



# Evolutie in actie

van verklaren naar voorspellen

Prof.dr. Arjan de Visser

Inaugurele rede bij de aanvaarding van het ambt van  
persoonlijk hoogleraar in Evolutionaire Genetica aan  
Wageningen University op 14 april 2016



WAGENINGEN UNIVERSITY

WAGENINGEN UR



# Evolutie in actie

*van verklaren naar voorspellen*

Prof.dr. Arjan de Visser

Inaugurele rede bij de aanvaarding van het ambt van  
persoonlijk hoogleraar in Evolutionaire Genetica aan  
Wageningen University op 14 april 2016



WAGENINGEN UNIVERSITY

WAGENINGEN **UR**



# Evolutie in actie

## *van verklaren naar voorspellen*

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren,

“Evolutie is biologie voor oude mannen”, schreef Ronald Plasterk ooit (PLASTERK 2001). “Je kunt er fijn over speculeren, want niemand is erbij geweest, en echte experimenten doe je niet, dus niets mislukt en alles wat je zegt is goed.” Misschien dat voor sommigen van u het portret van de oude Darwin dit beeld lijkt te bevestigen, maar de tijden zijn toch echt veranderd. Ik wil u vandaag laten zien hoe de evolutiebiologie zich heeft ontwikkeld van een beschrijvende wetenschap die het verleden probeert te verklaren naar een experimentele wetenschap die probeert de toekomst te voorspellen. Bovendien zult u zien, en dit past uitstekend in de missie van onze universiteit (*To explore the potential of nature, to improve the quality of life*), dat kennis van evolutie zeer relevant is, omdat evolutie ook nu nog, in en om ons heen optreedt, en van invloed is op onze gezondheid en ons welzijn. Evolutiebiologie is dus een spannend en relevant vakgebied, en niet alleen aantrekkelijk voor oude mannen!

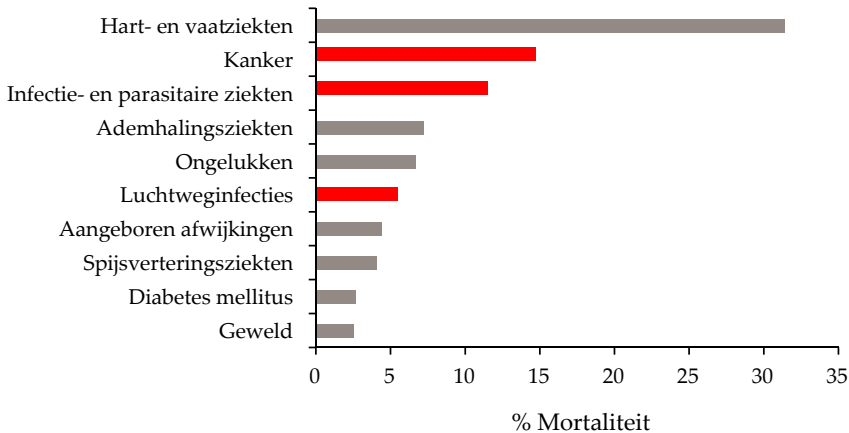
De term “Evolutie in actie” uit de titel heeft een dubbele betekenis. Het verwijst naar de snelle evolutionaire processen die ook nu nog plaatsvinden, maar ook naar de methode waarmee we evolutie in het lab onderzoeken. En juist met *dé* methode kan de voorspelbaarheid van evolutie uitstekend worden onderzocht. Ik ga proberen u deze ontwikkeling, en de rol van ons onderzoek daarbij, te schetsen, en hoop tenminste 2 boodschappen over te brengen, namelijk: (1) dat evolutie relevant is voor ons dagelijks leven, en (2) dat we evolutie dus beter moeten begrijpen, zodat we haar kunnen voorspellen en waar nodig kunnen sturen in een gewenste richting.

### **Evolutie in actie in ons dagelijks leven**

Velen van u zullen bij het woord evolutie waarschijnlijk denken een ver en stoffig verleden. Het beeld dat opdoemt is dat van dinosauriërs en fossielen, die verwijzen naar de lange geschiedenis van het leven op aarde. Dit is inderdaad het traditionele werkterrein van de evolutiebiologie: het willen begrijpen hoe de enorme diversiteit

aan levensvormen op aarde is ontstaan en welke mechanismen daarvoor verantwoordelijk zijn. Maar er is nóg een reden om evolutie beter te willen begrijpen, die niet iedereen zich zal realiseren.

In figuur 1 ziet u de 10 wereldwijd belangrijkste doodsoorzaken voor de mens in 2012, volgens de Wereldgezondheidsorganisatie. Bij 3 van de 10, hier in rood aangegeven, speelt snelle evolutie, evolutie-in-actie dus, een essentiële rol.



*Figuur 1. Top-10 van globale doodsoorzaken bij de mens in 2012 (Bron: WHO). Bij de drie in rood aangegeven doodsoorzaken speelt snelle evolutie ('evolutie in actie') van parasieten of eigen lichaamscellen een essentiële rol.*

Een belangrijke doodsoorzaak zijn infectieziekten als diarree, aids en malaria. Deze worden veroorzaakt door virussen, bacteriën en andere parasieten, waarvan de eigenschappen voortdurend veranderen, omdat ze door hun korte generaties en grote aantallen snel evolueren. Hierdoor ontsnappen ze telkens weer aan onze afweer, en ontstaan soms nieuwe varianten die van dier op mens overspringen en zich dan razendsnel kunnen verspreiden. Zo veroorzaakt elke paar jaar een nieuw type griepvirus een epidemie -- soms met kolossale gevolgen, zoals tijdens de Spaanse griep in 1918, die volgens schattingen tussen de 20 en 50 miljoen mensen het leven kostte (TAUBENBERGER AND MORENS 2006). Andere infectieziekten worden veroorzaakt door bacteriën, zoals cholera en tuberculose. Sinds de ontdekking van antibiotica in de eerste helft van de vorige eeuw, leken deze ziekten aanvankelijk onder controle. Maar zoals u waarschijnlijk weet, heeft ook hier evolutie voor problemen gezorgd, doordat antibiotica onvermijdelijk varianten van de bacteriën

selecteren, die niet langer gevoelig zijn voor deze middelen. Een Brits onderzoek heeft onlangs geschat dat hierdoor nu al jaarlijks zo'n 700.000 doden vallen, en dat dit aantal in de toekomst snel zal toenemen (O'NEILL 2014).

Minder algemeen bekend is dat kanker, een van de voornaamste doodsoorzaken in de westerse wereld, ook een vorm van evolutie-in-actie is. Hierbij gaat het om onze eigen lichaamscellen, die door veranderingen in hun erfelijk materiaal, zich sneller vermeerderen dan andere cellen. Hierdoor kunnen problemen ontstaan, met name als verdere veranderingen in de erfelijke aanleg van deze cellen ervoor zorgen dat deze zich verspreiden door het lichaam en ongevoelig worden tegen chemotherapie, een probleem dat vergelijkbaar is met het resistent worden van bacteriën tegen antibiotica. Bij al deze processen spelen evolutionaire mechanismen als mutatie en selectie een rol, waarover zo meteen meer.

