

.....Darwin voorbij?.....



PROF. DR. R.F. HOEKSTRA

Rede bij het afscheid als hoogleraar Genetica aan  
Wageningen University op 18 februari 2010



WAGENINGEN UNIVERSITY

WAGENINGEN UR

# Darwin voorbij?

PROF. DR. R. F. HOEKSTRA

Rede bij het afscheid als hoogleraar Genetica aan  
Wageningen University op 18 februari 2010



WAGENINGEN UNIVERSITY

WAGENINGEN UR

ISBN 978-90-8585-577-4

• • •

2

*Prof. dr. R. F. Hoekstra* Darwin voorbij?

# Darwin voorbij?

Meneer de Rector Magnificus, dames en heren,

Niemand van u zal er van op kijken, als ik zeg dat ons genoom – het geheel van onze erfelijke aanleg – een belangrijke rol speelt bij ons biologisch functioneren. Maar minder algemeen bekend is het feit dat ons genoom ook informatie bevat over ons verleden, onze verre geschiedenis. Om dat te verduidelijken moet ik eerst enkele elementaire feiten uit de genetica uitleggen.

Onze erfelijke aanleg is gecodeerd in DNA moleculen die ingebed zijn in de chromosomen in de kernen van onze lichaamscellen. Bij iedere celdeling wordt het DNA gekopieerd en aan de dochtercellen doorgegeven. Dit gebeurt zowel in de lichaamscellen als in onze geslachtscellen. Dat kopieerproces is ontzaglijk nauwkeurig: ons DNA bestaat uit ruim 6 miljard bouwsteentjes, en de kans dat bij het kopiëren een verkeerd bouwsteentje wordt ingebouwd is ongeveer 1 op 10 miljard per bouwsteentje per celdeling. Maar omdat er zoveel bouwsteentjes zijn, en heel wat celdelingen liggen tussen de ene cel waaruit we zijn ontstaan en de geslachtscellen waaruit onze kinderen ontstaan, zal het genoom dat wij doorgeven aan onze kinderen toch een aantal kopieerfoutjes of mutaties bevatten. Hieruit volgt dat ons genoom niet onveranderlijk is, maar langzaam verandert als gevolg van die mutaties. Veel mutaties hebben geen gevolgen voor ons functioneren, maar sommige zijn schadelijk, bijvoorbeeld omdat ze een gen uitschakelen, dat een belangrijke rol speelt in een of andere biologische functie. Dergelijke schadelijke mutaties zullen niet lang in een bevolking blijven voorkomen, Ze worden in verloop van weinig generaties weg geselecteerd omdat dragers van dergelijke mutaties minder goed functioneren en gemiddeld daardoor minder nakomelingen zullen hebben. Maar de mutaties die geen of heel weinig gevolgen hebben voor het biologisch functioneren zullen lang kunnen blijven bestaan.

...

Wanneer uit een bevolking een groep mensen wegtrekt, zodat na enige tijd er geen genetisch contact meer is tussen beide populaties, zal dit proces van geleidelijke genetische verandering door mutatie in beide populaties onafhankelijk van elkaar plaatsvinden. Naarmate de scheiding langer geleden plaatsvond, zal het genetische verschil groter zijn geworden. Door nu een groot aantal bevolkingen overal ter wereld genetisch te karakteriseren, kan men van elk paar populaties afleiden hoe lang geleden ze zijn afgesplitst uit een gemeenschappelijke voorouderlijke populatie. Dit simpele principe kan gebruikt worden om de migratiegeschiedenis van de mensheid te reconstrueren, weergegeven op deze wereldkaart (Fig.1).

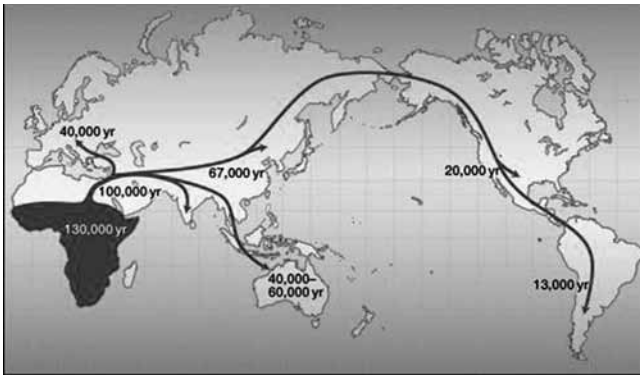


Fig. 1: Migratiegeschiedenis van *Homo sapiens*

De soort *Homo sapiens sapiens* (mensen zoals wij) is ontstaan in Afrika, en tussen 100.000 en 60.000 jaar geleden zijn groepen mensen vanuit Afrika de wijde wereld ingetrokken, zoals schematisch afgebeeld in Figuur 1 (Li *et al.*, 2008). Daarbij zijn mensen in verschillende klimaatzones terecht gekomen en hebben zich aan sterk verschillende leefomstandigheden moeten aanpassen. Deze aanpassingen zullen deels hebben plaatsgevonden in de sfeer van cultuur en techniek, zoals kleding en werktuiggebruik, maar er zijn ook bewijzen voor evolutionaire aanpassingen door natuurlijke selectie van genetische varianten die beter aangepast bleken en daardoor gemiddeld meer nakomelingen zullen hebben gekregen. Een opvallend

voorbeeld daarvan is natuurlijk de lichte huidskleur in niet-tropische gebieden, waarvan enkele daarbij betrokken genetische mutaties opgespoord zijn (Sabeti *et al.*, 2007). Zo'n 10.000 jaar geleden is de landbouw uitgevonden in het Midden Oosten, hetgeen grote veranderingen met zich meebracht in leefwijze, voedsel en sociale interacties. Bovendien moesten de mensen zich aanpassen aan nieuwe besmettelijke ziekten, vaak veroorzaakt door microben afkomstig van gedomesticeerde dieren. Die ziekteverwekkers konden zich gemakkelijk verspreiden doordat landbouwers niet meer rondtrokken in kleine familiegroepen, maar in relatief grote aantallen in vaste woonplaatsen verbleven. De veranderingen die gepaard gingen met de overgang van een jager-en-verzamelaar leefwijze naar een landbouwcultuur vormden een sterke selectiedruk voor evolutionaire aanpassingen. Daarvan zal ik kort twee voorbeelden behandelen, de evolutie van lactase-persistentie en de evolutie van resistentie tegen een besmettelijke ziekte.

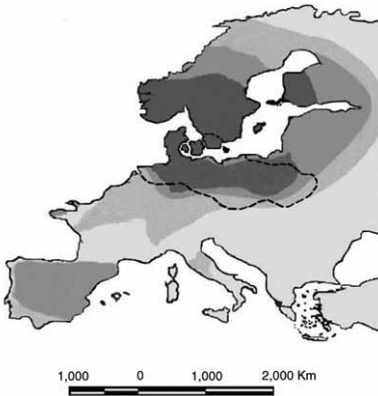
### **De evolutie van lactase-persistentie**

Overal ter wereld kunnen zuigelingen en jonge kinderen melk als voedsel gebruiken: melk is op die leeftijd het enige beschikbare voedsel. Maar vanaf 3- of 4-jarige leeftijd stopt dit vermogen, omdat het enzym lactase, dat melksuiker (lactose) in de darm kan afbreken vanaf die leeftijd niet meer geproduceerd wordt door het lichaam. Behalve in grote delen van Europa en in enkele gebieden in Afrika. Daar kunnen ook volwassenen melk verdragen en benutten als voedselbron. Bij hen stopt de productie van lactase niet in de kindertijd, maar is blijvend. Maar bijvoorbeeld in China kan hooguit een paar procent van de bevolking melk verdragen zonder ziek te worden, wat begrijpelijk maakt dat - anders dan in de franse keuken - in de chinese keuken geen melk wordt gebruikt. Figuur 2 laat een kaartje zien van Europa, waarop het voorkomen van lactase-persistentie is weergegeven.

