn tot veranderingen in de dragers ervan. Aan de ene kant kunnen na verloop van tijd mutaties in een van beide kopieën optreden, die zorgen dat ze verschillend van elkaar gaan functioneren en dus de

Tekening van een zeeprik, een kaakloze
vis. Bij het ontstaan van de kaakloze vissen
heeft zich genoomduplicatie voorgedaan.

Bron: Wikipedia



ontwikkeling van het organisme op nieuwe manieren gaan beïnvloeden. Aan de andere kant kunnen er ook veranderingen optreden in de genregulatie, de manier waarop de beide kopieën worden aangestuurd, zodat ze voortaan op verschillende momenten tijdens de ontwikkeling in verschillende organen tot expressie komen.

Genduplicatie kan keer op keer opnieuw hetzelfde gen treffen, zodat er veel meer dan twee kopieën ontstaan, maar betreft in de meeste gevallen slechts een specifiek gen. Het kan evenwel ook om een groter deel van het kern-DNA gaan, met meerdere genen erin. Een extreem geval is de duplicatie van een compleet genoom, een mogelijkheid die voor het eerst in 1970 werd geopperd door de Japanse onderzoeker Susumo Ohno. Inmiddels is gebleken dat genoomduplicatie niet alleen bestaat, maar bij planten zelfs heel gewoon is. Veel van onze landbouwgewassen zijn langs die weg uit wilde voorouders ontstaan. In het dierenrijk is genoomduplicatie zeldzamer, maar in de geschiedenis van de gewervelde dieren heeft het verschijnsel zich tenminste twee keer voorgedaan: een keer bij het ontstaan van de oer-gewervelden, de kaakloze vissen, en nog eens bij de overgang van kaakloze vissen naar vissen met kaken.

HOX-genen

Hoe genduplicatie en de vorming van complexere organismen hand in hand gaan, is goed te zien aan de zogenaamde HOX-genen. HOX-genen, die weer deel uitmaken van de veel grotere groep van homeoboxgenen waartoe ook PAX6 behoort, zijn essentieel voor het bouwplan van een organisme: de aanleg en inrichting van rug- en buikzijde, en tussen kop en staart. Simpel gebouwde wezens als sponzen hebben genoeg aan een enkele kopie van het HOX-gen. Maar voor de complexere tweezijdig symmetrische organismen volstaat dat niet. Een vlieg bestaat bijvoorbeeld bij de gratie van niet minder dan elf kopieën van het HOX-gen, die allemaal in twee clusters op hetzelfde chromosoom liggen. Door de genoomduplicaties in de voorouder van alle gewervelde dieren, vinden we bij alle leden van die groep, inclusief onszelf, maar liefst vier clusters HOX-genen. Misschien is het ook de herhaalde duplicatie van het HOX-gen geweest die 550 miljoen jaar geleden ten grondslag lag aan de Cambrische explosie, het ontstaan van de eerste vertegenwoordigers van bijna alle diergroepen binnen een evolutionair betrekkelijk kort tijdsbestek van nog geen tien miljoen jaar.

Hoewel genen, clusters van genen en soms zelfs hele genomen zich verdubbelen, zijn de genomen van organismen van vandaag de dag veel minder gegroeid ten opzichte van die van hun verste voorouders dan je zou verwachten. Nu weten we al langer dat onderdelen van organismen die hun functie verliezen, nogal eens geheel of gedeeltelijk verdwijnen, zoals onze verstandskiezen en staart, of de vleugels van de struisvogel. Maar het indrukwekkendste voorbeeld zijn wel de vissoorten die al ettelijke generaties in totaal isolement in meren in aardedonkere grotten leven, bij wie de ogen compleet zijn verdwenen. Dat is evolutionair voordelig, want ook het produceren en onderhouden van nutteloze lichaamsdelen kost energie. Een individu zonder, is dus goedkoper uit. Net zo goed als genen bij de vorming van een nieuw individu dubbel kunnen worden gekopieerd, kunnen ze daarbij worden overgeslagen. Zulke gendeletie heeft vaak fatale gevolgen voor het individu dat gevormd wordt, maar als het om een gen gaat

vraag 2 Welk orgaantje wordt bij mensen mogelijk ten onrechte voor een functioneel rudiment versleten?



Onderdelen van organismen die geen functie meer hebben verdwijnen soms geheel of gedeeltelijk. Zo heeft de grottenvissoort *Amblyopsis rosae*, die in donkere grotten leeft, geen ogen. Foto: © Missouri Department of Conservation



De genen die voor zoogdierharen coderen ontbreken in het DNA van kippen, terwijl zoogdieren juist de genen die coderen voor delen van snavels en veren niet hebben.

Foto: © iStockphoto.com



Vogelbekdieren leggen kleine eitjes en blijken slechts één gen voor het dooier-eiwit vitellogenine te hebben. Kippen daarentegen hebben meerdere vitellogeninegenen, terwijl zoogdieren geen werkzame dooierewitten meer hebben.

Bron: Wikipedia

dat zijn functie verloren heeft, of om een extra kopie zonder eigen functie, dan is zo'n slordigheid evolutionair voordelig: ook het onderhouden en doorgeven van afgedankte genen en onnutte genkopieën kost immers energie, zonder dat daar iets tegenover staat.

Kippen en keratine

Kippen laten mooi zien hoe overbodig genmateriaal verdwijnt. Net als bij het HOX-gen gebeurde, is ook uit een oer-keratinegen door duplicatie een hele familie van verwante, door mutaties steeds verder van elkaar verschillende genen ontstaan. Keratinegenen coderen voor eiwitten die belangrijk zijn als bouw materiaal voor structuren als huid, haren, veren en nagels. Net als de genen zelf zijn dat structuren die wel aan elkaar verwant zijn, maar toch heel verschillende functies hebben. Toen in 2004 het genoom van de kip compleet bekend werd, bleek dat kippen over een subgroep van maar liefst 86 keratinegenen beschikken, waarvan het orthologe gen, dat wil zeggen, het oergen waaruit die subgroep successievelijk ontstaan is, bij zoogdieren ontbreekt. De subgroep blijkt dan ook te coderen voor delen van structuren als snavels en veren, die bij zoogdieren niet voorkomen. Omgekeerd treffen we bij zoogdieren een groep van 37 keratinegenen aan – bij de mens op chromosoom 17 – die specifiek betrekking heeft op de bouw van zoogdierharen, waarvan je het orthologe gen bij kippen vergeefs zult zoeken. Kippen hebben dan ook geen haar.

Gaat het bij keratinegenen nog slechts om het verdwijnen van subgroepen uit een genfamilie, soms leggen ook complete genfamilies het loodje. Zo vinden we bij de kip niets meer terug van de genengroep die bij zoogdieren codeert voor caseïnes, belangrijke bestanddelen van moedermelk. Ook de genen die coderen voor bestanddelen van tandglazuur en genen die betrekking hebben op speeksel ontbreken. Als genen verdwijnen, hoeft dat ook weer niet altijd te betekenen dat ze in rook opgaan zonder een spoor achter te laten. Dat kunnen we zien aan de genen die coderen voor avidines en vitellogenines, eiwitten die specifiek voorkomen in eieren. Uit een vergelijking van de genomen van kip, mens, hond, buidelrat, vogelbekdier en klauwpad volgt dat de gezamenlijke voorouder van de zoogdieren waarschijnlijk drie varianten bezat van het gen voor het dooierewit vitellogenine, voeding waar een kuiken tijdens zijn groei op kan teren. Maar omdat zoogdieren doorgaans geen eieren leggen, zijn ze alle werkzame vitellogeninegenen kwijtgeraakt. Bij mensen en andere zoogdieren treffen we alleen nog wat sporen aan in de vorm van pseudogenen. Fossiele genen als het ware, die niet langer functioneel zijn.

Onlangs werd de genenkaart van het vogelbekdier ontrafeld, met de mierenegel het enige zoogdier dat wel eieren legt. Anders dan bij vogels en reptielen het geval is, zijn het maar piepkleine eitjes, een groot deel van de voeding van het jong gebeurt nadat het uit het ei is gekomen via moedermelk. Net zoals je bij zo'n half-om-half systeem zou verwachten, blijkt het vogelbekdier nog precies een werkzaam vitellogeninegen te hebben. Het aantal genen die coderen voor de voedingsbron in het ei hangt dus rechtstreeks samen met de omvang van het ei en de rol ervan tijdens de rijping van

het embryo: groot bij de kip, klein en beperkt bij het vogelbekdier en de mierenegel, en verwaarloosbaar klein bij de echte zoogdieren, waar het embryo volledig in het moederlichaam rijpt.

Moedermelk

Ook al valt gemakkelijk te begrijpen dat door genduplicatie, gendeletie, veranderingen in de regulatie van genen en af en toe een duplicatie van een compleet genoom kleine veranderingen en aanpassingen in organismen kunnen plaatshebben, toch blijft het wat moeilijker te vatten hoe grote, fundamentele veranderingen tot stand komen. Neem nu de genen voor caseïnes, waarvan sinds de ontrafeling van het genoom van het vogelbekdier, de wallaby en de buidelrat wel vaststaat dat alle zoogdiersoorten ze bezitten. We maken dankbaar gebruik van het bestaan van deze groep melkeiwitgenen, die zorgen voor de hoofdbestanddelen van zoogdiermelk, en daarmee van alle zuivelproducten, maar waar kwamen ze zo opeens vandaan? Is zoiets als melk niet veel te ingewikkeld om zomaar uit het niets op het toneel te verschijnen?

Zulke kwesties vormen klassiek twistpunten, en zijn het belangrijkste wapen waarmee creationisten en aanhangers van intelligent-design menen te kunnen aantonen dat evolutie alleen de bestaande soortenrijkdom en de complexiteit van organismen niet kan verklaren. Een geliefd voorbeeld is het oog, onder het motto dat een half oog niet kan werken, terwijl het veel te complex is om in een keer ontstaan te zijn. Maar door goed onderzoek naar allerlei soorten ogen en verwante lichtgevoelige structuren te doen, is inmiddels komen vast te staan dat zo'n 'half oog' wel degelijk kan werken. Dat zelfs een primitieve voorloper die nog maar voor een procent 'oog' is, al werkt en evolutionaire voordelen biedt. En dat die oogvormen ook daadwerkelijk voorkomen.

Op het niveau van de genen ligt een en ander nog eenvoudiger. Elke toevallige genduplicatie levert meteen een werkzame variant op, die bovendien vrij is om geleidelijk aan een nieuwe functie te krijgen en elders in het organisme tot uitdrukking te komen.

De genen voor caseïnes, die de drijvende kracht vormen achter melk, zijn daarvan juist een mooi voorbeeld. Ze gaan namelijk terug op een groep genen die al veel langer bestond. Dat zijn genen die coderen voor een belangrijk bestanddeel van tandemail. En tanden, die hadden hun verschrikkelijkste omvang al ruim 65 miljoen jaar geleden bereikt bij *Tyrannosaurus rex*, die een muil vol dertig centimeter lange moordenaars bezat. Duplicatie van zulke genen was een eerste stap in een keten van veranderingen die uiteindelijk leidde tot het optreden van een afscheiding in de zweetklieren van het vrouwelijke oerzoogdier, die een voedende waarde bleek te hebben voor jongen.

Verschrikkelijk raadsel

In Darwins tijd was het hele gebied van de genomica nog een gesloten boek. Hoe DNA in elkaar zat, zou pas bijna een eeuw na publicatie van zijn revolutionaire

Tyrannosaurus rex had een bek vol 30 cm lange tanden. Genen die coderen voor een bestanddeel van tandemail zijn door de evolutie gedupliceerd en uiteindelijk veranderd in genen die coderen voor caseïne, het belangrijkste melkeiwit.

Foto: David Monniaux, Wikipedia



vraag 3 Wanneer werd DNA ontdekt?



boek *On the Origin of Species* ontdekt worden. Darwin had dus geen idee van hoe de overerving van eigenschappen die hij constateerde echt in zijn werk ging, noch van welke mechanismen er schuilgingen achter het optreden van veranderingen van generatie op generatie. Evolutie, dacht hij, moest een kwestie zijn van heel geleidelijk bijslippen en meegeven onder druk van de omstandigheden, zoals een rivier kiezels rondsluift. Met plotselinge grote veranderingen wist hij geen raad. Het plotselinge verschijnen, zo'n 130 miljoen jaar geleden, van bloemplanten, noemde hij bijvoorbeeld een *abominable mystery*, een verschrikkelijk raadsel.

Pas sinds heel kort beginnen we het gereedschap in handen te krijgen om dat raadsel dat Darwin deed graven te beginnen te ontrafelen, evenals nog heel wat andere, soortgelijke mysteries. Naarmate van meer soorten het genoom volledig in kaart gebracht wordt, kunnen we beter berekenen wanneer in bepaalde afstammingslijnen genduplicaties en gendeleties hebben plaatsgevonden. Door die kennis te leggen naast wat we weten van de overeenkomsten en verschillen tussen de betrokken organismen, leren we steeds meer over de precieze werking van het genoom in al zijn complexiteit. Maar al gaan de technische ontwikkelingen momenteel snel, toch staat evo-devo nog maar aan het begin van een lange reis. Een reis vol verrassingen, misschien nog wel groter dan het verband tussen slaglanden en moedermelk.

antwoord 1 Ja, al zijn het er maar weinig. Kwallen en kwalachtigen zijn radiaal symmetrisch, wat wil zeggen dat ze geen herkenbare linker en rechter of voor- en achterkant hebben. Alleen de boven- en onderkant verschillen duidelijk in constructie. Sponzen en de slechts een halve millimeter grote tableteldiertjes – ze lijken nog het meest op meercellige amoeben en leven in zee – vertonen helemaal geen symmetrie.

antwoord 2 Het wormvormig aanhangsel onderaan de blinde darm, vaak abusievelijk blinde darm genoemd. Al lijkt het maar een lastig overblijfsel omdat het gemakkelijk gevaarlijk ontsteekt, het zou wel eens van belang kunnen zijn voor het immuunsysteem of als vrijplaats voor de flora van de dikke darm als die door diarree geteisterd wordt. Vanuit het wormvormig aanhangsel kan de dikke darm daarna weer snel gekoloniseerd worden, zodat je snel opknappt.

antwoord 3 In 1869, dus nog tijdens Darwins leven, ontdekte de Zwitserse biochemicus Johann Friedrich Miescher (1844-1895) DNA in witte bloedlichaampjes. Maar pas in 1953 werd duidelijk hoe het precies in elkaar zat.

Reuzen, dwergen en dribbelpootjes

Martien Groenen en Hendrik-Jan Megens

Vaak wordt gedacht dat Darwin zijn evolutietheorie bedacht toen hij op de Galapagos eilanden naar vinken en schildpadden keek. In werkelijkheid ontwikkelde hij zijn ideeën goeddeels pas in de lange jaren na zijn wereldreis op het schip *Beagle*. Zijn fascinatie voor de rijke variatie aan vormen die bij het fokken van huisdieren en vee bereikt kon worden – hij was zelf een gepassioneerd duivenfokker – speelde daarbij een voorname rol. En die verschillen zijn enorm. Zo lopen de maten van de verschillende rassen van de soort hond, van chihuahua tot Deense dog, onderling zelfs veel verder uiteen dan de verschillende soorten hondachtigen, zoals vossen, jakhalzen en wolven, in grootte van elkaar verschillen. Maar pas de laatste jaren komen we steeds meer te weten over waar die gefokte verschillen tussen de rassen van huisdieren en landbouwdieren eigenlijk op berusten. In 2007 werd bijvoorbeeld aangetoond dat het formaatverschil tussen hondenrassen volledig voorspruit uit de hoeveelheid van het groeihormoon IGF1.

Kleine rassen maken hiervan minder aan dan grote. Dat komt doordat kleine hondenrassen allemaal sterk op elkaar lijkende, laagproductieve varianten bezitten van het gen dat codeert voor IGF1, terwijl grote honden een heel andere, hoogproductieve variant in zich dragen.

Teckels zijn zorgvuldig gefokt op korte pootjes, zodat ze bij de jacht gemakkelijk in dassen- en vossenholten konden kruipen. Ook voor die korte pootjes is een gen verantwoordelijk, met de naam FGFR3. Bij mensen veroorzaakt een defect aan dit gen achondroplasie, een ernstige afwijking waarbij armen en benen extreem kort blijven. Bij de teckel lijkt het evenwel geen defect te zijn dat de pootjes kort houdt, maar ligt het aan de regulering van het gen: het komt minder dan gemiddeld tot expressie.

Het gen FGFR3 is verantwoordelijk voor de korte pootjes van de Teckel. Bij mensen veroorzaakt een defect in dit gen achondroplasie.

Foto: © iStockphoto.com



Het verschil in formaat tussen verschillende hondenrassen wordt veroorzaakt door de hoeveelheid van het groeihormoon IGF1. Hierdoor is bijvoorbeeld een Deense dog (bruin) veel groter dan een Chihuahua (zwart). *Bron: Wikipedia*



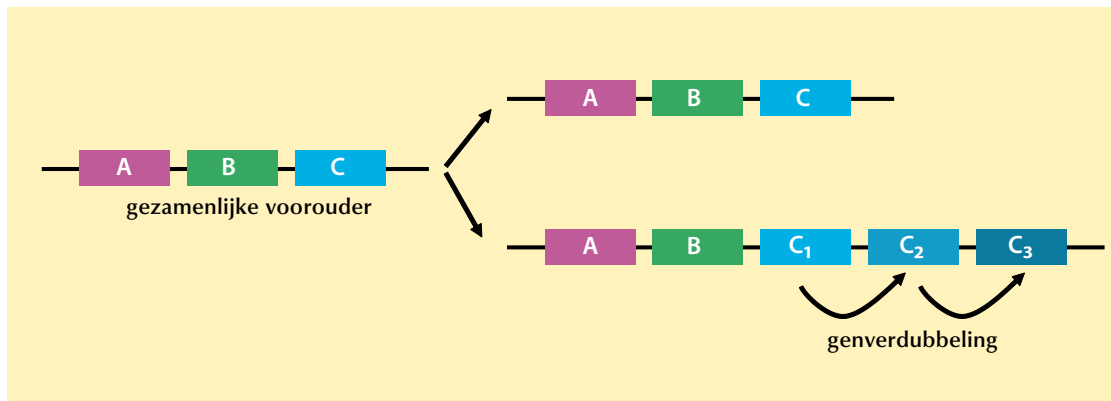
Familiebanden

Martien Groenen en Hendrik-Jan Megens

Vergissingen bij het kopiëren van DNA zijn de motor achter het ontstaan van nieuwe eigenschappen en nieuwe soorten. Af en toe wordt een gen per ongeluk overgeslagen, maar soms ook wordt er eentje een keer extra gekopieerd. Wordt een gen verwijderd, dan verdwijnt datgene waarvoor het codeert. Daar tegenover staat dat een duplicaat vrij is om een nieuwe functie te gaan dragen en zijn eigenaar van een nieuwe eigenschap of een nieuw vermogen te voorzien.

Door herhaald dupliceren ontstaan op den duur families van tientallen, soms wel honderden verwante genen, en dat maakt het uitzoeken van de verwantschappen tussen soorten nogal ingewikkeld. Sommige leden van een genfamilie zijn nog afkomstig van de gemeenschappelijke voorouder van twee soorten. Zulke genen komen dus bij beide soorten voor, we noemen ze

ortholoog verwant. Kopieën van een gen die pas binnen een al bestaande soort zijn gevormd, heten paraloog verwant. Is de oorspronkelijke kopie ortholoog verwant aan een gen in een andere soort, dan zijn alle kopieën ervan ortholoog verwant aan dat gen. Dat heet dan een een-op-meer orthologe relatie. Een treffend voorbeeld van de schaal waarop orthologe en paraloge verwantschappen kunnen optreden, is de genfamilie voor geurreceptoren. Elk van deze OR-genen, zo genoemd naar het Engelse *Olfactory Receptors*, codeert voor een receptor die precies één molecuul uit de lucht bindt. Dankzij zo'n receptor kan een dier dus precies één geur ruiken. Bij muizen en ratten, nachtdieren die sterk op hun reukvermogen zijn aangewezen, is de OR-familie wel 1500 tot 2000 leden groot. Meer visueel ingestelde dieren als de kip en de mens slaan zich met maar



De genen A, B en C gaan van een gemeenschappelijk voorouder over op twee nieuw gevormde soorten. Tussen A en B en C in die beide soorten bestaat dus een ortholoog

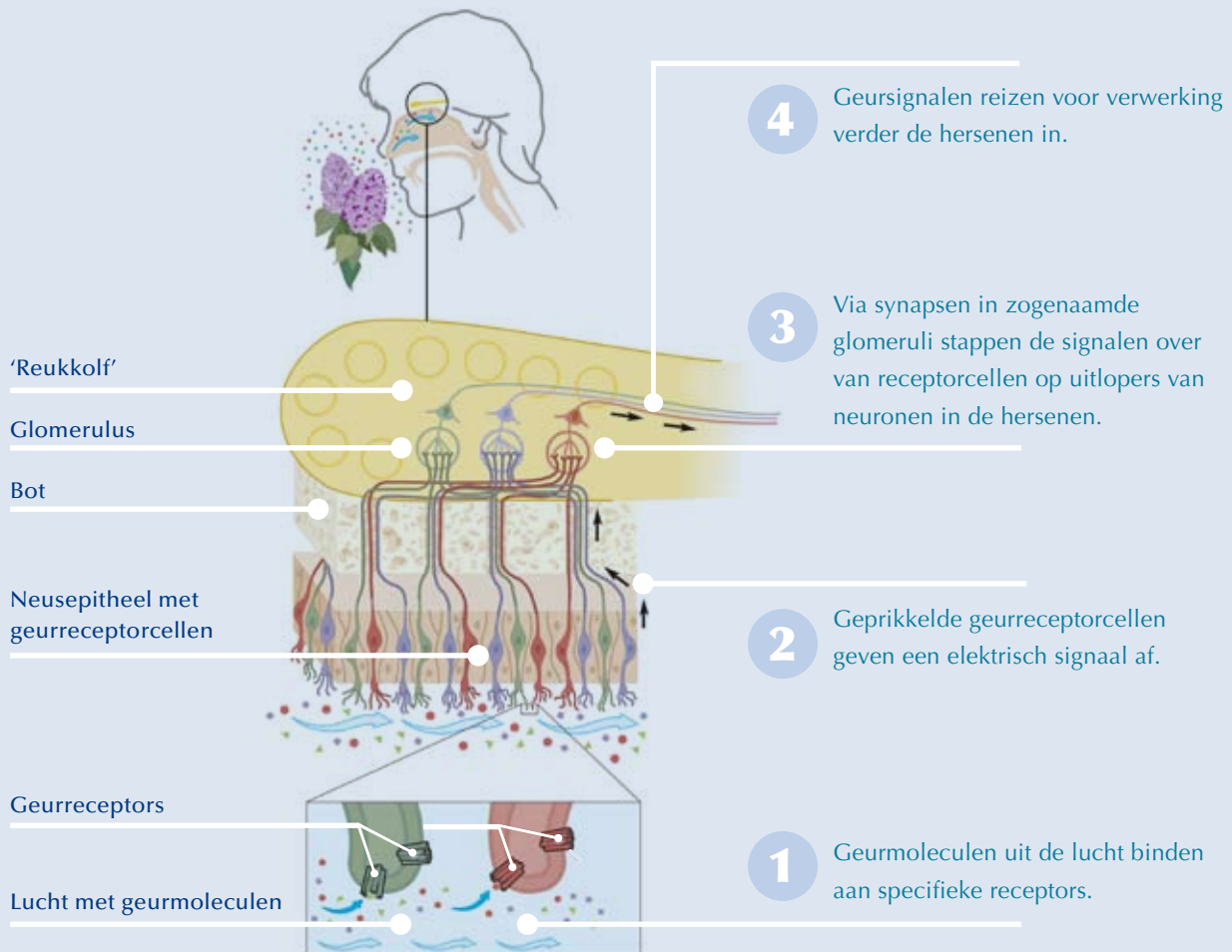
verband. In het geval van de genen A en B is het verband 1:1. Van C zijn in een van beide soorten nieuwe kopieën gevormd. C1 en zijn kopieën C2 en C3 heten onderling

paraloog verwant, en tussen C in de ene soort en C1 tot en met C3 in de andere soort bestaat een 1:meer orthologe relatie.

ongeveer 300 OR-genen door het leven. Desalniettemin sluit dankzij natuurlijke selectie ook bij zulke diersoorten het reukvermogen heel precies aan bij de noden en de leefomgeving van de soort. Zo bezat de gezamenlijke voorouder van kip een mens een OR-gen dat bij de mens ongekopieerd bleef, maar bij de kip

zo vaak verdubbelde dat voor dat gen tussen mens en kip een 1:218 orthologe relatie bestaat. Andere OR-genen zijn juist bij de mens uitgegroeid tot forse paraloge groepen, maar niet bij de kip.

Hoe ruiken werkt



Illustratie: © Annika Röhl

Darwins vinken

Martien Groenen en Hendrik-Jan Megens

Het beroemdste schoolvoorbeeld van evolutie-in-actie zijn de snavels van Darwins vinken, waaronder zes soorten van het geslacht *Geospiza* die alleen voorkomen op de Galapagos eilanden: elk van die soorten had een snavelvorm die precies paste bij het voedsel waarvan de vinkensoort in kwestie moest leven. Darwin nam exemplaren ervan mee toen hij op zijn befaamde wereldreis met de *Beagle* in 1835 de archipel aan-deed, maar de betekenis ervan zag hij pas jaren later, toen hij zijn ideeën over evolutie ontwikkeld had en thuis in Engeland de opgezette beestjes bestudeerde. Minder bekend is dat de Darwin-vinken ook nu nog een belangrijk studieobject vormen, de evolutie staat immers niet stil.

Op het minuscule eilandje Daphne, bijvoorbeeld, was het vinkje *Geospiza fortis* (A) lange tijd de enige eter van grote zaden. Maar in 1982 waaiden door uitzonderlijke weersomstandigheden exemplaren van de soort *Geospiza magnirostris* (B) over van elders uit de archipel. Met hun nog grotere kraaksnavels werden zij een geduchte concurrent. Zo geducht, dat de *fortis*-vinken meer aangewezen raakten op kleinere zaden. Dat gaf exemplaren met relatief kleine snavels (C) betere kansen, en langzaam nam de gemiddelde snavelomvang van de vinkjes af. In 2004 sloeg het noodlot andermaal toe, dit keer in de vorm van een grote droogte waardoor alle grote zaden oprakten. Er waren alleen nog cactuszaden, die met een dikke snavel maar moeilijk te eten waren. Dientengevolge stortte de vinkenpopulatie in, alleen de *fortis*-exemplaren met de dunste snavelletjes, de sjlemielen van weleer, bleven in leven. Daarmee veranderde de algemene snavelvorm van de soort in een generatie radicaal.