Maar evolutie is op nog veel méér manieren van invloed op ons leven. Infectieziekten bedreigen niet alleen onze gezondheid, maar ook die van de planten en dieren, waarmee we ons voeden en die leven in de natuur om ons heen. En soms vormt evolutie juist geen bedreiging, maar doen we er ons voordeel mee. Zo worden evolutionaire principes gebruikt voor de ontwikkeling van nieuwe computers en robots, en ook voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen en producten voor de voedingsindustrie. Al deze voorbeelden laten zien, dat een beter begrip, en daardoor een zekere controle van evolutie, van belang is voor ons welzijn.

## Historisch perspectief

Nu ik het belang van evolutie heb vastgesteld, wordt het tijd te gaan kijken wat we op dit moment weten van evolutie en de processen die dit veroorzaken. Daarvoor moeten we terug in de tijd, waarbij ik enkele belangrijke inzichten en ontwikkelingen wil langslopen, die de basis hebben gelegd voor de moderne evolutietheorie.

De eerste en belangrijkste stap -- het zal u niet verbazen als u de uitnodiging heeft bekeken, werd gezet door Charles Darwin (figuur 2A). Darwin was een Engelse amateurbioloog (biologie kon je toen namelijk nog niet studeren), die min of meer per toeval aan boord kwam van het schip de *Beagle*, waarmee hij in vijf jaar om de wereld reisde. Tijdens die reis verzamelde Darwin op allerlei plaatsen planten en dieren, die hij na terugkeer in Engeland nauwkeurig beschreef. Geleidelijk kreeg Darwin het idee, dat de vele soorten die hij had verzameld voortkwamen uit één of enkele voorouders via een proces van geleidelijke verandering, zoals hij in de vorm van deze primitieve stamboom voor het eerst tekende. Maar wat die verandering veroorzaakte wist Darwin niet, totdat hij een boek las van de econoom Thomas Malthus (MALTHUS 1798). Malthus zag dat de menselijke populatie harder groeide dan de voedselproductie, waardoor er een harde strijd om het bestaan zou plaatsvin-

den. Darwin bedacht dat deze strijd om het bestaan mogelijk ook de verandering van soorten in de natuur zou kunnen veroorzaken. Het zou bijvoorbeeld de variatie in snavelvorm kunnen verklaren van de vinkensoorten, die hij op de Galapagoseilanden had verzameld. Als op elk eiland een andere voedselbron de groei van de vinkpopulatie beperkte, dan zouden varianten met een snavel, die het best aangepast is aan het lokale voedsel, zich kunnen voortplanten ten koste van vinken met een minder bruikbare snavel. Vinken met een dikke snavel zouden een voordeel hebben op eilanden met voornamelijk harde zaden, en vinken met een dunne snavel op eilanden, waar insecten het belangrijkste voedsel zijn. Als jongen hun snavelvorm erven van hun ouders, zou zo, over meerdere generaties, de best aangepaste snavelvorm voor dat eiland geselecteerd raken. Dit verbluffend eenvoudige mechanisme noemde Darwin natuurlijke selectie (DARWIN 1859), en is ook nu nog één van de belangrijkste pilaren onder de evolutietheorie.



Figuur 2. Enkele belangrijke personen in de ontwikkeling van de moderne evolutietheorie. (A) Charles Darwin (1809-1882), (B) Gregor Mendel (1822-1884), (C) Sewall Wright (1889-1988), (D) Max Delbrück (1906-1981) en Salvador Luria (1912-1991), (E) James Watson (1928) en Francis Crick (1916-2004).



De tweede stap werd gezet door een tijdgenoot van Darwin, de Tsjechische monnik Gregor Mendel (figuur 2B). Het idee van Darwin over de erfelijkheid van eigenschappen klopte namelijk niet. Darwin dacht dat de eigenschappen van beide ouders als het ware werden gemiddeld in de nakomelingen, zoals wanneer je rode en witte wijn mengt en je een soort rosé krijgt. Via kruisingen met erwtenplanten liet Mendel zien dat eigenschappen overerven, doordat nakomelingen van beide ouders erfelijk materiaal ontvangen, waarbij soms de eigenschap van één ouder die van de andere ouder onderdrukt (MENDEL 1866). Dit erfelijk materiaal voor een eigenschap noemen we nu een gen, en met Mendels inzichten was dus het vakgebied van de genetica geboren. Toen in de jaren 30 van de vorige eeuw de grondleggers van de populatiegenetica, Fisher, Haldane en Wright, de wetten van Mendel combineerden met de ideeën van Darwin, kwam bovendien een tweede mechanisme van evolutie aan het licht. Met name Sewall Wright (figuur 2C) realiseerde zich, dat, naast natuurlijke selectie, ook toeval een belangrijke rol speelt, vooral in kleine populaties (WRIGHT 1932). Om je te kunnen voortplanten moet je namelijk niet alleen goed zijn aangepast, maar ook geluk hebben dat je niet door ziekte of andere rampspoed wordt getroffen. Deze invloed van toeval op de evolutie werd aanvankelijk het “Sewall Wright effect” genoemd, maar noemen we tegenwoordig genetische drift, en is de tweede belangrijke motor van evolutie.

De derde stap op weg naar de moderne evolutietheorie werd gezet door het ontstaan van de moleculaire biologie. Deze ontwikkeling begon in de jaren 40 van de vorige eeuw, toen Salvador Luria en Max Delbrück (figuur 2D) op zoek waren naar de oorsprong van mutaties, dat zijn de veranderingen in het erfelijk materiaal die nodig zijn voor evolutie. Met een slim experiment, met bacteriën en virussen en de nodige wiskunde, lieten zij zien, dat mutaties in de bacterie die hen resistent maakten tegen aanvallen van het virus, niet door dat virus zélf werden veroorzaakt, maar toevallig optraden, ook zonder het virus dus (LURIA AND DELBRÜCK 1943). Naast genetische drift, zijn dus ook mutaties een belangrijke bron van toeval in de evolutie. Toen 10 jaar later James Watson, een student van Luria, en Francis Crick (figuur 2E) de structuur ontdekten van het erfelijk materiaal, het DNA (WATSON AND CRICK 1953), werd op moleculair niveau duidelijk hoe mutaties nieuwe eigenschappen veroorzaken. Informatie die is vastgelegd in het DNA door de volgorde van vier bouwstenen, de nucleotiden, wordt vertaald naar eiwitten bestaande uit 20 verschillende bouwstenen, de aminozuren. Eiwitten beïnvloeden de chemische reacties in de cel, die organismen hun eigenschappen geven, zoals de snavelvorm van Darwin’s vinken. Hiermee was in principe duidelijk hoe erfelijke varianten van een bepaald eigenschap ontstaan, die vervolgens door selectie en drift worden geaccepteerd of verwijderd uit de populatie.