Het is opvallend dat het hoogste percentage melkdrinkers ongeveer samenvalt met het gebied van de zgn. bandkeramische cultuur, aangeduid door de stippellijn. Op basis van archeologische gegevens is bekend, dat daar de vroegste veehouders in Europa voorkwamen, een kleine 9000 jaar geleden. Men heeft ook de genetische mutatie weten op te sporen die verantwoordelijk is voor de lactase-persistentie in Europa en heeft vastgesteld met genetische methoden waarop ik hier niet verder in ga, dat deze mutatie tussen 7.500 en 10.200 jaar geleden moet zijn ontstaan

(Ingram *et al.*, 2009). Het is heel aannemelijk dat de mogelijkheid om ook na de kindertijd melk te kunnen benutten als voedselbron van groot voordeel is geweest, met name in de winter en na mislukte oogsten. Sterke natuurlijke selectie moet de frequentie van de mutatie hebben opgestuwd naar het huidige niveau.

.....



.....

*Fig. 2. Lactase persistentie in Europa. Uit: Beja-Pereira et al., 2003.  
Hoe donkerder de kleur, des te groter het percentage van de volwassen  
bevolking dat melk kan verteren*

### **De evolutie van ziekte-resistentie**

Besmettelijke ziekten hebben in het verleden een zware tol geeïst, en blijven dit doen tot op de dag van vandaag. Bekend zijn de epidemieën die Europa in de middeleeuwen geteisterd hebben en waaraan tientallen miljoenen mensen bezweken, zoals de “zwarte dood” (vermoedelijk builenpest), die omstreeks 1350 Europa bereikte en in 6 jaar tijd 30 miljoen slachtoffers heeft geeïst, op sommige plaatsen meer dan een derde deel van de bevolking. Maar er zijn ook recente voorbeelden, zoals de Spaanse griep van 1918-1919 die wereldwijd zo’n 50 miljoen slachtoffers heeft gemaakt en de AIDS epidemie, waaraan nu al miljoenen mensen zijn overleden en die nog niet ten einde is. Het is duidelijk, dat het optreden van

epidemieën een sterke selectiedruk vormt ten gunste van genetische varianten die geheel of gedeeltelijk bescherming bieden tegen de betreffende ziekteverwekker. Zo zijn er verschillende genetische mutaties bekend, die beschermen tegen malaria, en het wekt dus geen verwondering, dat die genetische varianten vooral aangetroffen worden onder mensen in gebieden waar malaria endemisch is (Weatherall, 2008).

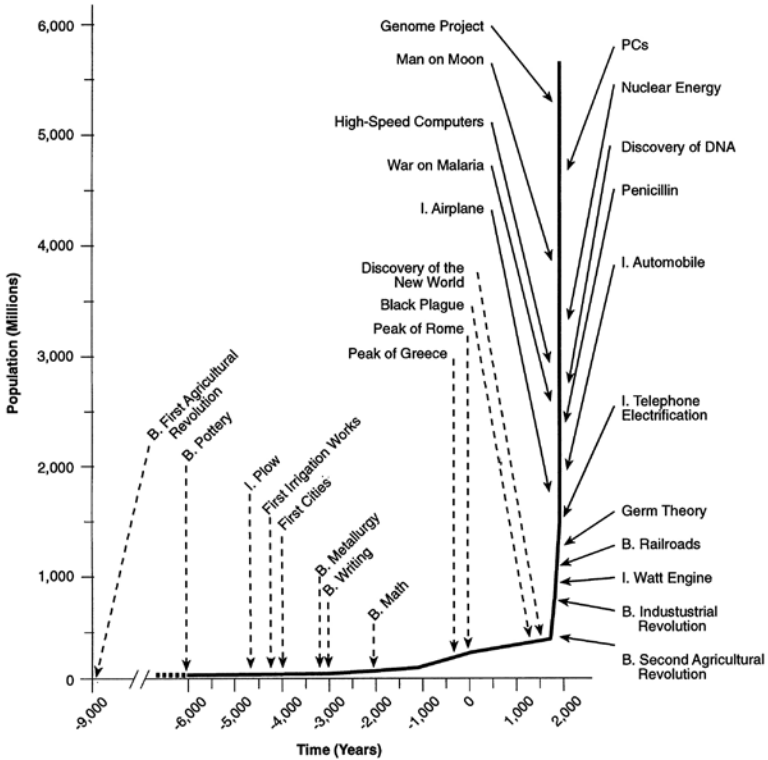
Hier ga ik nader in op een bijzonder geval van ziekteresistentie, dat een goede illustratie vormt van het principe dat evolutie door natuurlijke selectie opportunistisch werkt op basis van de beschikbare genetische variatie, en niet noodzakelijkerwijs onverdeeld gunstig uitpakt. In Europa is de  $\Delta F508$  mutatie in het zogenaamde CFTR gen de meest voorkomende oorzaak van de Taaislijmziekte of Cystische Fibrose. Mensen die homozygoot zijn voor deze mutatie (d.w.z. van beide ouders de mutatie geërfd hebben) lijden aan deze ernstige genetische ziekte, die vroeger nog voor de reproductieve leeftijd dodelijk was. Tegenwoordig is de levensverwachting van Taaislijmziekte patiënten dankzij verbeterde medische behandelingen ongeveer 35 jaar. De mutatie veroorzaakt veranderingen in de zouthuishouding, waardoor in homozygoten de slijmvliezen van met name de longen en andere organen niet meer goed functioneren. De mutatie komt zo vaak voor (ongeveer één op de 32 mensen is heterozygoot, d.w.z. draagt deze mutatie op een van de chromosomen, en ongeveer één op de 4000 mensen is homozygoot), dat men het sterke vermoeden heeft dat in het verleden de mutatie juist gunstig was in heterozygoten als bescherming tegen diarree-ziekten en/of tuberculose (Pier *et al.*, 1998; Poolman and Galvani, 2007). Blijkbaar was ondanks het zeer nadelige effect van de mutatie in homozygoten het netto effect van de mutatie gunstig, zodat hij toch in frequentie kon toenemen tijdens epidemieën van de genoemde ziekten.

De zojuist besproken voorbeelden van evolutie door natuurlijke selectie laten zien dat ook in het recente verleden (10.000 jaar is immers op evolutionaire tijdschaal recent) onze eigen soort onderhevig was aan evolutie volgens het Darwinistische principe van natuurlijke selectie. Wat kunnen we verwachten van de toekomstige evolutie van de mens? Zal natuurlijke selectie onverminderd werkzaam blijven?



