

EVOLUTIE IN EVOLUTIE

door prof.dr. R.F. Hoekstra



Inaugurele rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de populatie- en kwantitatieve genetica aan de Landbouwniversiteit te Wageningen op donderdag 11 oktober 1990.

EVOLUTIE IN EVOLUTIE

*Mijnheer de rector magnificus,
dames en heren,*

Inleiding

Na de dood van de geniale wiskundige Pascal ruim 300 jaar geleden, vond men tussen zijn bezittingen een ongeordende bundel papieren, met daarop een groot aantal korte notities van gedachten over uiteenlopende onderwerpen. Deze zijn later gepubliceerd als de welbekende *Pensées*. Eén van de beroemdste gedachten hieruit is die over 'de onevenredigheid van de mens'. Hierin schildert Pascal op indrukwekkende wijze de positie van de mens als ingeklemd tussen twee oneindigheden.

Enerzijds is onze planeet maar een stipje in het zonnestelsel, en ons zonnestelsel op zijn beurt slechts een stipje in het sterrenstelsel waar het deel van uitmaakt, en zo kunnen we doorgaan. In Pascal's woorden: de werkelijkheid is een oneindige bol, waarvan het middelpunt overal is gelegen en de omtrek nergens. Ik herinner me goed, dat ik als kind probeerde mij een voorstelling te vormen van de afstanden die in lichtjaren worden uitgedrukt; en hoe ik mijn poging staakte omdat het mij bang te moede werd. Ons voorstellingsvermogen, toegerust als het is om zaken op aardse schaal te begrijpen, is hiervoor ontoereikend; ons 'denkraam' is te klein. Dat sluit overigens niet uit, dat we niet zouden kunnen wennen aan deze concepten, en er niet prima mee zouden kunnen rekenen. Dit is één aspect van de 'onevenredigheid van de mens' volgens Pascal: wat is een mens temidden van de oneindigheid?

Anderzijds kunnen we het oneindig kleine in de natuur beschouwen. Pascal noemt als voorbeeld een mijt, een heel klein diertje, dat verschillende organen bevat, daarin weer nog kleinere structuren, enzovoort. Zo komen we terecht bij afzonderlijke moleculen en atomen. Maar elk atoom bevat – in Pascal's woorden – weer een oneindig aantal werelden, waarvan elk haar planeten, haar aarde heeft, met daarop weer dieren zoals mijten, en elk van die mijten bevat weer ... enzovoorts, *ad infinitum*.

Pascal is pessimistisch over onze mogelijkheden om ooit deze oneindige natuur te kunnen begrijpen. De meest wezenlijke vragen kunnen niet beantwoord worden door wiskundig denken of wetenschappelijk onderzoek. Overigens heeft dat hem – gelukkig – niet verhinderd om zelf natuurwetenschappelijk onderzoek te doen. Mijn eigen standpunt is, dat ook al zijn we niet in staat tot meer dan een beperkt en relatief oppervlakkig inzicht in de natuur, het verwerven van deze beperkte kennis toch de moeite waard is. Het bevredigt de in veel mensen levende drang om dat wat we met onze zintuigen waarnemen in een samenhangend geheel te kunnen duiden. Bovendien kunnen er nuttige toepassingen uit voortkomen, al gebiedt de waarheid te erkennen dat niet alle verworvenheden van de natuurwetenschap nuttig zijn. En, *last but not least*, het doen van wetenschappelijk onderzoek is in het algemeen een bijzonder plezierige bezigheid.

De voornaamste reden waarom ik deze gedachte van Pascal ter sprake breng, is gelegen in het beeld dat hij oproept van een *hiërarchisch* georganiseerde werkelijkheid. Gaande van het oneindig grote naar

het oneindig kleine zien we, steeds op andere schaal, overeenkomstige structuren en processen. Afgezien van de vraag of dit beeld nog goed past in de huidige wetenschappelijke inzichten omtrent de *fysische* werkelijkheid, zullen we zien dat voor een beter begrip van de *biologische* werkelijkheid dit hiërarchische beeld heel nuttig is.

Reproductie, variatie en erfelijkheid

Stel u voor dat wij onze planeet van een grote afstand, bijvoorbeeld vanaf een satelliet, kunnen bekijken. We beschikken daarbij over een buitengewoon krachtige kijker, zodat we desgewenst kunnen inzoomen tot op de kleinste details. Ook – de techniek staat voor niets – zijn we in staat om met ons apparaat in het verleden te kunnen kijken. Er valt dan natuurlijk verschrikkelijk veel (en veel verschrikkelijks) te zien, maar mensen zitten zo in elkaar, dat ze meestal alleen zien wat ze *willen* zien, en wij zijn nu alleen geïnteresseerd in bepaalde biologische verschijnselen.