Hoe een vink aan zijn snavelvorm komt, blijkt voornamelijk af te hangen van twee genproducten, BMP4 en Calmoduline (CaM). Wordt in de snavelaanleg van een embryo veel BMP4 aangemaakt, dan krijgt het dier een diepe en brede bek, bij weinig BMP4 juist



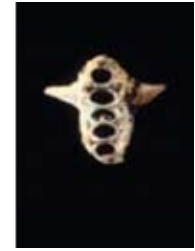
A



B



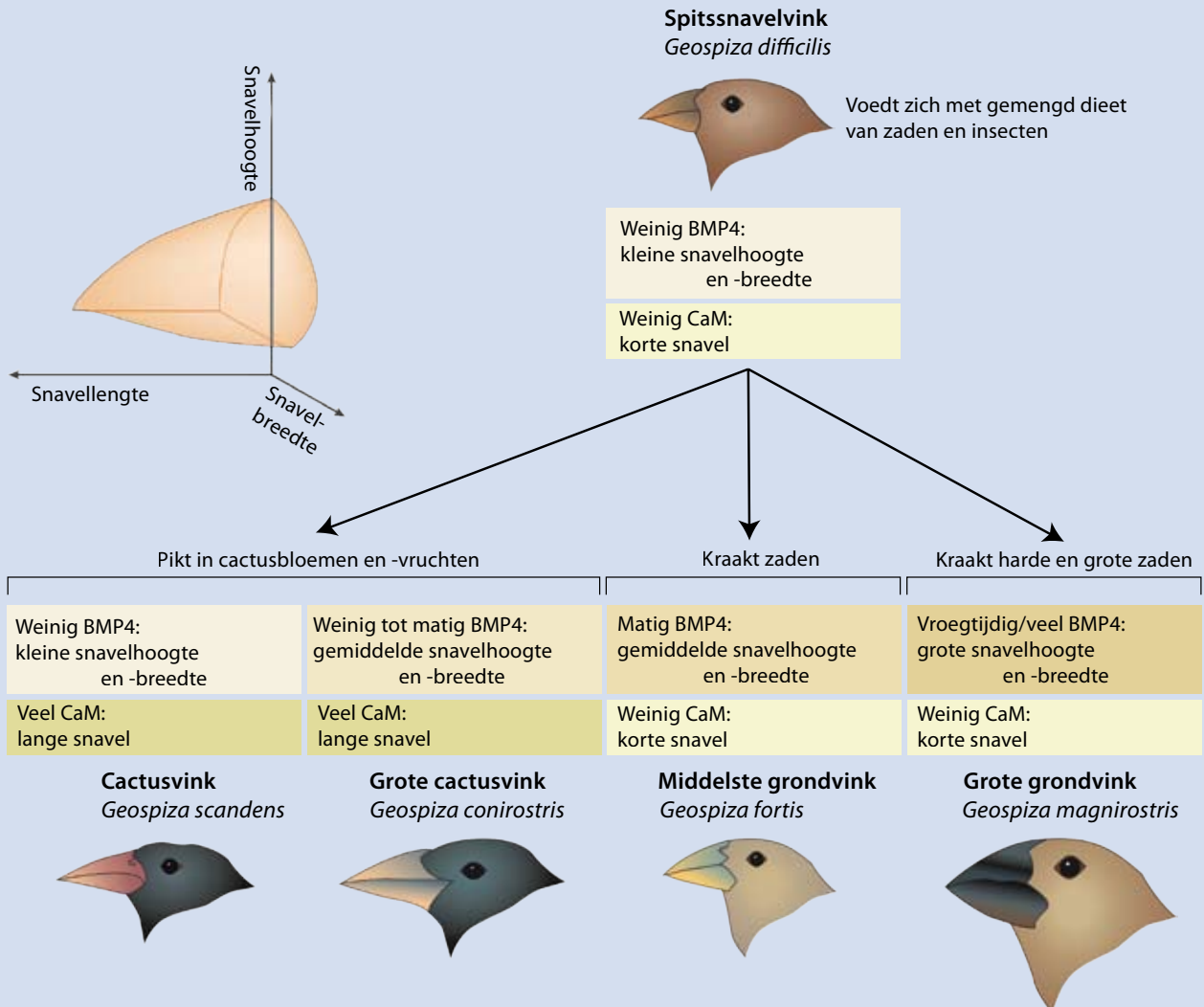
C



Exemplaren van *Geospiza fortis* met grote snavels (A) en *Geospiza magnirostris* (B) kunnen de zaden van *Tribulus cistoides* openkraken, terwijl exemplaren van kleingebeekte *Geospiza fortis* (C) dat niet kunnen. *Geospiza magnirostris* is een concurrent voor grootgebeekte *Geospiza fortis* voor het eten van de grote zaden. Door deze concurrentie, en door het later verdwijnen van deze zaden door droogte, nam de snavelomvang van *Geospiza fortis* af. Rechts een door een vink opengekraakt zaadje. Daarboven een intact zaadje. Foto's: © Peter Grant & Rosemary Grant, *Science* 313, 224 (2006)

een smal bekje. Veel CaM vormt een lange snavel, bij weinig CaM wordt hij kort. Doordat dikte en lengte bepaald worden door verschillende genproducten, is bijna elke snavelvorm mogelijk. Wat we nog niet weten, is hoe het komt dat bij het ene exemplaar meer BMP4 en/of CaM wordt aangemaakt dan bij het andere.

Hoe de hoeveelheid van BMP4 en CaM samenhangt met de snavelvorm bij Darwin-vinken



Illustratie: © Macmillan Publishers Ltd

Koeien uit Babylon

Hans Lenstra

Ongeveer 8.000 jaar geleden ontstonden in het Midden Oosten landbouw en veeteelt. Deze belangrijke vondingen verspreidden zich langs twee routes door Europa. Langs de Middellandse Zee kroop het boerenbestaan naar het westen, en via de zogenaamde Donauroute in meer noordwestelijke richting. Dat ging met een tempo van ongeveer één kilometer per jaar, naar huidige begrippen dus niet bepaald snel. Maar onduidelijk bleef, hoe dat ging: nam de bestaande bevolking de nieuwe levenswijze over, of werden ze verdrongen door steeds verder oprukkende boeren? Voordat het DNA-onderzoek zijn intrede deed, kenden we de eerste boeren vooral uit archeologische gegevens en dan vooral van het aardewerk dat ze nalieten, het 'printed-cardium pottery' in het Middellandse Zeegebied en in Centraal en Noordwest Europa het bekende bandkeramiek ('linear pottery ware'). Dat vertelt niet veel over wat er precies gebeurde. Twintig jaar geleden werden de eerste molecuair-genetische gegevens gepubliceerd, die suggereerden dat landbouwers uit het Midden-Oosten de originele jagers-verzamelaars hebben verdrongen, de 'demic diffusion'. Die gedachte is nu zeer omstreden, maar ondanks uitgebreid onderzoek aan mitochondriaal, Y-chromosomaal en autosomaal DNA zijn ze er nog niet helemaal uit. Waarschijnlijk heeft er wel migratie plaatsgevonden, maar hebben de oorspronkelijke bewoners de kunst van de landbouw en veeteelt ook afgekeken van nieuwkomers, de 'cultural diffusion'.

Prehistorie

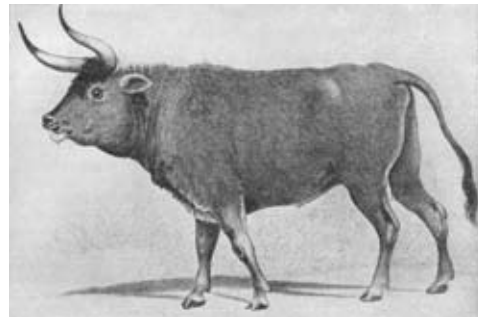
Voor huisdieren heeft de prehistorie, de geschiedenis zonder schriftelijke bronnen, nog heel lang geduurd. Tot 200 tot 300 jaar geleden is maar weinig opgeschreven over uiterlijk, fokkerij en migraties. Verder loopt de geschiedenis van het huisdier maar heel gedeeltelijk parallel aan die van heersers, volken en landen – net als trouwens de geschiedenis van de wetenschap, techniek en schone kunsten. Waar kwamen de landbouwhuisdieren vandaan? Zijn ze allemaal van oosterse makelij, of is er ook een bijdrage

Dr. J.A. Lenstra werkt als molecuair geneticus bij de faculteit Diergeneeskunde van de Rijksuniversiteit Utrecht, waar hij onderzoek doet aan de genetische diversiteit en geschiedenis van huisdier-rassen.

van de Europese fauna?

De eerste boerderijdieren waren waarschijnlijk schapen en geiten. Hun herkomst is duidelijk, ze kwamen immers van oorsprong niet in West-Europa voor. De genetische diversiteit van de dieren neemt in Europa af van zuidoost naar noordwest. Dat is heel verklaarbaar, want steeds als een deel van de populatie verder Europa in werd gedreven bleef een deel van de genetische variatie achter. De Europese moeflon stamt af van verwilderde huisschapen en laat zien hoe de schapen in de loop der tijd zijn veranderd. De meeste geiten lijken daarentegen nog heel aardig op hun wilde voorouder, de bezoargeit.

Het rund stamt af van de oeros. Die is nu uitgestorven, maar kwam tot in de 17e eeuw in Europa voor. Door DNA van Europese rassen te vergelijken met DNA uit fossiele botresten proberen we nu te weten te komen in hoeverre onze huiskoe van oosterse dan wel inheemse origine is. Het blijkt in ieder geval een complex verhaal.



De oeros kwam tot in de 16e eeuw voor in Europa en is de voorouder van het rund.

Uit: Brehms Tierleben (1927)



De Europese
mouflon stamt af
van verwildeerde
huisschapen.
© Smithsonian
Institution

Wilde stieren

Het mitochondriaal DNA van koeien, dat alleen van moeder op kalf overgaat, verschilt – op een enkele recent ontdekte uitzondering na – duidelijk van dat van de Europese oeros. Onze koeien stammen dus allemaal af van oermoeders uit het Midden Oosten. Maar het mannelijke Y-chromosoom, dat alleen overgaat van stier op stierkalf, vertelt een ander verhaal. Sommige Spaanse rassen en alle Noordwest Europese melkrassen, waaronder de zwartbonte Holstein-Friezen die nu overal ter wereld worden gehouden als melkvee, hebben een Y-chromosoom dat ook bij een deel van de Europese oerosen wordt aangetroffen. Blijkbaar was het niet de moeite waard om Europese oeroskoeien te vangen voor de fok, maar vergrepen in Spanje en in onze streken inheemse wilde stieren zich nogal eens aan de tamme import. In hoeverre dat heeft bijgedragen aan de erfelijke eigenschappen van de tegenwoordige koe is nog niet duidelijk.

Onderzoek aan het autosomale DNA, het kernmateriaal dat zowel via de vader als de moeder wordt overgedragen, laat zien dat er ruwweg drie groepen Europese runderen zijn: Midderraan, Centraal-Europees (Zwitserland, Zuid-Duitsland, Zuid-Frankrijk) en Noord-Europees. Hoewel van oudsher stieren van een productief ras werden gebruikt om de eigenschappen van een ander ras te verbeteren, zijn die drie groepen nog steeds te onderscheiden. Het lijkt er dus sterk op dat de verschillende routes waarlangs de veeteelt in Europa doordrong, hun sporen hebben achtergelaten in het runder-DNA.

De zwartbonte
Holstein-Friezen
worden gehouden
als melkvee.
© iStockphoto.com



De bezoargeit is de
wilde voorouder van
de geit.
Foto: F. Spangenberg,
Wikipedia

Het paard werd pas zo'n 5000 jaar geleden gedomesticeerd, ergens op de Aziatische steppe. Volgens de Kurgan-hypothese viel de verspreiding van het paard samen met een snelle en gewelddadige verspreiding van het Indo-Europees en de opkomst van strijdbijlen touwbekercultuur. Vreedzame matriarchale culturen zouden daarbij vervangen zijn door een oorlogszuchtige patriarchale maatschappij. Deze theorie is nog altijd populair

Zo'n 5.000 jaar
geleden werd het paard
gedomesticeerd.
© iStockphoto.com



maar wordt niet meer serieus genomen. Voor die matriarchale cultuur zijn geen aanwijzingen, en de eerste rijpaarden in Europa verschenen pas na 2000 voor Christus. Wel lijkt de opkomst van het Indo-Europees 5.000 jaar geleden samen te zijn gegaan met de verspreiding van de strijdbijlencultuur, een uitbreiding van het landbouwareaal en de overgang naar de bronstijd. Ook lijken de wortels van paard en Indo-Europees in hetzelfde gebied te liggen. Tot nu toe voegen DNA-gegevens hier weinig aan toe, behalve dat het Y-chromosoom bij paarden opvallend homogeen is, alsof ze allemaal van één hengst afstammen.

Naast archeologie en DNA-onderzoek draagt ook vergelijkend taalonderzoek bij aan het reconstrueren van de prehistorie. Zo kent het gereconstrueerde proto-Indo-Europees maar weinig woorden voor oogstgewassen, een aanwijzing dat de oer-Indo-Europeanen pas hier kennis maakten met goed ontwikkelde landbouw.

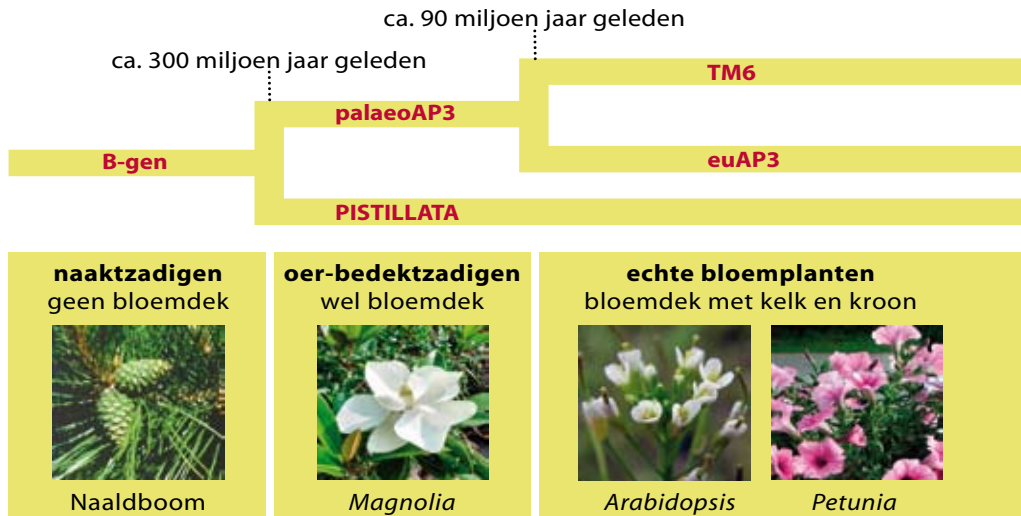
Fylogenomics: stamboomonderzoek met complete genomen

Barbara Gravendeel

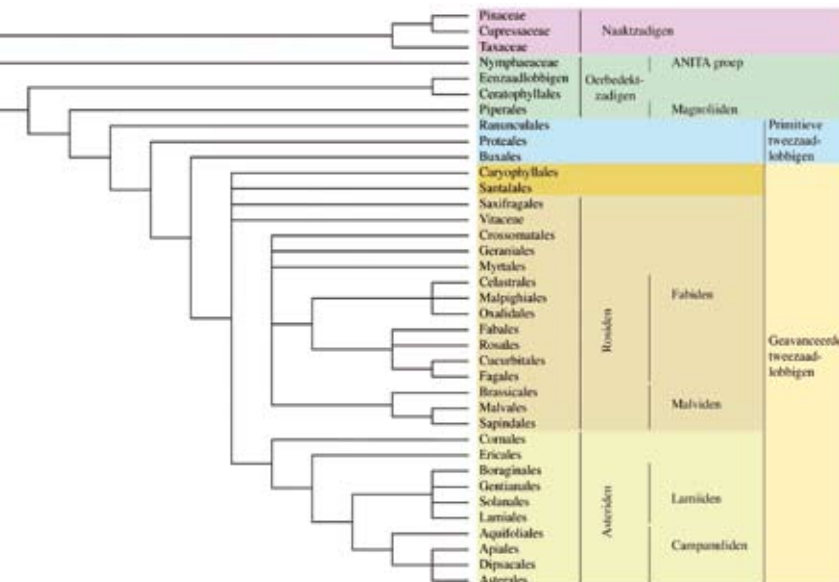
Evolutiebiologen reconstrueren evolutionaire stambomen gewoonlijk aan de hand van DNA-sequenties van een paar genen. Fylogenomics doet datzelfde onderzoek, maar dan uitgaande van complete genomen. Door met zulke grote datasets te werken, komt een veel nauwkeuriger beeld van de loop van de evolutie binnen bereik. Zo werd duidelijk hoe het zat met een aantal onduidelijke vertakkingen aan de basis van de stamboom van het leven door de genomen van verschillende soorten bacteriën met elkaar te vergelijken. Daaruit bleek bijvoorbeeld dat hitteminnende soorten niet, zoals eerder gedacht werd, tot de primitiefste vormen van leven behoorden. Dankzij fylogenomics weten we inmiddels ook meer over de herkomst van verschillende genomen. Ze blijken namelijk in hun

geheel tussen verschillende takken van de stamboom uitgewisseld te kunnen worden. Van organellen als chloroplasten en mitochondriën, de kleine orgaantjes binnen de cel die over een eigen genoom beschikken, werd door stamboomanalyses duidelijker hoe ze zich ooit moeten hebben ontwikkeld uit vrij levende bacteriën. Fylogenomics stelt ons tot slot ook beter in staat om vast te stellen wanneer in de geschiedenis van een soort genduplicaties precies hebben plaatsgevonden, en wat de functie van nieuw ontdekte genen is. Genduplicaten die lang geleden ontstaan zijn kunnen namelijk tot hele nieuwe functies leiden, terwijl recente duplicaten doorgaans alleen een uitbreiding van een al bestaande functie tot gevolg hebben.

De opbouw van bloemen wordt gecoördineerd door zogenaamde MADS-box genen. In oeroude tijden bezaten naaktzadigen slechts een enkel B-gen, en dienovereenkomstig geen bloemdek. Ongeveer 300 miljoen jaar geleden ontstonden uit dat gen twee nieuwe kopieën, *palaeoAP3* en *PISTILLATA*. *Magnolia* bezit die twee genen, en heeft om die reden wel een bloemdek. Nog weer later, ongeveer negentig miljoen jaar geleden, ontstonden uit het *palaeoAP3* gen op zijn beurt twee nieuwe kopieën, *euAP3* en *TM6*. Die zorgen, zoals rechts bij *Arabidopsis* en *Petunia* te zien is, voor de vorming van aparte kelk- en kroonbladeren.



Biologe dr. B. Gravendeel richtte onder meer in Leiden een RNA-lab in voor het bestuderen van genduplicaties en genexpressie. Als universitair docent bij het Nationaal Herbarium Nederland (NHN) en Instituut Biologie Leiden (IBL) en het Amsterdamse Instituut voor Biodiversiteit en Ecodynamica Systemen (IBED) doet zij fylogenetisch onderzoek naar de moleculaire basis en evolutie van bloemvormen.



Clarif: LINNÆI M.D.
METHODUS plantarum SEXUALIS
in SISTEMATE NATURÆ
descripta



In de afgelopen tien jaar zorgde de ontwikkeling van nieuwe methodes voor stamboomreconstructie in combinatie met moleculaire technieken voor revolutionair andere inzichten in de evolutie van planten. Dit heeft geleid tot een internationaal gebruikte nieuwe stamboom van planten (links) waarin plantenfamilies anders afgebakend zijn dan in eerdere indelingen, zoals van Linnaeus (rechts). De analyse van de nucleotidenvolgorde van bepaalde stukken DNA liet namelijk zien dat voorheen niet verwant geachte

plantensoorten toch uit een gemeenschappelijke voorouder moeten zijn ontstaan. DNA-onderzoek gaf ook meer inzicht in de belangrijke innovaties die in de loop van de evolutie van planten moeten hebben plaatsgevonden. We weten nu bijvoorbeeld dat de ontwikkeling van weefsels voor intern transport en huidmondjes en een waslaag tegen uitdroging een enorme impuls hebben gegeven aan de verdere ontwikkeling van de huidige diversiteit aan hogere

plantengroepen. Ook het ontstaan van bladen voor fotosynthese en ingesloten zaadknoppen kan gezien worden als een belangrijke innovatie. Met behulp van de nu bekende stamboom kon tot slot worden gereconstrueerd dat primitieve plantengroepen kleine bloemen hadden met relatief simpele meeldraden en veel vrije vruchtbeginsels, terwijl meer afgeleide groepen grote bloemen kregen met meeldraden met duidelijk ontwikkelde helm-draden en vergroeide vruchtbeginsels.



Mensapen, zoals de orang-oetan, zijn onze naaste verwanten. Maar hoe gaan we ermee om?
Foto: Paul Storm, www.oermens.nl

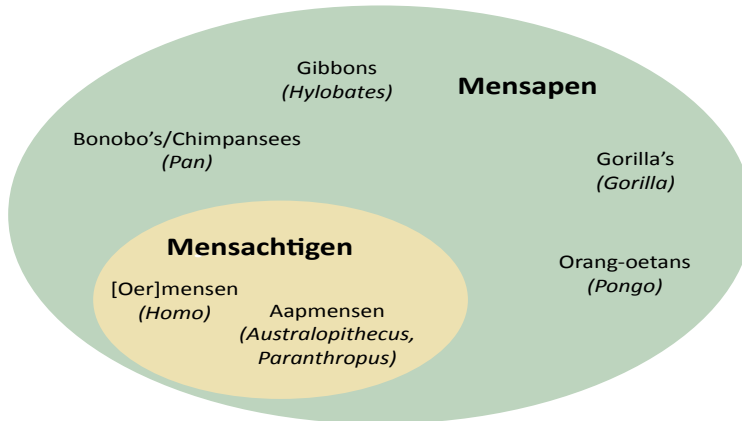
Waarom wordt de aarde op dit moment gedomineerd door een rechtopstaande mensaap? Gezien de onzekere, mogelijk dramatische consequenties geen onbelangrijke vraag. Vragen naar de oorsprong van de mens is in wezen vragen naar het wezen van de mens. Wat maakt ons anders dan andere mensapen en welke kenmerken zijn verantwoordelijk voor ons 'succes'?

Menselijke kenmerken en hun consequenties

Over mensapen, aapmensen, oermensen en mensen

Paul Storm

Er zijn heel wat overeenkomsten tussen mensen en hun naaste verwanten, de mensapen. Net als wij zijn mensapen slim, kijken ze ons recht aan, hebben ze in allerlei richtingen beweeglijke ledematen, en bezitten ze vingers en tenen met nagels. Net als bij ons ontbreekt het hen aan een staart.



Dr. Paul Storm doceert als freelancer paleo-antropologie bij verschillende onderwijsinstellingen en is gastmedewerker bij Naturalis te Leiden, waar hij onderzoek doet naar de oorsprong en evolutie van mensachtigen in Australazië, binnen een ecologisch kader. Momenteel is hij forensisch antropoloog bij het Nederlands Forensisch Instituut.

Mensachtigen kunnen worden gezien als mensapen die zich in eerste instantie hebben aangepast aan een drogere, meer open omgeving.

bron: Paul Storm, www.oermens.nl

Maar op drie belangrijke kenmerken verschillen we ook van alle nu levende mensaapsoorten: de bonobo's, chimpansees en gorilla's uit Afrika en de Indonesische gibbons en orang-oetans. Ten eerste loopt geen van hen rechtop met lange, gestrekte benen. Verder hebben wij geen grote hoektanden. Ten slotte zijn onze hersens wel drie keer zo groot als die van andere mensapen. Juist deze drie karakteristieken maken ons in vergelijking met de andere mensapen zo 'menselijk'. Als we zo'n 10 miljoen jaar terug in de tijd gaan, komen we de drie bovengenoemde kenmerken nog niet tegen; ze zijn pas de afgelopen paar miljoen jaar geleden ontstaan. Het ontstaan ervan is voor een belangrijk deel goed te verklaren door natuurlijke selectie.

Verdroging in Afrika

Uit anatomisch en genetisch onderzoek blijkt dat bonobo's, chimpansees en gorilla's onze meest nauwe verwanten zijn. Wij stammen weliswaar niet af van deze Afrikaanse mensaapsoorten, maar het is zeer aannemelijk dat we in het verleden een voorouder deelden.



Savanne in Kenia.

Foto: Paul Storm, www.oermens.nl

Zowel Zuid- als Oost-Afrika leverden tot nu toe een ware schat aan aapmens- en oermensfossielen op. Afrika wordt momenteel dan ook gezien als de bakermat van de mensheid. Hier konden menselijke kenmerken ontstaan. Zo'n 10 miljoen jaar geleden werd het continent geconfronteerd met drastische veranderingen in de plantenwereld. De grote uitgestrekte oerwouden, die het continent als een dikke groene deken hadden bedekt, braken open; er kwam een meer open landschap voor in de plaats. Een open boslandschap – met name de savanne – is eenvoudiger van structuur dan het tropisch woud. Savannen worden gedomineerd door grassen met hier en daar wat bomen. Allerlei dieren, waaronder ook mensapen, begonnen zich onder druk van natuurlijke selectie aan te passen aan de nieuwe, open omgeving.



Menselijke schedel



Schedel van chimpansee

Hoewel chimpansees en mensen aan elkaar verwant zijn, zien we duidelijke verschillen in de bouw van de schedel. Die van de mens heeft in vergelijking met die van de chimpansee een korter aangezichtsgedeelte, een (relatief gezien) grotere hersenschedel, geen geprononceerde wenkbrauwboog, een kin en korte hoektanden.

Foto's: Paul Storm, www.oermens.nl

Op twee benen

Ons beeld van onze voorouders tussen de 10 en 4 miljoen jaar geleden is vaag. Over de periode tussen de 4 en 2 miljoen jaar geleden weten we meer: dan zien we duidelijk de eerste aanpassingen van mensapen aan een andere manier van voortbewegen. Met name twee in Ethiopië gevonden skeletten van 3,3 en 3,2 miljoen jaar oud, toegeschreven aan de soort *Australopithecus afarensis*, hebben veel informatie opgeleverd. Een aantal kenmerken – zoals de knie en het bovenste, platte deel van het heupbeen – laat zien dat deze mensachtige rechtop liep. Bovendien zijn er in Tanzania uit de periode tussen 4 en 3 miljoen jaar geleden voetafdrukken gevonden die eveneens in die richting wijzen.

Dat betekende een belangrijke en opvallende aanpassing aan het wonen in een open landschap, waar dieren zich vooral in het horizontale vlak verplaatsen. Het was ook een flinke stap weg van de boombewonende mensapen, op weg naar de mens. Toch was geen erg dramatische ‘ombouwoperatie’ nodig. Mensapen nemen van nature al vaak een verticale houding aan als ze zich aan hun armen door de bomen slingeren. Dat zullen hun voorouders ook wel gedaan hebben. En wanneer een mens rechtop staat, staat het dijbeen in het verlengde van het scheenbeen. Er is dus geen extra kracht nodig om die houding vol te houden.

Malende kiezen

De overgang van oerwoud naar savanne als leefomgeving betekent behalve andere manieren van voortbewegen ook een ander dieet. Verdwenen zijn de zachte bladeren en sappige vruchten uit het broeierige regenwoud. Stug, droog gras en hoge, stekelige



Afgietsel van de schedel van de aapmens *Paranthropus boisei*.

Foto: Paul Storm, www.oermens.nl



Reconstructie van de aapmens *Australopithecus*, gemaakt door Remie Bakker.

Foto: www.manimalworks.com



Reconstructie van *Homo erectus*,
Yogyakarta, Indonesië.

Foto: Paul Storm, www.oermens.nl

planten komen ervoor in de plaats, zoals houtige acacia's en op cactussen gelijkende euforbia's.