# De invloed van cultuur op de evolutie van de mens

FIGURE 1. THE GROWTH OF THE WORLD POPULATION AND SOME MAJOR EVENTS IN THE HISTORY OF TECHNOLOGY

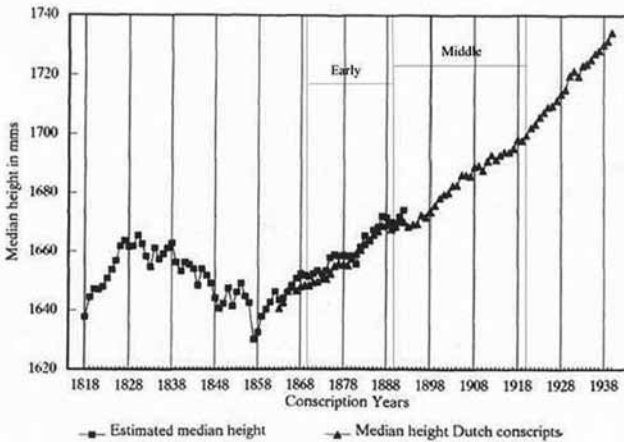


Sources: Cipolla (1974), Clark (1971), Fagan (1977), McNeill (1971), Piggott (1965), and Trewartha (1969). See also Allen (1992, 1994), Slicher van Bath (1963), and Wrigley (1987).

Notes: I = invention; B = beginning. There is usually a lag between the invention of a process or a machine and its general application to production. "B" is intended to identify the beginning, or the earliest stage, of this diffusion process.

Fig.3 De groei van de wereldbevolking en belangrijke technologische ontdekkingen (uit Fogel and Costa, 1997)

Sinds een paar honderd jaar is de mens in de westerse wereld in toenemende mate in staat om de eigen leefomgeving te beheersen en gunstige omstandigheden te creëren voor overleving en voortplanting. Figuur 3 is in dit opzicht onthullend. Hierop ziet u aangegeven het verloop van de wereldbevolking sinds de uitvinding van de landbouw zo'n 10.000 jaar geleden en globale tijdstippen waarop belangrijke culturele en technische innovaties zijn ontstaan. Zeer opvallend is de scherpe overgang zo tegen het eind van de 19<sup>e</sup> eeuw, die een periode inluidde van explosieve populatiegroei. Dat tijdstip valt samen met de zogenaamde tweede agrarische revolutie: de uitvinding en toepassing van diverse maatregelen die de landbouw veel efficiënter maakten en een grotere voedselproductie mogelijk maakten. Kort daarop vond de industriële revolutie plaats met als gevolg een enorme stimulans van de techniek en de economie. Deze spectaculaire ontwikkeling in cultureel-technisch opzicht is gepaard gegaan met een al even spectaculaire biologische ontwikkeling: de mensen in de westerse wereld zijn veel langer geworden en worden aanzienlijk ouder. Figuren 4 en 5 zijn wat dit betreft illustratief.



Source: Drukker and Tassenaar (1997).

Fig. 4. Trend in lichaamslengte van Nederlandse mannen. (Drukker and Tassenaar, 1997)

Vanaf het midden van de negentiende eeuw is de lichaamslengte voortdurend toegenomen. De gegevens weergegeven in fig. 4 gaan tot 1938, maar sindsdien heeft de toename in gemiddelde lichaamslengte zich vrijwel lineair voortgezet. In 1999 was een Nederlandse man gemiddeld 1800 mm. Ook de levensverwachting is voortdurend toegenomen. Figuur 5 toont deze toename voor Nederlandse vrouwen en mannen sinds 1950. Toen was de kindersterfte, die in vroeger eeuwen zeer aanzienlijk was, al sterk afgenomen, zodat de daaraan voorafgaande eeuw ook al een sterke toename in de levensverwachting bij geboorte had gezien.

1. Levensverwachting bij geboorte, naar geslacht, 1950–2007

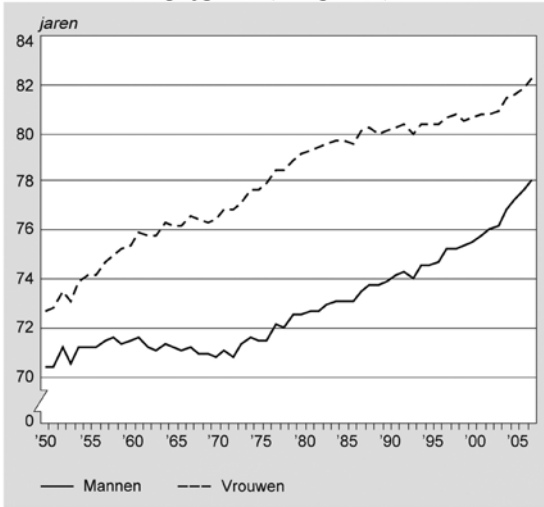


Fig. 5. Levensverwachting bij geboorte in Nederland

Wat zijn de oorzaken van deze enorme veranderingen in lichaamsgrootte en levensduur? Het is uitgesloten dat we dit moeten toeschrijven aan evolutie door natuurlijke selectie. In het tijdsbestek van slechts enkele generaties kunnen relatieve frequenties van genen maar een heel klein beetje veranderen, zodat daarmee deze ontwikkelingen niet kunnen worden verklaard. Eerder moeten we spreken van

culturele evolutie, veranderingen veroorzaakt door cultureel bepaalde factoren, zoals de sterk verbeterde voeding en medische zorg. Maar er komt nog iets bij. Het lijkt waarschijnlijk dat zogenaamde ontwikkelingsplasticiteit ook een belangrijke rol speelt bij de waargenomen toename van lengte en levensduur. Om dat in perspectief te zien is het nuttig om stil te staan bij de verschillende manieren waarop een organisme (dus ook de mens) zich kan aanpassen aan veranderde omstandigheden. Fig. 6 laat drie aanpassingsmechanismen zien die op verschillende tijdschalen werken.

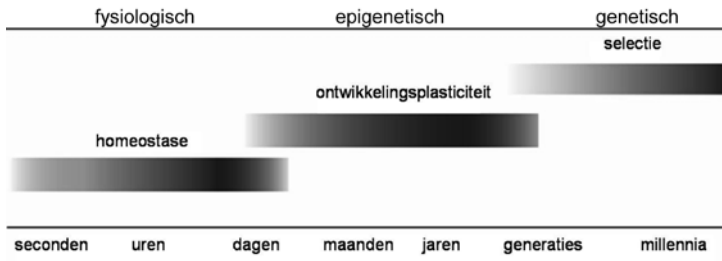
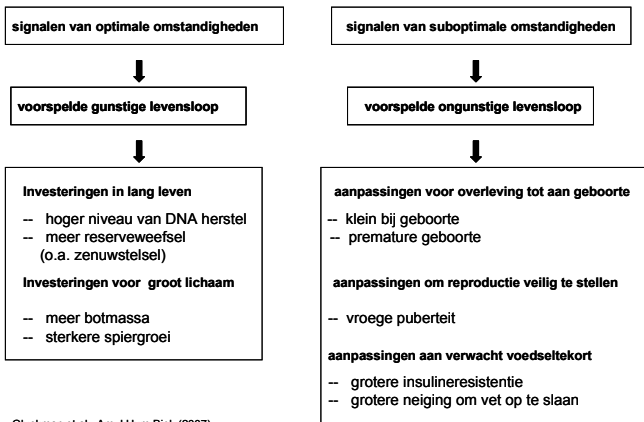