Allereerst valt ons een enorme *variatie* aan levensvormen op. Miljoenen verschillende soorten organismen krioelen door elkaar in een verbijsterende veelvormigheid: in grootte variërend van walvis tot virus, terwijl de plek waar we ze kunnen aantreffen kan variëren van heetwaterbronnen op de bodem van de oceaan (bepaalde bacteriën) tot vliegend in de koude lucht op 9 km hoogte boven de Himalaya (bepaalde ganzen). Tevens zien we dat de verschillende soorten organismen elkaar niet altijd ongemoeid laten. In feite is er sprake van een groot netwerk van interacties tussen soorten. Voor zeer veel soorten

geldt dat ze als voedsel kunnen dienen voor andere soorten, en op hun beurt ook nog weer andere soorten kunnen eten. Een andere zeer veel voorkomende interactie is die waarbij organismen gedeeltelijk ten koste van een andere soort leven (parasieten en ziekteverwekkers). Het is duidelijk dat dit soort interacties ook in de landbouw een grote rol spelen; ik kom er straks op terug. Kijken we terug in de tijd, dan zien we dat de huidige soorten nog maar betrekkelijk kort bestaan (vergeleken met de totale tijdsduur dat er leven is op onze planeet). Soorten verdwijnen met een verschillende snelheid en nieuwe soorten ontstaan, enigszins veranderd, uit bestaande soorten. Dus: een soort kan nieuwe soorten voortbrengen en in die zin kunnen we spreken van *reproductie*. En omdat de nieuw ontstane soort (meestal) sterk lijkt op de soort waaruit hij voortkomt, is er ook sprake van *erfelijkheid*.

Laten we ons nu verder concentreren op één bepaalde soort, bijvoorbeeld *Homo sapiens*. Als we op dit moment zouden inzoomen op Wageningen, dan zouden we een gebouw ontwaren, dat het midden lijkt te houden tussen een boerenschuur en een kerk, met daarin aanwezig een populatie van *Homo sapiens*. Een individu, gestoken in enigszins merkwaardige werkkleding, houdt daar een wetenschappelijke betoog, terwijl het net lijkt alsof een paar honderd andere exemplaren van de soort hiernaar luisteren. Sommigen hebben diezelfde werkkleding aan, maar dit op het eerste gezicht identieke fenotype wil niet zeggen dat deze individuen werkelijk gelijk zijn. In menselijke populaties komt een zeer grote genetische *variëteit* voor, en niet alleen in menselijke populaties: dit geldt voor (bijna) alle soorten. Hierbij

kunnen we denken aan eenvoudig te constateren kenmerken als huids- en haarkleur, lichaamslengte, etc. maar ook aan meer verborgen verschillen, zoals bloedgroepen en enzymen. Tevens kunnen we – maar dan niet meer op deze locatie en op dit moment – constateren, dat voor individuen binnen een soort geldt wat we eerder zagen op het niveau van verschillende soorten: dat individuen een beperkte levensduur hebben, en nieuwe individuen kunnen voortbrengen (*reproductie*), die (vaak sterk) op hen lijken (*erfelijkheid*).

Vervolgens stellen we ons waarnemingsapparaat zó in, dat we één afzonderlijk individu nader kunnen onderzoeken. We zien dan, dat zo'n dier of plant uit vele miljoenen of miljarden cellen kan bestaan, en dat er verschillende typen cellen zijn – in een dier bijvoorbeeld bloedcellen, zenuwcellen, huidcellen, enzovoort: *variatie* dus. Ook zien we dat cellen kunnen delen, daarbij hun aantal vermeerderend: *reproductie*, waarbij uit huidcellen weer huidcellen, en uit levercellen weer levercellen ontstaan: er is dus sprake van *erfelijkheid*.

Nog verder inzoomend concentreren we ons op één afzonderlijke cel. Een afzonderlijke cel is veel te klein om zo maar met het blote oog te kunnen zien, maar niettemin kunnen we zo'n cel beschouwen als een wereld in zichzelf, waarin zich een groot aantal ingewikkelde processen afspelen. Een cel bevat een kern en zogenaamde cel-organellen. Tot deze laatste groep behoren de mitochondriën die een belangrijke rol spelen in de energievoorziening van de cel. Er zijn sterke aanwijzingen dat mitochondriën ontstaan zijn uit bacterie-achtige organismen die als parasiet

binnen cellen leefden. De inmiddels welbekende trits kenmerken *variatie*, *reproductie* en *erfelijkheid* is ook van toepassing op de populatie mitochondriën in een cel: binnen een cel kunnen verschillende erfelijke varianten voorkomen, en (in één celgeneratie) deelt een mitochondrion zich een groot aantal malen.

Kijken we naar de celkern, dan zien we dat die een aantal chromosomen bevat. Ook chromosomen verschillen van elkaar en kunnen zich vermenigvuldigen (in dit geval synchroon met de celdeling). Dus ook hier: *variatie*, *reproductie* en *erfelijkheid*.

Nog dieper kunnen we afdalen in de richting van het oneindig kleine. De kern-chromosomen en enkele typen cel-organellen (zoals mitochondriën) bevatten DNA, de moleculen waarin uiteindelijk ligt opgeslagen de enorme hoeveelheid informatie, nodig voor het opbouwen van een complex organisme vanuit één enkele cel, en voor het functioneren van dat organisme.

In dit DNA kunnen bepaalde gedeelten zich betrekkelijk autonoom vermenigvuldigen en daardoor in aantal toenemen, zogenaamde transposons. Het is zelfs mogelijk, dat deze stukjes DNA niet coderen voor de één of andere eigenschap van het organisme waarin ze zich bevinden. Vanuit het standpunt van dat organisme zijn ze dus volstrekt nutteloos, en soms zelfs schadelijk doordat ze de werking van wel coderende stukken kunnen verstoren. Maar ook hier zien we dus de karakteristieke kenmerken *variatie*, *reproductie* en *erfelijkheid*.