Met een gebit zoals de meeste mensapen dat hebben, is het niet goed mogelijk stugge, harde vegetatie zoals die voorkomt op de savanne te verwerken. We zien dan ook dat bij aapmens en tussen de 4 en 2 miljoen jaar geleden onder andere twee veranderingen optreden. De hoektanden, die bij veel primaten aanzienlijk langer zijn dan en uitsteken boven de rest van het gebit, worden kleiner. Het glazuur op tanden en kiezen wordt bovendien dikker. Daar zijn goede redenen voor. Als een gorilla een hap neemt en dan zijn bek sluit, zitten zijn kaken onbeweeglijk op slot. Maar wanneer wij met onze kleine hoektanden de kiezen losjes op elkaar zetten, kunnen we onze onderkaak nog wel heen en weer bewegen. Zo kunnen we – net als de mensachtigen voor ons – onze kiezen als molenstenen gebruiken om hard, plantaardig materiaal stuk te kauwen. Dik glazuur maakt dat die malende kiezen niet voortijdig bezwijken onder de druk en de wrijving waarmee dat gepaard gaat.

Adaptieve radiatie

Op de Afrikaanse vlakten was een rechtop lopende aapmens die stug plantenmateriaal vermaalde een nieuw 'concept'. De vroege aapmens die zich hadden afgesplitst van de lijn die naar de tegenwoordige mensapen voerde, waren behoorlijk succesvol. Succesvol genoeg om zich te kunnen opsplitsen in een aantal aparte soorten die elk in het ecosysteem een eigen rol speelden, of zoals biologen zeggen een eigen *niche* bezetten.

Veel van die varianten hebben het zo tussen twee en 1,5 miljoen jaar geleden nog flink lang uitgehouden. Uiteindelijk heeft maar één vertegenwoordiger van de aapmens tot op de dag van vandaag overleefd: onze eigen soort *Homo sapiens*. Het ziet er naar uit dat verschillende soorten mensachtigen zich aanpasten ('adapteerden') aan de opname van verschillend voedsel. In zo'n geval spreken we van *adaptieve radiatie*.

In grote lijnen valt de evolutionaire tak der mensachtigen in drie groepen ('geslachten') uiteen: *Australopithecus*, *Paranthropus* en *Homo*. De eerste twee omvatten verschillende soorten kleine mensachtigen die waarschijnlijk niet langer dan zo'n anderhalve meter werden. Ze hadden allebei een herseninhoud van ongeveer een halve liter, vergelijkbaar met moderne mensapen. De *Australopithecus*-soorten hadden betrekkelijk lange armen, en liepen wel rechtop, maar niet op de manier waarop wij dat doen. Het waren in hoofdzaak planteneters die hun dieet aanvulden met wat dierlijk voedsel. Dit in tegenstelling tot *Paranthropus*, superspecialisten in het verwerken van calorierijk, hard en taai plantaardig voedsel. Dit geslacht viel vooral op door zijn aparte schedelvorm, met robuuste aanhechtingspunten voor de kaakspieren en enorme kiezen om de harde planten te vermalen.

Leden van het derde geslacht, *Homo*, zagen er heel anders uit. Ze waren langer, tot misschien wel een meter tachtig, en liepen rechtop op dezelfde manier als wij dat doen.

Ze hadden dus net als wij de handen nog meer vrij. Ze bezaten ook kleine kiezen, en een hersenvolume dat tot wel zo'n 850 milliliter kon oplopen. Hun hersens waren daarmee wel tussen anderhalf en twee keer zo groot als die van de andere mensachtigen. Het lijkt er ook op dat ze naast plantaardig materiaal dierlijk voedsel aten.

Vleeseters in hun ecosysteem

Oermensen waren niet de enige primaten die vlees aten. Vandaag de dag eten chimpansees ook vlees, ze jagen op dieren zoals muizen, varkens en bavianen. Zelfs kleine kinderen zijn niet veilig.

Het feit dat een oermens als *Homo erectus* vlees at, is dus niet zo exceptioneel; de mate waarin dit gebeurde wel. Lichamelijke kenmerken, gedrag en demografische aspecten van deze soort wijzen in de richting van een hoge vleesconsumptie. Zo wijst bijvoorbeeld de combinatie van een groot lichaam en herseninhoud – wat veel energie vraagt – met kleine kiezen – om het benodigde voedsel te verwerken – op een calorierijke voedselopname. Vlees dus, naar alle waarschijnlijkheid. Extreem grove slijtage aan de gebitselementen van *Homo erectus* bevestigt dit idee. Dergelijke beschadigingen zijn ook aangetroffen bij andere vleeseters, zoals bottenkrakende hyena's.

In een gegeven ecosysteem zijn carnivoren zeldzamer dan herbivoren. Dit is logisch, want vleeseters staan hoger in de voedselpiramide dan de planteneters. De schaarse demografische aanwijzingen tonen aan dat het voorkomen van *Australopithecus* en *Paranthropus* in gemeenschappen, vergelijkbaar was met grazers zoals runderen. Dit bevestigt het beeld dat deze twee geslachten met name plantenetende niches hebben vervuld. Plantenetende primaten zijn meestal gebonden aan beperkte gebieden omdat ze afhankelijk zijn van bepaalde plantensoorten.

Het geslacht *Homo* is veel zeldzamer geweest dan *Australopithecus* en *Paranthropus*. De situatie van *Homo* is vergelijkbaar met die van grote vleeseters. Dat had belangrijke ecologische consequenties: *Homo erectus* kwam na verloop van tijd niet alleen voor in Afrika en Georgië maar een miljoen jaar geleden ook in Europa en Indonesië. Voor primaten is zo'n zeer groot verspreidingsgebied exceptioneel. Geen nu levende primaatsoort is zo wijd over de aarde verspreid, *Homo sapiens* uiteraard uitgezonderd.

Bij *Homo erectus* had vlees zo'n groot aandeel in het menu dat we deze oermens eerder als een omnivoor dan als een herbivoor moeten beschouwen. Een groot verspreidingsgebied past bij een grote vleesconsumptie. Vleeseters kunnen zich gemakkelijker ontworstelen aan de restricties van de omgeving. Fraai voorbeeld is de tijger. Deze grote kat overleeft zowel in de Siberische sneeuw als in de tropische regenwouden van Sumatra. Iedere omgeving voldoet zolang er maar voldoende voedsel rondloopt in de vorm van zoogdieren met enig volume. Het is waarschijnlijk geen toeval dat we



Schedel van Neanderthaler La Ferrassie 1. In 1909 gevonden in de Dordogne, Frankrijk. Deze schedel is rond de 50.000 jaar oud. Neanderthalers en mensen zijn heel nauw aan elkaar verwant. Toch zien we verschillen in de bouw van de schedel. Zo heeft de Neanderthalerschedel in vergelijking met die van de mens een zware wenkbrauwboog, een meer vooruitstekend gezicht en geen duidelijke kin. Anatomisch en genetisch onderzoek geeft aan dat we waarschijnlijk met twee verschillende soorten te maken hebben: *Homo neanderthalensis* en *Homo sapiens*. Foto: Paul Storm, www.oermens.nl

met het verschijnen van de vleesetende *Homo erectus* worden geconfronteerd met de aanwezigheid van oermensen ver buiten Afrika.

Moordende competitie

Waarschijnlijk rukte geen oermens zover naar het noorden op als de Neanderthaler, die ongeveer tussen 200.000 en 30.000 jaar geleden leefde. Zijn verspreidingsgebied omvatte West-Europa, het Midden-Oosten en liep mogelijk door tot in Siberië. Gelet op het verspreidingsgebied van deze oermensen neemt Nederland een interessante positie in, in de uiterste noordwesthoek van zijn voorkomen.

Homo neanderthalensis was een krachtig gebouwde en intelligente mensachtige, aangepast aan koudere omstandigheden. Toch stierf hij ongeveer 30.000 jaar geleden uit. In jongere lagen komen we namelijk geen resten van Neanderthalers meer tegen. Het verdwijnen van de mammoetsteppe, waarin ze voorkwamen met reuzen zoals mammoeten en wolharige neushoorns, kan een rol hebben gespeeld. Waarschijnlijk is dit niet de volledige verklaring.

Waarschijnlijk kwam het door moordende concurrentie met *Homo sapiens* die rond 33.000 jaar geleden ook in onze contreien rondliep. Deze moderne mens was vanuit Oost-Afrika – waar hij tussen 200.000 en 150.000 jaar geleden vertoefde – en het Midden-Oosten – waar we van rond 100.000 jaar geleden resten aantreffen – in Europa beland.

Het zogenoemde *competitive exclusion principle* houdt in dat twee gelijkvormige

(verwante) soorten die dezelfde ecologische niche bezetten niet naast elkaar kunnen voorkomen. Competitie tussen de twee soorten zal er voor zorgen dat slechts één van de twee zal overleven: degene die (net iets) beter is in het bezetten van de niche.

Homo neanderthalensis en *Homo sapiens* waren allebei intelligente, jagende mensachtigen die in grote lijnen dezelfde niches vulden. De concurrentie tussen de twee moet heel groot zijn geweest. Concurrentie heeft er mogelijk uiteindelijk voor gezorgd dat maar één mensachtige overbleef, de mens. Gezien ons gedrag in de recentere historie, doorvlochten met oorlogen en genocide, dringt de vraag zich op of we deze moordende competitie ook letterlijk moeten nemen. Deze evolutionair gezien interessante vraag daagt uit, niet alleen om naar het verleden te kijken maar ook naar onze rol in de toekomst...

Het hersenvolume van grote mensapen varieert rond de halve liter, dat van aapmensen eveneens vaak rond de halve liter.

Foto's: Paul Storm, www.oermens.nl



mensaap

aapmens

*Homo erectus**Homo sapiens*

Het hersenvolume van de oermens *Homo erectus* varieert ruim rond de liter (globaal tussen de 650 en 1400 ml). Vroege *Homo erectus* populaties hadden een kleiner hersenvolume dan late populaties. Bij deze soort zien we in de loop van de tijd een duidelijke trend van hersenvergroting. Het hersenvolume van de mens *Homo sapiens* varieert rond de anderhalve liter (globaal tussen de 1200 en 1800 ml). Foto: Paul Storm, www.oermens.nl

Hersenvergroting bij *Homo erectus*

De oermens *Homo erectus* (2 miljoen - 200.000 jaar geleden) was lange tijd een succesvolle soort. Hij ontwikkelde zich in de loop van de tijd tot verschillende vormen. Leden van het geslacht *Homo* waren over het algemeen lange mensachtigen die volledig rechtop liepen met gestrekte benen en bezaten een ruim hersenvolume.

Vroege populaties van *Homo erectus* (2 - 1,5 miljoen jaar geleden) – zoals die in Afrika en Georgië – hebben een hersenvolume dat globaal varieert tussen de 650 en 850 ml. Dit is maar iets groter dan dat van veel leden van *Australopithecus* en *Paranthropus* en de huidig levende grote mensapen. Bij veel aapmenssoorten en nu levende mensapen zoals chimpansees, gorilla's en orang-oetans varieert het hersenvolume rond de halve liter.

Late populaties van *Homo erectus* (400.000 - 200.000 jaar geleden) – zoals die van China en Java – laten een aanzienlijk groter volume zien. Bij deze vormen varieert het hersenvolume

globaal tussen de 900 en 1400 ml. Overal in de wereld zien we bij *Homo erectus* een duidelijke trend van hersenvergroting die zich doorzet in latere vormen. Het hersenvolume van Neanderthalers (*Homo neanderthalensis*) en mensen (*Homo sapiens*) schommelt globaal tussen de 1200 tot 1800 ml. Waarom groeide het brein binnen het geslacht *Homo* zo enorm? Ten dele kunnen we dit goed verklaren door natuurlijke selectie. Naast plantaardig voedsel aten de omnivoor ingestelde (oer)mensen ook veel vlees. Dit betekent dat er veel informatie moest worden opgeslagen en verwerkt; niet alleen over allerlei eetbare en oneetbare planten maar ook over gedrag en voedingswaarde van allerlei soorten kleine en grote dieren. Degenen die dat het beste konden, waren in het voordeel ten opzichte van degenen die er slechter in waren. Zo ontstond er een selectiedruk op vergroting van dataopslag en -verwerking: het brein.

Hoe mensen en mensapen uit elkaar groeiden

Joep Geraedts

De chimpansee, de orang-oetan en de gorilla zijn onze naaste verwanten in het dierenrijk. Heel dichtbij lijken ze soms, en tegelijk, heel verwarrend, ook weer heel ver weg. Genetisch onderzoek vertelt ons iets meer over hoe dicht bij of ver van de grote mensapen wij werkelijk staan, en hoe dat zo gekomen is. Een van de eerste concrete genetische verschillen die ontdekt werden tussen ons en alle grote mensapen is het aantal chromosomen. Gewone mensencellen bevatten naast twee geslachtschromosomen – twee X-chromosomen bij de vrouw, bij mannen een X- plus een Y-chromosoom – twee sets van 22 verschillende chromosomen. In totaal zitten er dus 46 chromosomen in een mensencel. Apen bezitten voor bijna elk van de chromosomen van de mens wel een direct equivalent, ook al ziet het er soms wat anders uit. De uitzondering is het op een na grootste menselijk chromosoom: chromosoom 2. Het materiaal dat bij mensen op dat chromosoom ligt, vinden we bij de andere soorten terug op twee aparte chromosomen, die voor het gemak 2p en 2q gedoopt zijn. Daarom bevatten hun cellen in totaal 48 chromosomen: twee geslachtschromosomen plus twee sets van 23 gewone chromosomen.

De oorzaak van dat verschil in aantal is dat ooit bij een individu de telomeren, dat wil zeggen de uiteinden, van de korte arm van de chromosomen 2p en 2q met elkaar versmolten zijn. Door die telomerische fusie had dat individu dus maar 47 chromosomen.

Negatief effect

Zoiets heeft bijna altijd een negatief effect op de vruchtbaarheid. Immers, bij de aanmaak van ei- en zaadcellen moet het chromosomenpakket netjes in twee gelijke delen verdeeld worden, zodat elke geslachtscel er van elk paar chromosomen precies één krijgt. Bij een oneven aantal chromosomen lukt dat niet, zodat sommige geslachtscellen te veel, en andere juist te weinig chromosomaal materiaal bevatten.

Dat zit zo. Als een cel met gewoon twee exemplaren van 2p en

Prof.dr. Joep Geraedts is sinds 1983 hoogleraar genetica en celbiologie aan de Universiteit Maastricht en hoofd van de afdeling Klinische Genetica van het Academisch Ziekenhuis Maastricht. Sinds 2007 is hij voorzitter van de European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).

2q een geslachtscel afsplitst, blijft van zowel 2p als 2q precies een exemplaar achter, terwijl het andere paar in de nieuwe geslachtscel terecht komt. Maar bezit die moedercel maar een exemplaar van 2p en 2q, plus een combinatiechromosoom 2, dan kan de afgesplitste geslachtscel er op zes verschillende manieren uitzien. Ten eerste kan de geslachtscel het enige aanwezige exemplaar van 2p gekregen hebben, plus het combinatiechromosoom.

Andersom kan ook, dan bevat de geslachtscel 2q plus het combinatiechromosoom. In beide gevallen zit er te veel informatie in de geslachtscel, dat wordt dus niks.

De consequentie hiervan is dat het combinatiechromosoom helemaal niet terecht komt in de andere geslachtscel die het resultaat is van dezelfde deling. Zulke cellen bevatten slechts het overblijvende exemplaar van 2p of 2q; er ontbreekt dus informatie. Dat wordt ook niks.

Maar er zijn nog twee mogelijkheden, en die werken wel.

Mogelijkheid vijf is dat het combinatiechromosoom in de ene dochtercel terecht komt, terwijl zowel 2p als 2q aan de andere wordt meegegeven. De zesde en laatste verdeling is precies andersom: de ene dochtercel bevat zowel 2p als 2q, terwijl het combinatiechromosoom in de andere terecht komt. In beide gevallen bevat de geslachtscellen precies een keer de informatie op 2p en 2q, ofwel apart, ofwel in de vorm van het combinatiechromosoom 2.

Aangezien de verdeling van het toeval afhangt, was maar een derde van de geslachtscellen van een individu met 47 chromo-

Adam en Eva (1507) van de Duitse schilder Albrecht Dürer. Het eerste paar mensen met beide 46 chromosomen was waarschijnlijk nauw verwant.

somen levensvatbaar. Dat is een flinke achterstand ten opzichte van de anderen, die alleen maar goede cellen produceerden. Maar al waren de kansen kleiner, hopeloos was het niet, anders hadden wij nooit bestaan.

Het kan als volgt gegaan zijn: de allereerste exemplaren met 47 chromosomen moeten zich welhaast hebben voortgeplant met behulp van een partner met 48 chromosomen. En hoewel de kansen dus klein zijn, dat kán wel. Het normale individu levert in zo'n levensvatbaar geval een 2p en een 2q chromosoom en de partner met 47 chromosomen ofwel zo'n zelfde paar, of alleen een combinatiechromosoom. In het eerste geval ontstond een nakomeling met gewoon 48 chromosomen, in het tweede een die er opnieuw 47 had.

Op die manier kwamen er langzamerhand meer individuen met 47 chromosomen. Zo veel, blijkbaar, dat ze elkaar tegenkwamen en met elkaar nageslacht begonnen te verwekken. Als dat gebeurde, dan zou in gemiddeld de helft van de gevallen het ene individu een geslachtscel leveren met 2p en 2q erin, en het andere een met alleen het combinatiechromosoom. Het resultaat was opnieuw een individu met 47 chromosomen en een relatief kleine kans om zich voort te planten.

Adam en Eva

Bij nog eens een kwart van alle geslaagde paringen zou zowel de zaadcel als de eikel de oude chromosomen 2p en 2q bevatten. Dan ontstond een ouderwets normaal individu met 48 chromosomen. Maar in de overblijvende 25 procent van de gevallen gebeurde er iets anders. Dat waren gevallen waarin zowel de eikel als de zaadcel alleen het combinatiechromosoom in zich droegen. In de cellen van de individuen die daaruit voortkwamen, kwam noch 2p, noch 2q voor. Ze bevatten alleen tweemaal chromosomen 2. In totaal bezaten zulke exemplaren dus 46 chromosomen, een aantal dat weer prima in twee gelijke sets te verdelen was. Daardoor produceerden zij weer alleen maar levensvatbare



geslachtscellen, en hadden ze dezelfde overlevingskansen als individuen met 48 chromosomen – althans als het om de kwaliteit van hun geslachtscellen ging. Ze hoefden elkaar alleen nog maar tegen te komen.

Blijkbaar ontstond er, toen het eenmaal zover was, een kruisingsbarrière, die maakte dat exemplaren met 46 chromosomen en die met 48 chromosomen samen geen vruchtbare nakomelingen meer konden produceren. De 'zesenveertigers' moesten alleen met elkaar verder, en ontwikkelden zich uiteindelijk tot de mens. Hoe het allemaal precies is begonnen, is niet duidelijk. Aan de ene kant zou je vermoeden dat er in het begin maar heel weinig individuen met 47 chromosomen geweest zijn, en dat de eerste exemplaren met 46 chromosomen, die alleen zij immers konden voortbrengen, helemaal zeldzaam waren. Hun enige kans om een dito partner te vinden zou wel eens het eigen gezin geweest



Chimpansee. Leefgebied: Centraal en West-Afrika.



Orang-oetan. Leefgebied: Borneo en het Noordwesten van Sumatra (Indonesië).



Gorilla. Leefgebied: Centraal Afrika.
Foto's: © iStockphoto.com

kunnen zijn. zo bezien zit het er dik in dat het eerste paar met beide 46 chromosomen – Adam en Eva, zogezegd – broer en zus waren, of heel misschien neef en nicht. Dan waren ze blijkbaar ongeremd promiscue en leken ze in dat opzicht meer op moderne mensapen dan op ons. Maar er zijn ook aanwijzingen dat het aantal individuen met 47 chromosomen al flink groot was voordat het tot Adam en Eva kwam. Het feit dat de genetische inhoud van de beide chromosomen 2 in onze cellen net zo verschillend is als die van elk ander chromosomenpaar, wijst in die richting. Sinds Adam en Eva zijn nog wel andere veranderingen opgetreden, zodat wij en de mensapen een heel eind van elkaar zijn komen staan. Dat zie je, behalve in chromosoom 2, ook terug in een aantal andere verschillen tussen menselijke chromosomen en hun equivalenten bij mensapen. Op basis daarvan kunnen we een evolutionaire stamboom opstellen, die laat zien dat de chimpansee het dichtst bij ons staat, daarna komen de gorilla en de orang-oetan.

Intelligentie

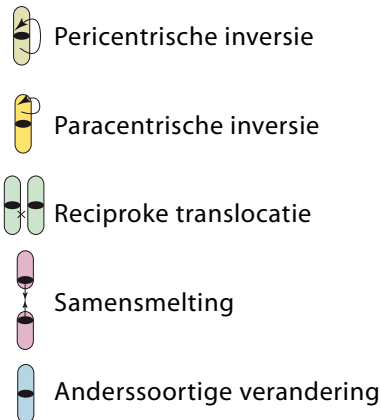
Verschillen tussen chromosomen zeggen nog niets over verschillen in kenmerken tussen mensen en mensapen, zoals het uiterlijk, de intelligentie, spraak of gedrag. Daarvoor moeten we naar het DNA kijken.

Ons DNA en dat van de verschillende soorten mensapen loopt, niet zo verwonderlijk, op een groot aantal punten flink uiteen. Het DNA van Clint, een op 24 jarige leeftijd in het Yerkes National

Primate Research Center in het Amerikaanse Atlanta aan een hart- ziekte overleden chimpansee wiens genoom als eerste in kaart gebracht werd, kwam, afhankelijk van hoe we tellen, voor 96 tot 99 procent overeen met het onze. Dan praten we over minimaal dertig miljoen verschillende basenparen. Merkwaardig is dat op de X-chromosomen van mens en chimpansee nog de minste verschillen worden aangetroffen – dat zou erop kunnen wijzen dat er na het uiteengaan van beide soorten toch nog een periode is geweest van onderlinge vermenging. Maar daartegen spreekt juist het gegeven dat de Y-chromosomen het meest van elkaar verschillen van allemaal. Het zal duidelijk zijn dat de interpretatie van verschillen tussen ons DNA en dat van onze naaste verwanten iets is dat nog maar in de kinderschoenen staat.

Absolute aantallen verschillen, zoals die dertig miljoen, zeggen ook niet zomaar alles. In relatieve termen krijg je al een iets betere indruk van de onderlinge afstand tussen soorten. Zo is het verschil tussen een mens en een chimpansee ruwweg tien keer zo groot als het gemiddelde verschil tussen twee mensen onderling, zestig keer zo klein als dat tussen mens en muis, en tien keer zo klein als dat tussen muis en rat.

Iets is er al wel bekend over verbanden tussen DNA en waarneembare eigenschappen. Onderzoekers uit Colorado in Amerika hebben bijvoorbeeld ontdekt dat een gen dat codeert voor een bepaald eiwit dat alleen in de hersenen voorkomt, in mensen-DNA veel vaker herhaald wordt dan bij mensapen. Verder is gevonden dat het gen FOXP2, waarvan we weten dat het met het spraak-

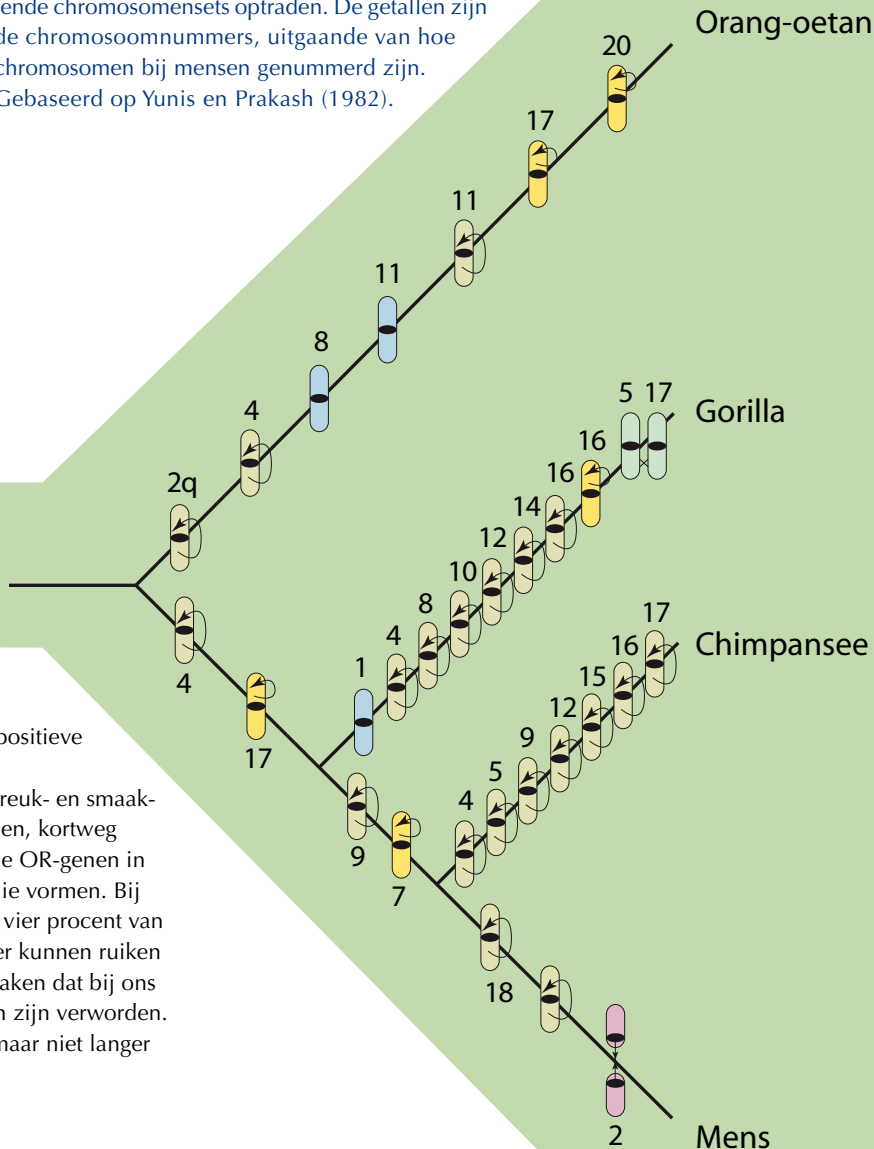


De evolutionaire stamboom van mensen en mensapen

vermogen van doen heeft, in onze geschiedenis positieve selectie heeft ondergaan.

En dan is er nog het reukvermogen. Het oeroude reuk- en smaakzintuig is afhankelijk van Olfactory Receptor-genen, kortweg OR-genen. Reuk is blijkbaar zo belangrijk, dat die OR-genen in het genoom van zoogdieren de grootste genfamilie vormen. Bij de mens zijn het er meer dan duizend, ongeveer vier procent van ons totaal aantal genen. Dat wij toch veel slechter kunnen ruiken dan bijvoorbeeld chimpansees, heeft ermee te maken dat bij ons veel van die genen tot zogenaamde pseudogenen zijn verworpen. Ze zijn nog wel in het genoom terug te vinden, maar niet langer actief.

De evolutionaire stamboom van mensen en mensapen met de veranderingen die opeenvolgend in de verschillende chromosomensets optraden. De getallen zijn de chromosoomnummers, uitgaande van hoe chromosomen bij mensen genummerd zijn. Gebaseerd op Yunis en Prakash (1982).



Wanneer sterft het menselijk Y-chromosoom uit?

Sjoerd Repping

De volkswijsheid kent heel veel verschillen tussen mannen en vrouwen. Mannen gelden bijvoorbeeld als beter in sport, beter bestand tegen alcohol en volgens sommigen rijvaardiger dan vrouwen, terwijl vrouwen zorgzamer heten, emotioneel begaafder en volgens anderen juist rijvaardiger dan mannen. Genetisch gesproken is het simpel: het verschil tussen de seksen zit hem in slechts één enkel chromosoom, het Y-chromosoom.