## De voorspelbaarheid van evolutie

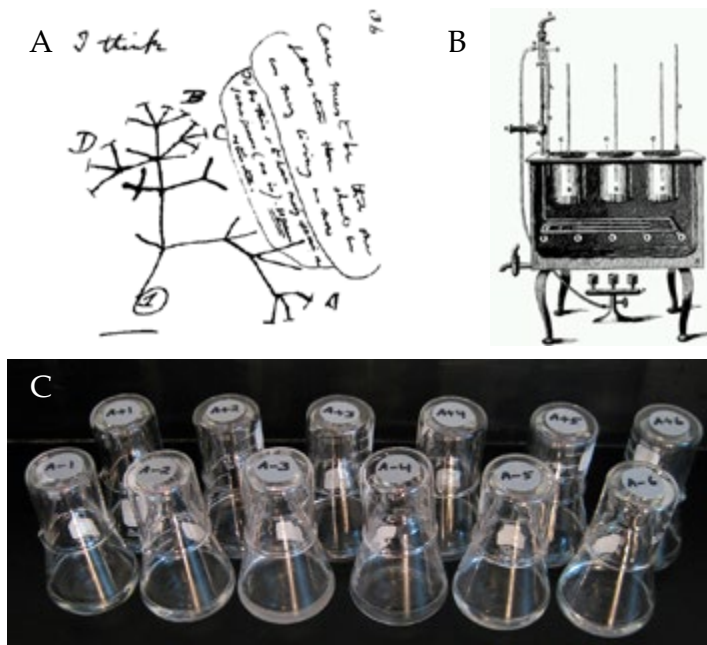
Nu we een globaal beeld hebben van hoe evolutie werkt, komt de ondertitel van mijn oratie in beeld – “van verklaren naar voorspellen”. Hoe goed begrijpen we evolutie nu eigenlijk? En is het mogelijk voorspellingen te doen over het verloop ervan? In de natuurkunde zijn zulke voorspellingen normaal. Door de strikte wetten van de klassieke mechanica, weten we bijvoorbeeld niet alleen exact waar de maan zich morgen bevindt, maar ook over 1000 jaar. Deze wetten hebben het zelfs mogelijk gemaakt om mensen naar de maan te brengen -- ook na bijna 50 jaar nog altijd een ongelooflijke prestatie. Door de grote invloed van toeval op het verloop van evolutie, zijn voorspellingen als in de natuurkunde voorlopig onmogelijk. Want niet alleen toevallige mutaties en genetische drift maken voorspellingen lastig, ook veranderingen in de omgeving zijn een belangrijke bron van onzekerheid. Misschien is daarom een betere vergelijking die met de meteorologie, want ook het voorspellen van het weer is een lastige klus en lukt alleen in vrij globale zin, zoals bij de geleidelijke verandering van het klimaat. Meer precieze voorspellingen zijn slechts mogelijk op de korte termijn, en alleen met de nodige onzekerheid.

Desalniettemin is de vraag naar de voorspelbaarheid van evolutie voor veel mensen intrigerend en wordt hier al lange tijd discussie over gevoerd. Zo meende de paleontoloog Stephen J. Gould, dat evolutie fundamenteel onvoorspelbaar is, doordat het verloop ervan afhankelijk is van een lange reeks onzekerheden (GOULD 1989). Hij baseerde zich op onderzoek naar fossielen uit het vroege Cambrium, ruim 500 miljoen jaar geleden, toen er een explosie van levensvormen optrad. Maar hij zag ook perioden van massale uitsterving, en meende dat het onmogelijk was te voorspellen welke soorten op lange termijn zouden overleven. Gould dacht, dat als je de “bandopname van het leven” (de *tape of life*) zou kunnen terugspoelen en opnieuw zou laten beginnen in het Cambrium, het verloop heel anders zou zijn en het onwaarschijnlijk is dat wij als mens opnieuw zouden ontstaan. Anderen, zoals de bioloog Simon Conway Morris, zijn minder pessimistisch en wijzen juist naar de vele voorbeelden, waar evolutie herhaaldelijk met ongeveer dezelfde oplossing is gekomen (CONWAY MORRIS 2003). Zoals het camera-oog, dat vertebraten zoals wij hebben, maar ook een weekdier als de octopus, terwijl onze voorouders en die van de octopus dit onafhankelijk van elkaar hebben uitgevonden. Dit wijst er volgens Conway Morris op, dat er factoren zijn, die evolutie, ondanks de vele mogelijkheden, telkens naar een beperkt aantal oplossingen leiden, en dus een zekere voorspelbaarheid geven.

## Methoden van onderzoek in de evolutiebiologie

Om de voorspelbaarheid van evolutie te onderzoeken zijn we uiteraard afhankelijk van de onderzoeksmethoden die we hebben. Darwin maakte een begin met het onderzoek naar evolutie, door soorten te vergelijken en naar patronen van verwant-

schap te zoeken, zoals bij de vinkensoorten op de Galapagos-eilanden (figuur 3A). Dit is nog steeds een belangrijke en succesvolle methode voor onderzoek naar evolutie. Door de aanname, dat soorten die meer op elkaar lijken ook meer verwant aan elkaar zijn, kun je grofweg hun evolutionaire geschiedenis afleiden in de vorm van een stamboom. Hierbij wordt dus het proces van evolutie afgeleid uit de verwantschapspatronen die zichtbaar zijn in de producten van evolutie. Het mooie is, dat we met deze methode helemaal terug kunnen kijken naar het begin van het leven, waarbij steeds meer details zichtbaar worden door het gemak waarmee we nu de complete DNA-volgorde van organismen kunnen aflezen. Maar het is onvermijdelijk, dat met alleen informatie over de DNA-volgorde van nú-levende soorten, veel details van het proces van evolutie onzichtbaar blijven.



Figuur 3. Onderzoeksmethoden in de evolutiebiologie. (A) Vergelijkende methode, waarbij het proces van evolutie wordt afgeleid uit patronen van evolutionaire verwantschap tussen nu-levende soorten. Deze vroege tekening van een evolutionaire stamboom komt uit een aantekening van Darwin uit 1837. (B) 'Evoluatiemachine' ontwikkeld door W.H. Dallinger (1839-1909) om evolutie-in-actie te bestuderen tijdens adaptatie van ééncelligen aan toenemende temperatuur. (C) Het lange-termijn evolutie-experiment met de darmbacterie *Escherichia coli* van Richard Lenski, waarbij 12 populaties sinds 1988 (inmiddels meer dan 65.000 bacterie-generaties) evolueren in flesjes met een minimaal-glucose groeime-dium.

Een radicaal andere aanpak is om evolutie te betrappen terwijl zij plaatsvindt – het bestuderen van evolutie-in-actie dus. Dit is in wezen de methode die al eeuwen in de landbouw wordt gebruikt om planten en dieren te selecteren met voor ons aantrekkelijke eigenschappen. Alleen is hierbij de interesse in de uitkomst van selectie meestal groter dan de interesse in het selectieproces zelf. Maar ook Darwin ontleende ideeën voor zijn theorie aan de kunstmatige selectie van onder andere duivenrassen. De eerste die evolutie-in-actie als methode gebruikte om Darwin's theorie te testen, was de Engelse dominee William Dallinger. Dallinger had een ingenieus apparaat gemaakt, waarmee hij eind 19<sup>e</sup> eeuw de aanpassing van eencellige micro-organismen aan toenemende temperatuur onderzocht (figuur 3B). Gedurende zeven jaar verhoogde hij langzaam de temperatuur van 15 tot 70°C, en vond dat de geëvolueerde eencelligen prima konden groeien bij 70°C, en dat niet langer konden bij 15°C. Vroege steun dus voor Darwin's theorie met behulp van evolutie-in-actie, en nog wel uit onverdachte hoek, namelijk van een dominee.