Evolutie door natuurlijke selectie

We hebben de levende natuur beschouwd op een aantal verschillende niveau's, beginnend vanuit een totaal-overzicht afdalend via de niveau's van soort, populatie, individu, cel, en chromosoom eindigend bij kleine stukjes DNA. Op al deze niveau's vindt een proces plaats met als typerende kenmerken *variatie, reproductie en erfelijkheid*. Dit proces heet *natuurlijke selectie*, en de gevolgen van natuurlijke selectie noemen we *evolutie*. Het leven op onze planeet is niet een statisch geheel, maar op alle niveau's die we zojuist bezien hebben is sprake van een continu doorgaande verandering. Op sommige niveau's voltrekt die evolutie zich bijzonder langzaam, slechts waarneembaar op geologische tijdschaal waarin we vele miljoenen jaren overzien; op andere niveau's gaat de evolutie veel sneller, zodat we die in het laboratorium kunnen meten. Voor de volledigheid zij hier terloops vermeld, dat we naast *natuurlijke selectie* ook andere processen kennen die de evolutie kunnen beïnvloeden, maar op de meeste niveau's zijn die minder belangrijk.

Ik wil nu een voorbeeld bespreken van evolutie door natuurlijke selectie. Het betreft een experiment over de evolutie van bepaalde moleculen dat in het laboratorium uitgevoerd kan worden; hoewel vele complicaties die een rol spelen in de evolutie op soort- en populatieniveau hier afwezig zijn, bevat dit voorbeeld toch de karakteristieke ingrediënten van evolutie door natuurlijke selectie. RNA moleculen – daarom gaat het hier – bestaan evenals DNA moleculen uit ketens die opgebouwd zijn uit 4 verschillende elementen. U kunt een RNA molecuul

vergelijken met een (eventueel zeer lang) woord dat slechts 4 verschillende letters bevat. Het zal duidelijk zijn dat ondanks de beperking van maar 4 verschillende letters, toch astronomische aantallen verschillende woorden gevormd kunnen worden bestaande uit bijvoorbeeld enkele honderden letters. Wanneer we in een reageerbuis een oplossing hebben van een zeer grote hoeveelheid van die 4 componenten (de 4 'letters') en tevens een enzym toevoegen dat een RNA molecuul kan vermenigvuldigen, d.w.z. na-maken door de 4 componenten in de juiste (namelijk dezelfde) volgorde aan elkaar vast te maken, en we zouden aan die oplossing één bepaald RNA molecuul toevoegen, dan zouden we verwachten dat de reageerbuis na verloop van tijd een zeer groot aantal kopieën van uitsluitend dat RNA molecuul zou bevatten. Als we zo'n experiment uitvoeren, dan blijkt deze verwachting niet uit te komen. Dat komt doordat het kopieerwerk van het enzym niet feilloos werkt. Zo heel af en toe worden er foutjes gemaakt, bijvoorbeeld doordat op een of andere positie in het molecuul een verkeerde component wordt ingebouwd, of één wordt vergeten of juist extra toegevoegd. Dit heeft tot gevolg dat we uiteindelijk niet één type RNA molecuul in het buisje zullen aantreffen, maar een aantal verschillende. Maar dat is niet het enige. Belangrijker is, dat het enzym niet alle verschillende RNA moleculen even snel kopieert. Het enzym reageert sneller met sommige moleculen dan met andere, en dit hangt – behalve van de lengte van het molecuul – vooral af van de specifieke volgorde van de componenten: het enzym 'herkent' en vermenigvuldigt sommige 'woorden' sneller dan andere. Uiteindelijk zal dát molecuul in de oplossing gaan domineren, waarmee het enzym de grootste affiniteit

heeft, want dat molecuul wordt steeds het snelst gekopieerd. Dus: beginnend met een willekeurig 'startmolecuul', evolueert de populatie RNA moleculen in onze reageerbuis naar een bepaalde verdeling, waarin één bepaald molecuul overheerst. Welk molecuul dat is hangt af van het enzym en verder ook van de omstandigheden waaronder het experiment wordt uitgevoerd. Herhalen we het experiment onder dezelfde omstandigheden, dan is ook het eindresultaat hetzelfde. U zult hierin herkennen de elementen van het *natuurlijke selectieproces*. Er ontstaat *variatie* doordat de replicatie van de moleculen niet foutloos omdat dit optreden van foutjes heel zeldzaam is, waardoor elk nieuw RNA molecuul identiek of vrijwel identiek zal zijn aan het 'ouder'molecuul. En er is sprake van *reproductie* omdat met behulp van het enzym de moleculen gekopieerd worden. Tenslotte treedt evolutie naar een karakteristiek eindresultaat op, doordat sommige varianten efficiënter gekopieerd worden dan andere.

De theorie van evolutie door natuurlijke selectie is voor het eerst geformuleerd door Darwin en (onafhankelijk) door Wallace omstreeks het midden van de vorige eeuw. Hoewel de kolossale betekenis van vooral Darwin voor de biologie moeilijk te onderschatten is, dringt zich de vraag op waarom een zo in wezen eenvoudig idee zo 'laat' is gevonden. Had men dit al niet veel eerder kunnen bedenken? Hiermee betreden we het vakgebied van de geschiedenis van de wetenschap, waarin ik niet goed thuis ben, en ik wil dan ook zonder pretenties slechts kort op deze vraag ingaan.