Man en vrouw bezitten beide dezelfde 22 paren van identieke chromosomen, die ook bekend staan onder de naam autosomen en gemakshalve genummerd zijn van 1 tot en met 22. Een vrouw heeft daarnaast twee geslachtschromosomen van type X, een man heeft er een van het type X en een van het type Y. Moderne vrouwen kunnen we daarom kenschetsen als 46,XX; mannen als

Dr. Sjoerd Repping is universitair hoofddocent en hoofd van het Fertiliteitslaboratorium van het AMC te Amsterdam. Dr. Repping bestudeert de menselijke voortplanting in het bijzonder de spermatogenese en de rol van genen op het Y-chromosoom bij de ontwikkeling van zaadcellen.

46,XY. Maar zo'n 300 miljoen jaar geleden was dat anders. De mannen van onze zeer verre voorgangers uit die tijd hadden net zoals vrouwen twee X-chromosomen. Het geslacht werd bepaald door andere factoren, zoals bijvoorbeeld temperatuur. Bij dieren als de krokodil is dat nog steeds zo: worden krokodilleneieren geïncubeerd bij een temperatuur boven de 32° C, dan komen er mannetjes uit, anders vrouwtjes.

Door een mutatie ontstond er op een goed moment op het X-chromosoom een nieuw gen dat ging bepalen of een embryo man of vrouw werd – de exemplaren van dat chromosoom waarop dat nieuwe gen voorkwam, waren de eerste Y-chromosomen. Het nieuwe, op zijn Engels 'Sex-determining gene on the Y' genoemde gen, kortweg SRY, maakte dieren onafhankelijk van moeilijk controleerbare omstandigheden als temperatuur. Sinds het SRY-gen ontstond is er veel veranderd aan het Y-chromosoom waarop het zich bevindt. Dat chromosoom is gekrompen tot slechts een schaduw van zijn onveranderde zusje het X-chromosoom. Het is nu nog ongeveer vijftig miljoen basenparen groot, terwijl het X-chromosoom drie keer zoveel basenparen telt. Boven dien bestaat het voor ongeveer de helft uit heterochromatine, strak

Bij krokodillen bepaalt niet het Y-chromosoom of de nakomeling een mannetje of een vrouwtje wordt, maar de temperatuur waarbij het ei wordt uitgebroed.

Foto: © Adam Britton, www.crocodilian.com



opgewonden en daardoor nauwelijks actief DNA. Lange tijd dacht men zelfs dat het Y-chromosoom alleen maar van belang was voor de bepaling van het geslacht en dat het SRY-gen het enige gen was op het Y-chromosoom.

Daarnaast heeft het Y-chromosoom in vergelijking met alle andere chromosomen een ernstige zwakte: het kan spontaan optredende fouten niet herstellen. Gaat er iets mis met een exemplaar van de 22 chromosomen die in paren aanwezig zijn – er wordt bijvoorbeeld per ongeluk een stuk DNA uit weggeknipt –, dan kan zo'n foutje hersteld worden door op het andere exemplaar te spieken hoe het ook al weer moest. Dat reparatieproces heet homologe recombinatie, en vindt plaats tijdens de aanmaak van nieuwe zaadcellen en eicellen. Bij vrouwen vormen ook de X-geslachtschromosomen een paar, maar bij mannen zijn zowel het X-chromosoom als het Y-chromosoom altijd in hun eentje. Gaat er met het Y-chromosoom iets mis, dan valt er niets te vergelijken en wordt de ontstane fout dus domweg doorgegeven aan alle mannelijke nakomelingen.

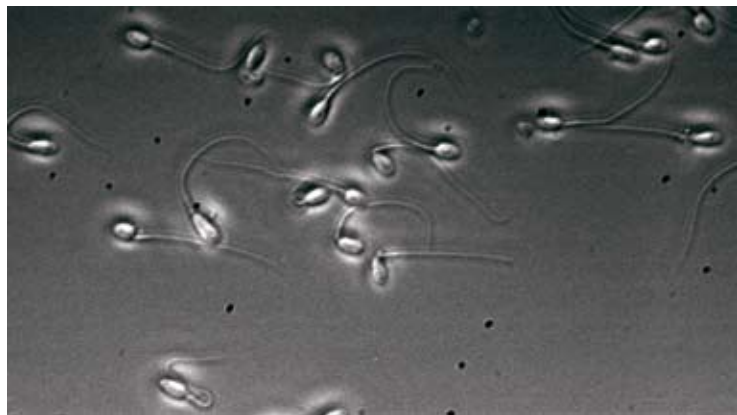
De ogenschijnlijke afbraak van het Y-chromosoom, de afwezigheid van belangrijke genen en het onvermogen tot zelfreparatie heeft veel wetenschappers tot de overtuiging gebracht dat het Y-chromosoom op den duur volledig zal verdwijnen. Maar wees gerust mannen: niets is minder waar! De krimp van het Y-chromosoom in de loop van de evolutie is gepaard gegaan met verregaande specialisatie. Toen in 2003 de volledige basenparenvolgorde van het exclusief bij mannen voorkomende chromosoom bekend werd, bleek definitief dat zich daarop naast het SRY-gen meer dan 75 andere genen gevestigd hadden, waarvan er meer dan 60 betrokken waren bij een typisch mannelijk proces, de aanmaak van zaadcellen.

De crux van de zaak is, dat als een of meer van die genen door kopieerfouten gemuteerd of afwezig zijn, de eigenaar ervan niet of nauwelijks zaadcellen kan aanmaken. Hij krijgt dus geen kinderen en kan zijn beschadigde Y-chromosoom niet doorgeven.

Op die manier vernietigt een ernstig beschadigd Y-chromosoom zichzelf dus.

Uit heel recent onderzoek bij de door genetici zo geliefde *Drosophila melanogaster*, het fruitvliegje, blijkt het Y-chromosoom bovendien nog meer taken te hebben. Het stuurt niet alleen zijn eigen genen aan, maar ook vele honderden genen op de autosomen en het X-chromosoom. Daarmee is het eerder een essentiële schakelaar dan een uitgekleed, disfunctionerend X-chromosoom. Dat laat maar een antwoord over op de vraag wanneer het Y-chromosoom uitsterft: nooit.

Hoewel... Als we ons ooit leren voortplanten zonder zaadcellen, dan ziet het er voor de man en zijn Y-chromosoom toch nog somber uit.



Wanneer het Y-chromosoom van een individu beschadigd is kan die persoon geen zaadcellen aanmaken, en dus het beschadigde Y-chromosoom niet doorgeven aan het nageslacht.

Foto: Fertilitetslaboratorium AMC Amsterdam

Genetische evolutie en de evolutie van taal

Sjors van Driem



Menselijke taal is mogelijk nog geen miljoen jaar oud.

Foto: © iStockphoto.com

Door ons eigen erfelijke materiaal te bestuderen kunnen we tot in een ver verleden dingen zeggen over onze evolutie. We kunnen mensen bijvoorbeeld op een zinnige manier vergelijken met pantoffeldiertjes. Taal bestaat daarentegen nog niet zo lang als RNA of DNA en evolueert in de regel ook veel sneller. Het leven bestaat al zo'n vier miljard jaar terwijl menselijke taal mogelijk nog geen miljoen jaar oud is. Ook taal lijkt weliswaar volgens het Darwinistische beginsel van de natuurlijke selectie te evolueren maar de moleculaire evolutie van nucleïnezuuren en eiwitten speelt zich elders en anders af dan de evolutie van betekenissen en betekenisdragende eenheden. Toch kunnen we taalevolutie op twee manieren – oftewel op twee verschillende tijdsdieptes – met genetische evolutie vergelijken.

Prof. Dr. G.L. van Driem is hoogleraar Beschrijvende Taalwetenschap in Leiden en verricht al ruim 25 jaar onderzoek in de Himalaya en aangrenzende regio's in Azië

De historisch-vergelijkende taalwetenschap bestudeert de mate en het karakter van de verwantschap tussen talen en grijpt enkele duizenden jaren terug in de tijd, in het gunstigste geval misschien enkele tientallen duizenden jaren. De vastgestelde taalverwantschapspatronen kunnen vergeleken worden met de genetische polymorfismen die we bij moderne taalgemeenschappen aantreffen. De overeenkomsten en verschillen tussen de twee beelden van het verleden die de taalkunde en de erfelijkheidsleer opleveren, kunnen we met elkaar vergelijken. Soms valt op grond daarvan iets te zeggen over prehistorische volksverhuizingen. Zo blijkt er bijvoorbeeld dikwijls een sterke correlatie te bestaan tussen de taal van een gemeenschap en de kenmerkende Y-haplogroep van die taalgemeenschap. Met andere woorden, vele volkeren blijken vadertalen te spreken in plaats van moedertalen. Talen en soms zelfs hele taalfamilies lijken zich vaak via mannelijke sprekers te hebben verspreid, waarbij de moeders op een gegeven moment hun kinderen in de taal van de vaders hebben opgevoed. De verspreiding van de Austroaziatische taalfamilie bijvoorbeeld lijkt via de vaderlijke lijn te zijn gegaan. Zoals we al lang vermoedden, kunnen volksverhuizingen soms overwegend of uitsluitend door mannen zijn ondernomen. Dit interdisciplinaire inzicht heeft gevolgen voor de manier waarop taalwetenschappers in het vervolg over taalverandering zullen moeten nadenken.

In andere gevallen blijkt de taal van een gemeenschap juist met het mitochondriaal DNA van de sprekers te correleren. Zo blijken de Tibetanen van Baltistan in noordelijk Pakistan een moedertaal te spreken en geen vadertaal. Tegelijkertijd is de islamistische

godsdienst die de Balti's thans belijden echter in de vijftiende eeuw uit het Nabije Oosten gekomen, waar ook de kenmerkende Y-haplogroep van deze taalgemeenschap vandaan komt. In nog weer andere gebieden is helemaal geen duidelijke samenhang tussen taal en genetische markers te vinden.

Dergelijke bevindingen werpen licht op de sociale processen in het verleden die geleid hebben tot de huidige etnolinguïstische situaties in de wereld. Met name het Leidse populatiegenetische onderzoek in de Himalaya heeft de laatste jaren belangwekkende en soms bijzonder gedetailleerde inzichten opgeleverd over de bevolkingsgeschiedenis van Azië sinds de laatste ijstijd. Op deze tijdsschaal is de wisselwerking en de samenwerking tussen de genetica en de taalwetenschap het vruchtbaarst en het meest zinvol.

Op een veel grotere tijdsdiepte zoekt men binnen het genoom naar mutaties die bij onze eigen soort, maar niet bij andere mensapen, geleid hebben tot het ontstaan van het specifiek menselijke taalvermogen. Maar net als het bekende FOXP2 gen op chromosoom 7, blijken de tot nog toe gevonden genen niet uitsluitend ons taalvermogen te dienen maar ook aan meer algemene cognitieve functies ten grondslag te liggen.

De technische middelen die de moderne cognitieve neuro-linguïstiek ten dienste staan, zoals fMRI, werpen licht op het functioneren van het talige brein. Maar ook met de nieuwste technieken blijft het instrumentarium nog te bot om rechtstreeks te kijken naar de neuroanatomische correlaten van betekenissen en betekenisdragende eenheden. Hoe veelbelovend het genetische en neurolinguïstische onderzoek naar het menselijke taalvermogen ook moge zijn, beide vormen van onderzoek naar de oorsprong van taal staan nog in de kinderschoenen. Willen we inzicht verwerven in het ontstaan en de evolutie van taal, dan kunnen we niet heen om de empirische grondslag die de taalwetenschap zelf biedt.

De vraag hoe taal als zodanig is ontstaan kan alleen beantwoord



Groene meerkatten waarschuwen elkaar met specifieke alarmkreten. Betekenis in menselijke taal is echter wezenlijk anders dan een alarmkreet. Foto: © iStockphoto.com

worden als we uitgaan van de semiotische en structurele eigenschappen van taal. Taal bestaat uit een correlatie tussen vorm en betekenis. Maar wat is betekenis precies? Groene meerkatten waarschuwen soortgenoten voor roofdieren en gevaren met specifieke alarmkreten terwijl bijen een dans uitvoeren waarmee ze de vindplaats en richting van bepaalde bloemen kenbaar maken. In tegenstelling tot zulke alarmkreten en signaalsystemen blijken betekenissen in menselijke taal de eigenschappen te hebben van wat in Brouwers intuïtionistische wiskunde ‘niet-construeerbare verzamelingen’ worden genoemd. Betekenis in menselijke taal is iets fundamenteel anders dan een alarmkreet. Een betekenisdragende eenheid in menselijke taal vervult niet louter een signaalfunctie. Daarom leidt taal een eigen leven, althans volgens aanhangers van de Leidse school van de taalevolutie. Taal is een organisme dat in onze hersenen woont. Dit beest in ons brein is even zo goed een deel van ons ‘ik’ of ‘zelf’ als ons lichaam en onze genen. Wij erven onze taal niet noodzakelijkerwijs van onze eigen ouders maar het vermogen en de behoefte om voor het taalorganisme als gastheer te dienen is bij alle mensen aangeboren.



Wik de Jong, *Leiden*

Op het eerste gezicht

Hoe het klimaat onze huidskleur dicteerde

Oscar Lao, Manfred Kayser *Vertaling Jannes van Everdingen en Peter de Knijff*

Er zijn mensen die claimen dat ze na een korte blik feilloos de etniciteit of geografische herkomst van een persoon kunnen inschatten. Dit is eenvoudig zelf te testen. Neem bijvoorbeeld de man afgebeeld in Figuur 1. Is hij van Europese-, Aziatische- of Afrikaanse herkomst? Hier komen we later op terug.

Het was waarschijnlijk deze nogal oppervlakkige beoordeling op grond waarvan zelfs gerenommeerde wetenschappers als Linnaeus, Galton (een neef van Darwin) en Darwin zelf ieder hun eigen onderverdeling van mensen publiceerden. Wat zij toen niet konden weten, maar wij nu wel, is dat die variatie aan de buitenkant van mensen het tipje van de ijsberg van genetische variatie is, met een belangrijk verschil: bij een echte ijsberg schuilt het gevaar voor scheepvaartongelukken in dat wat je niet ziet, terwijl huidskleur in al zijn bedrieglijke eenvoud een misleidende indruk van grote genetische verschillen geeft, gebaseerd op wat je wel ziet.

Richard Charles Lewontin was de eerste die dit in 1972 beseftte. Zijn klassieke genetische studies toonden voor het eerst aan dat slechts 10-15% van de totale genetische variatie tussen grote groepen mensen verspreid over de hele wereld verklaard kon worden op basis van continentale verschillen. Het merendeel (ca. 85%) van de totale genetische variatie is onafhankelijk van de geografische herkomst van een individu. Met andere woorden, op grond van genetische gegevens is de onderverdeling van mensen in duidelijk gedefinieerde groepen (rassen) niet vol te houden. Dit lijkt de spreekwoordelijke eerste indruk tegen te spreken: alle Afrikanen zijn toch donker gekleurd?

Het antwoord hierop ligt verborgen in het feit dat variatie in huidskleur, en veel andere uiterlijke kenmerken, weliswaar een genetische basis hebben, maar dat deze genetische basis slechts een zeer klein gedeelte van de totale genetische variatie vertegenwoordigt. Een tweede verschil is dat variatie in uiterlijke kenmerken het gevolg is van variatie in stukjes coderend DNA die door evolutionaire selectie processen veranderen en daarmee het uiterlijk kunnen veranderen. Het overgrote deel van ons DNA kan straffeloos veranderen zonder dat dat ons uiterlijk (of onze gezondheid) kan beïnvloeden.

Evolutionaire selectie, bijvoorbeeld als reactie op klimaat, heeft dan ook waarschijnlijk een grote rol gespeeld bij de bepaling van regiospecifieke huidskleur gedurende de afgelopen 100.000 jaar evolutie van de moderne mens. Deze selectieprocessen hebben niet alleen onze huidskleur, maar ook andere uiterlijke kenmerken beïnvloed, waarmee wij nu een inschatting van de origine van een persoon denken te kunnen maken.

Wat zijn precies die kenmerken die zo misleidend kunnen zijn? Kijk hiervoor naar Figuur 2. Een vluchtige inspectie laat zien dat we hier drie mannen uit (van links naar

Oscar Lao is bioloog, promoveerde in Barcelona en doet post-doc onderzoek op de afdeling Forensische Moleculaire Biologie van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam

Prof. Manfred Kayser is eveneens bioloog en promoveerde in de genetica aan de Berlijnse Humboldt-universiteit en de universiteit van Leipzig (Habilitation). Hij is hoofd van de afdeling Forensische Moleculaire Biologie van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam



Figuur 1. Kunt U de geografische herkomst van deze persoon inschatten?



Figuur 2. Het inschatten van de origine van een persoon is echt maar ‘skin deep’: door enkel de pigmentatie en kapsel te veranderen, tover je een Zuidwest-Europese man om in een Noord-Europeaan (A), een Afrikaan (B) of een Aziat (C).

rechts) Europa, Afrika en Azië zien. Toch is hier telkens sprake van dezelfde man als uit Figuur 1, welke alleen subtiel digitaal is aangepast aan vier factoren: huidkleur, haarkleur, kapselvorm en oogkleur. Dus verandering van slechts vier subtiële, maar duidelijk zichtbare kenmerken hebben een groot effect op onze inschatting.

Engelse ziekte

Sinds de dagen van Linnaeus en Darwin zijn we veel meer te weten gekomen over wat onze huidskleur bepaalt, en wat er werkelijk zit achter de kleurverschillen die we op de wereld aantreffen, ook al weten nog niet altijd het fijne van de evolutionaire factoren die die verschillen deden ontstaan.

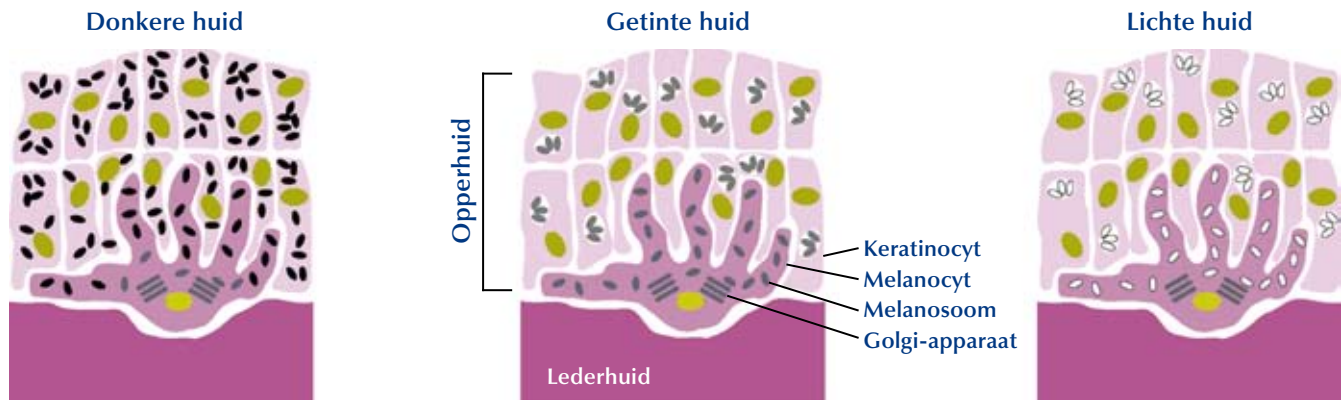
Verschillen in huidskleur zijn een weerslag van verschillen in aantallen melanosomen, pigmentmoleculen, en verschillen in de manier waarop die in pigmentcellen of *melanocyten* in de huid liggen opgeslagen. Ook de verhouding tussen feomelanine en eumelanine, twee verschillende pigmentsoorten, is van belang. Een donkere huid bevat meer pigment en een groter aandeel eumelanine, in een lichte huid zit weinig pigment en voert feomelanine de boventoon.

In de loop van de tijd zijn er uiteenlopende verklaringen gegeven voor het brede scala van huidtinten en pigmentatievormen bij mensen. Het meest geaccepteerde idee is tegenwoordig dat het gaat om een subtiële wisselwerking tussen UV-straling en de aanmaak van vitamine D door het lichaam uit pro-vitamine D dat we met voedsel opnemen. Het UV-licht wordt door de melanocyten van een donker gepigmenteerde huid geabsorbeerd. Hierdoor kan UV-licht nauwelijks de onderste lagen bereiken. Omdat voor de omzetting van pro-vitamine D in echte vitamine D UV-straling onontbeerlijk is, maar een te veel aan vitamine D toxisch kan zijn, gaat men er vanuit dat donkere mensen voldoende vitamine D aanmaken wanneer ze rond de tropen leven (waar de intensiteit van UV-straling 3-4 keer hoger is dan b.v. in Nederland. Echter, er

is hier wel sprake van een delicate balans. Te weinig aanmaak kan, door b.v. te weinig inname van pro-vitamine D bij onvoldoende compensatie door bijvoorbeeld een visrijk dieet, Engelse ziekte of rachitis veroorzaken. Dat is een ontwikkelingsstoornis bij kinderen waardoor hun botten niet sterk genoeg worden en gaan doorbuigen. Volwassenen kunnen last van botpijnen krijgen, van botmisvormingen en zelfs spontane breuken. Een lichte huid laat relatief veel UV-straling door. Dat betekent dat bij schaars zonlicht (en dus weinig UV-straling) toch voldoende vitamine D wordt aangemaakt, maar ook, zoals zoonanbidders zich vaak pijnlijk bewust zijn geworden, dat lichtgetinte mensen gemakkelijk verbranden bij expositie aan fel zonlicht. Op den duur kan overmatige blootstelling bij hen zelfs huidkanker veroorzaken, iets wat bij donker gekleurde mensen nauwelijks voorkomt.

Door een evolutionaire bril bekeken, houdt die theorie in dat de eerste mensen die zich vanuit Afrika over de wereld begonnen te verspreiden, zeer waarschijnlijk zwart waren. Immers, de UV-belasting is het hoogst in de tropen. Doordat de zon er heel hoog staat is de weg die het zonlicht door de atmosfeer moet afleggen om op de huid van een mens aan te landen veel korter dan in de gematigde zones, laat staan de poolstreken, waar de zon zich in de winter zelfs een hele tijd helemaal niet laat zien. Dat 'Eva', ons aller veronderstelde Afrikaanse oermoeder, zwart was, stemt overeen met het feit dat ook vandaag de meeste Afrikanen zwart zijn. Naarmate de mens verder in noordelijker streken doordrong, nam de beschermende noodzaak van een hele donkere huid af, er

Figuur 3. Pigmentverdeling in de huid en huidskleur.



Melanosomen Pigment

Eumelanine

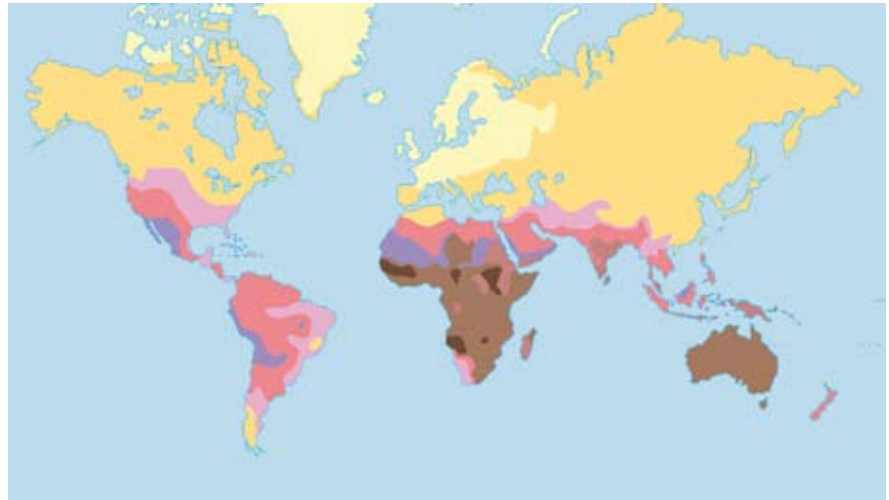
Pheomelanine

Een hoger cijfer betekent een donkerder
huidskleur

1 - 11	21 - 23
12 - 14	24 - 26
15 - 17	27 - 29
18 - 20	30+

Figuur 4. Huidskleur heeft een graduele
verdeling over de wereld. Rond de
evenaar is een donkere huidskleur bij de
oorspronkelijke bewoners terwijl meer
naar het noorden een lichtere huidskleur
voorkomt.

*Illustratie: © Cold Spring Harbor Laboratory
Press / Public Library of Science, G.S.
Barsh, PLoS Biol (2003)*



kon meer variatie ontstaan. Sterker nog, een lichtere huid bleek evolutionaire voordelen te hebben. Lichter gekleurde individuen liepen in koelere, minder zonovergoten omgevingen minder kans om als kind Engelse ziekte te krijgen door vitamine D-gebrek, en dat maakt verschil. Het evolutionair voordeel van een eigenschap hangt altijd af van de invloed ervan op het gemiddelde voortplantingssucces van de dragers. Rachitis kan donkerder individuen ernstig in het nadeel gebracht hebben. Tot nog maar een eeuw geleden waren aan die ziekte te wijten skeletafwijkingen de voornaamste oorzaak van baringsproblemen bij vrouwen in koele landen als Nederland. Door afplatting van de bekkenbeenderen tijdens de groei werd het baringskanaal nauwer dan gewenst. Relatief lichte vrouwen zullen dus in de vroegste tijden van de mensheid minder last gehad hebben van moeilijk of fataal verloopende bevallingen dan hun donkere soortgenoten. Daar stond uiteraard voor lichtgekleurde mensen het nieuwe risico op huidkanker tegenover. Evolutionair heeft dat echter weinig te betekenen. Vormen van die ziekte openbaren zich meestal pas op latere leeftijd, als de voortplanting allang achter de rug is. Wel bracht de lichtere huid mogelijk een ander nadeel met zich mee: een iets grotere kans op misvormde kinderen doordat foliumzuur onder invloed van UV-straling in andere verbindingen wordt omgezet, zodat daar gebrek aan kan ontstaan.

Positieve selectie

Als de zojuist gegeven verklaring klopt, dan zouden we daar sporen van willen terugvinden in die delen van ons genoom waarin zich genen bevinden die coderen voor pigmentatie. Aanwijzingen die wijzen op positieve selectie voor een lichte huid. Positieve selectie komt er kort gezegd op neer dat in het verleden bepaalde nieuwe genvarianten die een lichtere huidtint tot gevolg hadden, zich zo wijd verspreidden onder de volkeren die gematigde en koude klimaatstreken bewoonden, dat die varianten

vraag 1 Komt Engelse ziekte in Nederland
veel voor?

in die contreien uiteindelijk definitief de norm waren geworden. Of, zoals dat heet, in de bevolking waren gefixeerd. We moeten dus tegelijk uitvissen welke genen bij het bepalen van onze huidskleur betrokken zijn, en hoe de geschiedenis in elkaar zit die uiteindelijk leidde tot de varianten van die genen die nu voorkomen, en de manier waarop ze over de mensheid verdeeld zijn.

Dat is een fiks karwei. Positieve selectie is namelijk lastig aan te tonen in het genoom en bovendien een tamelijk zeldzaam proces. Mutaties die een populatie beter opgewassen maken tegen de omstandigheden komen nu eenmaal veel minder vaak voor dan schadelijke mutaties of veranderingen in het genoom die helemaal geen effect hebben. We mogen dus zeker niet zomaar aannemen dat er 'dus' wel positieve selectie in het spel zal zijn geweest. Maar dat is niet de enige reden om de details te ontrafelen van de genetische machinerie achter onze huidskleur. Het identificeren van de betrokken genen en genvarianten zou ons immers ook in staat stellen om op basis van alleen een beetje DNA een uitspraak te doen over de huidskleur van de eigenaar ervan. De betekenis daarvan laat zich raden bij de opsporing van verdachten van misdrijven of het identificeren van onbekende doden. Hierbij denkt men aan een drenkeling die maanden in het water gelegen heeft en geen huid meer over heeft, of aan het werk dat identificatieteams doen met massagraven in voormalige oorlogsgebieden.