Fig. 6. Adaptatie op drie verschillende tijdschalen (naar Gluckman et al., 2009)

Allereerst is er aanpassing op fysiologisch niveau. Verschillende mechanismen, samengevat met de term homeostase, kunnen binnen zekere grenzen het lichaam aanpassen aan de omstandigheden. Voorbeelden zijn rillen en kippenvel bij kou, en zweten bij warmte. Ook de vorming in de huid van induceerbaar pigment als reactie op blootstelling aan zonnestraling hoort in deze categorie. Dit zijn allemaal aanpassingen die op zeer korte tijdschaal werken, van momentaan tot binnen enkele dagen, en die reversibel zijn. Juist op heel lange tijdschaal daarentegen werkt de natuurlijke selectie, het darwinistische principe van evolutie. Dit is een vorm van blijvende aanpassing die leidt tot veranderingen in de genetische code en die in principe niet reversibel is. De tijdseenheid is hier de generatie. Een menselijke generatie komt overeen met zo'n 25 jaar, zodat aanpassing door natuurlijke selectie gemakkelijk honderden tot duizenden jaren in beslag neemt. Tenslotte is er het mechanisme van ontwikkelingsplasticiteit. In een heel vroeg stadium (voor de geboorte en vlak daarna) kan de ontwikkeling een bepaalde kant op worden

gestuurd, afhankelijk van bepaalde signalen die gemiddeld genomen een goede voorspellende waarde hebben voor de omstandigheden die het individu later in het leven zal tegenkomen. Een goed onderzocht voorbeeld is dat bij bepaalde insecten al heel vroeg de toekomstige ontwikkeling van vleugels wordt bepaald. Duiden signalen op de ruime aanwezigheid van voedsel, dan worden geen vleugels gevormd, terwijl een slechte voedselsituatie juist wel de vorming van vleugels induceert. Er komen steeds meer aanwijzingen dat dergelijke principes ook bij de mens werkzaam zijn (Gluckman, Hanson and Beedle, 2007) en via epigenetische mechanismen worden geregeld. Simpel gezegd komt dat neer op het al dan niet op slot zetten van bepaalde genen, die in het verdere leven van het individu niet meer tot uiting komen, waardoor de ontwikkeling de ene of de andere kant op wordt gestuurd. Belangrijk is vast te stellen dat deze ontwikkelingsplasticiteit reversibel is; de genetische code zelf wordt niet veranderd, alleen het wel of niet tot expressie laten komen van bepaalde genen. In sommige gevallen is trouwens gevonden dat dergelijke epigenetisch gereguleerde aanpassingen over meerdere generaties kunnen blijven bestaan (Jablonka and Raz, 2009).

Vroeg in prenatale ontwikkeling:



Gluckman et al. Am.J.Hum.Biol. (2007)

Fig. 7. Plausibel voorbeeld van ontwikkelingsplasticiteit bij de mens. (naar Gluckman et al. 2007)

Fig. 7 geeft schematisch een plausibel voorbeeld van ontwikkelingsplasticiteit bij de mens. Het zich ontwikkelende embryo kan al reageren op signalen vanuit het moederlichaam, die bijvoorbeeld informatie verschaffen over de voedingstoestand van de moeder, het niveau van stress hormonen, e.d. Die informatie heeft een zekere voorspellende waarde met betrekking tot de te verwachten omstandigheden die het kind na de geboorte zal tegenkomen. Wanneer deze verwachting gunstig is zal al in de vroege ontwikkeling een traject ingezet worden dat leidt tot investeringen ten gunste van een lang leven (een relatief hoog niveau van somatisch onderhoud) en een groot lichaam. Dit zijn kenmerken die het uiteindelijke reproductief succes ten goede komen als de omstandigheden gunstig zijn. Als daarentegen de omstandigheden moeilijk zijn, is een groot lichaam nadelig (er is mogelijk niet genoeg voedsel) en kan de beschikbare energie beter ingezet worden in de vorming van een klein lichaam en vroege reproductie. Een beter begrip van deze processen is mede gevormd door onderzoek aan mensen die in het westen van Nederland in de hongerwinter van 1944 verwekt zijn (Heijmans et al., 2008). Op grond van deze inzichten lijkt het niet gewaagd om te veronderstellen dat de spectaculaire toename in lichaamslengte en levensduur gedurende de laatste 200 jaar niet alleen in directe zin veroorzaakt is door een betere voedingssituatie, betere hygiëne en medische zorg, maar ook indirect door de zojuist genoemde epigenetische aanpassingen.

Als zulke opvallende en belangrijke veranderingen culturele oorzaken hebben en niet of nauwelijks permanente gevolgen hebben voor onze erfelijke aanleg, rijst de vraag in welke mate de klassieke darwiniaanse evolutie door natuurlijke selectie nog werkzaam is in de westerse mens. De cultuur, in de vorm van medische technologie lijkt vaak effectief en in ieder geval sneller tot aanpassingen te leiden dan natuurlijke selectie.

**AIDS: genetische resistentie versus medische behandeling met medicijnen.**

Er zijn al miljoenen mensen aan AIDS overleden (voornamelijk in Afrika) en dat aantal zal zeker nog oplopen, hoewel nu redelijk effectieve (maar helaas dure) therapie met antivirale middelen beschikbaar is die een fatale afloop kan uitstellen. Opmerkelijk genoeg heeft men een genetische resistentie tegen HIV infectie gevonden, de zgn Delta32 mutatie in het CCR5 gen. Deze mutatie verhindert de expressie van een receptor op het oppervlak van lymfocyten, en die receptor is

precies het toegangspoortje waarvan het virus gebruik maakt om in de cel binnen te dringen. De mutatie is recessief, wat wil zeggen dat mensen die homozygoot zijn voor de mutatie resistent zijn tegen infectie door HIV. De mutatie komt bijna alleen maar in Europa voor, en in een opvallend hoge frequentie: één op de tien personen in noord-west Europa is heterozygoot voor de mutatie, dus naar verwachting is één op de honderd mensen resistent. Het feit dat deze resistentie alleen in Europa voorkomt, en in zo'n hoge frequentie, doet vermoeden dat in een meer of minder ver verleden een epidemie heeft geheerst, waartegen dezelfde mutatie bescherming bood. Hierover is gespeculeerd (Sabeti *et al.*, 2005), maar daar ga ik hier niet verder op in. Wel kunnen we vaststellen dat het jammer is dat de mutatie voorkomt in Europa, waar het probleem van AIDS betrekkelijk onbelangrijk is, en niet in zuidelijk Afrika, waar AIDS een zeer groot probleem vormt.

Zoals gezegd, er is nu een behandeling van HIV geïnfecteerde mensen mogelijk met antivirale medicijnen, waardoor het optreden van AIDS wordt vertraagd. Naar verwachting zal een vaccin tegen HIV gevonden worden, ook al moet dat misschien nog wel tientallen jaren duren. Maar het is toch reëel om te verwachten dat dankzij de medische wetenschap de AIDS epidemie binnen enkele generaties zal zijn bedwongen. Laten we dat eens vergelijken met de denkbeeldige situatie dat het AIDS probleem alleen opgelost moet worden door de natuurlijke selectie van de CCR5-Delta32 resistentie-mutatie. In Europa lijkt daarvoor een ideale situatie te bestaan, immers de resistentiemutatie is al in behoorlijke frequentie aanwezig, zodat de natuurlijke selectie goed daarop kan aangrijpen. Een eenvoudige berekening laat echter zien dat zelfs bij ongehoord sterke selectie (we nemen aan dat 25 procent van de niet-resistente bevolking overlijdt vòòr het bereiken van de reproductieve leeftijd), het toch nog meer dan 500 jaar zal duren voordat de helft van de bevolking resistent is. En in Afrika, waar de mutatie eerst zou moeten worden geïntroduceerd en dus nog heel zeldzaam is, zou het zelfs 8000 jaar duren ... (Fig. 8).