Allereerst is er natuurlijk de paradox, dat ideeën waar eens de grootste geesten mee worstelden, honderd jaar later door de gemiddelde middelbare scholier zonder veel moeite geabsorbeerd worden. Het is zeer onwaarschijnlijk dat de mensen in zo'n rap tempo intelligenter worden. Vermoedelijk is toch de verklaring hiervoor, dat het blijkbaar buitengewoon veel moeite kost om door heersende opvattingen en concepten heen te breken en wezenlijk nieuwe denkbeelden te vormen. Ik vind het verleidelijk te veronderstellen – maar dit is puur speculatie – dat ons brein zo geëvolueerd is, dat wij een zeer sterke neiging hebben om vast te houden aan de ons aangeleerde conventionele concepten, en daar bijna niet buiten kunnen treden. Tenslotte is het voor het goed functioneren van en in een groep mensen van groot belang dat de communicatie ondubbelzinnig is en berust op dezelfde conceptuele basis. Men heeft wel gezegd, dat iedere wezenlijk nieuwe theorie drie stadia moet doorlopen. In het eerste stadium wordt de theorie algemeen beschouwd als vanzelfsprekend onjuist, in het tweede als strijdig met de godsdienst, en in het derde stadium als vanzelfsprekend juist. Wanneer eenmaal nieuwe concepten algemeen aanvaard zijn, wordt langzamerhand een didactisch ideale vorm ervoor gevonden, zodat vrijwel iedereen ze kan begrijpen.

Het meest wezenlijke element in de wetenschappelijke revolutie teweeg gebracht door Darwin en Wallace lijkt te zijn het vervangen van een *typologisch* denken binnen de biologie door een *variatië*-denken. Vòòr Darwin en Wallace werd de essentie van een biologische soort gezien in één karakteristiek type. Natuurlijk zag men wel dat niet alle roodborstjes of

paardebloemen – laat staan mensen – gelijk waren, maar die variatie was niet van belang; voor iedere soort kon men een ideaal-type beschrijven dat alle karakteristieke kenmerken van de soort bezat. Zolang de variatie *binnen* de soort of populatie als niet-essentieel werd gezien, kon men niet op het idee komen van evolutie door natuurlijke selectie, dat immers berust op differentiële reproductie van erfelijke *varianten*. De consequentie van de darwiniaanse evolutietheorie is dat de essentie van een soort of populatie niet meer ligt in een ideaal type, maar juist in de variatie van typen: niet het gemiddelde is van belang, maar de spreiding daaromheen.

Het vervangen van typologisch denken door variatiedenken is een proces dat zich maar langzaam voltrekt. Het heeft meer dan 100 jaar geduurd, voordat men zich de verreikende consequenties is beginnen te realiseren van het feit dat evolutie op verschillende niveau's gelijktijdig plaatsvindt. En dat geldt dan nog voor de evolutiebiologen zelf. Buiten deze kring is het typologisch denken vaak nog springlevend. Een actueel voorbeeld daarvan is een argument dat de laatste tijd wel opduikt in de discussies over het voor en tegen van het overbrengen van genetische informatie van de ene soort in een andere soort. Er wordt dan door sommige tegenstanders hiervan beweerd, dat dit niet geoorloofd is omdat de integriteit van de soort zou worden aangetast. Maar waaruit bestaat die integriteit? Men realiseert zich niet dat een soort gekenmerkt wordt door een vaak grote variatie in alle mogelijke kenmerken, en dat deze verdeling zich in de loop van de tijd voortdurend, zij het vaak langzaam, wijzigt. Overigens moet u niet hieruit de

conclusie trekken dat ik een onvoorwaardelijk voorstander zou zijn van het overbrengen van DNA van de ene soort in de andere (dat is trouwens vrijwel niemand), ik heb alleen willen aangeven dat het eerdergenoemde argument berustend op de 'integriteit' van soorten een voorbeeld is van typologisch denken en naar mijn mening misplaatst is.

Consequenties van hiërarchisch georganiseerde evolutieprocessen

Ik wil nu nader ingaan op enkele gevolgen van natuurlijke selectie op verschillende niveau's aan de hand van een paar voorbeelden, namelijk de evolutie van sexuele voortplanting, en evolutionaire aspecten van kanker.

De evolutie van sexuele voortplanting

Biologisch gezien is de essentie van het sexuele proces (hierna kortweg aangeduid als 'sex') de versmelting van twee (meestal van verschillende individuen afkomstige) cellen, vroeger of later gevolgd door een karakteristiek celdelingsproces – meiose genaamd – waarin de erfelijke informatie van de beide oudercellen in nieuwe combinaties wordt herverdeeld over de dochtercellen. Hoewel sex in de meeste zgn. hogere organismen gekoppeld is aan de voortplanting, zijn er toch ook veel soorten waarin de voortplanting behalve geslachtelijk ook ongeslachtelijk kan verlopen, en met name in veel lagere organismen zoals algen en schimmels heeft sex niets met voortplanting te maken.

Er is nog steeds geen algemeen bevredigende verklaring gevonden voor het zo veelvuldig en algemeen voorkomen van sex. Als we zouden kunnen begrijpen onder invloed van welke selectiekrachten sex zou kunnen evolueren, zouden we misschien een beter inzicht krijgen in de functie ervan. Maar hier ligt juist het probleem: nauwgezette analyse door evolutie-theoretici heeft geleid tot de voorspelling dat onder de meeste omstandigheden ongeslachtelijke voortplanting effectiever is en sex zou moeten verdwijnen.

Intermezzo

Op dit punt aangekomen haast ik mij enige opheldering te verschaffen over mijn vakgebied. Misschien heeft u reeds met verbazing geconstateerd dat ik alleen nog maar over evolutie gesproken heb, terwijl toch mijn leeropdracht de populatie- en kwantitatieve genetica is. Is het wel verstandig om al zo spoedig na de aanstelling de wens van het College van Bestuur en de Universiteitsraad naast zich neer te leggen? Gelukkig ligt de zaak niet zo ernstig als het lijkt. Veel evolutie-onderzoek wordt verricht met behulp van methoden en begrippen uit de populatiegenetica, en men kan zonder overdrijving zeggen dat de populatiegenetica een centrale plaats inneemt in de evolutiebiologie. De zojuist genoemde theoretische analyses van de evolutie van sex zijn dan ook grotendeels gedaan met behulp van (wiskundige) populatiegenetische methoden.