Aziaten

Tot nu toe is voornamelijk langs twee verschillende wegen geprobeerd om de hypothese van selectie op pigmentatie te toetsen aan genetische gegevens. De eerste weg is die van de 'brute kracht'. Deze methode houdt in dat we eerst alle verschillen tussen de complete genomen van personen van verschillende huidskleur in kaart proberen te brengen. Daarna moet dan worden uitgezocht of die gebieden in de onderzochte genomen die er op wijzen dat er positieve selectie heeft plaatsgevonden, ook verband houden met de pigmentatie van de huid. De tweede onderzoeksmethode beperkt zich tot gebiedjes in het genoom waarvan we al weten dat ze met de huidskleur van doen hebben. Die worden dan getest op tekenen van positieve selectie.

Het klinkt eenvoudiger dan het in de praktijk is, maar inmiddels zijn er dankzij de gecombineerde gegevens van beide onderzoeksmethoden bij mensen tenminste vijf genen ontdekt die zowel invloed hebben op de pigmentatie als duidelijke tekenen vertonen dat ze onderhevig zijn geweest aan een positieve selectieproces. Behalve DCT en TYRP1 zijn dat SLC24A5, SLC45A2 en OCA2, en die laatste drie vormen zelfs de best onderbouwde voorbeelden van positieve selectie die tot dusverre bij de mens zijn aangetroffen.

En er is ook aanvullend bewijs. Het lijkt er sterk op dat de voor positieve selectie karakteristieke patronen die we bij Europeanen aantreffen verschillen van die bij Aziaten, zelfs als ze zich in een en hetzelfde gen manifesteren. Dat is bijvoorbeeld bij OCA2 het geval. Dat doet vermoeden dat Europeanen en Aziaten elk via een eigen proces van positieve selectie aan hun lichtere teint kwamen, onafhankelijk van elkaar. Die ontdekking komt niet helemaal als een verrassing, omdat al bekend was dat het melanine in de huid bij Europeanen anders over de melanocyten is verdeeld dan bij Aziaten.

vraag 2 Hoe lang geleden en waar leefde Zwarte Eva?



Meisje uit Taiwan. Foto: Jeremy Kemp, Wikipedia



Argentijnse man.

Foto: Tomás Jorquera, Wikipedia



Nederlanders.

Bron: Wikipedia

Nog meer aanvullend bewijs komt uit Afrika. Daar laten de beschikbare genetische gegevens wat betreft huidskleur juist geen sporen van positieve selectie zien die jonger zijn dan 50.000 jaar. Op dat moment begon de emigratiegolf naar Europa en Azië en werd de populatie gestart waar de blanke Nederlanders van afstammen. Ook dat wijst in dezelfde richting als de andere bevindingen: de lichtere huidtinten bij de mens ontstonden als gevolg van positieve selectie onder druk van veranderingen in de leefomgeving bij de groepen mensen die Afrika hadden verlaten, en de oorspronkelijke kleur van de mensheid was zwart.

Aborigines

Daarmee is de kous echter nog niet af. Want ook buiten Afrika leven donker gekleurde volkeren in tropische gebieden, met name in Oceanië, met als grootste landmassa's Australië en Nieuw-Guinea (figuur 4). De vraag is of die volkeren hun oorspronkelijke Afrikaanse kleuring hebben behouden, of dat ze, nadat ze eerst met alle Aziaten mee verbleekt waren, opnieuw een donkere huidskleur hebben verworven. Het antwoord daarop is alleen via de genetica te vinden.

Veronderstel dat de Aborigines van Australië en Nieuw-Guinea afstammen van lichtgekleurde Aziaten. Dan zullen ze dezelfde genvarianten in hun genoom moeten hebben als de overige tegenwoordige Aziaten, aangevuld met nieuwe varianten die ze alsnog van een donkere bescherming tegen de felle UV-straling voorzien. Als ze daarentegen nooit de donkere pigmentatie van hun Afrikaanse voorouders hebben afgelegd, dan zal het scala van varianten in hun pigmentatiegenen vooral moeten lijken op dat van moderne Afrikanen. Op basis van analyse van een klein aantal zorgvuldig gekozen varianten van bij pigmentatie betrokken genen, lijkt het er het meest op dat de Oceaniërs hun kleur nooit hebben opgegeven.



Aborigines uit Australië.

Foto: National Archives of Australia

Ook daarvoor is aanvullend bewijs. Archeologen hebben vastgesteld dat de eerste bewoners van Oceanië er al 50.000 jaar of nog langer geleden arriveerden, toen de voorouders van de huidige Aziaten nog uit Afrika moesten vertrekken. Die eerste pioniers waren afstammelingen van de eerste grote emigratiegolf uit Afrika, terwijl de moderne Aziaten net als wij Europeanen afstammen van de tweede golf, die van 50.000 jaar geleden. Dat er in Centraal Amerika, dat net zo tropisch is als Afrika of Oceanië, geen echt donker gekleurde mensen wonen – zelfs de laatste, nog maar nauwelijks ontdekte natuurvolkeren in de diepste wouden van het Amazonegebied zijn koffiëkeurig – komt doordat de oorspronkelijke Amerikanen juist wel weer dezelfde afstamming hebben als moderne Aziaten. Amerika werd, wordt algemeen aangenomen, pas tussen 35.000 jaar en 15.000 jaar geleden gekoloniseerd vanuit Oost Azië, via de toen droogliggende Beringstraat.

Landverhuizers

In de afgelopen eeuwen zijn de mensen steeds minder honkvast geworden. Steeds meer en steeds sneller zijn ze zich gaan vestigen in gebieden waar ze klimatologisch qua huidskleur niet passen. Tussen de zestiende eeuw en ongeveer 1950 waren het vooral bleke Europeanen die al koloniserend uitwermden over de tropen, de laatste tientallen jaren is juist een groeiende vrijwillige migratie vanuit tropische en subtropische Afrikaanse landen naar de gematigder streken van de rijke westerse landen op gang gekomen. Toch is de kans dat de nakomelingen van die landverhuizers als gevolg van een nieuw proces van positieve selectie hun huidige huidskleur zullen verliezen maar klein. Dat zal veeleer gebeuren doordat ze zich langzaam vermengen met de plaatselijke bevolking.

Ten eerste is de menselijke evolutie zelfs als het relatief snel gaat meestal een proces van zeer lange adem. Ook al is het zo dat onder de keiharde UV-straling van Australië nu al



Man uit Kenia.

Foto: Sam Stearman, Wikipedia



Aborigines uit Papua Nieuw-Guinea.

Foto: Stephen Codrington, Wikipedia



een hele tijd een overwegend bleke bevolking leeft van voornamelijk Schotse, Engelse en Ierse origine, toch wonen die groepen er pas een generatie of tien. Dat is veel te kort om genetische aanpassing een reële kans te geven om zich te doen gelden – als er zich al een geschikte mutatie zou hebben voorgedaan, wat uiterst onwaarschijnlijk is. Ten tweede is de kans groot dat zo'n onwaarschijnlijke mutatie, anders dan tienduizenden jaren geleden, ongemerkt weer verdwijnt. De Australische mens van de 21^{ste} eeuw bedekt zich met kleren, draagt parasols, hoeden, petten en zonnebrillen, smeert zich in met een enorm arsenaal aan effectieve zonwerende middelen uit de chemische industrie en brengt zijn tijd grotendeels door in de schaduw van airconditioned gebouwen. Omgekeerd kunnen Afrikanen zelfs in zompig Schotland een eventueel vitamine-D gebrek met een simpel pilletje bestrijden, en genieten ze daar moderne medische zorg mocht er zich toch een probleem voordoen. Dat zijn allemaal dingen die onze verre voorouders moesten ontberen. Daarmee is er van natuurlijke selectieve druk op onze huidskleur weinig meer over. We hebben ons in dat opzicht als het ware buiten de evolutie geplaatst.

Albinojongen in Tanzania.
Bron: Wikipedia

antwoord 1 Nee. Zeker sinds aan margarine vitamine D wordt toegevoegd, is rachitis heel zeldzaam geworden. Een gebrek aan vitamine D verergert nog wel andere botproblemen, zoals osteoporose. Vooral langdurig bedlegerige mensen en ouderen die nooit buiten komen, lopen risico's, net als de kleine groep allochtone vrouwen die allesbedekkende kleding draagt.

antwoord 2 Ongeveer 200.000 jaar geleden in centraal Afrika. Althans, dat concludeerden de Britse paleontologen Chris Stringer en Peter Andrews in 1988 op grond van de variatie die zij wereldwijd in mitochondriaal DNA aantroffen. Mitochondriaal DNA gaat onveranderd over van moeder op kind. Als de kans op het optreden van spontane veranderingen

daarin overal en altijd ongeveer hetzelfde is, dan vertelt het aantal verschillen tussen twee bevolkingsgroepen hoe lang geleden ze van elkaar geïsoleerd raakten. Zo rekenden Stringer en Andrews terug, en kwamen uit bij hun oermoeder Zwarte Eva. Of ze echt gelijk hadden, daar is niet iedereen het over eens.

Melk is goed voor lang niet elk

Joep Geraedts

In een land zo vol zuivel als Nederland zou je haast vergeten dat de meeste volwassen mensen op de wereld vooral buikpijn, kramp en diarree krijgen van melk en melkproducten. Gezonde jonge zoogdieren, mensen inclusief, gedijen allemaal wel op moedermelk. Met behulp van het enzym lactase splitsen ze een hoofdbestanddeel ervan, de onverteerbare suiker lactose, in glucose en galactose. Dat zijn twee kleinere suikermoleculen, die in de dunne darm door het lichaam worden opgenomen. Vlak na de geboorte maken jonge zoogdieren heel veel van die lactase aan in de wand van de dunne darm. Maar zodra een zuigeling overgaat op ander voedsel neemt de productie snel af. Al gauw komt lactose uit melk en melkproducten daardoor onverteerd in de dikke darm terecht, waar darmbacteriën de stof gaan omzetten. Daarbij produceren ze gas en vetzuren, die aanleiding zijn tot buikpijn, krampen, diarree, winderigheid en een opgeblazen gevoel.

Primaire lactose-intolerantie noemen we dat vrijwel algemene onvermogen van volgroeide zoogdieren om melk te verwerken, ter onderscheiding van secundaire en aangeboren lactose-intolerantie. Secundaire lactose-intolerantie is een verstoring van de lactaseproductie als gevolg van een beschadiging van de darmwand door een infectie, ontsteking, bestraling of operatie. Bij aangeboren lactose-intolerantie verdraagt een zuigeling geen moedermelk, omdat er al vanaf de geboorte geen of zeer weinig lactase wordt aangemaakt. Die aandoening is erfelijk.



De meeste volwassen mensen op de wereld kunnen melk niet goed verteren.

Foto: © iStockphoto

Doordat jonge zoogdieren lactase aanmaken kunnen ze lactose uit melk verteren. Bij de meeste mensen verdwijnt deze aanmaak na de zoogperiode. Bij veel West-Europeanen echter, blijft de lactaseproductie hun leven lang op gang. Foto: © iStockphoto



Alleen bij mensen komt een erfelijke uitzondering voor op de normale primaire lactose-intolerantie. Er zijn varianten van een bij de lactaseproductie betrokken gen die maken dat de drager ervan levenslang voldoende lactase blijft aanmaken om melk en melkproducten te kunnen verwerken. Een zo'n variant komt voor bij meer dan negentig procent van de West-Europeanen. Van de Afrikanen en bepaalde Zuid-Europese en joodse bevolkingsgroepen is maar twintig tot procent tot hooguit de helft drager van een dergelijke mutatie. Bij Amerikaanse Indianen en sommige Aziatische groepen zijn zelfs helemaal geen volwassenen te vinden die tegen melk kunnen.

Evolutionair bezien is primaire lactose-intolerantie het oorspronkelijke geval. De varianten op dat wildtype die de lactaseproductie op gang houden, zijn betrekkelijk recent en komen alleen bij de mens voor. Hun ontstaan heeft te maken met de domesticatie van runderen. Dat in Europa een andere mutatie voorkomt dan in Afrika, laat zien hoe groot de invloed kan zijn die cultuur op onze genen heeft. De verschillende varianten zijn blijkbaar onafhankelijk van elkaar ontstaan, en hebben zich voor evolutionaire begrippen heel snel door selectie onder de bevolkingen verspreid. Dat kon, doordat de varianten dominant zijn, zodat lactase-intolerantie recessief vererft. Dat wil zeggen, dat als ook maar een van beide ouders een gemuteerd gen aan zijn nakomeling doorgeeft, kan het kind levenslang melk verwerken.



Wik de Jong, Leiden

Aan zijn genen herkent men het volk

Onze geschiedenis verradt zich in ons DNA

Marianne Heselmans

In de Amerikaanse soap *House* werd het probleem van vermeend racisme onder artsen als volgt de huiskamers in geslingerd. Een zwarte hartpatiënt heeft het medicijn BiDil dat hij kreeg voorgeschreven niet opgehaald bij de apotheek. Dr. House vraagt hem waarom niet. Patiënt: 'Ik ga dit racistisch medicijn echt niet kopen, oké?' Dr. House, een 'witte' arts, vraagt beleefd of het racistisch is om een medicijn voor te schrijven dat zwarte mensen beter helpt dan witte, en of hij soms voor een principe wil sterven. De patiënt blijft bij zijn standpunt: 'Kijk, mijn hart is rood, uw hart ook, en het heeft geen zin om ons verschillende medicijnen te geven.'

BiDil, dat de bloedvaten verwijdt, is in 2005 op de Amerikaanse markt toegelaten voor – heel politiek correct geformuleerd – 'hartpatiënten die zichzelf tot de groep Afro-Amerikanen rekenen'. Het is vooralsnog het enige medicijn voor een bepaalde etnische groep of ras.

De scène schetst een dilemma waar dokters en patiënten waarschijnlijk vaker mee te maken krijgen. De steeds geavanceerdere genetische technieken kunnen steeds meer verschillen in ziektegevoeligheid tussen etnische groepen (men spreekt liever niet meer van rassen) blootleggen.

In mei pleitte de Nederlandse beroepsvereniging voor klinische genetici (Vereniging Klinische Genetica Nederland, VKGN) er bij het ministerie van VWS voor dat ziekenhuizen de etniciteit van hun patiënten gaan registreren. Sommige aandoeningen, zoals een aantal erfelijke vormen van bloedarmoede en borstkanker, komen nu eenmaal vaker voor bij bepaalde bevolkingsgroepen, motiveerde de VKGN. Die aandoeningen zouden zonder registratie te laat kunnen worden opgespoord, of patiënten zouden verkeerde medicijnen kunnen krijgen.

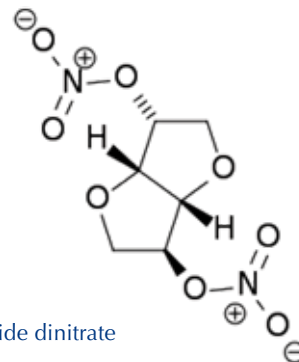
Stigmatiseren

De meeste ziekenhuizen hebben echter weinig zin in registratie van de etniciteit. 'We willen niet discrimineren of stigmatiseren', zei een woordvoerder van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen destijds tegen NRC Handelsblad. De beroepsvereniging voor artsen, de KNMG, schrijft artsen voor om 'terughoudend te zijn bij het registreren van de etniciteit'.

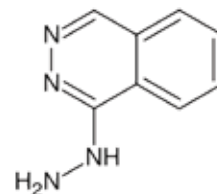
De meningen zijn verdeeld. Registratie kan verkeerd uitpakken, bijvoorbeeld als verzekeringsmaatschappijen daardoor bepaalde etnische groepen gaan weigeren. Of als artsen louter op basis van de etniciteit een diagnose zouden gaan stellen, van het type 'deze meneer is Afro-Amerikaan dus hij moet BiDil hebben'.

Ir. M. Heselmans is wetenschapsjournalist.

Dit artikel verscheen eerder in NRC Handelsblad van 16 augustus 2008; Overgenomen met toestemming



Isosorbide dinitrate



Hydralazine

Het medicijn BiDil is een combinatie van isosorbide dinitraat en hydralazine en verwijdt de bloedvaten. Het wordt gebruikt bij 'hartpatiënten die zichzelf tot de groep Afro-Amerikanen rekenen'.

‘Registratie hoeft echter niet verkeerd te zijn’, zegt antropoloog Duana Fullwiley, die op Harvard University de relatie tussen (vermeend) racisme en de klinische genetica onderzoekt. ‘We moeten in de gezondheidszorg erkennen dat er verschillen tussen etnische groepen zijn.’

Rassenverschillen

Feit is dat er steeds meer verschillen in het DNA, en daarmee in ziektegevoeligheid worden gevonden – niet alleen tussen zieke en gezonde Friezen, of tussen Vlamingen en Hollanders, maar ook tussen Turken en Armeniërs, of tussen Palestijnen en Joden. Jarenlang was onderzoek naar rassenverschillen min of meer taboe, maar nu staat het in het middelpunt van de belangstelling. Het gerenommeerde wetenschappelijke tijdschrift *Science* riep eind december de genetische variatie bij de mens uit tot doorbraak van het jaar 2007.

De belangstelling is te danken aan de steeds geavanceerdere DNA-chips waarmee we bij mensen van honderdduizenden genetische variaties tegelijkertijd kunnen vaststellen of ze aanwezig zijn. De zo gevonden verschillen in genen hebben betrekking op bijvoorbeeld ziektegevoeligheid, reukvermogen, vermogen om zetmeel af te breken of hersengroei. De meeste studies zijn tot nog toe gedaan naar verschillen in zogeheten SNP's ofwel éénlettervariaties. Mensen kunnen naar schatting op tien tot vijftien miljoen plaatsen in het DNA een in een enkele base of letter van elkaar verschillen. Inmiddels zijn er ongeveer drie miljoen éénlettervariaties in en buiten genen gedocumenteerd; de meest recente DNA-chips van marktleider Illumina kunnen iemand testen op een miljoen kleine variaties tegelijk.

Op bepaalde plaatsen in het DNA kunnen mensen ook op grotere schaal van elkaar verschillen: hele stukken DNA, tot wel een miljoen letters lang, kunnen zijn zoekgeraakt, van plaats veranderd, omgekeerd, of meerdere malen verdubbeld. Het aantal genkopieën kan zo zelfs zijn vertienvoudigd. Ook dat soort verschillen kan de ziektegevoeligheid, de spijsvertering of de skeletbouw van mensen beïnvloeden. Ruwweg geldt: hoe meer kopieën iemand van een bepaald gen heeft, hoe meer er van het bijbehorende eiwit geproduceerd wordt. De geavanceerdste DNA-chips kunnen nu op vierhonderd plaatsen in het DNA het aantal genkopieën van iemand bepalen. Door de eerste vergelijkende studies met deze chips kwam opeens een razendsnel groeiend aantal genetische verschillen tussen volkeren aan het licht, en het einde is nog niet in zicht. Met software wordt systematisch in kaart gebracht welke van de honderdduizenden DNA-variaties volkeren delen, en bij welk percentage van de mensen binnen een volk een bepaalde variatie voorkomt.

Gevoeligheden

Deze zogeheten clusterstudies voorspellen nog geen uiterlijke kenmerken of biologische eigenschappen, want van de meeste variaties is helemaal niet bekend of ze effect hebben op het lichaam, laat staan wat dat effect is. Clusterstudies bieden wel ‘een basis om de verschillende gevoeligheden voor ziektes systematisch in kaart te brengen’, aldus onderzoekers in *Science* in 2008.



De onderzoekers in *Science* onderzochten 938 mensen van 51 etnische groepen, waaronder Palestijnen, Bedoeïenen uit de Noord-Afrikaanse woestijn, Afghaanse Pathanen, Fransen en in Siberië wonende Yakoeten op 650.000 éénlettervariëties.

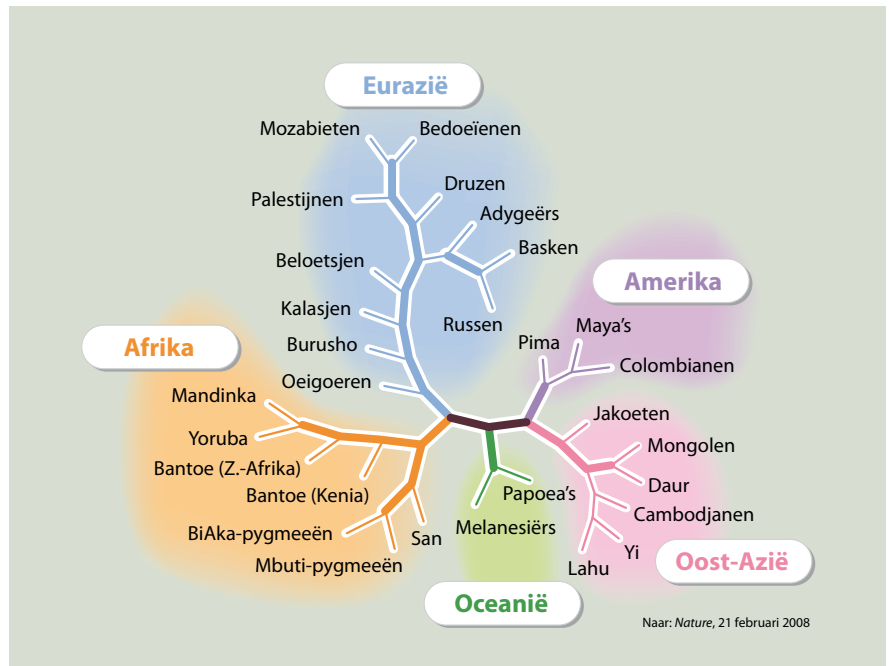
In *Nature* rapporteerde een andere groep in 2008 over analyses van het DNA van 429 mensen van 29 volkeren. Zij keken, behalve naar 526.000 éénlettervariëties, ook naar 396 plaatsen waar genen in aantallen kopieën kunnen verschillen.

De verdeling van die honderdduizenden variëties bleek zoals verwacht overeen te komen met de regio's waar de mensen vandaan kwamen. De Bantoe, de Biaka-pygmeëën en de Mbuti-pygmeëën uit zuidelijk Afrika, bijvoorbeeld, delen onderling meer éénlettervariëties en aantallen genkopieën dan met de Maya-indianen en de Colombianen uit Latijns-Amerika, die onderling weer meer overeenkomen dan met de Palestijnen of de Basken. Op die manier wisten beide onderzoeksgroepen volkeren genetisch verfijnder te clusteren dan ooit eerder was gedaan.

De beide onderzoeken hiervoor keken naar verschillen tussen populaties op wereldschaal. Na een begin augustus 2008 gepubliceerd onderzoek naar genetische variatie binnen Europa verwachtte Gert-Jan van Ommen, hoogleraar humane genetica op het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) dat nog verfijndere clusterings mogelijk zouden zijn, bijvoorbeeld van autochtone Nederlanders die in verschillende dorpen wonen. 'Je ziet toch wel dat mensen die samen generaties lang in hetzelfde dorp hebben gewoond iets van elkaar weg hebben? Dat heeft ook te maken met de genetische varia-

De locaties van de verschillende volkeren uit Figuur 1.

Stamboom van 29 verschillende volkeren verspreid over de wereld, op basis van variaties in haplotypes.



ties die ze delen’, zegt hij. ‘Ze zijn ooit met een klein groepje migranten naar dat dorp gekomen, waarbij ze een klein deel meenamen van de variaties van de groep waar ze vandaan kwamen. En bij elke generatie komen er ook weer groepsspecifieke variaties bij. Ik heb weleens uitgerekend dat er bij één op de acht geboortes een stuk DNA verdwijnt, bij een op de vijftig komt er een stuk bij, en elke geboorte leidt tot zo’n twintig tot dertig puntmutaties. Dus een groep van enkele duizenden dorpsgenoten die tweehonderd jaar geleden nog maar uit een paar migranten bestond, heeft heel wat variaties gemeen die je nergens anders vindt.’

Hamburgers

Wat nog bijdraagt aan de genetische ‘eigenheid’ van een volk – of van een dorp – is dat DNA-varianties die de groep gezonder maken, zich in de loop van duizenden of honderden jaren over zo’n groep verspreiden. Maar dat mechanisme van positieve selectie is precies wat de kans op bepaalde aandoeningen kan vergroten wanneer mensen in een nieuwe omgeving terechtkomen. Want de genetische variaties die zo gunstig werken in Siberië, kunnen ongunstig uitpakken in de Alpen of in de Sahara. ‘Mensen op verschillende plaatsen in de wereld zijn onderhevig aan verschillende selectieprocessen’, zegt Peter de Knijff, hoogleraar populatie- en evolutiegenetica op het LUMC. ‘Bijvoorbeeld: als mensen eeuwenlang caloriearm voedsel hebben gegeten in een warm klimaat, is hun metabolisme aangepast aan een efficiënte verbranding waarbij

weinig warmte vrijkomt. We denken nu dat zo'n aanpassing aan dieet en klimaat in tientallen genen is terug te vinden. En dat de genetische variaties die bevolkingsgroepen uit warme gebieden daardoor vaker hebben, allemaal subtiele risicofactoren zijn voor obesitas, wanneer zij plotseling worden bloot gesteld aan een overdosis hamburgers. Die verbranden ze dan namelijk veel te efficiënt. In klinische studies moet je dus wel weten waar de patiënten vandaan komen.'

De Knijff wil de verschillen in éénlettervariaties gaan onderzoeken tussen twee volkeren in de Himalaya, waarbij de ene groep in het dal woont en de ander hoog in de bergen. Hoewel ze pas 15.000 jaar geleden uit elkaar zijn gegaan, verwacht hij genetische aanpassingen te vinden aan de hoogte waarop de mensen moeten leven.

Een paar jaar geleden is al geconstateerd dat onder volkeren die veel melk drinken, zich afgelopen 10.000 jaar een genetische variatie heeft verspreid waardoor ook volwassenen lactose in melk kunnen afbreken. Ook is al gevonden dat mensen die veel zetmeel eten, gemiddeld meer kopieën hebben van het amylase-gen dat is betrokken bij de zetmeelafbraak.

Onderzoekers van het Pasteur Instituut in Parijs vonden in 2008 in 55 genen éénlettervariaties die zich specifiek over een of enkele bevolkingsgroepen lijken te hebben verspreid. Hiertussen zat bijvoorbeeld een variatie in het zogeheten CR1-gen die samen lijkt te hangen met minder ernstige malaria-aanvallen. Bij 85 procent van de onderzochte Afrikanen kwam die variatie voor, terwijl hij bij de onderzochte niet-Afrikanen – die minder last van de malariamug hebben – niet was gevonden.



DNA-chip.