De conclusie is duidelijk: de medische maatregelen werken veel sneller en vergen veel minder slachtoffers dan in het geval van evolutie door natuurlijke selectie.

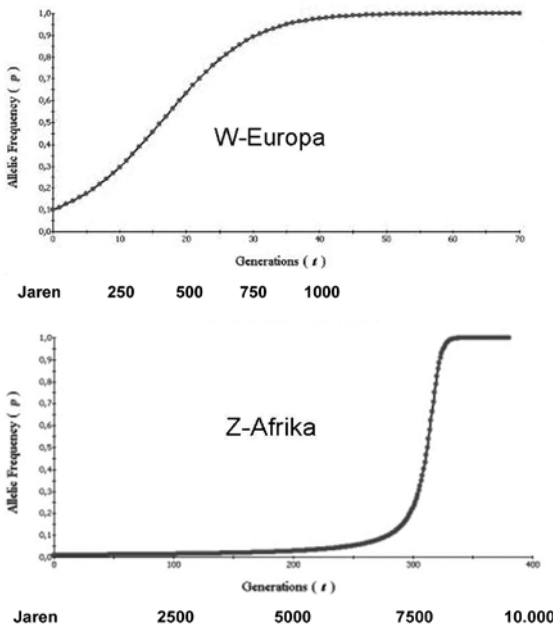


Fig. 8. Toename door natuurlijke selectie van de CCR5-Delta32 resistentie mutatie tegen HIV infectie in geval van zeer zware epidemie (iedere generatie 25% mortaliteit in het niet-resistente deel van de populatie)

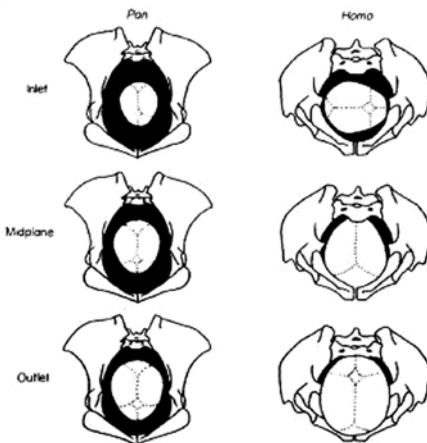
### Keizersnede

Een ander voorbeeld waarbij medische behandeling de natuurlijke selectie de wind uit de zeilen neemt is het toepassen van de keizersnede bij problematische bevallingen. Bij de mens overlijden wereldwijd jaarlijks 530.000 moeders bij de bevalling, 99% hiervan in ontwikkelingslanden (WHO, 2005). In ongeveer 8% hiervan is de oorzaak gelegen in “Cephalopelvic Disproportion”, wat wil zeggen dat de bekkenopening te nauw is, en/of het babyhoofdje te groot. In geval adequate medische voorzieningen aanwezig zijn, kan een keizersnede toegepast worden.



Als er één kenmerk is waarop “automatisch” sterke natuurlijke selectie werkt, dan is dat een goed verlopende geboorte. Immers een genetische aanleg voor een te smal bekken of een te groot hoofd wordt onbarmhartig afgestraft. Toch moeten we vaststellen, dat ondanks miljoenen jaren durende selectie hierop in onze verre voorouders, er nog steeds niet een ideale situatie is bereikt. Bij de mens is de geboorte een moeizaam proces. Bij chimpansee’s past het hoofdje gemakkelijk door het geboortekanaal, maar bij de mens gaat dat moeilijk vanwege twee evolutionaire trends die moeilijk te combineren zijn doordat ze in tegengestelde richting werken: het lopen op twee benen, waarvoor een relatief smal bekken gunstig is, en de evolutie van een groter brein (en dus een groter hoofd), waarvoor een relatief grote bekkenopening vereist is (Fig. 9).

Net als in het geval van AIDS, geldt ook hier dat medische oplossingen sneller en effectiever werken met als gevolg een veel lagere tol aan slachtoffers.



*Fig. 9. Geboorte bij de chimpansee (links) en de mens (rechts). Van boven naar beneden: indaling in het bekken, halverwege, en bij de uitgang. (uit Trevathan, 1999)*

## De toekomstige evolutie van de mens: meer door culturele ontwikkelingen bepaald dan door de darwiniaanse natuurlijke selectie?

De genoemde voorbeelden suggereren dat culturele evolutie de overhand heeft gekregen op de klassieke evolutie door natuurlijke selectie, vooral doordat medisch-technologische oplossingen van problemen veel sneller effect hebben dan het langzame proces van natuurlijke selectie. Deze tendens wordt nog versterkt door demografische ontwikkelingen die voor een belangrijk mogelijk zijn gemaakt door de beschikbaarheid van eenvoudige methoden van geboorteregeling.



Fig. 10. Gemiddeld kindertal per vrouw in Nederland

Figuur 10 laat Nederlandse gegevens zien over ontwikkelingen in de gezinsgrootte gedurende de afgelopen eeuw. Had een vrouw in 1900 nog gemiddeld meer dan 4 kinderen, tegenwoordig is dat gedaald tot ongeveer 2 kinderen, waarbij ook de variatie in gezinsgrootte is afgenomen. Het gevolg hiervan is dat natuurlijke selectie, die immers mogelijk wordt gemaakt door variatie in reproductief succes, minder effectief kan werken. En de vraag is gerechtvaardigd, of de variatie in kindertal die er nog is, nog wel zo duidelijk gekoppeld is aan het biologisch functioneren. Culturele factoren, zoals bijvoorbeeld godsdienstige overtuiging, lijken tegenwoordig van grotere invloed.

Hiermee is niet gezegd, dat de natuurlijke selectie niet meer werkzaam is. Recente studies van Amerikaanse bevolkingsgegevens uit de 20<sup>e</sup> eeuw hebben aangetoond dat enkele lichamelijke kenmerken zeer waarschijnlijk nog beïnvloed worden door

natuurlijke selectie (Byers *et al.*, 2010). Maar het lijkt duidelijk, dat de invloed ervan op onze verdergaande evolutie is afgenomen, en overvleugeld wordt door de culturele evolutie. Dat geldt tenminste voor de westerse wereld. In ontwikkelingslanden is deze situatie nog niet bereikt, dat zal misschien nog enkele generaties duren.