Voor- en nadelen van sex

Tot ongeveer twintig jaar geleden vormde de verklaring van sex geen probleem voor de biologen. Sexuele voortplanting heeft tot gevolg dat de nakomelingen genetisch van elkaar (en van hun ouders) verschillen, in tegenstelling tot ongeslachtelijke voortplanting waarbij alle nakomelingen identiek en gelijk aan hun ouder zijn. Dit genereren van genetische variatie werd gezien als de belangrijkste functie van sex: de levensomstandigheden veranderen nu eenmaal, en een asexuele populatie kan daar genetisch minder goed op reageren dan een sexuele populatie, waarin altijd wel varianten geproduceerd worden die juist aan de veranderde omstandigheden beter blijken te zijn aangepast dan hun ouders. Maar omstreeks 1970 is men zich gaan realiseren dat deze verklaring uitsluitend de evolutie op het niveau van de *populatie* beschouwt, en dat wanneer men ook de evolutie op individu-niveau erbij betreft de zaken heel anders komen te liggen.

Allereerst stuiten we dan op wat iemand genoemd heeft 'de bizarre uitvinding door Moeder Natuur van mannetjes'. Neem een soort als de haring, waarin de mannetjes geen bijdrage leveren aan de zorg voor de jongen. Hun enige functie is het bevruchten van de eieren. Toch wordt de helft van de voortplantingscapaciteit 'verspild' aan de produktie van mannetjes. Als er een mutatie zou optreden in een vrouwelijke haring met het effect dat al haar eitjes *zonder bevruchting* kunnen uitgroeien tot (in dit geval aan de moeder identieke) nakomelingen, dan is het niet moeilijk in te zien, dat zo'n mutatie snel in frequentie zou toenemen. Misschien hebben de strijdbare feministes die de wenselijkheid geuit

hebben om voortplanting te realiseren zonder mannen, een diep inzicht gehad in dit fundamentele biologische probleem.

Hoewel veel meer te zeggen valt over dit complexe probleem, volsta ik nu met te constateren, dat het blijkbaar nodig is om bij het verklaren van sexuele voortplanting de evolutie ervan op tenminste twee verschillende niveau's (populatie en individu) te beschouwen, en dat we dan stuiten op de situatie, dat sex op het ene niveau voordelig lijkt en op het andere niveau nadelig. Dat roept de vraag op welk evolutie-niveau 'sterker' is. Dit is in zijn algemeenheid moeilijk te beantwoorden, en een nauwkeurige analyse is nodig van geval tot geval. Een belangrijke factor is de *tijdschaal* waarop het natuurlijke selectieproces zich afspeelt. Die tijdschaal verschilt tussen beide niveau's: de evolutie zal op individu-niveau, dus *binnen* een populatie, in het algemeen sneller kunnen verlopen dan op populatie-niveau waar het gaat om competitie tussen verschillende typen populaties. Het gevolg daarvan is dat selectie op individu-niveau een sterker effect zal hebben dan selectie op populatie-niveau. Maar deze conclusie kan sterk gemodificeerd worden door factoren als migratie van individuen uit bijvoorbeeld sexuele populaties naar asexuele. Dergelijke zgn. *horizontale transmissie* zal ik in het tweede voorbeeld uitgebreider bespreken.

Alvorens daartoe over te gaan, wil ik nog iets zeggen over een recentelijk ontwikkelde theorie ter verklaring van sex. Deze houdt in, dat het genereren van genetisch variabele (en van de ouders verschillende) nakomelingen *ook op individu-niveau* een zo

groot voordeel oplevert, dat het opweegt tegen het zojuist genoemde nadeel van het produceren van mannetjes. Dit voordeel zou berusten op een betere verdediging tegen ziekteverwekkers en parasieten. Er is vrijwel geen organisme, dat niet belaagd wordt door en te lijden heeft van parasieten en ziekteverwekkers. In het algemeen hebben ziekteverwekkers een kortere generatieduur dan hun slachtoffers, en verkeren daarom in een betrekkelijk gunstige positie in de 'evolutionaire wapenwedloop' tussen gastheer en parasiet. In deze 'wapenwedloop' verwachten we evolutie van de parasiet in de richting van maximale reproductie in de geïnfecteerde gastheer, en evolutie van de gastheer in de richting van een zo goed mogelijke afweer tegen de parasiet. Het basale idee is eenvoudig: bij ongeslachtelijke voortplanting hebben de parasieten het relatief gemakkelijk, omdat de nieuwe generatie genetisch identiek is aan de vorige; bij geslachtelijke voortplanting daarentegen worden de parasieten iedere generatie opnieuw 'op het verkeerde been gezet', omdat de individuen van de nieuwe generatie door seksuele recombinateie genetisch van hun ouders en ook onderling verschillen.