Als wetenschappelijke methode is evolutie-in-actie, ook wel experimentele evolutie genoemd, pas écht op de kaart gezet door Richard Lenski uit Michigan. Lenski, sinds 2013 eredoctor aan onze universiteit, startte in 1988 een even simpel als briljant experiment (figuur 3C). Hij bracht cellen van de darmbacterie *E. coli* in 12 identieke flesjes met voeding en begon daarmee het langstlopende en best gedocumenteerde evolutie-experiment tot nu toe. Dagelijks bracht hij cellen van elke populatie over naar een nieuw flesje met voeding. Door hun korte generaties en grote populaties pasten de bacteriën zich snel aan aan hun nieuwe omgeving, en doen dat nu al meer dan 65.000 generaties. Om aan te geven hoelang dit is: de menselijke soort bestaat nog geen 10.000 generaties. Lenski liet niet alleen zien over een scherpe visie en een groot uithoudingsvermogen te beschikken, maar ook hoe je evolutie experimenteel kunt onderzoeken met deze aanpak. Door regelmatig cellen van de populaties in te vriezen, kun je evolutie tijdelijk stil zetten. Deze “bevroren fossielen” kunnen vervolgens weer tot leven worden gewekt, zodat de eigenschappen van voorouder en geëvolueerde bacteriën direct met elkaar, in hetzelfde flesje, kunnen worden vergeleken. Maar je kunt er ook nieuwe evolutie-experimenten mee starten, bijvoorbeeld om de oorzaak van interessante veranderingen verder te onderzoeken. Met de introductie van deze methode, is evolutiebiologie dus ook een echte experimentele wetenschap geworden.

De methode van experimentele evolutie staat ook centraal in ons eigen onderzoek. Daarbij gebruiken we bacteriën en schimmels, die we in het lab laten evolueren, door net als Lenski, populaties regelmatig over te enten naar flesjes of platen met verse voeding. Maar we gebruiken nóg een methode, eentje die uit de biotechnologie komt. Deze methode wordt wel *in vitro* evolutie genoemd, omdat deze gedeeltelijk buiten

levende cellen plaatsvindt. Het gaat hierbij om evolutie van slechts een enkel eiwit, in ons geval het enzym  $\beta$ -lactamase, dat bepaalde antibiotica afbreekt. Bacteriën met dit enzym zijn daardoor resistent tegen deze antibiotica. In een PCR-machine maken we kopieën van het gen voor dit enzym, en daarbij treden kopieerfoutjes op. Doordat we dit proces experimenteel controleren, kunnen we mutaties met elke gewenste frequentie introduceren. Vervolgens brengen we de genen met mutaties in bacteriën, en selecteren varianten die het antibioticum beter kunnen afbreken. Door de evolutie te onderzoeken van slechts een enkel eiwit, is het mogelijk de condities van evolutie zeer goed te controleren en om veranderingen in zowel gen, eiwit als eigenschappen van de bacterie in detail te volgen.

## Onderzoek naar de voorspelbaarheid van evolutie

Inmiddels is experimentele evolutie een standaard “gereedschap” geworden in het evolutie-onderzoek. Het is ook een methode, die met name geschikt is om onderzoek te doen naar de voorspelbaarheid van evolutie. Want je kunt ermee onderzoeken of evolutie zicht herhaalt onder dezelfde condities – en als evolutie zich herhaalt, is deze mogelijk ook voorspelbaar. Dit is onder andere onderzocht met de 12 bacteriepopulaties van Lenski. Daar bleken zowel de groeisnelheid als de grootte van de cellen toe te nemen in de loop van het experiment, maar de verandering in groeisnelheid was meer herhaalbaar dan die van celgrootte (LENSKI AND TRAVISANO 1994). Dat is niet zo raar, want groeisnelheid is dé eigenschap die wordt geselecteerd in de flesjes. Maar er zijn blijkbaar meerdere manieren om dit te bereiken, en het hebben van grote cellen is maar één manier. Ook op DNA-niveau bleek evolutie opvallend herhaalbaar en waren in verschillende populaties soms dezelfde genen veranderd. Wel gebeurden de mutaties in elke populatie op een andere positie in het gen (WOODS *et al.* 2006). Ook hier zijn blijkbaar meerdere mogelijkheden om de functie van het gen te veranderen, waardoor de genen betrokken bij adaptatie beter voorspelbaar zijn dan de mutaties zelf.

Om beter zicht te krijgen op de factoren die evolutie voorspelbaar maken, zouden we eigenlijk twee zaken willen onderscheiden: (1) Welke mogelijkheden heeft evolutie? Ofwel: uit welke routes kan evolutie kiezen? En (2) hoe kiest evolutie vervolgens uit deze mogelijkheden? Deze vragen doen denken aan de manier waarop ook een routeplanner te werk gaat: ook daar heb je eerst een kaart met alle mogelijke routes nodig, vóórdat je kunt bepalen welke route je het beste kunt kiezen, bijvoorbeeld de kortste of de snelste. Een belangrijk verschil met het voorspellen van evolutie is echter, dat voor een routeplanner de bestemming bij voorbaat vaststaat, terwijl dit voor evolutie niet het geval is, voor zover we weten. Omdat deze twee vragen centraal staan in veel van ons recente onderzoek, wil ik op beide wat dieper ingaan.

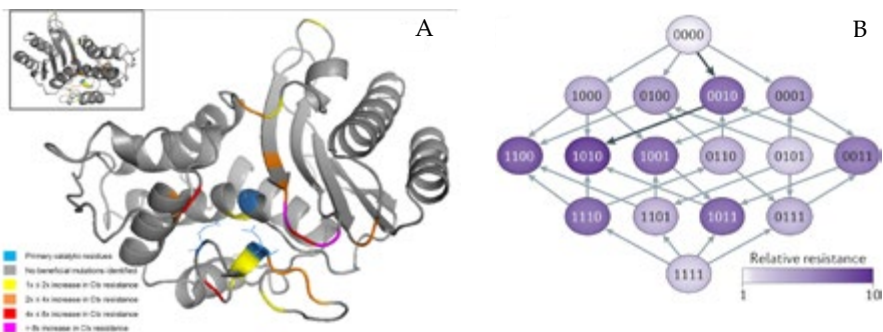
## De mogelijkheden van evolutie in kaart gebracht

Laten we eerst kijken naar wat we kunnen zeggen over de mogelijke routes van evolutie. Sewall Wright, die we al eerder tegenkwamen, was de eerste die zich de vele evolutionaire mogelijkheden probeerde voor te stellen. Wright bedacht dat evolutie het best kan worden weergegeven als een wandeling door een berglandschap (WRIGHT 1932). De pieken in het landschap geven aan welke combinaties van genen of eigenschappen gunstig zijn voor een bepaald organisme in een bepaalde omgeving. In evolutionaire termen noemen we dit *fitness* -- vandaar de naam fitnesslandschap. Elk stapje van de wandeling komt overeen met een mutatie, waarbij natuurlijke selectie de populatie een fitness-piek opduwt, en genetische drift zorgt voor een willekeurige wandeling door het landschap. Wright realiseerde zich, dat het aantal theoretisch mogelijke combinaties van eigenschappen enorm is. Zelfs voor een enkel gen zijn er meer varianten mogelijk dan het aantal atomen in het heelal. Maar hij bedacht ook, dat ondanks de vele theoretische mogelijkheden, het aantal gunstige combinaties, het aantal fitness-pieken dus, beperkt is, doordat willekeurige combinaties van eigenschappen meestal niet een hoge fitness opleveren.