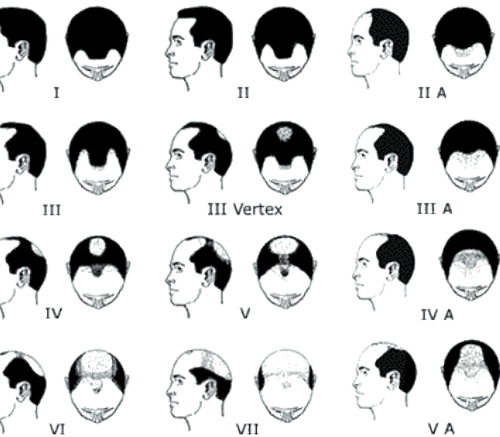
Foto: Wikimedia Commons

Genetische verschillen meten met DNA-chips

De genetische verschillen tussen mensen zijn steeds nauwkeuriger te meten, omdat DNA-chips steeds beter worden. Een DNA-chip is een glazen of kunststof plaatje zo groot als een creditkaart, waarin tienduizenden putjes zijn gegraveerd met daarin allemaal verschillende, piepkleine, bekende stukjes DNA. Een laborant doet op het plaatje wat bewerkt celmateriaal van een bepaalde persoon, stopt het in een meetapparaat, en kijkt later op het scherm welke DNA-varianties die persoon heeft. De crux van de techniek is dat de chipproducent zoveel mogelijk van de bekende varianties op de chip brengt. Bijvoorbeeld: op een bepaalde plaats in het DNA zijn bij mensen drie éénlettervariaties gevonden, gecodeerd als AACGG, AAGGG en AATGG. In dat geval worden alle drie die stukjes DNA op de chip vastgemaakt. Als in het DNA van de proefpersoon variatie 1 zit, bindt dat precies in het putje waar

variantie 1 op de chip is vastgemaakt, waardoor dat putje oplicht. De putjes met de andere twee varianties blijven donker, wat te meten is.

Nog maar in 2002 kwam het Amerikaanse bedrijf Illumina met zijn eerste DNA-chip voor éénlettervariaties – dat waren er toen 1.536. Zes jaar later bracht het er eentje op de markt die al een miljoen varianties kan bepalen. En niet alleen éénlettervariaties, maar ook verschillen in aantallen genkopieën tussen mensen. Voor dat tweede type variatie is weer een andere techniek nodig, die pas in 2006 op de markt kwam. Nog meer inzicht in de verschillen zullen genetici krijgen na de afronding van het zogeheten 1.000 Genomes Project, waarin al het DNA van duizend mensen uit de hele wereld letter voor letter wordt vergeleken.



Haargroei

Het Pasteur Instituut vond ook positieve selectie van genen die betrokken zijn bij een bepaalde virusresistentie, bij de spijsvertering, de pigmentvorming, de bouw van het skelet, de haargroei, het reukvermogen en het zicht. Het lijkt een kwestie van tijd voor ook allerlei DNA-varianties bij volkeren gevonden worden die iets te maken hebben met intelligentie, agressie en ander gedrag.

Dat kan de onderzoekers voor dilemma's zetten. In Amerika kreeg antropoloog Henry Harpending van de universiteit van Utah twee jaar geleden beschuldigingen van 'bad science' en 'geïnstitutioniseerd racisme' over zich heen. Zijn onderzoeksgroep publiceerde een artikel waarin stond dat de Ashkenazische joden uit Noord-Europa niet toevallig gemiddeld hoger scoren op de standaard IQ-testen dan andere etnische groepen in de VS: op deze eigenschappen zou eeuwenlang zijn geselecteerd (*Journal of BioSocial Science*, september 2006).

Tot ver in de middeleeuwen mochten christenen geen geld uitlenen tegen rente en mochten joden zich in Europa niet als boer vestigen, wat hen dwong tot beroepen als bankier of handelaar. Diegenen onder de laatsten die het beste konden rekenen en managen werden rijker, en hadden daardoor grotere, gezondere gezinnen. De genetische variaties die bijdroegen aan die vorm van intelligentie, zouden dus ook breder in deze besloten etnische groep verspreid zijn.

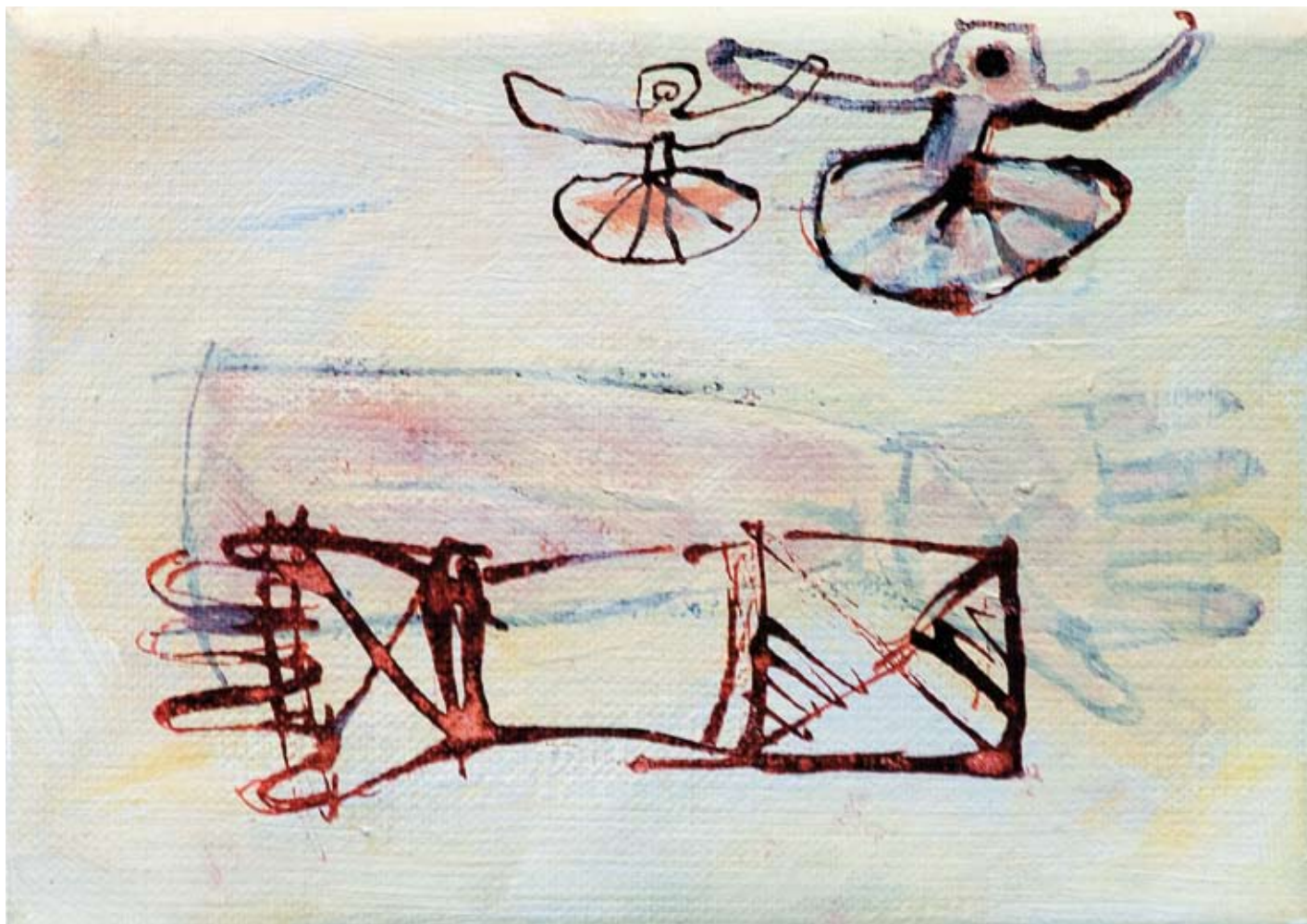
Harpending maakte ook aannemelijk dat de genetische variaties die leiden tot betere rekenkracht – en die zijn betrokken bij de groei van zenuwceluitlopers – de Ashkenazische joden ook gevoeliger maken voor neurologische ziektes als die van Tay-Sachs en Gaucher.

Ook Peter de Knijff verwacht selectie op DNA-varianties die de hersenen beïnvloeden.

'Het is logisch dat de hersenen van mensen die altijd in een tropisch bos hebben moeten overleven, anders werken dan die van mensen die tienduizend jaar in de zeekei hebben gelopen. En het is dan maar net hoe je intelligentie meet, wie hoger scoort. Wij gebruiken verschillen in zulke eigenschappen vaak als excuus om onze superioriteit aan te tonen, maar dat heeft niks met wetenschap te maken.'

De Knijff ziet er niks in om van zulk genetisch onderzoek af te zien omdat de gegevens misbruikt zouden kunnen worden voor racistische uitspraken of maatregelen. 'Ik ben nieuwsgierig, ik wil me erover kunnen verbazen hoe snel mensen zich genetisch aan hun omgeving kunnen aanpassen. Alle fundamentele kennis wordt wel een keer misbruikt.'

En zo kan registratie van etnische groepen in ziekenhuizen dus ook ten goede of ten kwade worden ingezet, aldus Harvard-antropoloog Fullwiley. Registratie kan zinvol zijn, vindt ze, mits deze ook wordt gebruikt om verbanden te leggen tussen ziektes en sociaal-economische en culturele verschillen tussen groepen. Want heeft die zwarte patiënt van Dr. House het aan zijn hart omdat hij hier genetisch gevoeliger voor is, of omdat hij gediscrimineerd wordt en geen baan kan krijgen? 'Ook op factoren als armoede en geen toegang hebben tot gezonde voeding zouden artsen en onderzoekers alert moeten zijn', zegt ze aan de telefoon. 'Er is nu eenmaal geen rechtstreeks verband tussen het DNA en de ziektes die iemand krijgt. Stress, leefstijl en voeding spelen ook een enorme rol.'



Wik de Jong, Leiden

DNA verradt hoe de mens de wereld koloniseerde

Peter de Knijff

Het valt niet mee om de omzwervingen van onze voorouders te achterhalen op grond van DNA alleen. Dat mensen met een bepaald genetisch profiel nu in een bepaald gebied wonen, wil niet zeggen dat dat vroeger ook zo was. Alleen al sinds de Romeinen zijn er legio grote bevolkingsverplaatsingen geweest – al dan niet onder dwang –, die we lang niet allemaal kennen. Voor betrouwbare gegevens daarover zouden we het DNA van heel veel 1000 tot 2000 jaar oude skeletten van over de hele wereld moeten vergelijken met dat van mensen die nu op dezelfde plek wonen als die skeletten. Dat is vooralsnog onmogelijk, dus moeten we het verleden zien te reconstrueren uit wat we weten van de huidige verspreiding van genetische variatie. Het best bruikbare DNA voor dit werk is het mtDNA dat zich in de mitochondriën bevindt, en Y-DNA, het materiaal dat in het Y-chromosoom zit. Autosomaal DNA, het materiaal dat zich in alle paarsgewijs in de cel aanwezige chromosomen bevindt, wordt bij iedere celdeling gerecombineerd. De twee kopieën worden zo door elkaar geklutst, dat de volgorde van genetische veranderingen verbroken wordt en de evolutionaire samenhang niet meer zichtbaar is, zodat het heel moeilijk wordt om er nog een evolu-

*Prof. dr. Peter de Knijff volgde een HBO-opleiding Medische Microbiologie en promoveerde in 1992 in Leiden op het proefschrift *Genetic heterogeneity of apolipoprotein E and its influence on lipoprotein metabolism*. Sinds 2005 is hij hoogleraar Populatie- en evolutiegenetica in Leiden.*

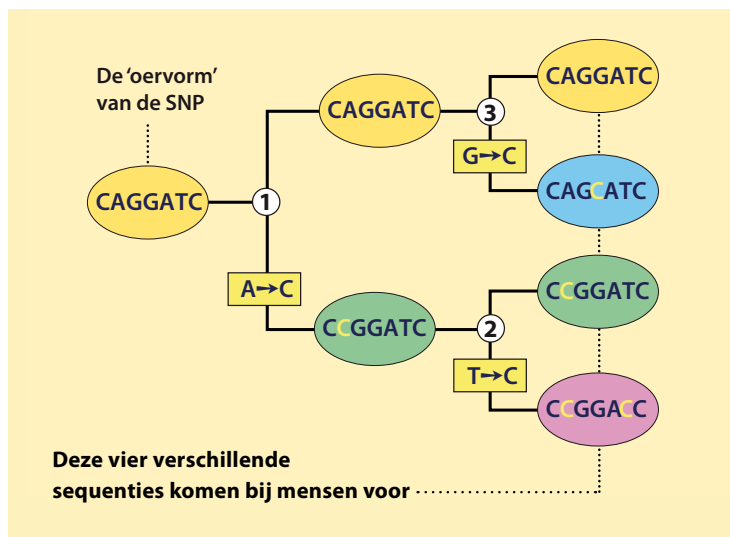
tionaire stamboom uit af te leiden. Met mtDNA en Y-DNA gaat dat veel beter, omdat die stukken DNA niet gerecombineerd worden. Ze gaan daardoor heel lang zonder noemenswaardige verandering van generatie op generatie over – mtDNA in de vrouwelijke lijn, Y-DNA van vader op zoon.

De eerste stap op weg naar een reconstructie is het in kaart brengen van de bestaande genetische variatie. Figuur 1 laat een klein stukje Y-chromosoom zien van 5 verschillende mannen. Op drie plaatsen zien we vormvarianten, op zijn Grieks polymorfismen, die telkens maar een enkele nucleotide betreffen. Zulke *single nucleotide polymorphisms*, kortweg SNPs, ontstaan soms spontaan bij het aanmaken van eicellen of zaadcellen. Zo gebeurt het



Figuur 1. Een klein stukje Y-chromosoom van vijf verschillende mannen. Op drie plaatsen zitten variaties die telkens maar één nucleotide betreffen. Dit worden single nucleotide polymorphisms, afgekort SNPs, genoemd.

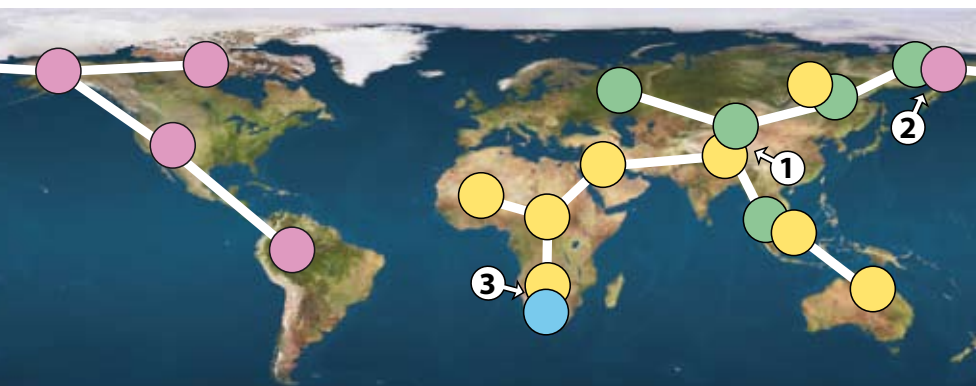
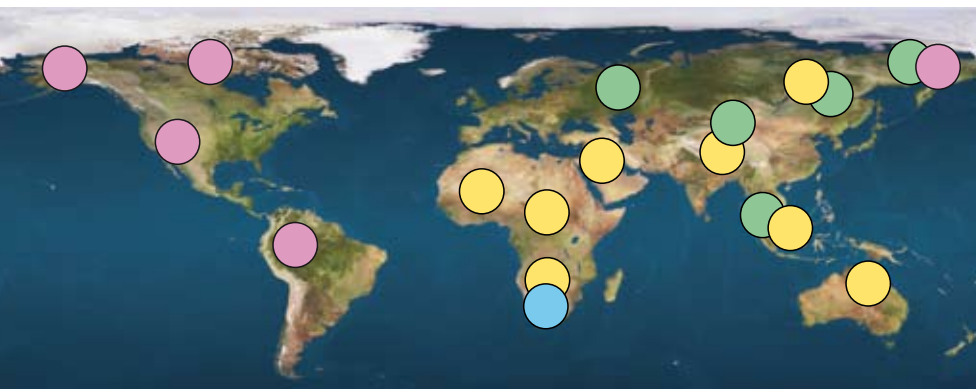
dat kinderen niet een exacte kopie van het DNA van hun biologische ouders krijgen, maar een kopie met gemiddeld tien tot twintig foutjes. Aangezien er in totaal zo'n drie miljard nucleotiden van beide ouders zijn, verandert DNA dus heel traag. Op basis van de gevonden variatie bouwen we dan een evolutionaire stamboom, vanuit het principe dat de eenvoudigste verklaring de beste is. Figuur 2 laat de reconstructie van een genetische stamboom van een stukje DNA van 7 posities zien. Op grond van drie mutatiestappen (in de gele ellipsen in panel A weergegeven) kunnen de vier verschillende sequenties eenvoudig

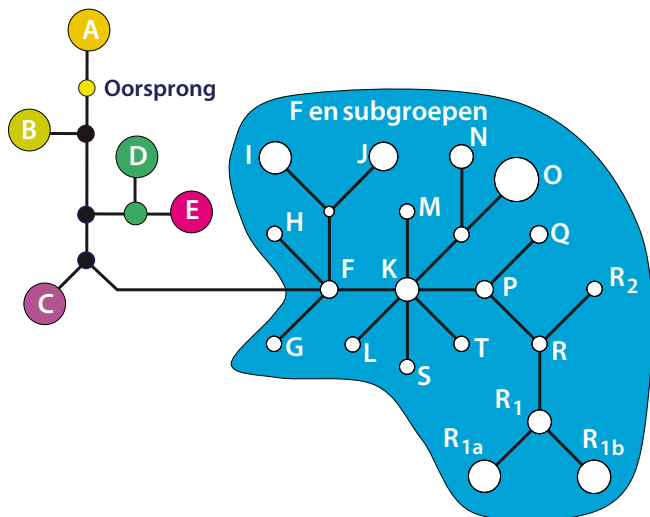


Figuur 2. Reconstructie van een genetische stamboom van een stukje DNA van zeven posities. Door middel van de drie mutatiestappen kunnen de vier verschillende sequenties aan elkaar gekoppeld worden. Om erachter te komen welke sequentie het 'oertype' is worden de sequenties vergeleken met hetzelfde stukje DNA van mensen. De sequentie die het meest lijkt op die van de mensen is het meest waarschijnlijke 'oertype'.

De verspreiding van de vier verschillende sequenties uit Figuur 2 over de wereld.

Met de stamboom uit Figuur 2 is het mogelijk om de vier verschillende sequenties te koppelen aan richtingen van verspreiding.





Vereenvoudigde stamboom van het menselijk Y-chromosoom op basis van ruim 600 SNPs. Van de oorsprong splitsen zich steeds opnieuw zogenaamde haplogroepen af.

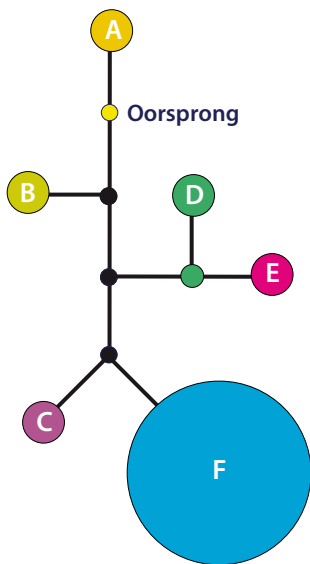
aan elkaar worden gekoppeld, met de stamboom in figuur 2A als resultaat. Nu moeten we nog vaststellen welke sequentie de oudste, en daarmee het oorspronkelijke type is. Daarvoor vergelijken we het materiaal met hetzelfde stukje DNA bij een aantal verschillende mensapen, meestal chimpansee, gorilla, bonobo en orang-oetan. De sequentie die het minst verschilt tussen mens en mensaap beschouwen we als het waarschijnlijke 'oertype'.

Dan is het tijd om te kijken hoe de varianten die we in het onderzochte stukje DNA vonden, verdeeld zijn over mensen van overal ter wereld. Dat kan een kaartje opleveren als dat van Figuur 3. In Afrika komen twee van de varianten uit Figuur 2 voor, in Azië drie en in Amerika maar een. Met behulp van de stamboom van figuur 2, kun je de drie mutaties van een relatieve tijdschaal voorzien en daarmee het voorkomen van varianten koppelen aan richtingen van verspreiding. Dit is in Figuur 4 weergegeven.

Figuur 5 is een vereenvoudigde weergave van een stamboom van het menselijk Y-chromosoom op basis van ruim 600 SNPs. In volledige vorm is hij te zien op www.familytreedna.com/pdf/2008-HaploChart_GR_lores.pdf. Beginnende bij het nog nooit waargenomen, maar door vergelijking van mensen en mensapen gereconstrueerde oer-Y-chromosoom splitsen zich steeds opnieuw zogenaamde haplogroepen af: eerst A, dan B,

dan het koppel D en E, en zo voort. Een haplogroep is de groep soortgenoten die een bepaalde variant van het haploïde DNA deelt – het DNA dat niet wordt gerecombineerd, omdat het niet in tweevoud in cellen aanwezig is.

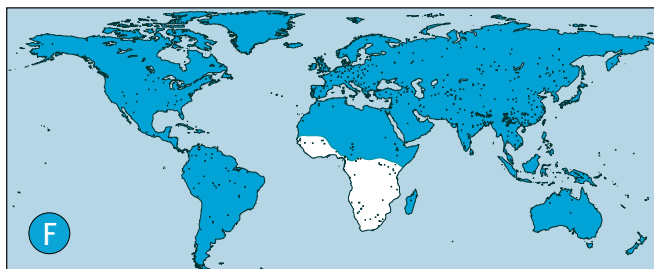
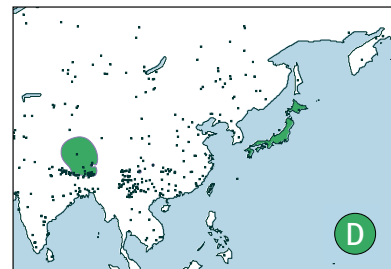
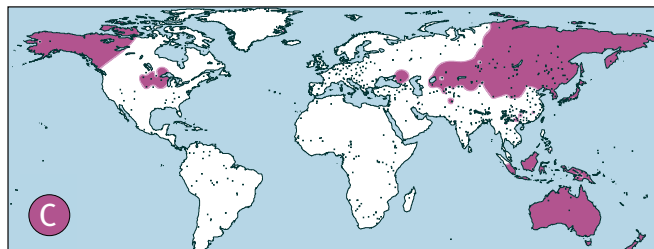
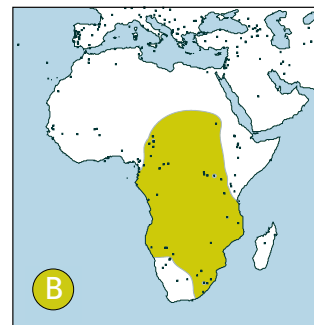
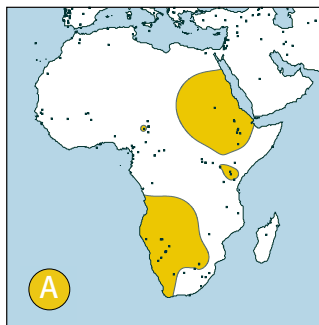
Aan het bepalen van de geografische spreiding van de haplogroepen A tot en met F kwamen de gegevens te pas van ruim 60.000 mannen uit ruim duizend over de hele wereld verspreide bevolkingsgroepen (Figuur 6). Maar het beeld is dan ook duidelijk: De groepen A, B en E zijn exclusief Afrikaans, alleen E vlekt uit langs de kusten van de Middellandse Zee. De groepen C en D komen daarentegen juist alleen buiten Afrika voor, iets dat, op een weinig frequent voorkomen in Noord Afrika na, ook geldt voor F. De simpelste verklaring voor dit patroon is dat de moderne mens in twee golven vanuit Afrika naar de rest van de wereld migreerde. De mannen van de eerste keer behoorden tot de DE-groep. Eenmaal buiten Afrika ontstond hieruit het Y-chromosoom type D, dat zich over heel Azië verspreidde, helemaal tot op de Andamanen en Japan. Binnen Afrika ontwikkelde de DE-groep zich tot type E. Die groep bereikte alle hoeken van dat continent en veel later ook de landen rond de Middellandse Zee. Bij de tweede migratiegolf, naar schatting zo'n 70.000 jaar geleden, behoorden de mannen tot de groep waaruit buiten Afrika de types C en F ontstonden, die zich vervolgens over de hele verdere verspreidden.



De geografische verspreiding van de haplogroepen A tot en met F, op basis van de gegevens van ruim 60.000 mannen uit ruim duizend over de wereld verspreide volkeren. De meest simpele verklaring voor dit patroon is dat de mens in twee golven vanuit Afrika naar de rest van de wereld migreerde.

Tijdens die tweede golf, die merkwaardigerwijs niet terug te vinden is in het mtDNA, werden op veel plaatsen in Azië groepen die tot de D-groep behoorden, verdrongen en vervangen. Dat verklaart de tegenwoordige gefragmenteerde verspreiding van haplogroep D.

Wat we hierboven met Y-DNA deden, kan ook met mtDNA. Maar toch is er een belangrijk verschil: verspreidingskaarten van het Y-chromosoom laten een veel duidelijker geografisch verspreidingspatroon zien dan op mtDNA gebaseerde kaarten. Het lijkt alsof de variatie in mtDNA veel gelijkmatiger over de wereld verdeeld is.



Ötzi, de man uit het ijs

Henk Kars

In september 1991 zagen twee Duitse bergsporters op hun tocht door de Ötztaler Alpen, op de grens van Oostenrijk en Italië, op een hoogte van ruim 3200 meter het lichaam van een man half uit het smeltende gletsjerijs steken. Hoewel er wel eens vaker menselijke resten gevonden worden in gletsjerijs, bleek het dit keer al vrij snel om iets heel bijzonders te gaan. Het lijk droeg kleding die gemaakt was van de huiden van geit, beer en edelhert en had een bepakking bij zich die aangepast was aan een verblijf in onherbergzame gebieden. Er was bijvoorbeeld een draagrek voor een rugzak, maar ook een medicijntasje en gereedschap om vuur te maken. Ook droeg hij een complete jachtuitrusting, waaronder een boog en een pijlkoker met pijlen, plus een bijl die na onderzoek nagenoeg geheel uit koper bleek te bestaan. Later werden nog allerlei resten van organische oorsprong op de vindplaats geborgen, zoals haren en nagels. Hoewel hij eerst nog even voor een recent bergsportslachtoffer werd aangezien, wees datering met behulp van de koolstof-14 methode door verschillende laboratoria uit dat de man zo'n 5300 jaar geleden geleefd moet hebben. We zitten dan op de archeologische tijdschaal voor dat gebied aan het eind van de nieuwe steentijd, dicht bij de overgang naar de bronstijd.

Zo ongeveer zag Ötzi er 5.000 jaar geleden uit. Foto: © South Tyrol Museum of Archaeology, www.iceman.it



Ötzi, de man uit het ijs. Foto: © South Tyrol Museum of Archaeology, www.iceman.it

Prof.dr. H. Kars is hoogleraar geo- en bioarcheologie aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. Zijn onderzoek richt zich de laatste jaren vooral op het duurzaam behoud van het archeologisch erfgoed onder sterk veranderende milieu-omstandigheden.

Het verhaal van de oeroude ijsman ging als een lopend vuurtje rond, en al gauw doopten de media hem Ötzi, naar de Ötztaler Alpen waar hij was aangetroffen. Maar de vondst was ook een waarlijk geschenk voor de natuurwetenschappelijke archeologie. Bijna elke denkbare methode uit elk relevant onderzoeksgebied werd ingezet om de levensgeschiedenis van de man en zijn plaats in de maatschappij te reconstrueren. Röntgentechnieken en CT-scans brachten onder meer aan het licht dat de man niet bijster gezond meer was – iets wat in zijn tijd voor iemand van rond 45 jaar misschien ook niet zo gek was. Medici en fysisch antropologen constateerden artrose. Bijzonder was daarbij dat Ötzi op de plaatsen van de aangedane gewrichten tattoo-achtige tekeningen had: inkervingen in de huid waren met koolstof ingesmeerd, mogelijk bedoeld als medicijn. Het lijk bleek verder geen natuurlijke dood te zijn gestorven. Hij was door een pijl in zijn schouder geraakt en is waarschijnlijk doodgebleed.