Het is nog voorbarig om te zeggen dat deze theorie de verlossende algemene verklaring van sex vormt, maar laten we eens aannemen dat ze in ieder geval een belangrijke bijdrage levert. In dat geval zouden wij mannen tenminste ons bestaan kunnen rechtvaardigen door te zeggen dat we nodig zijn voor de gezondheid. Het is interessant om de kunstmatige populaties zoals die gecreëerd worden in de landbouw te vergelijken met natuurlijke populaties en in samenhang daarmee de in beide situaties gevonden of toegepaste

'oplossingen' voor het probleem van ziekteverwekkers en parasieten. Een groter contrast is haast niet denkbaar: populaties van geteelde gewassen en van landbouwhuisdieren vertonen gemiddeld een geringere genetische variatie (en een hogere dichtheid) dan natuurlijke populaties, terwijl juist Moeder Natuur ziekte en parasitisme probeert tegen te gaan door het genereren van extra genetische variatie via sexuele recombinatie. Dit zou betekenen dat de populaties in de landbouw relatief kwetsbaar zijn. Gelukkig zijn die omringd door de goede zorgen van het agrarisch deel van de menselijke populaties, al kan dat niet verhinderen dat zo af en toe desastreuze epidemieën in de landbouw optreden, juist vanwege die genetische uniformiteit. Nu vanwege de schadelijke neveneffecten chemische bestrijding van ziekteverwekkers zal moeten verminderen, wordt het urgenter om de oplossingen van Moeder Natuur te bestuderen en daar eventueel inspiratie uit te putten. Tenslotte heeft Zij enkele honderden miljoenen jaren de tijd gehad om de meest effectieve oplossingen uit te proberen. Overigens wil ik niet suggereren dat het produceren van veel genetische variabiliteit de enige oplossing is die in de natuur wordt aangetroffen; het immuunsysteem van gewervelde dieren is slechts één voorbeeld van een groot scala aan adaptaties tegen ziekteverwekkers.

Kanker en natuurlijke selectie

Wanneer een cel 'ontaardt' in een kankercel is er sprake van een verhoogde en vaak ongeremde delingsactiviteit. Als gevolg daarvan zullen de kankercellen in frequentie toenemen relatief ten opzichte van de 'normale' cellen. We zien hier een duidelijk voorbeeld van natuurlijke selectie *op het cel-*

niveau: een variant (in dit geval de kankercel) krijgt de overhand in de populatie cellen van een bepaald weefsel, omdat hij zich sneller vermeerderd. Werkt de natuurlijke selectie op cel-niveau ten gunste van kankercellen, op *individu-niveau* zal er selectie tegen het optreden van kanker zijn. Bij dit laatste moeten we nog wel enkele kanttekeningen maken. In de eerste plaats zal er alleen dan sprake zijn van natuurlijke selectie op individu-niveau tegen kanker, als er *erfelijke* verschillen zijn tussen individuen in de kans op het krijgen van kanker. Dit is voor sommige typen kanker wel aangetoond, maar niet voor alle. In de tweede plaats zal het effect van de natuurlijke selectie op dit niveau afhangen van de leeftijd waarop de nadelige gevolgen van kanker zich openbaren. De selectie is zeer sterk tegen kankers die vòòr het bereiken van de reproductieve leeftijd ontstaan, maar zeer zwak tegen kankers die pas op hoge leeftijd optreden, wanneer voortplanting niet meer plaatsvindt. De reden hiervan zal duidelijk zijn: in het laatste geval kan de verhoogde kans op het krijgen van de ziekte al doorgegeven zijn aan de kinderen, terwijl in het eerste geval dit vaak niet zal gebeuren.

Evenals in het geval van de evolutie van sex zien we dat hier sprake is van een *conflict* tussen de selectiekrachten op verschillende hiërarchische niveau's, maar nu is de situatie omgekeerd: kankercellen genieten een selectief voordeel op het lagere (cel-)niveau en een nadeel op het hogere (individu-) niveau.

Onder welke omstandigheden zou een eventuele erfelijke aanleg voor kanker zich ondanks het nadeel op individu-niveau toch verder kunnen verbreiden in een populatie? Hiervoor lijken er twee theoretische mogelijkheden te bestaan. De eerste is via segregatie-voordeel in de vertikale transmissie. Dit houdt in, dat bij de overdracht van de erfelijke informatie van ouders op hun nakomelingen (de *vertikale* transmissie) een bepaald gen (in ons voorbeeld dus een 'kankergen') *bij voorkeur* wordt doorgegeven, d.w.z. een grotere kans maakt om doorgegeven te worden dan het normale 'niet-kankergen' wanneer beide genen aanwezig zijn in een ouder. Een dergelijke ongelijke segregatie is zeer ongebruikelijk, maar er zijn toch een aantal voorbeelden van bekend, zij het – gelukkig – niet bij genen die het ontstaan van kanker bevorderen. De tweede mogelijkheid is via *horizontale* transmissie, d.w.z. dat erfelijke informatie van één individu wordt overgedragen op een ander individu anders dan via de voortplanting. Dit kan bijvoorbeeld gebeuren via een virus, maar ook via direct contact waarbij twee individuen als het ware enigszins vergroeien. Dit laatste kan onder andere bij sommige schimmels plaatsvinden. We zouden horizontale transmissie kunnen beschouwen als *genetische infectie*. Ook dit verschijnsel is voorzover wij nu weten zeldzaam, zeker in 'hogere' organismen.