### **Gevolgen van de afgenomen rol van natuurlijke selectie**

Tot zover heb ik alleen gunstige effecten besproken van de toegenomen invloed van culturele evolutie. Aanpassingen komen daardoor sneller tot stand, en eisen minder slachtoffers. Denk alleen maar aan de toepassing van een keizersnede bij bevallingen die op de natuurlijke manier halverwege geen voortgang meer hebben door fysieke obstructie. Het voorbeeld van de keizersnede is ook instructief voor mogelijke toekomstige nadelen. Er vindt een duidelijke toename plaats van het gebruik van de keizersnede bij bevallingen. Werd in de VS in 1965 de keizersnede toegepast in 4.5% van de bevallingen, in 2007 was dat al toegenomen tot 33%. In Nederland tekent zich dezelfde trend af, al liggen de percentages lager (2% in 1970en 12% in 2007). In China neemt het percentage keizersnedes zeer snel toe (Sufang *et al.*, 2007). Hoewel lang niet in alle gevallen waarin een keizersnede wordt toegepast sprake is van een mismatch tussen de omvang van het geboortekanaal en het babyhoofdje, zal veelvuldig toepassen van de keizersnede toch tot gevolg hebben dat de selectiedruk op een voldoende ruime bekkenopening en op een niet te groot babyhoofdje veel zwakker is geworden. Daardoor kan in de toekomst de genoemde mismatch vaker voorkomen. Zolang adequate medische zorg voorhanden is en keizersnedes kunnen worden uitgevoerd, is dat waarschijnlijk niet zo erg. Als om een of andere reden die zorg zou ontbreken, ontstaat natuurlijk wel een probleem.

De moderne voortplantingstechnologie levert een vergelijkbaar beeld. De “natuurlijke” onvruchtbaarheid is in de orde van 10%. Tegenwoordig is die in Nederland gereduceerd tot ongeveer 3%. Het is natuurlijk prachtig dat zoveel echtparen, die vroeger kinderloos bleven, nu een kind kunnen krijgen. Maar onvruchtbaarheid kan heel goed deels een genetische oorzaak hebben, en in zulke gevallen kan bij toepassing van een moderne reproductietechniek zoals IVF of ICSI de genetische aanleg voor onvruchtbaarheid worden doorgegeven aan het nageslacht (Katz *et al.*, 2002). Opnieuw een voorbeeld dat illustreert dat hierdoor de afhankelijkheid van de medische technologie zal toenemen.

. . .

Hermann Muller, die in 1946 de Nobelprijs had ontvangen voor zijn ontdekking dat radio-actieve straling genetische mutaties veroorzaakt, schreef al in 1950 met een vooruitziende blik dat de medische ontwikkelingen zouden kunnen leiden tot een genetische achteruitgang van de mens als gevolg van mogelijke ophoping van nadelige mutaties (Muller, 1950). Weinig was toen nog bekend van de aard van genetische mutaties en hoe vaak die optreden. In 1950 was de moleculaire basis van de erfelijkheid immers nog niet bekend; de spectaculaire ontwikkelingen in onze kennis daarvan moesten nog beginnen na de ontdekking van Watson en Crick dat DNA moleculen de drager zijn van de erfelijke informatie (Watson and Crick, 1953).

### **Meer over genetische mutaties**

We weten dat onvermijdelijk genetische mutaties ontstaan, meestal als zeldzame foutjes die optreden bij de replicatie van DNA tijdens celdelingen. Mutaties kunnen plaatsvinden in lichaamscellen en in geslachtscellen. In het eerste geval blijven de effecten van de mutaties beperkt tot eventueel functieverlies in organen van het lichaam. Een voorbeeld is kanker, dat een gevolg is van genetische mutaties. Daarentegen kunnen mutaties in voortplantingscellen worden doorgegeven aan het nageslacht. Voor de evolutie is uiteraard deze laatste categorie van mutaties van belang, omdat die kunnen leiden tot erfelijke veranderingen in een soort.

Er zijn weinig onderwerpen in de genetica zo uitgebreid bestudeerd als dat van mutatie. Geen wonder, erfelijke genetische mutaties spelen een belangrijke rol in zo'n 10% van de menselijke chronische ziektes en bij eveneens zo'n 10% van de kankergevallen is een erfelijke aanleg betrokken (Frank, 2004). En mutaties zijn de uiteindelijke bron van genetische variatie, een essentiële voorwaarde voor evolutie door natuurlijke selectie. Tegelijkertijd is het uitermate moeilijk gebleken om preciese antwoorden te verkrijgen op basale vragen, als "Hoe vaak treedt een genetische mutatie op?" en "Wat zijn de effecten van mutaties op overleving en voortplanting?". Dat komt omdat iedere afzonderlijke mutatie zo zeldzaam is, en op zoveel verschillende plaatsen in ons genoom (meer dan 3 miljard) kan optreden, dat het rechtstreeks meten van de mutatiefrequentie tot voor kort onmogelijk was (Kondrashov, 2008).

De huidige stand van onze kennis samenvattend kan gesteld worden dat iedere zygote (bevruchte eicel) - dus ieder potentieel nieuw menselijk individu - gemiddeld tussen 1 en 5 nieuw ontstane nadelige mutaties bevat (Reed and Aquadro, 2006;

. . .

Eyre-Walker *et al.*, 2006)). Dit aantal komt dus bovenop de nadelige mutaties die al aanwezig waren in de genomen van vader en moeder en meegekomen zijn met de eicel en zaadcel waaruit de zygote is gevormd.

De effecten van mutaties op het reproductief succes zijn nog moeilijker rechtstreeks te meten, en de huidige schattingen zijn allemaal gebaseerd op indirecte gevolgtrekkingen. De beste schattingen zijn beschikbaar voor micro-organismen, wat niet verwonderlijk is gezien de excellente mogelijkheden om ze in het laboratorium te kweken en er experimenten mee te doen. Bovendien hebben zij naar verhouding kleine genomen, die tegenwoordig tot op detail kunnen worden geanalyseerd. Fig. 11 toont de geschatte verdeling van effecten van mutaties op de groeisnelheid van gistcellen.

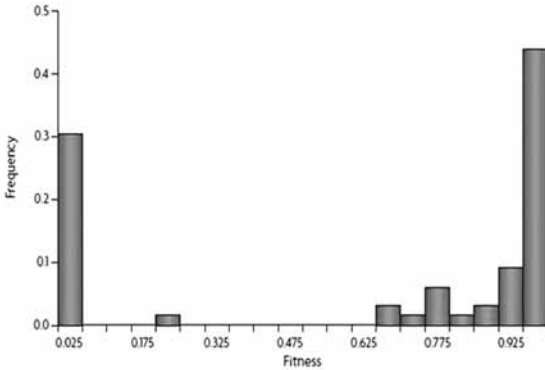


Fig. 11. De verdeling van mutatie-effecten op de groeisnelheid van gistcellen. (uit Wloch *et al.*, 2001)