De vondst had niet op een beter moment kunnen komen, want juist in die tijd nam de analyse van DNA in archeologisch materiaal een enorme vlucht. Men ging dan ook druk aan de gang, voornamelijk met de analyse van Ötzi's mitochondriaal DNA. Pogingen in 1994 met verschillende monsters leverden aanvankelijk wisselende resultaten op. Jammer genoeg waren de monsters kennelijk besmet geraakt met modern DNA. Maar in 2000 werd de mummie helemaal ontdooid, zodat er een aantal nieuwe monsters uit het maag-darmkanaal genomen kon worden. Het hoofddoel daarvan was om inzicht te krijgen in wat de man gegeten had, maar deze monsters boden ook een nieuwe kans om zijn DNA te bestuderen. Dit materiaal van binnen uit het lichaam

zou immers niet of nauwelijks besmet moeten zijn met dat van de bergers of van eerdere onderzoekers. Inderdaad bleek het DNA van de maag-darmonsters overeen te komen met dat van een van de eerder genomen monsters, waarvan men al vermoedde dat het authentiek materiaal was. Daarmee stond met zekerheid vast welk DNA van Ötzi was en kon men gaan uitzoeken waar de gletsjerman vandaan gekomen was. Over het antwoord op die vraag bestond onenigheid. Zoals met unieke vondsten vaker gebeurt, vielen wetenschappers over elkaar heen om elkaars standpunten en argumenten te bestrijden. Met stabiele-isotopenonderzoek van tand- en botmonsters was al vastgesteld dat Ötzi uit het zuidelijke, Italiaanse deel van de Alpen kwam, maar toch meenden sommigen nog steeds dat hij van de noordelijke hellingen afkomstig was. Het nieuwe, onafhankelijke methode leverde opnieuw aanwijzingen dat Ötzi wel degelijk uit het zuiden kwam. Het mitochondriaal DNA van Europeanen valt uiteen in negen hoofdgroepen, zogenaamde haplogroepen. Ötzi behoorde tot de zogenoemde K1 haplogroep, een groep die volgens gangbare opvattingen met name ook voorkomt aan de zuidkant van de oostelijke Alpen. Dat laatste was vastgesteld aan de hand van onderzoek onder twee vergelijkingsgroepen, die evenwel zo klein waren dat over de juistheid van de conclusies het laatste woord nog niet is gezegd. De uit Ötzi's maag en darmen genomen monsters vertelden ook wat hij kort voor zijn dood had gegeten. Dankzij het DNA-onderzoek kon men zelfs de samenstelling van de laatste twee, misschien drie maaltijden ontrafelen. Een maaltijd leek bestaan te hebben uit steenbok, graan en resten van tweezaadlobbige planten, waartoe bijvoorbeeld ook bonen horen. Daarna had hij nog edelhert en graan genuttigd. Dat bevestigde dat hij geen herder maar een jager was, iets waar zijn uitrusting ook al op duidde. Het graan zou eenkoorn geweest kunnen zijn, een voorouder van tarwe.

Ook is het DNA van stuifmeelkorrels onderzocht die Ötzi met zijn voedsel naar binnen gekregen moet hebben. Zoals paleobotanici al eerder hadden vastgesteld bleken er pollen bij te zijn van met name coniferen van net onder de boomgrens, maar ook van meer warmtelievende boomsoorten zoals hopbeuk en de hazelaar, die op gematigde hoogten voorkomen. Maar het bijzondere was dat het DNA-onderzoek een verband aan het licht bracht tussen deze groepen pollen en de verschillende maaltijden: Ötzi had op de laatste dag van zijn leven een flinke tocht gemaakt, van ver beneden de boomgrens tot ver daarboven, waar hij uiteindelijk



om het leven kwam.

Hoe meer we van modern DNA begrijpen, des te beter kan oud DNA onderzocht worden. Het omgekeerde is ook waar. De analyse van het DNA van Ötzi en de organische sporen die bij hem zijn aangetroffen levert niet alleen kennis op over zijn leefomstandigheden en daarmee over die van de prehistorische mens, maar helpt ook het onderzoek van modern DNA vooruit. Zo leert onderzoek van het DNA van oude bacteriën ons bijvoorbeeld welke ziekteverwekkende bacteriën op een gegeven moment aanwezig waren, en hoe het daarmee door de eeuwen heen ging. Nu is zulk onderzoek nog kinderschoenenwerk, maar er wordt op termijn veel van verwacht. Daarnaast is het DNA van de tonderzwam die Ötzi bij zich had, gebruikt om het genoom van deze paddenstoelsoort beter in beeld te krijgen. Een zeldzame vondst als Ötzi opent dus veel meer dan alleen een inspirerend venster op het verleden voor natuurwetenschappelijk archeologen. Hij heeft ook betekenis voor andere wetenschapsgebieden. En hij is interessant voor iedereen die geïnteresseerd is in onze prehistorie. Zij kunnen Ötzi bezoeken in het archeologisch museum van Zuid-Tirol in Bolzano.

Ötzi had artrose. Op verschillende gewrichten, waaronder zijn pols (boven) en zijn knie (onder), had hij tattoo-achtige tekeningen, mogelijk bedoeld ter bezwering van zijn klachten. Foto's: © South Tyrol Museum of Archaeology, www.iceman.it



Pappa! Met DNA-profielen vindt men daders en vaders

Ronny Decorte

In 1985 deed geneticus Alec Jeffreys in het Britse Leicester de ontdekking van zijn leven. In DNA dat hij om hele andere redenen onderzocht, kwam hij een typisch repeterend patroon tegen. Zo'n minisatelliet, zoals hij zo'n repeterend gebiedje noemde, bleek ook elders in het genoom terug te vinden te zijn. Maar mooier nog was dat de bandenpatronen dat Jeffreys' minisatellieten op fotografische film veroorzaakten, gezamenlijk alles weghadden van een unieke DNA-vingerafdruk. Inderdaad bleken zulke repeterende patronen van een motief dat tien tot honderd nucleotiden lang kon zijn, uniek te zijn, met uitzondering van een enkele tweelingen, die nu eenmaal genetisch identiek zijn. Dezelfde bandenpatronen bleken op te roepen te zijn door analyse van verschillende soorten celmateriaal van hetzelfde individu, zoals bloed, sperma en haar: je kon er mensen dus goed mee identificeren. Bovendien bleek dat de meeste bandenpatronen netjes Mendeliaans vererfden. Ze verrieden dus ook bloedverwantschap.

Jeffreys' ontdekking betekende niets meer of minder dan een revolutie op het gebied van de biologische sporenanalyse. Zijn DNA-vingerafdruk was even bruikbaar voor de vaststelling van ouderschap als van vaderschap, iets waar tot dan toe alleen relatief primitieve middelen als bloedgroepanalyse en het voorkomen van eiwitvarianten in het bloed bij behulpzaam konden zijn. De vingerafdruk was niet alleen vele malen nauwkeuriger, maar ook bleek het benodigde DNA nog terug te vinden in biologische sporen die maanden of jaren oud waren. De DNA-afdruk vond om al die redenen razendsnel zijn weg in het forensisch onderzoek, en Jeffreys werd in 1994 Sir Alec.

Maar zoals altijd was er een nadeel. Voor een goede DNA-vingerafdruk was veel DNA nodig van goede kwaliteit. Dat was er niet altijd. Soms was er uit gevonden sporen niet genoeg DNA beschikbaar, soms hadden omgevingsinvloeden als vocht en warmte al te veel schade aangericht. Vragen omtrent de reproductiebaarheid van de techniek leidden bovendien tot technisch

Prof. dr. R. Decorte (1963) doceert forensische genetica aan de Katholieke Universiteit Leuven. Hij heeft een leidende rol in forensische DNA-aspecten en de moleculaire archeologie en is lid van de Belgische Nationale Evaluatiecommissie betreffende DNA-analyse in strafzaken.

gediscussieer bij rechtszittingen. Al gauw stapte men daarom van de complete vingerafdruk over naar het gebruik van een enkele minisatelliet of VNTR, wat staat voor *variable number of tandem repeats*. Bij deze techniek worden maar een of twee banden zichtbaar. Een combinatie van vier tot zes VNTRs levert een zogenaamd DNA-profiel op, even uniek als de vingerafdruk, maar veel gemakkelijker en met tienmaal minder DNA te verkrijgen. Na 1990 volgt een nieuwe stap. *Short tandem repeats*, STRs, verschijnen op het toneel. Dat zijn repeterende patronen van maar twee tot zes nucleotiden lang. Een groot voordeel is dat DNA-fragmenten van honderd tot tweehonderd basenparen al voldoen, waar er voor VNTRs nog fragmenten van vijfhonderd tot vijftienduizend nodig waren. Door technologische doorbraken steeg de gevoeligheid, waardoor men nog zinvolle gegevens uit oudere en slechtere sporen kon halen. Tegelijkertijd daalde de voor analyse benodigde tijd van weken naar dagen. In principe voldoet zelfs DNA van maar één enkele cel, hoewel men in de praktijk DNA-profielen opstelt op basis van materiaal uit ten minste honderd cellen.

De laatste jaren leert men werken met steeds kleinere sporen. *Low copy number*-DNA analyse, kortweg LCN-DNA, is de nieuwste ontwikkeling. Een spoor van een stuk of vijftien cellen volstaan daarbij, precies het soort huid- en vingersporen dat veelvuldig wordt aangetroffen op een plaats delict. Veel meer dan de bekende bloed-, speeksel- of spermasporen.

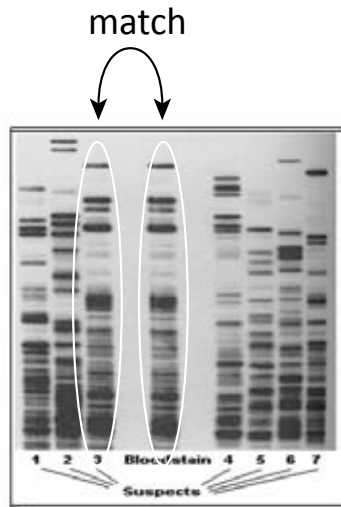
Inmiddels is de analyse en interpretatie van met de moderne PCR-

techniek verkregen DNA-fragmenten ten dele geautomatiseerd en is de terminologie voor het benoemen van STR resultaten internationaal gestandaardiseerd. Dat maakt internationale samenwerking op basis van nationale DNA-databanken mogelijk. Engeland beet in dit opzicht het spits af, door al in 1995 een nationale DNA-databank van arrestanten en sporen op te zetten. De gedachte is, dat een eenmaal gearresteerd individu later, mocht hij een misdrijf plegen en daarbij een biologisch spoor achterlaten, bijvoorbeeld een sigarettenpeuk, snel en gemakkelijk als dader geïdentificeerd kan worden.

In 2006 zaten al de profielen van vijf procent van de Britse bevolking in die databank. Dat zijn vier miljoen mensen. Daarnaast bevat de databank 400.000 niet tot personen

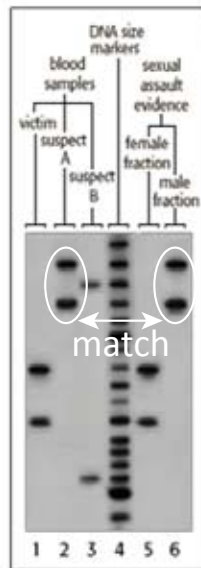
herleidbare DNA-profielen van sporen. Gemiddeld worden er per maand drieduizend verbanden gelegd tussen sporen onderling, of tussen sporen en personen.

Andere Europese landen volgen het Engelse voorbeeld, al beperken ze opname van personen meestal tot bepaalde welomschreven misdrijven. Die databanken zijn dus kleiner, maar bewijzen hun nut door het grote aantal verbanden dat tussen misdrijven en personen gelegd wordt. In Nederland is een op de vier opgeslagen profielen daarbij betrokken. Onder andere via Interpol wordt de internationale samenwerking op dit terrein vergroot, wat uiteindelijk moet leiden tot een groter aantal opgeloste misdrijven.



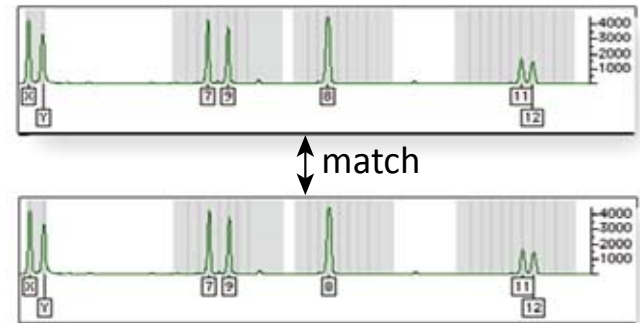
DNA-vingerafdruk (1985)

De ontwikkeling van het forensisch DNA-onderzoek. In 1985 ontdekte Alec Jeffreys een manier om mensen te kunnen identificeren aan de hand van hun unieke DNA-vingerafdruk. In 1989 werd deze techniek verbeterd door het gebruik van



variable number of tandem repeats (VNTRs). Weer later, in 1995, werd de techniek verder verfijnd met het gebruik van short tandem repeats (STRs). Door deze verbeteringen is veel minder DNA nodig om een match te vinden tussen

DNA-profiel met STRs (1995)



DNA-profiel met VNTRs (1989)

DNA dat gevonden is met sporenonderzoek op de plaats van een misdrijf enerzijds en met DNA van verdachten anderzijds.



Wik de Jong, Leiden

Het individu, zijn DNA en de buitenwereld

Gert-Jan van Ommen over onderzoek naar het persoonlijke genoom

Tom Arends en Jos van den Broek

Het Personal Genome Project onder leiding van de Harvard Medical School in Boston heeft sinds augustus 2005 de complete genomen van tien vrijwilligers in kaart gebracht. Doel is de genomen van meer dan 100.000 vrijwilligers over de hele wereld in kaart te brengen. De onderzoekers willen de overeenkomsten en verschillen tussen de genomen naspeuren. Uiteindelijk wil men bekijken hoe individuele eigenschappen terug te vinden zijn in het DNA en welke rol de omgeving daarin speelt. Humaan geneticus Gert-Jan van Ommen van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) legt het nut van deze gigantische onderneming uit. ‘Dankzij zo’n mega-operatie kun je de verschillen analyseren in de manieren waarop stoffen in het lichaam worden opgebouwd en afgebroken. Bij verschillende volkeren zijn deze mechanismen in aanleg al anders ingesteld. En die variatie per individu is niet alleen het gevolg van de basenvolgorde in het DNA zelf, maar de resultante van andere factoren, waaronder de kenmerken die iemand heeft meegerekregen tijdens de zwangerschap, de leefstijl – zelfs die van ouders en grootouders – en de hoeveelheid beweging die iemand krijgt.’

Naar verwachting zal het in kaart brengen van de genomen van grote groepen mensen inzicht geven in de diversiteit van de populatie. Met name het bepalen van de verschillen in lettervolgorde van stukken DNA tussen mensen kan een beter beeld geven van de fysiologische verscheidenheid.

Zulke *personal* genomics kan vooral een verbetering opleveren van diagnostiek en behandeling en bovendien voorkomen dat ziektes toeslaan. ‘Medicijnen hebben niet op iedereen hetzelfde effect, soms ook omdat mensen op verschillende manieren ziek kunnen zijn’, legt Van Ommen uit: ‘Neem bijvoorbeeld astma. Die ziekte kan allerlei verschillende oorzaken hebben en dus ook verschillende behandelingen vereisen. Hetzelfde geldt voor reuma en hepatitis. Daarnaast kunnen mensen door personal genomics hun eigen gezondheid beter sturen. Het is nog niet zo ver, maar in de nabije toekomst zullen artsen aan de hand van het genoom van patiënten in staat zijn in te schatten of ze kans lopen een bepaalde ziekte te krijgen. Vervolgens kunnen ze de patiënt vertellen of er wat aan te doen valt, bijvoorbeeld door veel gerichter medicijnen voor te schrijven, maar vooral ook door tips te geven voor het aanpassen van voeding en leefstijl.’

Misverstand

Van Ommen vindt dat er een misvatting over DNA heerst onder de bevolking: ‘Veel mensen denken dat er, bij wijze van spreken, in je DNA staat wanneer je van je fiets

Tom Arends BSc is Masterstudent Biomedical Sciences aan de Universiteit Leiden. Hij is momenteel bezig met het afronden van zijn Masterprogramma Science Communication.

Prof. dr. Jos van den Broek is hoogleraar biomedische wetenschapscommunicatie aan het Leids Universitair Medisch Centrum, Universiteit Leiden. Hij is bestuurslid van de Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij



Volgens Van Ommen zal een verbetering van ons begrip over de werking van geneesmiddelen een van de uitkomsten van genomics zijn. Foto: © iStockphoto.com



valt. Dat zal nooit kunnen met genomics, maar anderzijds is het veel breder dan alleen het DNA. Er zitten echter een heleboel stappen tussen het genoom en hoe dat tot uitdrukking komt in gezondheid of ziekte.' Hij noemt achtereenvolgens de aan/uit- en sterk/zwak-signalen die de manier bepalen waarop het DNA tot expressie komt in RNA, de eiwitten die per celtype en in de tijd in verschillende hoeveelheden aanwezig zijn, en de moleculen, eiwitten, hormonen en metabolieten die de expressie van stukken DNA reguleren. Verder is van belang hoe de toestand van de hele fysiologie van een organisme is.

De veronderstelling dat je mensen in de toekomst kunt 'verbeteren', bijvoorbeeld hun intelligentie of muzikaliteit, doet Van Ommen af als 'allemaal een beetje *science-fiction*.' Maar, zegt hij, je zou je kunnen voorstellen dat mensen met een spierziekte zouden kunnen worden voorzien van extra spiermassa als ondersteunende therapie. Hij denkt wel dat de vijf procent zeer ernstig aangedane mensen met astma, diabetes, overgewicht, reuma of kanker op den duur geholpen zouden kunnen worden met een beter begrip van de sterk/zwak-signalen die van invloed zijn op de expressie van bepaalde genen. Van Ommen daarover: 'Daar zouden we dan als behandeling invloed op kunnen uitoefenen door bepaalde genen 'harder' of 'zachter' te zetten. Ik verwacht dat dit als eerste gaat gebeuren bij vormen van kanker. Daar wordt het hardst naar gezocht en daar is het meeste geld voor beschikbaar. Bovendien kan kankerweefsel gemakkelijk worden onderzocht. Een patiënt is dat weefsel liever kwijt dan rijk. Bij psychiatrische aandoeningen zal dat veel moeizamer gaan, omdat hersenweefsel natuurlijk niet weggenomen kan worden om te onderzoeken.'

Nieuwe toepassingen

De mens is altijd op zoek geweest naar betere woonomstandigheden, voeding, hygiëne en gezondheid. Is het ingrijpen in genetische processen werkelijk anders dan de huidige manier van geneeskunde bedrijven? Van Ommen vindt van niet. 'Ik denk dat we hooguit meer inzicht zullen krijgen in de genomische werking van een groot aantal therapieën die we al honderd of zelfs duizend jaar toepassen. De geneesmiddelen die we voor de meeste aandoeningen innemen, doen niks anders dan ingrijpen in of blokkeren van bepaalde fysiologische processen in ons lichaam, die via DNA en RNA worden aangestuurd. Zoals bètablokkers, ACE-remmers en aspirine.'

Dat is een wezenlijke verbetering van ons begrip over de werkingsmechanismen van geneesmiddelen. 'Ik denk dat een van de uitkomsten van genomics zal zijn dat we eindelijk begrijpen waarom geneesmiddelen doen wat ze doen. Dat zal er ook toe leiden dat we de bestaande geneesmiddelen aan nieuwe toepassingen kunnen helpen en dat we wellicht meer gerichte geneesmiddelen kunnen maken met hopelijk ook minder bijwerkingen.'

De oorzaak dat medicijnen niet goed of juist verkeerd functioneren, ligt in het feit dat we momenteel vaak een te grof beeld hebben van hoe de ziekte precies ontstaat en hoe het geneesmiddel hierbij werkt, legt de geneticus uit. 'Bij leukemie kun je bij de ene vorm gewoon afwachten, terwijl je bij de andere vorm meteen met het zwaarste geschat moet komen. Op den duur kunnen we een betere overeenstemming tot stand brengen

Mensen worden tegenwoordig dagelijks blootgesteld aan een overvloed aan voedsel. Foto: © iStockphoto.com

tussen dát middel voor díe persoon met díe vorm van zijn ziekte. En als je dat eenmaal weet, kun je ook bijwerkingen zo veel mogelijk inperken.'

Uitbannen

Van Ommen denkt dat het niet mogelijk is om ziektes ooit uit te bannen. 'Als je bepaalde ziektes uitroeit, komen er weer andere voor in de plaats. Een heleboel aandoeningen waarbij zowel genen als de omgeving een rol spelen, zoals reuma, astma, diabetes en hart- en vaatziekten zijn in de loop van de evolutie aan verandering onderhevig geweest vanwege wijzigingen in onze levensomstandigheden, zoals het wonen in steden, variatie in voeding, het oplopen van infecties en wisselende klimaatverschijnselen. Ik denk dat die veranderingen continu doorgaan. We variëren steeds onze omgeving en daar zullen onze genen zich uiteindelijk ook aan aanpassen.'

Door veranderingen in onze levensomstandigheden komen er dus altijd vanzelf weer ziektes bij. Van Ommen geeft als voorbeeld hoe volkeren die in een relatief korte tijd zijn overgestapt van schaarse voeding naar overvloed aan voedsel het slachtoffer zijn geworden van massale vetzucht. Hun lichaam is daar nog niet op afgesteld. De Pima-indianenstam in Noord-Amerika is daar een schrijnend voorbeeld van. In nog geen 100 jaar tijd heeft 80 à 90 procent een zeer ernstig overgewicht ontwikkeld.

Van Ommen verzucht: 'Als Amerikanen vier armen hadden zouden ze vier dingen vasthouden om te eten. Die indianen kunnen niet eens meer hun oude leven leiden omdat het land nu vol zit met snelwegen en wolkenkrabbers. Het feit dat ze nu kampen met zeer ernstig overgewicht is gelegen in het feit dat hun lichaam de afgelopen duizenden jaren erop ingesteld was om voedsel op te slaan wanneer het beschikbaar was. Nu moet

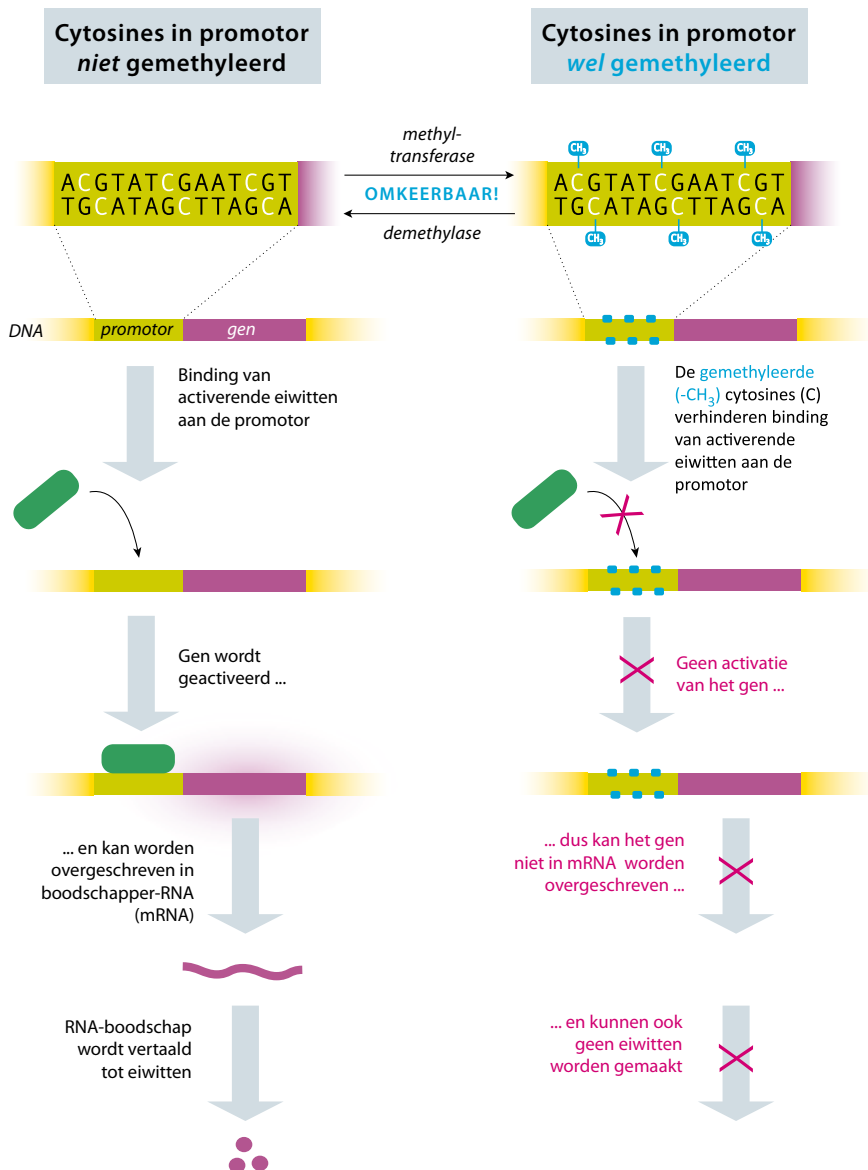
het lichaam dat plotseling veranderen. Wat dat betreft zijn wij Europeanen iets beter aangepast, omdat we de laatste paar duizend jaar al in een wereld van relatieve overvloed hebben geleefd.'

Levende wezens, in elk geval zoogdieren en de mens, hebben vooruitlopend op die langzame aanpassing (evolutie) van het DNA, ook mechanismen ontwikkeld om in kortere tijd – enkele generaties – de genexpressie aan te passen aan veranderende omstandigheden, verschraving of overvloed. Zo vertonen mensen die in de hongerwinter in het vroege voorjaar van 1945 geboren werden, nog steeds verschijnselen van hypomethylering. Dit verschijnsel wordt aangeduid als 'epigenetica': omkeerbare erfelijke veranderingen in de expressie van genen zonder dat daar veranderingen in de basenvolgorde van het DNA aan te pas komen. Deze epigenetische veranderingen zitten niet *in* het DNA, maar als het ware *erop* en zijn medebepalend of een gen 'aan' of 'uit' staat. Ze kunnen worden overgedragen van moeder- op dochtercellen, maar ook van generatie op generatie.