Daarbij komt nog, dat ook het aantal routes naar een piek dat evolutie kan volgen, beperkt is. Dit komt doordat natuurlijke selectie alleen stapjes omhoog toestaat, en veel routes tenminste één tussenstap bevatten met een lagere fitness. De evolutiebioloog John Maynard Smith illustreerde dit met behulp van een woordspelletje (MAYNARD SMITH 1970). Hierbij moet je een woord veranderen in een ander woord, door telkens één letter te veranderen, maar waarbij elke tussenstap betekenis moet hebben. Zo zijn er voor de overgang van "WORD" naar "GENE", maar enkele lettercombinaties die betekenis hebben in het Engels, waardoor maar één van de 24 routes van WORD naar GENE mogelijk is. Maynard Smith vergeleek dit met de evolutie van eiwitten, waar óók de volgorde van de letters (in dit geval de aminozuren) belangrijk is voor de functie van het eiwit, en evolutie dus waarschijnlijk ook maar enkele routes kan volgen. Dus zowel het aantal *oplossingen* als het aantal begaanbare *routes* er naartoe is waarschijnlijk beperkt, wat evolutie een zekere voorspelbaarheid geeft, als deze wordt veroorzaakt door natuurlijke selectie.

De vraag is nu hoe échte fitnesslandschappen eruit zien. Zijn er veel of weinig pieken en hoe toegankelijk zijn die? Met name door het gemak waarmee we nu genen kunnen veranderen, is een begin gemaakt met het in kaart brengen van echte fitnesslandschappen. Onze groep heeft nadrukkelijk bijgedragen aan deze ontwikkeling, onder andere door het fitnesslandschap van het  $\beta$ -lactamase enzym te onderzoeken (figuur 4). Inmiddels is dit voor een aantal eiwitten en organismen gedaan, veelal door systematisch mutanten met alle mogelijke combinaties van een beperkt aantal mutaties te maken en te testen, net als bij het woordspelletje van Maynard Smith.

Deze studies laten zien dat fitnesslandschappen in de praktijk behoorlijk complex kunnen zijn, met meerdere pieken en vele ontoegankelijke routes. Het is nog veel te vroeg voor harde conclusies, maar in een recent overzichtsartikel beschrijven we een tweetal belangrijke trends: (1) Fitnesslandschappen voor een enkel gen bevatten meer pieken en obstakels dan die voor een heel organisme, en (2) De gevonden structuur hangt sterk af van de mutaties die zijn gebruikt om het landschap te maken (DE VISSER AND KRUG 2014).



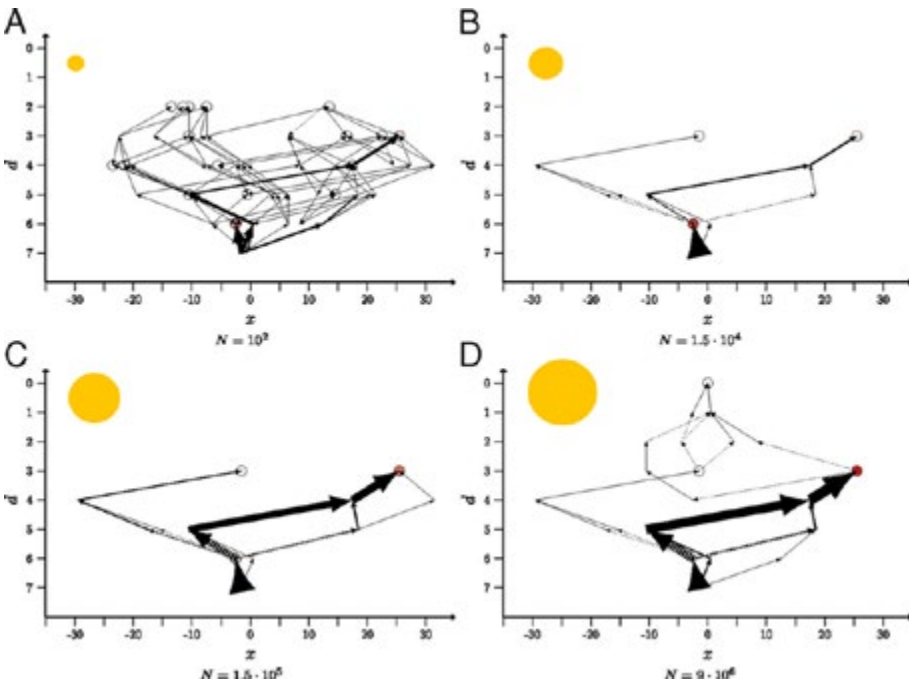
Figuur 4. Het antibioticumresistentie-enzym TEM-1  $\beta$ -lactamase als experimenteel model om de mogelijkheden en keuzes van evolutie te onderzoeken. (A) Het gevouwen enzym met in kleur de aminozuur-posities van mutaties die verhoogde resistentie tegen het antibioticum cefotaxime geven (uit Schenk et al. 2012). (B) Fitnesslandschap van TEM-1 met alle combinaties van vier mutaties die resistentie tegen cefotaxime verhogen (uit de Visser and Krug 2014).

Maar omdat we met dit soort analyses maar een héél klein deel van het fitnesslandschap kunnen zien, zijn we ook op zoek naar algemene oorzaken die de structuur ervan bepalen. Hiervoor werken we samen met verschillende specialisten. Zo heeft de groep van theoretisch natuurkundige Joachim Krug in Keulen rekenmodellen ontwikkeld om te kijken hoe eigenschappen van het enzym, als stabiliteit en activiteit, samen effect hebben op antibioticum resistentie. Deze eenvoudige modellen blijken verrassend goed de fitnesslandschappen te beschrijven die postdoc Martijn Schenk experimenteel had onderzocht (SCHENK et al. 2013). Dit geeft aan, dat we, ook als de exacte mutatieroutes voorlopig onvoorspelbaar zijn, wél kunnen voorspellen hoe snel en via welke eigenschappen het enzym zich zal aanpassen. Om dit soort verklaringen experimenteel te testen, werken we onder andere samen met de groep van chemicus Dan Tawfik in Israël. Promovenda Eynat Dellus heeft bijvoorbeeld effecten op de eiwitstructuur onderzocht van mutaties, die promovendus Merijn Salverda herhaaldelijk vond in zijn evolutie-experimenten (SALVERDA et al. 2011). Uit

Eynat's werk blijkt, dat deze mutaties elkaar uitsluiten, en dus een splitsing vormen in het fitnesslandschap, doordat ze samen het enzym instabiel maken (DELLUS-GUR *et al.* 2015). Dit verklaart waarom Merijn deze mutaties altijd als eerste stap in twee verschillende routes vond en nooit samen in dezelfde route.

