

MUTATIE EN EVOLUTIE *)

DOOR

PROF. DR. A. DE FROE

Wetenschappelijk onderzoek begint altijd „in medias res” of met andere woorden: „Het valt met de deur in huis”.

Het begint met wat ons het meest opvalt aan de gewone dagelijkse dingen die ons omringen en die zich soms door nood of pijn aan ons opdringen.

Vanuit dit midden der dingen richt zich de onderzoekende geest onderscheidend, analytisch naar het enkele voorwerp, het hem eigene, zijn eigenschappen of vergelijkend, verbindend, synthetisch naar groepen, klassen, gemeenschappelijke kenmerken, het kenmerkende.

Zo gaat het U in het dagelijks bedrijf: de zere kies vraagt Uw aandacht voor het enkele voorwerp, zijn vorm, kleur, afwijkingen, de localisatie aan één der onderdelen enz. Maar dan richt zich Uw speurzin naar het grotere geheel, het gebit, orgaan onder velen, het organisme dat medelijdt, de persoon, zijn sociale status – en voortdromend... maar als practicus droomt U niet en U snijdt terwille van Uw taak een gedachtengang af, waaraan wij ons thans mogen overgeven.

Het samenvattend denken en schouwen eindigt tenslotte bij de grootse concepties „causaliteit” en „evolutie”, die voldoen aan de behoefte van de religieuze geest aan orde en zin, maar voor de onderzoekende critische geest beelden zijn als uit een droom; boeiend, betekenend, belovend, maar onvatbaar. Het onderscheidend denken en speuren eindigt voor de fysicus bij de elementaire deeltjes, deeltjes of golfjes, golfdeeltjes en voor de bioloog bij de cel, de organellen, de chromosomen, de genen en hun mutaties, al evenzeer in het vage, dromerige, feeëricke bereik dat boeit en ontglipt.

Het is Uw wens thans te dromen van mutaties en evolutie. Hoe onwerkelijk! Wie zou wagen te spreken over het leven op aarde in al zijn nuances en spelingen! Hoe dan te spreken over het leven op aarde niet van

*) Voordracht gehouden op de voorjaarsvergadering van de Ned. Ver. v. Tandartsen, 8 april 1960.

één enkel ogenblik, maar als filmopname gedurende minstens een half miljard jaren. Wie zou wagen te spreken over onbekende moleculen! Hoe dan te spreken over onbekende veranderingen in onbekende moleculen. Hoe onwerkelijk en hoe aantrekkelijk! Welk een kans voor de verbeelding. Want de verbeelding, niet het verstand is 's mensen sterkste kant, laatste troef, gulden toegift.

Wanneer de beelden der werkelijkheid van de zintuigen door het zenuwstelsel naar de spieren hun weg ongestoord konden volgen, dan behoeften wij niet te aarzelen, te kiezen, te besluiten, maar zou in elke situatie ons gedrag automatisch bepaald zijn. In geen zenuwstelsel is de ruis die de informatie hindert, vervormt, verrijkt, zo invloedrijk als bij de mens.

Droombeelden, herinneringsbeelden, in flitsen en reeksen, interfereren met de beelden der werkelijkheid en bepalen mede het patroon van ons gedrag. Vóór wij handelen hebben wij te kiezen uit een meervoud aan plannen, goede en foute plannen, die ongevaarlijk zijn, zolang de beslissing nog hangt. Dank zij gissen en vergissen stijgen wij uit boven de animale zekerheden, onmiddellijkheden. Het „Errare humanum est” is in twee richtingen te lezen!

De natuur kent geen plannen, geen ontwerpen, geen blauwdrukken, De natuur handelt, ten goede of ten kwade, zorgeloos, argeloos. Blindelings aanvaardt zij het avontuur, de dreiging, de ondergang. De organismen beschikken over een wonderschoon apparaat, het genoom, dat van generatie op generatie in steeds wisselende combinaties de eigenschappen vermogens en mogelijkheden vermag door te geven. Dit apparaat ligt veilig beschut, verborgen in de kern der cellen. Maar onbereikbaar voor storende energieën is het niet en bij tijd en wijle treden veranderingen op, „mutaties”, aan kleinere of grotere onderdelen, de genen, de chromosomen.