Het is maar goed, dat de beide mogelijkheden die ik zojuist noemde zo zeldzaam zijn. Immers, als ze op grotere schaal zouden optreden zou een bepaald alarmerende situatie ontstaan, omdat langs die wegen allerlei genen met ongunstige effecten zich zouden kunnen verbreiden. In zekere zin is kanker een

voorbeeld waarbij horizontale transmissie een rol speelt, alleen niet *tussen* individuen maar *binnen* een individu tussen verschillende weefsels: kankercellen kunnen zoals bekend in andere weefsels dan waarin ze oorspronkelijk ontstaan zijn terechtkomen en ook daar aanleiding geven tot gezwellen. Overigens is een vorm van kanker bij muizen bekend die horizontaal op andere muizen kan worden overgedragen (via een virus). Een ander voorbeeld van horizontale transmissie op een nog veel lager niveau wordt gevormd door de eerder genoemde transposons, kleine stukjes "nutteloos" DNA die zich onafhankelijk van de celdeling kunnen vermeerderen en zich ook op andere chromosomen kunnen vestigen.

Genetische transmissie-systemen

Een zeer intrigerende vraag is *waarom* deze processen van ongelijke segregatie en horizontale transmissie zo zeldzaam zijn. Het zal u inmiddels duidelijk zijn dat deze vraag niet simpel beantwoord is door te verwijzen naar mogelijke ongunstige gevolgen van deze processen. Wat op één bepaald niveau – bijvoorbeeld dat van het individu – nadelig is en door de natuurlijke selectie wordt tegengegaan, kan op een ander niveau, hetzij hoger of lager, door natuurlijke selectie bevorderd worden en de uitkomst van de totale situatie kunnen we moeilijk voorspellen. Ons begrip van deze complexe materie is nog onvolledig, maar het is wel duidelijk dat in de evolutie niet altijd het goede (d.w.z. wat op *individueel* niveau gunstig is) overwint.

De zojuist genoemde problemen zijn speciale gevallen van de veel algemenere vraag naar de werking, oorsprong

en consequenties van allerlei mechanismen die de overdracht van erfelijke informatie mogelijk – of juist in sommige gevallen onmogelijk – maken. Dit is één van de meest basale vragen in de genetica, die ook centraal staat in het thema "Barrières voor de overdracht van genetisch materiaal" dat de verschillende onderzoeklijnen binnen de vakgroep Erfelijkheidsleer met elkaar verbindt.

Voorbeelden van dergelijke mechanismen zijn de celdeling zoals die tijdens groei of ongeslachtelijke voortplanting optreedt, het proces van de vorming van geslachtscellen, en ook de diverse mogelijkheden voor horizontale overdracht. Vooral van de verticale transmissie is reeds veel bekend, al tasten we nog grotendeels in het duister met betrekking tot de genetische regulatie ervan. En juist die regulatie zouden we graag beter willen begrijpen. Allereerst omdat, zoals uit het voorgaande duidelijk is geworden, we kunnen verwachten dat ten gevolge van natuurlijke selectie die erfelijke informatie succesvol en dus wijd verbreid zal zijn, die een gunstig effect op de drager ervan heeft en/of een hoge efficiëntie bij de genetische overdracht. We kunnen dus de evolutie van allerlei "listige trucs" verwachten die bepaalde genen een transmissie-voordeel verschaffen op concurrerende genen. Daarvan zijn een aantal voorbeelden bekend, maar zover we weten komt dat toch weinig voor. We willen dus eigenlijk weten hoe het komt dat het bij de overdracht van genetische informatie zo eerlijk toegaat. Waaruit bestaat die "politie-agent" of zo u wilt die "Verenigde Naties" van het genoom, die ervoor zorgt dat bij de verdeling over het nageslacht ieder stukje erfelijke informatie in principe een

kans krijgt en niet bij voorbaat wordt weggedrukt door een concurrent? Blijkbaar heeft in de loop van de evolutie Moeder Natuur voor elkaar gekregen wat in de organisatie van menselijke samenlevingen nog verre toekomstmuziek lijkt. In de tweede plaats zou men in landbouwkundige toepassingen graag die transmissie willen kunnen beïnvloeden (minder "eerlijk" maken dus) door gebruik te maken van dergelijke "trucs". Denkt u alleen maar aan mogelijkheden om de verhouding tussen mannelijk en vrouwelijk nageslacht in rund- en pluimveepopulaties te veranderen.

Een ander aspect van genetische transmissie – en dan met name van de horizontale route – dat van belang is voor (landbouwkundige) toepassingen is de wens om genetische informatie te kunnen *toevoegen* teneinde bijvoorbeeld opbrengst of resistentie te verbeteren. Een belangrijke hinderpaal hiervoor is steeds geweest de moeilijkheid en vaak de onmogelijkheid om via seksuele recombinitie genen uit de ene soort in te kruisen in het genoom van een andere soort. Recent beschikbaar gekomen technieken waarmee het DNA gemanipuleerd kan worden lijken mogelijkheden te bieden om voor een deel deze hinderpaal te omzeilen en bovendien om gericht specifieke genetische informatie te kunnen overdragen. Over het gebruik van dergelijke technieken zal ik zo meteen nog iets zeggen.

Een groot deel van het onderzoek van de vakgroep Erfelijkheidsleer betreft genetische transmissie-systemen. Wat het populatiegenetisch onderzoek in deze richting betreft willen we ons vooreerst richten op diverse aspecten van de overdracht van genetisch materiaal in natuurlijke populaties van schimmels.

Ik ben ervan overtuigd dat schimmels ideale organismen zijn voor dergelijk fundamenteel onderzoek, en ben daarom zeer verheugd in de vakgroep nauw te kunnen samenwerken met een onderzoeksgroep die gespecialiseerd is in de schimmelgenetica.