## Evolutionaire keuzes

Maar nú de vraag, hoe evolutie kiest uit de mogelijkheden die het fitnesslandschap biedt. Dit wordt door vele factoren beïnvloed, waaronder de selectiedruk vanuit de omgeving en de beschikbaarheid van erfelijke variatie. Eén algemene factor die wij hebben onderzocht is de invloed van de grootte van de populatie op de gekozen route. In kleine populaties hangt het van toeval af welke gunstige mutatie als eerste optreedt en geselecteerd wordt. In grote populaties, waarin verschillende gunstige mutaties tegelijkertijd aanwezig zijn, bepaalt competitie welke mutatie wint. Omdat mutaties met een groot voordeel vaker de competitie winnen, gebruiken grote



Figuur 5. Theoretisch onderzoek naar de mogelijke mutatieleroutes voor populaties van toenemende grootte op een experimenteel onderzocht fitnesslandschap van de schimmel *Aspergillus niger*. De dikte van de pijlen geeft het aantal simulaties waarin evolutie een bepaalde mutatiestap neemt, de grootte van de gele stippen geeft de populatiegrootte weer, van klein (A) naar groot (D) (Uit: SZENDRO *et al.* 2013).



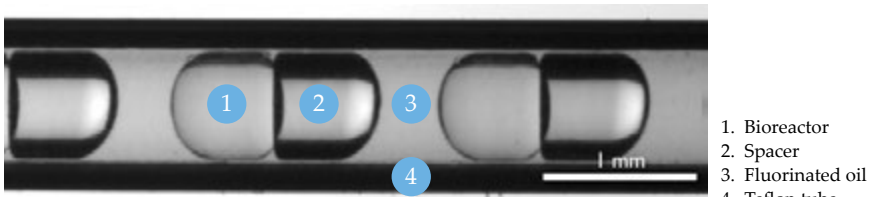
populaties vaak dezelfde grote mutaties, en verloopt evolutie dus meer voorspelbaar in grote dan in kleine populaties: grote populaties nemen als het ware telkens de snelweg, kleine populaties elke keer een andere route. Deze verwachting bleek te kloppen in simulaties die Joachim en zijn postdoc Ivan Szendro hebben gedaan (SZENDRO *et al.* 2013). Zij keken welke mutatieroutes worden gebruikt in een fitnesslandschap van een schimmel, dat ik lang geleden als promovendus in kaart had gebracht. Zoals de pijlen in figuur 5 laten zien, volgen kleine populaties (in het panel met de kleine stip) telkens andere routes en grotere populaties vaker dezelfde route. In héle grote populaties (rechtsonder) neemt de voorspelbaarheid weer wat af, doordat áls de populatie groot genoeg is, individuen met méér dan één mutatie voorkomen, en die kunnen sprongetjes maken in het fitnesslandschap, waardoor ze meer verschillende routes kunnen volgen.

In verschillende experimenten hebben we gevonden dat evolutie inderdaad meer voorspelbaar verloopt in grote dan in kleine populaties. Jaren geleden al, vonden postdoc Danny Rozen en promovenda Michelle Habets in een experiment met de darmbacterie *E. coli*, dat adaptatie meer voorspelbaar verliep in grote dan in kleine populaties (ROZEN *et al.* 2008). Wat ons verraste, was dat soms een kleine populatie, ondanks een tragere start, uiteindelijk een hogere fitness bereikte dan de grote populaties. Enkele jaren geleden heeft postdoc Merijn Salverda een vergelijkbaar experiment gedaan met het  $\beta$ -lactamase enzym, waardoor we nu ook de mutatieroutes konden zien. Die bevestigden, dat kleine populaties kleinere stappen zetten in meer verschillende richtingen dan grote populaties, die telkens dezelfde grote stappen zetten. En opnieuw vonden ook hier sommige kleine populaties uiteindelijk hogere pieken dan de grote populaties. Die beklommen allemaal dezelfde steile helling vlakbij, maar blijkbaar leidt de steilste helling niet altijd naar de hoogste piek. Door de grotere rol van toeval, verkennen kleine populaties meer verschillende routes dan grote populaties, wat kan helpen bij het vinden van de beste oplossing – een voorspelling die Sewall Wright meer dan 80 jaar geleden al had gedaan, maar waarvoor het bewijs nog ontbrak.

## Nieuwe ontwikkelingen

Om beter zicht te krijgen op de mogelijkheden en keuzes van evolutie, zouden we deze op veel grótere schaal willen onderzoeken dan we tot nu toe hebben gedaan. Met name twee recente technologische ontwikkelingen maken zo'n schaalvergroting nu mogelijk. De eerste is de ontwikkeling van goedkope DNA-sequens methoden, waarmee we op steeds grotere schaal mutaties op kunnen sporen. Wij gebruiken deze methoden inmiddels ook in ons onderzoek. Zo hebben we recent het complete genoom geanalyseerd van 112 bacterie-populaties, die zijn geëvolueerd in aanwezigheid van een antibioticum. Postdoc Martijn Schenk, die dit enorme experi-

ment heeft uitgevoerd, is op dit moment samen met postdoc Mark Zwart de DNA-veranderingen in deze populaties aan het analyseren. Hierbij zijn bijna duizend mutaties gevonden, groot en klein, waarvan sommige in meerdere van de 112 populaties onafhankelijk zijn opgetreden. Ook promovenda Florian Gorter heeft het complete genoom gesequencet van 42 gistpopulaties, die zijn geëvolueerd in aanwezigheid van zware metalen (GORTER *et al.* 2016). Florian wilde weten of de snelheid van milieuverandering effect heeft op het verloop van evolutie, en vond dat het snel of langzaam toedienen van de metalen inderdaad beïnvloedt welke mutatieroutes worden gekozen. Dit soort grootschalige genom analyses biedt als het ware een vergrootglas, waarmee we de dynamiek en herhaalbaarheid van evolutie in steeds meer detail kunnen zien.



*Figuur 6. De ontwikkeling van een 'evolutiemachine' met behulp van millifluidic technologie. Hierbij groeien duizenden kleine bacteriepopulaties in ~100nL waterdruppels (1) met voedsel en mogelijk antibioticum, afgewisseld met luchtbellen (2) in een slangetje gevuld met olie (3). Door de bacteriegroei nauwkeurig te volgen en regelmatig bacteriën uit geselecteerde druppels te isoleren en weer in nieuwe druppels te brengen kan het verloop van evolutie in vele onafhankelijke populaties worden onderzocht (Uit: BARABAN *et al.* 2011).*

Een andere spannende ontwikkeling is die van technologieën waarmee, niet het DNA, maar de eigenschappen van micro-organismen op grote schaal onderzocht kunnen worden. Eén zo'n technologie, bij de ontwikkeling waarvan wij betrokken zijn (BARABAN *et al.* 2011), heet "millifluidics" (figuur 6). Daarbij gaat het om duizenden kleine waterdruppeltjes, die zich in een slangetje met olie bevinden. In deze druppels kunnen we enkele bacteriën stoppen, die zich vervolgens gaan delen. Doordat de druppeltjes elke 10 minuten een detector passeren, kunnen we de groei en andere eigenschappen van duizenden kleine bacteriepopulaties in detail meten. Later deze maand krijgen we dit apparaat in huis, als onderdeel van een onlangs gestart internationaal samenwerkingsproject, dat ik coördineer. Postdoc Andy Farr gaat hiermee sociale interacties tussen bacteriën en hun effect op de evolutie van antibioticum-resistentie onderzoeken. Maar het apparaat biedt nog meer mogelijkheden, want het is gekoppeld aan een programmeerbare robotarm, waarmee we cellen uit de druppeltjes kunnen opvangen en weer in nieuwe druppels met voeding kunnen

stoppen. Hiermee hebben we dus een soort “evolutiemachine” in handen, net als dominee Dallinger meer dan een eeuw geleden (figuur 3B), maar nu één, waarmee we evolutie op grote schaal kunnen herhalen! Hoewel het om nieuwe technologie gaat, en we vast tegen kinderziekten zullen aanlopen, verwacht ik dat deze machine in ons toekomstige onderzoek een belangrijke rol zal gaan spelen.