Ongeveer 30% van de mutaties hebben zeer ernstige effecten, bijvoorbeeld doordat essentiële levensprocessen er door uitgeschakeld worden. Draggers van deze mutaties zullen niet levensvatbaar zijn of zich niet of nauwelijks kunnen voortplanten, met als gevolg dat mutaties uit deze categorie maar zeer korte tijd in een populatie zullen blijven bestaan. Dan zijn er mutaties met een matig tot gering

nadelig effect, waarvan de meeste het biologisch functioneren en voortplantings-succes met enkele procenten verminderen. Deze categorie omvat ook zo'n 30% van alle mutaties. De rest heeft geen effect op de fitness, zgn. neutrale mutaties. Gunstige mutaties komen uiteraard ook voor (de eerder genoemde lactase-persistentie is daarvan een voorbeeld), maar die zijn zeer zeldzaam. Uiteraard kan het effect van een mutatie afhankelijk zijn van de omgeving waarin organismen zich bevinden. Bijvoorbeeld, een mutatie die bacteriën resistent maakt tegen een antibioticum is gunstig in een omgeving waarin de bacteriën met dat antibioticum worden geconfronteerd, maar ongunstig in een omgeving zonder het antibioticum. Voor de situatie bij de mens is de huidige schatting dat wij per generatie gemiddeld 1.8 nieuwe mutaties oplopen met een gemiddeld nadelig effect van 2 % (Eyre-Walker *et al.*, 2006). Omdat de kracht van de natuurlijke selectie duidelijk verminderd is, is er geen sprake meer van een evenwichtsituatie tussen nieuw ontstane en door selectie weer verwijderde mutaties. Dit betekent dat langzamerhand *licht* nadelige mutaties zullen ophopen in menselijke genomen. Ik benadruk licht nadelige mutaties, omdat paradoxaal genoeg de genetische mutaties die ernstige afwijkingen en ziektes veroorzaken naar mijn verwachting een minder groot probleem zullen vormen. Die zijn namelijk gemakkelijker op te sporen en in de toekomst met gen-therapie te verhelpen. Dat wil zeggen dat men in de toekomst zeer waarschijnlijk in staat zal zijn om mutante genen door functionele te vervangen, ook in voortplantingscellen. Dat is bij mutaties met een gering nadelig effect veel moeilijker, omdat die veel talrijker zijn en heel moeilijk zijn te herkennen en op te sporen.

### **Wat zijn de gevolgen van mutatieophoping en wat is er aan te doen?**

Een gemiddelde achteruitgang van slechts een paar procent per generatie is niet dramatisch, maar na zo'n 10 generaties (250 jaar) zou men toch meetbare effecten kunnen verwachten, vooral in kenmerken die vanouds onder sterke natuurlijke selectiedruk stonden en nu veel minder. Bijvoorbeeld kenmerken die met voortplanting te maken hebben, of met gezichts- en gehoorscherpheid. Een ander te verwachten gevolg is een toenemende afhankelijkheid van medische zorg. Hier komt een positieve terugkoppeling aan het licht: medische zorg is deels verant-

woordelijk voor verminderde effectiviteit van de natuurlijke selectie in het verwijderen van nadelige mutaties uit de populatie, en creëert daardoor steeds meer werk voor zichzelf. Maar zolang een hoog niveau van medische zorg beschikbaar is en betaalbaar blijft, is er niet zoveel aan de hand. Zoals al eerder betoogd, oplossingen door medische technologie werken sneller en minder onbarmhartig dan natuurlijke selectie. Uit dat oogpunt is de geschetste ontwikkeling positief te waarderen.

Maar mochten onverhoopt om een of andere reden hoogwaardige medische zorg en technologie wegvallen, dan komen genetische problemen in onze soort in volle omvang aan het licht, en wordt de natuurlijke selectie weer onverminderd van kracht. Dat zal, zeker aanvankelijk, een pijnlijk proces zijn.

Wat is er, zo we dat zouden willen, te doen aan deze ontwikkeling? Ik denk weinig. Het verminderen van medische zorg, of het onthouden van medische zorg aan bepaalde groepen mensen, bijvoorbeeld op grond van hun genetische aanleg, is naar mijn mening inhumaan en immoreel. Eugenetische maatregelen door de staat staan terecht in een kwaad daglicht in de huidige westerse wereld, als gevolg van wat er gebeurd is in de vorige eeuw (Paul and Spencer, 1995). In de eerste decennia van de 20<sup>e</sup> eeuw zijn “minderwaardigen” gesteriliseerd, vooral in de Verenigde Staten, Scandinavië en Duitsland, en de gruwelen in Nazi-Duitsland waren deels gemotiveerd door ideeën over verschillen in genetische kwaliteit van “rassen”. Hoe in de toekomst zal worden gedacht over deze zaken, valt moeilijk te voorspellen. Wij hebben nu een sterke weerstand tegenover een macht van de staat over het individuele recht op voortplanting, maar dat is niet altijd en overal het geval geweest. Denk aan Plato die in zijn *Politeia* (de Staat) ideeën ontwikkelt over hoe de staat gewenste verbintenissen zou kunnen bevorderen en ongewenste verhinderen, met het oog op het produceren van genetisch superieure nakomelingen (Koolschijn, 1997). En denk aan de recente één-kind politiek van China – die overigens een voorbeeld is van het grotendeels uitschakelen van de natuurlijke selectie en daardoor zeker niet bevorderlijk was voor de genetische kwaliteit.

## Conclusie

Het scenario van een geleidelijke ophoping van licht nadelige genetische mutaties in onze eigen soort, als gevolg van een duidelijk verminderde effectiviteit van de natuurlijke selectie, is plausibel. In die zin zijn we Darwin grotendeels voorbij. Culturele evolutie heeft de overhand gekregen op de biologische evolutie, althans in onze westerse wereld. Dit is voorshands niet verontrustend, en kan lange tijd zonder ernstige gevolgen blijven mits hoogstaande medisch-technische zorg beschikbaar en betaalbaar blijft om de meeste genetische problemen te verhelpen of verzachten. Wanneer medische zorg en technologie sterk zouden verslechteren of wegvallen, zullen opeens veel genetische problemen aan het licht komen, en kan de darwinistische natuurlijke selectie weer een belangrijkere rol gaan spelen. Ik denk dat er weinig te doen valt tegen deze trend, tenzij men zou grijpen naar inhumane maatregelen als selectief medische zorg onthouden aan bepaalde mensen, of eugenetische maatregelen waarbij de staat macht zou krijgen over de voortplanting van haar burgers, iets waar ik absoluut niet voor zou willen pleiten.

## Slotwoord

Ik ben hiermee aan het eind gekomen van het inhoudelijk deel van mijn afscheidsrede en wil nog besluiten met enkele persoonlijke woorden. Twintig jaar geleden hield ik op deze plek mijn oratie, of intreedrede. Sindsdien heb ik met enorm veel plezier aan deze universiteit mijn werk verricht. Er is geen dag geweest waarop ik met tegenzin naar mijn werk ben gegaan. Dat plezier in het werk komt natuurlijk voor een belangrijk deel door de inhoud ervan. En de genetica is een fascinerend vakgebied, waarop in snel tempo spannende ontwikkelingen plaatsvonden. Dan is het een voorrecht om in onderzoek en onderwijs daaraan te kunnen bijdragen. Minstens zo belangrijk als de inhoud van het vakgebied zijn de mensen met wie je dagelijks omgaat op je werk. Ook in dat opzicht ben ik bevoorrecht geweest. De groep was en is gekenmerkt door een uitstekende sfeer, waarin het werken een plezier is, en dan had ik ook nog het geluk me omringd te weten



door een aantal talentvolle onderzoekers, docenten en promovendi, waardoor we zeer goede prestaties hebben kunnen realiseren. Ik noem geen afzonderlijke namen hier, het gaat in die twintig jaar natuurlijk om een behoorlijk aantal medewerkers en studenten, waarbij ik niemand tekort wil doen.

Natuurlijk, elke baan heeft wel minder leuke of interessant kanten. Wat dat betreft moet ik bekennen dat ik weinig interesse had voor de bureaucratische aspecten van mijn functie, die in de loop van die twintig jaar ook nogal toegenomen zijn.