Afweerstof

Een ander saillant voorbeeld betreft het veelvuldig voorkomen van darmkanker in de westerse maatschappij. Lang was de gedachtegang dat dit werd veroorzaakt door verschillen in de hoeveelheid vezels in het voedsel ten opzichte van ontwikkelings-





Tom Arends/Jos van den Broek, 2008

Een voorbeeld van epigenetica is DNA-methylering, waarbij het enzym methyltransferase een CH₃-groep aan de DNA-base cytosine zet. Een gen dat veel gemethyleerde cytosines bevat komt niet tot expressie, omdat eiwitten die normaal gesproken het gen 'aan' kunnen zetten zich niet meer aan het gen kunnen binden doordat de methylgroepen in de weg zitten. Bovendien binden andere eiwitten aan het gemethyleerde gen (niet weergegeven in de illustratie) die ervoor zorgen dat het DNA compacter wordt en het gen niet tot expressie kan komen. Hierdoor wordt het eiwit, waar het gen voor codeert, niet door de cel geproduceerd. DNA-methylering speelt vaak een rol bij het ontstaan van kanker, waarbij genen die ervoor zorgen dat cellen niet zomaar delen 'uit' worden gezet. Er bestaan ook andere vormen van epigenetica, zoals acetylering van histonen en RNA-interferentie. Bij acetylering van histonen zorgen enzymen ervoor dat het DNA minder strak of juist strakker om de chromatine-eiwitten gerold zit, met als gevolg dat genen wel of niet tot expressie komen. RNA-interferentie houdt in dat kleine stukjes RNA ervoor zorgen dat genen niet tot expressie komen of eiwitten niet geproduceerd worden.

landen. Inmiddels vermoedt men dat een tekort aan salicylzuur – zeg maar aspirine – in ons lichaam er schuldig aan is. Planten in de vrije natuur maken deze natuurlijke afweerstof aan om met virussen geïnfecteerde cellen te laten sterven. Dat heet ‘apoptose’. In onze westerse maatschappij worden veel gewassen tegenwoordig niet meer in de natuur verbouwd, maar onder zeer schone omstandigheden in kassen. Die planten hoeven daardoor veel minder salicylaten en andere verdedigingsstoffen aan te maken. Het gevolg is dat wij mensen, die doorgeweekte tomaten en sla eten, ook minder van die apoptose-stimulerende stoffen in ons lichaam krijgen. De hypothese is dat darmcellen normaal na vier dagen afsterven omdat ze dan helemaal vergiftigd zijn door alles wat er aan voedsel is langgekomen. Maar door het relatieve tekort aan pro-apoptica als aspirine gebeurt dat minder en kunnen er makkelijker poliepjes ontstaan. In ontwikkelingslanden wordt plantaardig voedsel onder minder schone omstandigheden verbouwd. Dat werkt dus uiteindelijk beschermend tegen darmkanker. Van Ommen: ‘Zo zie je dat er altijd een soort gesprek gaande is tussen het DNA, het lichaam en de omgeving. Soms hangen dingen op een heel onverwachte manier met elkaar samen.’



Doordat veel gewassen tegenwoordig onder zeer schone omstandigheden in kassen worden verbouwd hoeven die planten daardoor veel minder verdedigingsstoffen aan te maken. Hierdoor krijgen mensen ook minder van die stoffen binnen. Dit zou een van de verklaringen kunnen zijn voor de toename in incidentie van darmkanker. Foto: © iStockphoto.com

Gretige genen

Peter de Knijff

Rond 1965 waren de Pima-indianen van de Gila River gemeenschap in de Amerikaanse staat Arizona in razend tempo ten prooi gevallen aan een ware epidemie van diabetes type 2 (DT2), die gepaard ging met enorm overgewicht. Tussen 1910 en 1965 was het percentage lijders aan DT2 geëxplodeerd van nul tot bijna veertig procent van de bevolking, terwijl maar liefst tweederde van alle vrouwen tussen 55 en 65 jaar slachtoffer was. Men stond voor een raadsel, want stamgenoten die minder dan 100 kilometer naar het zuiden in Mexico woonden, hadden nergens last van. Toch had James Neel, een Amerikaanse populatiegeneticus, al in 1962 een mogelijke verklaring gegeven: de *thrifty genotype hypothesis*, ofwel gretige-genenhypothese. Neel stelde dat de moderne mens tot ongeveer 10.000 jaar geleden overal in een jagers-verzamelaarscultuur leefde. Men moest overleven op wat in de omgeving te vinden of te verschalken was. Om tijden van schaarste door te komen, was een *feast-or-famine*-strategie ontstaan: Schransen als het kan, want straks komt de honger. Een efficiënt genenpakket zorgde voor flinke trek en snelle en gemakkelijke vetopslag in tijden van overvloed, en spaarzaam verbruik van dat vet in magere perioden.

De Pima-indianen leken Neels gelijk te bewijzen. Nog populairder werd zijn idee doordat de Amerikaanse Pima's zich nog maar kort geleden bekeerd hadden tot een volledig westerse, weinig actieve leefstijl, inclusief een volledig 'McDonald's-dieet'. Dit in tegenstelling tot hun Mexicaanse stamgenoten, die nog aan de traditionele stijl vasthielden, er een zeer actief bewegingspatroon op nahielden en van caloriearme voeding leefden. Het was alsof hun eigen genen de Amerikaanse Pima's afstraffen voor hun val voor hamburgers en patat.

Maar zo grof had Neel het nooit bedoeld. In 1989 droeg hij zelfs zijn eigen idee ten grave, om de eenvoudige reden dat hij niet kon geloven dat het benodigde genenpakket – het zogenaamde DT2-gevoelige genetische wildtype – zo lang had kunnen bestaan zonder ooit eerder ergens ter wereld tot problemen te leiden. Het hielp niet, eens gezegd bleef gezegd.

Vroege moderne mens: schransen-en-schaarste-leefstijl

Meestal: Schaarste

Soms: Korte tijden van overvloed



Westerse mens: schransen-leefstijl met onbalans in vetopslag

Altijd: Overvloed



Vergelijking tussen de vroege moderne mens (boven) en de huidige westerse mens (onder). De groene pijl geeft de situatie aan waarin het individu zich bevindt. Bij weinig voedsel zorgen de 'gretige' genen ervoor dat het individu toch kan overleven. Soms waren er korte tijden van overvloed, waarbij vet werd opgeslagen voor volgende tijden van schaarste. De huidige westerse mens leeft echter altijd in een overvloed aan voedsel. Dezelfde 'gretige' genen zorgen er nu voor dat de westerse mens zich als het ware voorbereidt op een hongersnood die maar niet komt. Hierdoor wordt teveel vet opgeslagen.



Bij Nederlanders die de Hongerwinter van 1944 in de baarmoeder hebben door gemaakt komt meer diabetes type 2 voor.
Foto: © iStockphoto.com

In 1992 kwamen twee Engelse biochemici, Nicholas Hales en David Barker met een nieuwe variant van Neels idee: de gretigefenotype-hypothese. Het lag niet aan de genen, meenden zij, maar een snelle verandering van levensstijl had de problemen veroorzaakt. En dat gebeurde tijdens de zwangerschap, volgens een even elegante als logische redenering.

Wanneer een zwangere vrouw ondervoed is, stelden zij, dan zal haar embryo daarop reageren door minder zgn. β -cellen aan te maken in de eilandjes van Langerhans. Zolang het kind na de geboorte matig of weinig eet, heeft het daar geen last van. Maar wordt het cola, chips, patat en mayonaise, dan maakt het niet alleen te weinig insuline aan, maar heeft het ook nog eens last van een ondermaatse insulinerespons. Dat laatste betekent dat, anders dan bij diabetes type 1 patiënten, injecties met extra insuline niet helpen.

Voor deze gedachte is inmiddels veel steun gevonden, bijvoorbeeld in het Nederlandse hongerwinteronderzoek. Dat liet zien dat onder Nederlanders die geboren zijn in 1945, die de hongerwinter van 1944 op 1945 dus *in utero* hadden doorgemaakt, onder andere duidelijk meer DT2 voorkomt dan bij mensen die kort voor of kort na 1945 geboren zijn. Een andere ondersteunende aanwijzing is het feit dat het probleem ook weer kan verdwijnen als een patiënt meer gaat bewegen en minder gaat eten. Toch is niet iedereen overtuigd van het gelijk van Hales en Barker. John Speakman, een onderzoeker in het Schotse Aberdeen ziet bijvoorbeeld meer in de strijd met roofdieren. Volgens hem waren onze voorouders van zes tot twee miljoen jaar geleden een gewaardeerd onderdeel van het dieet van hyena's, hond- en katachtigen. Deze *Paranthropines* en *Australopithecines*, waren maar klein, en de fossiele botten die we van ze vinden hebben inderdaad vaak knauw- en knaagsporen. Relatief trage dikkerds zullen allicht vaker beestenvoer geworden zijn.

Maar ongeveer twee miljoen jaar geleden veranderde dat. Mensachtigen, veronderstelt Speakman, werden socialer en begonnen zich groepsgewijs te verdedigen, geholpen door de ontwikkeling van communicatie en wapens. Uiteindelijk werd de vroege mens eenvoudig te moeilijk om te vangen, en daarmee verviel het nadeel van overgewicht even hard als het voordeel van licht en snel zijn. Dun en dik worden een kwestie van genetische drift, en dat verklaart, al dan niet samen met culturele verschuivingen, dat DT2 in de ene groep vaak, en ergens anders weer weinig voorkomt.

De waarheid zal wel weer ingewikkelder zijn. Vast staat dat veel eten en weinig bewegen de kans op DT2 fors doen toenemen. Daar zal de samenstelling van iemands genenpakket best aan bijdragen, maar 'het gen voor DT2' bestaat niet. Wie frikandellen speciaal verorbert, kan de schuld van de gevolgen daarvan niet bij zijn voorouders leggen. Het is eerder: je bent wat je eet.



Reconstructie van *Australopithecus afarensis*.
Bron: Wikipedia

Je genen weten: je bent wat je eet

Antje Houmes

Wat we eten, heeft invloed op de activiteit van onze genen, zegt prof. dr. Michael Müller, hoogleraar voeding, metabolisme en genomics in Wageningen. Betekent dit dat bijvoorbeeld ziekten kunnen voorkomen met bepaalde voedingsmiddelen? Müller: 'Met goede en gevarieerde voeding komen we een heel eind, ja.' Müller leidt al zeven jaar het Wageningse nutrigenomics-onderzoek: de wetenschap die zich bezighoudt met de relatie tussen voeding, genen en gezondheid. 'We kijken eigenlijk wat voedsel precies doet in de cel', vertelt hij. 'Door in kaart te brengen wat er op dat niveau plaatsvindt, kunnen we later voorspellen wat er in ons lichaam gebeurt als we iets eten.' Genen zijn daarbij van groot belang: 'Alle cellen hebben dezelfde genen. Maar de expressie van een gen, hoe actief een gen is, dat verschilt per cel, mede onder invloed van stoffen uit de voeding.' Müller vertelt over de rol van vetzuren. 'Vetzuren kunnen binden aan zogenaamde peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs). Dat zijn transcriptiefactoren die op hun beurt de activiteit van een paar duizend genen opvoeren of juist remmen, door zich aan het DNA te binden.' Veel van die genen spelen vooral een rol in organen waar voedsel verteerd wordt. Zo beïnvloeden PPARs bijvoorbeeld genen in de lever die van belang zijn voor vetzuuroxidatie en eiwitmetabolisme.

De onverzadigde onder de vetzuren zijn erg belangrijk voor ons, omdat ze de ontstekingsactiviteit van de cellen verminderen. Chronische ontsteking in een cel kan uitmonden in vervelende aandoeningen als diabetes type 2 of een te hoog cholesterol. En de meervoudig onverzadigde, zoals linolzuur en linoleenzuur, die in plantaardige oliën en walnoten zitten, binden het gemakkelijkst aan PPARs. Daardoor beïnvloeden ze ook nog eens zo'n tien tot vijftien procent van onze genen. 'Maar', zegt Müller, 'dit soort vetzuren is ook het gevaarlijkst voor de cel, omdat ze een instabiele moleculaire structuur hebben. Bij het verteren gaan ze stuk, wat schadelijke oxidatieve stress kan opleveren en uiteindelijk zelfs tot kanker kan leiden.'

Antje Houmes MSc studeerde Nutrition & Heath aan de universiteit van Wageningen met als specialisatie Molecular Nutrition. Zij studeerde eind 2008 af, na een stage bij Cicero, tijdschrift van het LUMC in Leiden.

Luie receptoren

Dat gebeurt gelukkig niet als cellen gewend zijn aan deze vetzuren, benadrukt Müller. 'Cellen worden op den duur steeds handiger in het binden en verwerken van onverzadigde vetzuren. Is een substantie eenmaal bekend, dan weet een cel hoe hij ermee moet omgaan. Het regelmatig eten van dit type vetzuren helpt dus eventuele voorstadia van kanker voorkomen. En het heeft nog een voordeel. Een goedgetrainde vetcelreceptor kan ook snel andere, ongezonde vetzuren verwerken. Dat maakt het verteren van bijvoorbeeld verzadigde vetzuren makkelijker. Als je maar voldoende (meervoudig) onverzadigde vetten eet, kun je gerust eens een ongezonde hamburger naar binnen werken!' Daarentegen kunnen vetcellen met een luie vetzuurreceptor vetten niet goed binden. 'Dan zoekt dat vet een andere plaats op om zich te laten opslaan. En dat gaat eigenlijk altijd fout,' legt Müller uit. 'Vetzuren horen thuis in vetcellen, en als ze bijvoorbeeld in de lever- of in spiercellen terecht komen, kan dat leiden tot levercirrose of diabetes type 2.'

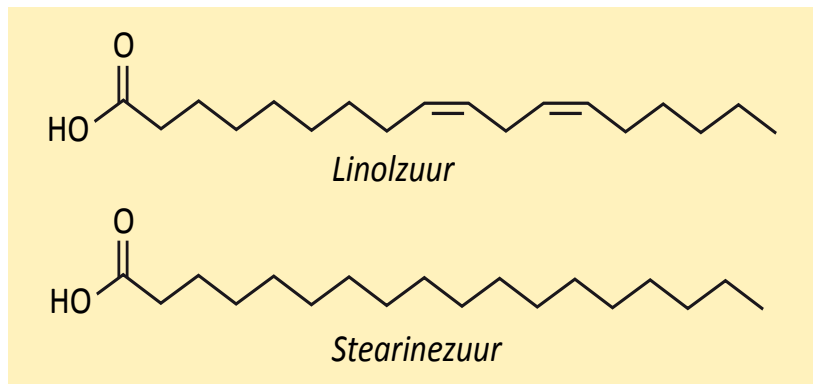
Müller onderzoekt het prille begin van welvaartsziekten, met het oog op preventie. Voeding en medicijnen kunnen elkaar volgens Müller mooi aanvullen: 'Stoffen uit ons voedsel lokken kleine veranderingen uit in de cel, die uiteindelijk kunnen leiden tot grote ziektes of ons er juist voor behoeden. Als we deze veranderingen duidelijk in kaart kunnen brengen, kunnen we hard maken hoe ziektes door voeding te voorkomen zijn.' Daarbij kijkt hij niet alleen naar de genen. Soms is het beter om op de gewone manier naar individuen te kijken. Veranderingen in de



concentraties van stoffen die verraden welke reacties er in cellen plaatsvinden, zijn gemakkelijk te meten in bijvoorbeeld bloed en urine. En eerder, benadrukt Müller: 'Als het lichaam zich moet aanpassen, zie je eerst die concentraties veranderen. Pas als een probleem zich daardoor niet laat beteugelen, worden genen actiever.'

Müller verwacht dat er onder meer dankzij de nutrigenomics steeds meer voedingsproducten in de winkel komen liggen die gericht zijn op specifieke groepen: 'Het is ook goed dat de industrie gezonde producten wil ontwikkelen, als wordt nu wel veel geclaimd dat nog niet bewezen is. Er wordt wel eens te vroeg gejuicht, maar de trend is positief. Immers, processen in het

lichaam veranderen als je bijvoorbeeld ouder wordt of zwanger bent, en daarmee je behoeften.' En verder in het verschiet ligt misschien voedsel dat een antwoord is op een probleem dat dateert uit de oertijd: vetzucht. 'Vroeger was voedsel schaars', legt Müller uit. 'Tegenwoordig kunnen we altijd en overal eten. Ons lichaam is daar niet op berekend, omdat onze genen maar heel langzaam veranderen. Die zijn nog steeds gericht op zo efficiënt mogelijk gebruik van elke calorie die binnenkomt. Elk overschot wordt daarom zo snel mogelijk opgeslagen als vet.' Ooit komt er misschien voedsel dat ons verzadigingsgevoel sterker stimuleert, en zo overgewicht helpt voorkomen.



Linolzuur (boven) is een onverzadigd vetzuur en komt vooral in plantaardige oliën voor. Het is niet verzadigd met waterstofatomen. Dit resulteert in twee dubbele bindingen in de koolstofketen, die het molecuul instabiel maken. Wanneer deze dubbele bindingen tijdens de vertering

worden afgebroken kan oxidatieve stress ontstaan. Dit kan schade aan de cel veroorzaken, wat uiteindelijk zelfs kan leiden tot kanker. Dit gebeurt echter niet wanneer de cellen 'gewend' zijn aan onverzadigde vetzuren.

Stearinezuur (onder) is een verzadigd

vetzuur en komt vooral in dierlijke vetten voor. Dit vetzuur is verzadigd met waterstofatomen en bevat daardoor geen dubbele bindingen in de koolstofketen van het molecuul.

Begrippenlijst

allel

Variant van een gen. Van elk gen zijn in lichaamscellen twee kopieën (= allelen) aanwezig, één afkomstig van de vader, één van de moeder. Als de allelen identiek zijn, worden ze homozygoot genoemd. Meestal verschillen ze in zekere mate in de volgorde van de basenparen in het DNA. Dan zijn ze heterozygoot. Zie ook *polymorfisme* en *DNA*.

autosomaal DNA

Al het DNA dat deel uitmaakt van in de cel aanwezige chromosomen, met uitzondering van de geslachtschromosomen

Cambrische explosie

Episode in de aardgeschiedenis tijdens het Cambrium, ongeveer 550 miljoen jaar geleden, toen het aantal soorten levende wezens in relatief korte tijd enorm toenam.

chromosoom

Een in de celkern gelegen molecuul-complex in de vorm van een opgerolde draadvormige structuur waarin het DNA is verpakt in beschermende eiwitten die gezamenlijk het erfelijk materiaal in de celkern uitmaken. Elke soort heeft een karakteristiek aantal chromosomen. De mens heeft 46 chromosomen in 23 paren. Elk paar bestaat uit een van de moeder en een van de vader afkomstig exemplaar. Bij 22 paren zien de beide exemplaren er

onder de microscoop altijd hetzelfde uit. Het 23^{ste} paar, de geslachtschromosomen, bestaat bij vrouwen ook uit twee dezelfde chromosomen, X-chromosomen genoemd, maar bij mannen uit een X- en een heel anders uitziend Y-chromosoom (dat dus altijd van vaders kant is gekomen). Bij sommige ziekten zijn afwijkingen van aantal en/of bouw van de chromosomen vastgesteld.

DNA (desoxyribonucleïnezuur)

Langgerekt molecuul in de vorm van een dubbele helix, een wenteltrap waarvan de treden elk bestaan uit een door een zogenaamde waterstofbrug verbonden basenpaar. Zo'n paar bestaat ofwel uit een adenine- en een thyminemolecuul, ofwel uit een guanine- en een cytosinemolecuul, plus wat materiaal waarmee de 'traptreden' aan elkaar geschakeld worden. De volgorde van de basenparen in het DNA vormt het recept voor de bouw en de werking van het organisme waarin het zich bevindt. Verreweg het meeste DNA zit in de vorm van chromosomen in de celkern, een klein beetje zit in de mitochondriën, kleine energiefabriekjes binnen de cel.

dominant

Een genvariant is dominant als hij tot expressie komt in heterozygote individuen. In dat geval komt een erfelijke eigenschap die men slechts van een van de ouders

heeft geërfd toch tot uiting. Komt een eigenschap alleen tot expressie in homozygote individuen, dan heet die eigenschap recessief.

epigenetica

Vakgebied dat zich richt op het fenomeen dat omkeerbare erfelijke veranderingen in de expressie van genen tot uiting komen (en dus in de eigenschappen van het individu) zonder dat de basenvolgorde van het DNA verandert. Ze kunnen worden overgedragen van moeder- op dochtercellen binnen een individu, maar ook van generatie op generatie. Het verschijnsel maakt betrekkelijk snelle aanpassing aan veranderende leefomstandigheden mogelijk.

fenotype

De waarneembare functionele verschijningsvorm van een organisme, ter onderscheiding van het genotype, dat staat voor het bouwplan van een organisme: de erfelijke aanleg op basis waarvan ze uitgroeien en functioneren. Het fenotype ontstaat uit de interactie van de omgeving met het genotype.

forensisch onderzoek

Onderzoek in het kader van de strafrechtpleging, zoals sporenonderzoek bij misdrijven, lijkschouwing en psychiatrisch onderzoek bij verdachten en gestraften.

gen

Specifiek stukje DNA dat als biologische eenheid van overerving de code bevat voor het maken van een eiwit. Het bepaalt daardoor mede hoe een organisme eruit ziet en functioneert. Genen zijn gelokaliseerd op een bepaalde plaats (locus) van een chromosoom. De informatie, die ligt opgeslagen in het gen wordt eerst overgeschreven in de vorm van boodschapper-RNA. Dit molecuul zet waar nodig in de cel de processen in gang die tot de productie van het juiste eiwit leiden.

gecodeerde genetische drift

Optreden van veranderingen in genfrequenties (in kleine bevolkingsgroepen) die berusten op het cumulatief effect van kleine toevalsfluctuaties.

genotype

Zie *fenotype*.

geslachtschromosoom

Zie *chromosoom*.

haplogroep

Groep van individuen die gekenmerkt wordt door overeenkomstige haplotypen.

haplotype

De combinatie van polymorfismen of allelen zoals die voorkomen op een bepaald chromosoom. Deze kunnen gebruikt worden om de genetische afstamming te traceren. Bij mannen zijn met name de haplotypen op het Y-chromosoom hiervoor geschikt en bij vrouwen op het mitochondriale DNA omdat ze ongewijzigd worden doorgegeven.

heterozygoot

Een individu is heterozygoot voor een gen als het van zijn ouders verschillende allelen van het gen heeft geërfd, en homozygoot als het twee exemplaren van hetzelfde allel heeft meegekregen.

homozygoot

Zie *heterozygoot*.

mitochondriën

De energiefabriekjes van elke lichaamscel. Mitochondriën zitten heel veel in eicellen en heel weinig in zaadcellen, en bevatten eigen DNA. Daardoor is de genetische afstamming van individuen in vrouwelijke lijn aan de hand van mitochondriaal DNA vast te stellen / te volgen.

mtDNA

Mitochondriaal DNA.

mutatie

Verschil tussen het DNA van een oudercel en haar dochtercel, dat ontstaat door overschrijffout bij de celdeling, of een eerder ontstane, niet gerepareerde beschadiging van het DNA. Bij meercelligen is een mutatie alleen erfelijk als hij zich voordoet in een voortplantingscel.

organellen

Specifiek onderdeel van een cel met een bepaalde functie. Zij worden beschouwd als de celorganen die de diverse celprocessen mogelijk maken. Hiertoe behoren o.a. mitochondriën en (bij planten) chloroplasten, die een eigen genoom bezitten en zich waarschijnlijk ooit ontwikkeld moeten hebben uit vrij levende bacteriën.

polymorfisme

Genetisch bepaalde variant waarbij tenminste een op de honderd individuen het minst frequent voorkomende allel draagt. Een polymorfisme kan bestaan uit een aantal gezamenlijk voorkomende variaties in het DNA, maar ook betrekking hebben op slechts één paar nucleotiden. In dat laatste geval spreken we van een SNP (spreek uit: *snip*).

nucleotiden

Organische verbindingen, opgebouwd uit een suikermolecuul, een stikstofbase en één of meer fosforzuurgroepen. In deze opbouw spreekt men van mononucleotiden. DNA is een polynucleotide. Nucleotiden verschillen onderling in de aard van de stikstofbase en/of in de aard van de suiker. Mononucleotiden spelen een zeer belangrijke rol in de stofwisseling van alle levende organismen. Polynucleotiden zijn de basis voor de opslag en het tot uiting brengen van erfelijke eigenschappen.

pseudogen

Gen dat nog wel in een chromosoom aanwezig is, maar niet langer actief is bij de vorming van eiwitten.

recessief

Zie *dominant*.

recombinatie

Het uitwisselen van het materiaal van beide exemplaren van een chromosoom, zoals dat plaatsvindt aan het begin van de geslachtsceelvorming. Door recombinatie geeft een oudercel dus een onvoorspelbare mix van de eigenschappen die zij zelf meekreeg door aan haar dochtercel. Dat bevordert de genetische variatie, maar maakt het traceren van eigenschappen over generaties moeilijk.

SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*)

Zie *polymorfisme*.

soort

Een begrip dat onder biologen geregeld tot discussie leidt. Een veelgebruikte definitie is: een soort is een groep populaties die onderling genen uitwisselt of dat zou kunnen doen, en die reproductief gescheiden is van vergelijkbare groepen. Ze kunnen daarbij vruchtbaar nageslacht produceren. Paarden en ezels kunnen weliswaar samen nageslacht verwekken, maar omdat de daaruit voortkomende muilezels en -dieren zelf niet vruchtbaar zijn, behoren paarden en ezels toch tot verschillende soorten.

survival of the fittest

Het verschijnsel dat de best aan hun leefomgeving aangepaste individuen van een soort gemiddeld het meeste voortplantingssucces zullen hebben, zodat hun eigenschappen binnen de soort steeds vaker voorkomen.

Y-DNA

Het DNA dat deel uitmaakt van het Y-chromosoom.

www.bionieuws.nl
www.kennislink.nl
www.allesoverdna.nl
www.natuurinformatie.nl
darwin-online.org.uk
www.vpro.nl/beagle
www.genomics.nl
www.society-genomics.nl
genome.gov

Evolutie zit in je genen

Over Darwin en Genomics

Het jaar 2009 is uitgeroepen tot het jaar van Darwin. Het is 150 jaar geleden dat zijn boek *On the origin of species* uitkwam en 200 jaar geleden dat hij werd geboren. Zie dit cahier van de Stichting BWM over de relatie tussen evolutie en genetica als een eerbetoon aan Darwin. Het Darwinistische evolutiebegrip mag dan pas 150 jaar oud zijn, maar het staat net zo vast als het feit dat de aarde rond is en van binnen warm. Je kunt dus veel beter spreken van 'evolutiekunde' dan van 'evolutietheorie'.

Vanuit vele wetenschapsgebieden zijn bewijzen aangedragen die staven dat evolutie meer is dan een theorie; niet in de laatste plaats de genetica. Het woord genetica zit zelfs in de huidige definitie van evolutie opgesloten: het proces waarbij erfelijke eigenschappen van een populatie van organismen veranderen in de loop van de generaties als gevolg van genetische variatie, voortplanting en selectie.

Het krachtigste argument voor de evolutietheorie komt dan ook voort uit de genetica, en juist die wetenschap bestond nog niet in de tijd van Darwin, toen de evolutiekunde als tak van de wetenschap werd 'geboren'. Weliswaar waren Darwin en Mendel, de man die de eerste genetische wetten optekende, tijdgenoten; deze wetten raakten echter in vergetelheid en bleven dat tot omstreeks 1900. Toch is het vooral de kennis over het DNA en de genen die de evolutietheorie vooruit heeft geholpen. Daarmee wordt nu bijvoorbeeld 'zichtbaar' hoe geselecteerde erfelijke kenmerken aan volgende generaties worden doorgegeven. Bovendien kan zelfs in theorie uit de opbouw van DNA de hele voorgeschiedenis van de mens worden gereconstrueerd. Wat zou Darwin blij zijn geweest wanneer hij dit cahier had kunnen lezen...



Bio-Wetenschappen en Maatschappij

ISBN 978-90-73196-50-6



9 789073 196506 >

Kwartaalcahiers zijn een uitgave van de onafhankelijke Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij.

Elk nummer is geheel gewijd aan een thema uit de levenswetenschappen, speciaal met het oog op de maatschappelijke gevolgen ervan.