## Stand van zaken

U vraagt zich inmiddels misschien af, wat we aan al dit onderzoek hebben als het gaat om de problemen die evolutie veroorzaakt voor onze gezondheid en ons welzijn, die ik in mijn introductie noemde. Om problemen te kunnen oplossen moeten we ze eerst goed begrijpen. De evolutiebiologie heeft hierbij een centrale rol en biedt het raamwerk waarbinnen nieuwe inzichten en doorbraken tot stand kunnen komen. Door de factoren die evolutie herhaalbaar maken met eenvoudige systemen in het lab te bestuderen, en resultaten te vergelijken met theoretische verwachtingen, krijgen we zicht op de mogelijkheden en keuzes die de voorspelbaarheid van evolutie bepalen. Ik ben dan ook optimistisch, dat we hiermee in de nabije toekomst belangrijke stappen zullen zetten naar concrete voorspellingen, al is het op dit moment uiteraard nog niet duidelijk waar de grenzen liggen van ons voorspelend vermogen.

Maar ook een globale, niet heel precieze, voorspelling kan al nuttig zijn. Denk maar aan het weer: het kan handig zijn om te weten óf het op een bepaalde dag en plaats zal regenen, zonder dat je precies weet hoe laat en hoeveel. Zo weten we bijvoorbeeld al lang, dat we voorzichtig moeten zijn met het gebruik van antibiotica om problemen met resistentie te voorkomen. Maar inmiddels zijn we wel een paar stappen verder. Zo zijn, mede op grond van inzichten uit de experimentele evolutie, modellen ontwikkeld die het type griepvirus van volgend seizoen met succes kunnen voorspellen, zodat we het griepvirus vóór kunnen zijn en op tijd effectieve vaccins beschikbaar hebben (LUKSZA AND LASSIG 2014). En om het probleem van antibioticum-resistentie te beperken, worden inzichten van evolutie-experimenten onder andere gebruikt om therapieën te ontwikkelen met slimme combinaties van antibiotica, waardoor de bacteriën gevoelig blijven tegen tenminste één antibioticum. En ook in het onderzoek naar kanker en veroudering wordt het belang van een “evolutionaire bril” voor de ontwikkeling van betere behandelmethoden steeds breder erkend (BEERENWINKEL *et al.* 2016).

In ons onderzoek zal ik blijven inzetten op een beter fundamenteel begrip van evolutie, omdat daar onze kracht ligt. Maar we willen ook op zoek gaan naar mogelijke praktische toepassingen. Deze dubbele motivatie wordt weerspiegeld door twee mooie nieuwe initiatieven, waarbij we betrokken zijn. Samen met biologen en

natuurkundigen van de universiteit van Keulen, die fundamenteel onderzoek doen aan antibioticum-resistentie, infectieziekten en kanker, gaan we expliciet op zoek naar mogelijkheden om evolutie te voorspellen. Daarnaast zijn we betrokken bij het onlangs opgerichte *Netherlands Centre for One Health*, waarin we, samen met mensen uit de medische en veterinaire praktijk, het probleem van antibioticum-resistentie willen gaan aanpakken.

## Rol van evolutie in het onderwijs

Naast onderzoek is onderwijs de *core business* van elke universiteit. Wageningen staat al jaren op nummer 1 in de Studiekeuzegids Hoger Onderwijs voor verschillende studies, waaronder biologie. Ik kan me dan ook geen betere plek bedenken om bij te dragen aan het onderwijs in de evolutiebiologie. En daar ligt een mooie opdracht. Want hoewel het belang van evolutiebiologie, als verdiepend en relevant vakgebied, steeds breder wordt erkend, ontbreekt vooralsnog een brede *minor* die deze boodschap uitdraagt in het Wageningse curriculum.

De methode van evolutie-in-actie werkt ook uitstekend en overtuigend in het onderwijs, want ook voor studenten betekent zien, tenslotte geloven. Een origineel voorbeeld is een tekenexperiment van promovendus Jelle Zandveld, dat we doen met eerstejaars biologiestudenten. Hiervoor laat Jelle een eenvoudige tekening, zoals een spin, natekenen door een groep studenten. Door één van de kopieën te selecteren op een willekeurig kenmerk zoals bijvoorbeeld lijndikte, en dit proces een aantal generaties te herhalen, kun je laten zien hoe zelfs een tekening kan evolueren als aan de voorwaarden van evolutie wordt voldaan: er moet *variatie* zijn (elke kopie is een beetje anders), de variatie moet *erfelijk* zijn (de kopie lijkt redelijk op het origineel), en er moet *selectie* optreden (in dit geval op dunne of dikke lijnen). Een mooi voorbeeld dus van evolutie-in-actie in het onderwijs.

## Dank

Hiermee ben ik aan het eind gekomen van het inhoudelijk deel van mijn rede, en wil ik tot slot al diegenen bedanken die het mogelijk hebben gemaakt dat ik hier vandaag sta. En dat is een hele lastige klus, want veel meer mensen hebben hierbij een rol gespeeld dan ik hier mogelijkwijs kan noemen. Ik moet me daarom beperken tot enkele “hoofdrolspelers”.

In de eerste plaats dank ik de rector en de leden van de benoemingsadviescommissie van Wageningen Universiteit, voor het in mij gestelde vertrouwen.

De basis is gelegd door mijn ouders. Helaas kan mijn moeder er vandaag niet bij zijn vanwege haar gezondheid, maar de liefdevolle opvoeding die ik van mijn ouders heb ervaren, altijd vol vertrouwen in mijn capaciteiten en keuzes, vormt een blijvend kompas bij de keuzes die ik maak.

Dan mijn academische mentoren. De twee belangrijkste zijn ongetwijfeld mijn promotor Rolf Hoekstra en postdoc-begeleider Richard Lenski. Rolf heeft, aanvanke-lijk samen met mijn andere promotor Herman van den Ende, met raad en daad op vele momenten bijgedragen aan mijn academische en persoonlijke ontwikkeling, van promovendus tot en met mijn aanstelling in het *tenure-track* systeem. Rolf, veel dank hiervoor, en ik ben blij dat je er ook vandaag, samen met Lydian, weer bij bent! Rich Lenski heeft eveneens een stevige stempel gedrukt op mijn loopbaan. Waar kon ik beter zijn dan in zijn groep aan Michigan State University, om de methode van evolutie-in-actie uit de eerste hand te leren? De mensen die ik toen heb leren kennen, vormen nog steeds een belangrijk netwerk voor samenwerking en advies. Ook de mensen van Microbiologie, met name Antoon Akkermans, helaas overleden, en Willem de Vos, wil ik bedanken voor het wegwijs maken in de microbiële ecologie tijdens mijn tweede postdoc.