Misschien is dit een goed moment om mijn excuses aan te bieden aan diegenen die in dat soort zaken verantwoordelijkheid droegen. Ik heb, vrees ik, niet altijd formulieren op tijd ingevuld en opgestuurd. En het kan zelfs wel voorgekomen zijn, dat ik formulieren in het geheel niet heb ingevuld of aangeleverd... Maar - en dat getuigt van de souplesse van onze instelling - dat te laat of niet aanleveren van bureaucratische informatie bleek eigenlijk nooit te resulteren in merkbare problemen...

Tenslotte nog enkele persoonlijke woorden aan en over mijn allernaaste omgeving, mijn gezin.

Ik wil graag beginnen een foto te laten zien van Maaïke, met wie ik 33 jaar zeer gelukkig ben geweest. Zeven jaar geleden is ze overleden. Dat was een zware klap, een essentiële bouwsteen is weggefallen uit ons gezin, en dat is onvervangbaar. Inmiddels zijn de kinderen en ik er wel aardig overheen, maar juist op een hoogtijdag zoals deze doet het gemis zich weer scherp voelen.

Dan een foto genomen onmiddellijk na mijn oratie twintig jaar geleden, waarop Maaïke en ik met de kinderen poseren, hier in de aula. Joost was toen nog op de lagere school, terwijl Ruth en Steven pubers waren. Alle drie zijn het nu dertigers. Op de volgende foto's ziet u hoe ze er nu uitzien: Ruth met Maarten en hun 3

kindertjes, Steven met Jonna en hun zoontje, en Joost met Asha. Alleen ikzelf ben eigenlijk niet veranderd, al schijnen sommigen daar anders over te denken... Een paar jaar geleden heb ik een nieuwe en grote liefde gevonden. Op de laatste foto ziet u Lydian en mij. Wij hopen samen te gaan genieten van de nieuwe levensfase die nu voor ons aangebroken is.

*Ik dank u voor uw aandacht.*

## Referenties

- Beja-Pereira, A., G. Luikart, P.R. England, D.G. Bradley, O.C. Jann, G. Bertorelle, A.T. Chamberlain, T.P. Nunes, S. Metodiev, N. Ferrand and G. Erhardt. 2003. Gene-culture coevolution between cattle milk protein genes and human lactase genes. *Nature Genetics* 35: 311-313.
- Byers, S.G., D. Ewbank, D.R. Govindaraju and S.C. Stearns. 2010. Natural selection in a contemporary human population. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 107:1787-1792.
- Drukker, J.W. and V. Tassenaar. Paradoxes of Modernization and Material Well-Being in the Netherlands during the Nineteenth Century. In Richard H. Steckel and Roderick Floud (eds.), *Health and Welfare during Industrialization*. Chicago: University of Chicago Press, 1997. Pp. 331-77.
- Frank, S.A. 2004. Genetic predisposition to cancer – insights from population genetics. *Nature Reviews Genetics* 5: 764-772.
- Gluckman, P.D. *et al.* 2009. Towards a new developmental synthesis: adaptive developmental plasticity and human disease. *Lancet* 373: 1655-1657
- Gluckman, P.D., M.A. Hanson and A.S. Beedle. 2007. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am. J. Hum. Biol.* 19: 1-19.
- Heijmans, B.T., E.W. Tobi, A.D. Stein, H. Putter, G.J. Blauw, E.S. Susser, P.E.Slagboom, L.H. Lumey. 2008. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 105: 17046-17049.
- Ingram, C.J.E., C.A.Mulcare, Y. Itan, M.G. Thomas and D.M. Swallow . 2009. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum. Genet.* 124: 579-591
- Katz, M.G., B. Chu, R. McLachlan, N.I. Alexopoulos, D.M. de Kretser, D.S. Cram. 2002. Genetic follow-up of male offspring born by ICSI, using a multiplex fluorescent PCR-based test for Yq deletions. *Molecular Human reproduction* 8: 589-595
- Kondrashov, A.S. 2008. Another step toward quantifying spontaneous mutation. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 105: 9133-9134.

. . .

- Koolschijn, G., *Plato, Constitutie / Politeia*, Athenaeum-Polak & van Gennip, Amsterdam, 1997
- Li, Jun Z., D.M. Absher, H. Tang, A.M. Southwick, A.M. Castro, S. Ramachandran, H.M. Cann, G.S. Barsh, M. Feldman, L.L. Cavalli-Sforza and R.M. Myers. 2008. Worldwide human relationships inferred from genome-wide patterns of variation. *Science* 319: 1100-1107.
- Muller, H. J. 1950. Our load of mutations. *Am. J. Hum. Genet.* 2: 111–176
- Paul, D.B. and H.G.Spencer. 1995. The hidden science of eugenics. *Nature* 374: 302-304
- Pier, G.B., M. Grout, T. Zaidi, G. Meluleni, S.S. Mueschenborn, G. Banting, R. Ratcliff, M.J. Evans and W.H.Colledge. 1998. *Salmonella typhi* uses CFTR to enter intestinal epithelial cells. *Nature* 393: 79-82.
- Poolman, E.M. and A. Galvani. 2007. Evaluating candidate agents of selective pressure for cystic fibrosis. *J. Royal Society Interface* 4: 91-98
- Sabeti, P.C., E. Walsh, S.F. Schaffner, P. Varilly, B. Fry et al. 2005. The case for selection at CCR5- $\Delta$ 32. *PLoS Biology* 3 (11): e378.
- Samson M, F. Libert, B.J. Doranz, J. Rucker, C. Liesnard, et al. (1996) Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 382: 722–725.
- Sufang, G., S.S.Padmadas, Z. Fengmin, J.J. Brown and R.W. Stones. 2007. Delivery settings and caesarian section rates in China. *Bulletin of the WHO* 85: 755-762. Available online at: <http://www.who.int/bulletin/volumes/85/10/06-035808/en/index.html>
- Trevathan, W.R. Evolutionary obstetrics. In *Evolutionary Medicine*, Trevathan, W.R., E.O. Smith, and J.J. McKenna (eds), pp. 183-208. 1999. Oxford University Press, New York.
- Watson, J.D. and F.H.C. Crick. 1953. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171: 737-738.
- Weatherall, D.J. 2008. Genetic variation and susceptibility to infection: the red cell and malaria. *British Journal of Haematology* 141: 276-286.
- WHO. 2005. World health Report: *Make every mother and child count*. Geneva: WHP. Available online at: [http://www.who.int./whr/2005/overview\\_en.pdf](http://www.who.int./whr/2005/overview_en.pdf).

Wloch, D.M., K. Safraniec, R.H. Borts and R. Korona. 2001. Direct estimate of the mutation rate and the distribution of fitness effects in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* 159: 441-452.



De afgelopen twee eeuwen hebben enorme ontwikkelingen gezien in de voedselproductie, geneeskunde en technologie. Met als resultaat dat in de ontwikkelde industrielanden mensen spectaculair veel ouder en groter worden dan vroeger. Hierbij spelen biologische processen zeker een rol, maar de veranderingen zijn niet genetisch. Culturele evolutie lijkt de biologische evolutie te hebben verdrongen. Is in onze eigen soort inderdaad de door natuurlijke selectie gedreven darwiniaanse evolutie vrijwel gestopt, en zullen cultuur en technologie onze verdere evolutie bepalen?