Het toepassen van recombinant-DNA technieken

Tenslotte wil ik nog kort ingaan op de zojuist al genoemde mogelijkheden om bepaalde genen te introduceren in organismen die daar normaal niet over beschikken. Dit is een voorbeeld van horizontale overdracht die met een lage frequentie ook onder natuurlijke omstandigheden kan optreden. Wat kunnen de populatiegenetische consequenties zijn van dergelijke overdracht? Dat hangt sterk af van het gen dat overgedragen wordt, en van de stabiliteit van dat gen in het genoom van de ontvangende soort. Er zijn voorbeelden bekend van (overigens *niet* door de mens uitgevoerde of veroorzaakte) horizontale transmissie tussen twee soorten fruitvliegjes waarin het overgedragen gen in de ontvangende soort niet stabiel bleek, maar zich in bepaalde genotypen op allerlei plaatsen in genen kon nestelen, daarmee de werking van die genen verstorend. Dit voorbeeld toont aan dat dergelijke overdracht grote nadelige gevolgen *kan* hebben, maar ik voeg hier onmiddellijk aan toe, dat de kans op een dergelijke uitwerking waarschijnlijk zeer klein is. Een ander denkbaar effect op populatie-niveau is dat een ingebracht gen weliswaar stabiel is, maar in natuurlijke populaties het bestaande 'evenwicht' tussen verschillende typen en soorten kan verstoren. Ongetwijfeld is meer wetenschappelijk onderzoek nodig om mogelijke consequenties voor natuurlijke populaties reël te

kunnen overzien. Dergelijk onderzoek past uitstekend binnen het kader van ons populatiegenetisch onderzoekprogramma dat ik zojuist noemde.

Maar naast onderzoek is bovenal discussie en informatieverschaffing in zeer brede kring nodig. Het is naar mijn mening een taak van de universitaire wereld om de feitelijke informatie die nodig is voor een evenwichtige beoordeling van voor- en nadelen van de DNA-technologie in geschikte vorm aan de maatschappij te verstrekken.

Slotwoord

Meneer de rector magnificus, leden van het College van Bestuur en leden van de Universiteitsraad

Ik hoop u duidelijk gemaakt te hebben dat voor een goed begrip van de verschijnselen in de levende natuur inzicht in de evolutionaire aspecten ervan onmisbaar is. Om met Dobzhansky te spreken: 'Nothing in biology makes sense except in the light of evolution'. Darwin ontleende veel van zijn inzichten met betrekking tot evolutie door natuurlijke selectie aan de analogie die hij zag tussen dit proces en de kunstmatige selectie zoals die toegepast werd in de landbouw. Men zou vanwege deze duidelijke analogie verwachten dat een Landbouwuniversiteit tevens een centrum zou zijn van evolutiebiologisch onderzoek, en haar studenten een grondig inzicht in evolutiebiologie zou bijbrengen. Ik kan niet zeggen dat ik een dergelijke situatie hier heb aangetroffen. Naar de oorzaken daarvan kan ik slechts gissen; mogelijk speelt een vooral in het verleden nogal sterke nadruk op de praktische en toegepaste aspecten van de

landbouw hier een rol. Overigens is het bemoedigend dat aan de LUW de laatste tijd meer aandacht lijkt te komen voor evolutiebiologisch onderzoek. Mijn benoeming zie ik als één van de kentekenen hiervan. Ik ben u erkentelijk voor het in mij gestelde vertrouwen.

De sterke nadruk die ik in mijn rede heb gelegd op evolutionair onderzoek impliceert niet dat dit het enige terrein is waarop populatiegenetisch onderzoek in onze vakgroep wordt uitgevoerd. Even belangrijk is het werk aan selectiemethoden, dat van directe relevantie is voor de veredeling. Dit onderzoek is echter binnen de LU welbekend en van oudsher in veler ogen de belangrijkste reden om een populatiegenetische groep binnen de muren van deze universiteit te herbergen. Het belang van deze onderzoeklijn blijft onverkort aanwezig, en in het huidige 'DNA'-tijdperk doen zich op dit terrein zeer veelbelovende nieuwe mogelijkheden voor. Maar daarnaast acht ik een versterking van het evolutionair getinte onderzoek nodig, dat een vruchtbare spin-off kan hebben zowel in de veredeling als in de gewasbescherming en in de milieubiologie.

Leden van de vakgroep

Mijn benoeming, nu anderhalf jaar geleden, viel in een periode waarin een zekere herschikking van de vakgroepssamenstelling zich begon af te tekenen. Ondanks - of misschien wel dankzij - de spanningen die dat met zich meebracht, heb ik een grote mate van saamhorigheid en een grote bereidheid tot samenwerking aangetroffen. Ik wil jullie hartelijk danken voor de plezierige wijze waarop jullie mij in je

midden hebt opgenomen. En wat de samenwerking binnen de vakgroep betreft: waar treft men een vakgroep genetica aan, die een groot deel van het zeer omvangrijke gebied van de genetica bestrijkt en toch nog zo'n interne coherentie bezit? Naar mijn mening is dit een unieke situatie, en we zullen ons moeten inspannen die te behouden. Tenslotte wil ik in het bijzonder Kees Bos en Henk van den Broek bedanken. Niet alleen hebben jullie – samen met Piet Stam – in de twee jaren voorafgaand aan de benoeming van Christa en mij het leeuwedeel van het bestuurlijke werk van de vakgroep verricht, maar ook daarna zijn jullie bereid gebleven in hoge mate te participeren in de bestuurlijke en beheerstaken. Mede hierdoor kan ik gelukkig zelfs een gedeelte van mijn tijd aan het doen van wetenschappelijk onderzoek wijden.

Geachte aanwezigen

Ik dank u voor uw komst en voor uw aandacht.