*I thank the many talented and enthusiastic postdocs, PhD and MSc students with whom I had the pleasure to work. I could only mention some of our work today, but there have been many more exciting projects, and I thank all those involved for their hard and excellent work. I look particularly forward to collaborate in the several on-going and recently started projects!*

Het werkklimaat bij Erfelijkheidsleer is al jaren uitstekend. We willen wat bereiken, maar hebben ook iets over voor elkaar. Daarvoor dank aan alle collega's, maar bovenal aan onze leerstoelhouder Bas Zwaan. Bas, ik geloof niet dat ik de enige ben, die de enthousiaste en sociale manier waarop je de groep leidt waardeert. Speciale dank verder aan mijn kamergenoot Duur Aanen voor het vele nuttige sparren, de gedeelde humor en boeiende gesprekken over voetbal, wetenschap en wat niet, maar ook aan Fons Debets, Klaas Swart en Sijmen Schoustra, voor het vele nuttige advies

op onderwijs- en schimmelgebied en de jarenlange prettige samenwerking. Marijke Slakhorst, Wytske Nijenhuis, en met name Bertha Koopmanschap, dank ik hartelijk voor hun vele hulp in het lab, bij het onderwijs en in de strijd tegen de bureaucratie. De samenwerking met specialisten op allerlei terrein is essentieel voor ons onderzoek, ik heb het al genoemd. Dank daarom ook aan de vele binnen- en vooral buitenlandse groepen waarmee we samenwerken, of dat hebben gedaan.

Tot slot mijn naasten. Anja, jij kent als geen ander zowel de lusten als lasten op weg naar deze dag. Desondanks hoor ik je weinig klagen. Het is nog steeds elke keer goed thuiskomen bij jou en onze jongens, Siem en Thije. Zij zijn wat mij betreft het bewijs, dat ook ons gemeenschappelijke fitnesslandschap meerdere pieken kent.

Mijnheer de rector, dames en heren,  
Dank voor uw aandacht. Het is tijd om een en ander te laten bezinken bij een goed gesprek met een drankje en een hapje.

*Ik heb gezegd.*

## Referenties

- Baraban, L., F. Bertholle, M. L. M. Salverda, N. Bremond, P. Panizza *et al.*, 2011 Millifluidic droplet analyser for microbiology. *Lab on a Chip* 11: 4057.
- Beerenwinkel, N., C. D. Greenman and J. Lagergren, 2016 Computational Cancer Biology: An Evolutionary Perspective. *PLoS Comput Biol* 12: e1004717.
- Conway Morris, S., 2003 *Life's solution: inevitable humans in a lonely universe*. University of Cambridge Press, Cambridge.
- Darwin, C., 1859 *On the Origin of Species*. John Murray, London.
- de Visser, J. A. G. M., and J. Krug, 2014 Empirical fitness landscapes and the predictability of evolution. *Nature Reviews Genetics* 15: 480-490.
- Dellus-Gur, E., M. Elias, E. Caselli, F. Prati, M. L. M. Salverda *et al.*, 2015 Negative Epistasis and Evolvability in TEM-1  $\beta$ -Lactamase—The Thin Line between an Enzyme's Conformational Freedom and Disorder. *Journal of Molecular Biology* 427: 2396-2409.
- Gorter, F. A., M. M. G. Aarts, B. J. Zwaan and J. A. G. M. de Visser, 2016 Dynamics of Adaptation in Experimental Yeast Populations Exposed to Gradual and Abrupt Change in Heavy Metal Concentration. *The American Naturalist* 187: 110-119.
- Gould, S. J., 1989 *Wonderful life: The Burgess shale and the nature of history*. W.W. Norton & Company, Inc., New York.
- Lenski, R. E., and M. Travisano, 1994 Dynamics of adaptation and diversification: A 10,000-generation experiment with bacterial populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 91: 6808-6814.
- Luksza, M., and M. Lassig, 2014 A predictive fitness model for influenza. *Nature* 507: 57-61.
- Luria, S. E., and M. Delbrück, 1943 Mutations of bacteria from virus sensitivity to virus resistance. *Genetics* 28: 491-511.
- Malthus, T. R., 1798 *An Essay on the Principle of Population*. J. Johnson, London.
- Maynard Smith, J., 1970 Natural selection and the concept of a protein space. *Nature* 225: 563-564.
- Mendel, J. G., 1866 Versuche über Pflanzenhybriden. *Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn Bd. IV für das Jahr 1865, Abhandlungen*: 3-47.
- O'Neill, J., 2014 Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations, pp. in *The Review on Antimicrobial Resistance*.
- Plasterk, R. H. A., 2001 *Leven uit het lab*. Uitgeverij Prometheus, Amsterdam.
- Rozen, D. E., M. G. J. L. Habets, A. Handel and J. A. G. M. De Visser, 2008 Heterogeneous adaptive trajectories of small populations on complex fitness landscapes. *PLoS One* 3: e1715.
- Salverda, M. L. M., E. Dellus, F. A. Gorter, A. J. M. Debets, J. Van der Oost *et al.*, 2011 Initial mutations direct alternative pathways of protein evolution. *PLoS Genetics* 7: e1001321.

- Schenk, M. F., I. G. Szendro, M. L. M. Salverda, J. Krug and J. A. G. M. De Visser, 2013 Patterns of epistasis between beneficial mutations in an antibiotic resistance gene. *Molecular Biology and Evolution* 30: 1779–1787.
- Szendro, I. G., J. Franke, J. A. G. M. De Visser and J. Krug, 2013 Predictability of evolution depends non-monotonically on population size. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 110: 571-576.
- Taubenberger, J. K., and D. M. Morens, 2006 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerging Infectious Diseases* 12: 15–22.
- Watson, J. D., and F. H. C. Crick, 1953 A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171: 737–738.
- Woods, R., D. Schneider, C. L. Winkworth, M. A. Riley and R. E. Lenski, 2006 Tests of parallel molecular evolution in a long-term experiment with *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 103: 9107-9112.
- Wright, S., 1932 The roles of mutation, inbreeding, crossbreeding and selection in evolution. *Proceedings of the 6th International Congress of Genetics* 1: 356-366.







Prof.dr. Arjan de Visser

*'Bij evolutie wordt meestal gedacht aan trage veranderingen in een ver verleden. Evolutie is echter dagelijkse realiteit, zoals de ontwikkeling van antibioticaresistentie in infectieziekten laat zien. Door in het laboratorium met nieuwe technologieën "evolutie in actie" te onderzoeken met bacteriën en schimmels, krijgen we steeds beter zicht in de mechanismen achter evolutionaire verandering. Dit biedt de mogelijkheid toekomstige evolutie te voorspellen en waar nodig in te grijpen in evolutionaire processen die ons dagelijks leven beïnvloeden.'*