Wij kennen de soorten van energieën, die mutaties tengevolge hebben: bewegingsenergie (warmte), chemische energie en stralingen.

Doch niet de soort, maar de hoeveelheid energie bepaalt met de plaats van inwerking het effect: hij verlamt of wijzigt de productie van enzymen van de gemuteerde genen.

Hoe weinig wij ook weten van de aard en de gevolgen van mutaties, zeker is dat de gevolgen voor de functie van de cel storend zijn. De gewone lichaamscel zou tot kankercel kunnen worden, kiem dus van een kwaadaardig gezwel. De geslachtscel brengt op de volgende generatie(s) een erfelijke afwijking of erfelijke ziekte over. Weliswaar blijft dit effect in de eerstvolgende generaties in de regel verborgen. Genen immers tre-

den in paren op en de mutatie treft één van de twee, terwijl het niet gemuteerde gen in de regel het gemuteerde gen overheerst. Door het voortplantingsproces wordt het gemuteerde gen echter in de populatie verspreid en met elke generatie stijgt de kans dat twee genen, die op dezelfde plaats liggen en op dezelfde wijze gemuteerd zijn in één bevruchte eikel gecombineerd worden, waardoor het effect manifest wordt.

Wanneer wij vaststellen, dat mutaties verminkingen zijn van het genoom, die in allerlei graad van ernst de celfunctie storen, dan wordt het moeilijk ons voor te stellen hoe dergelijke mutaties voortstuwende factoren zijn geweest in het evolutieproces, dat wij geneigd zijn te beschouwen in het licht van de titel van 's mensen levensroman: „Van molecule tot mens”.

Voor wij een poging doen mutaties in het beeld van de evolutie in te passen, door beide begrippen te nuanceren en daardoor a.h.w. naar elkaar toe te buigen, vraag ik Uw aandacht voor de geestelijke achtergrond van de gerezen moeilijkheden en onze behoefte aan een oplossing daarvan. Hebben wij deze moeilijkheden niet zelf geschapen? Is er niet een discrepantie tussen de begrippen die wij van de werkelijkheid ons vormen en die werkelijkheid zelf? Onze geest is doortrokken van religiositeit, behoefte aan samenhang, orde en zin; van ethiek, behoefte aan zorg, verantwoordelijkheid, verantwoording; van esthetiek, behoefte aan evenwicht, evenredigheid, harmonie; van wetenschappelijkheid, behoefte aan klaarheid, scherpste en ondubbelzinnigheid.

Wij beelden niet af, maar beelden uit, scheppen een ideaalbeeld met duidelijke contouren en schrille tegenstellingen. Wij simplificeren, schematiseren, stileren vaak meer dan wij bekijken, beluisteren, en betasten.

Hoe veelvuldig en onnadenkend wordt niet de term „volmaakt” op de werkelijkheid, in het bijzonder op de levende organismen toegepast. Wij drukken daarmee uit: dankbaarheid, eerbied, bewondering, maar geen oordeel des onderscheids, geen kennis van zaken, geen redelijk inzicht.

Volmaakt kan genoemd worden, hetgeen aan een gesteld doel beantwoordt.

Een werktuig, een machine kan volmaakt genoemd worden. Maar noch van deze wereld, noch van de organismen, noch van de organen kennen wij een doel. Elk doel dat *wij* stellen, veroordeelt de wereld, de organismen, de organen tot onvolmaaktheid. Hoezeer zijn wij niet geneigd kwaad, onheil, afwijking, verminking, ziekte en dood louter negatief te beoordelen.

Wij zeggen te weten dat een medaille twee kanten heeft, maar staren ons blind op één der kanten. Is de dood, voor zovelen het ergste kwaad

in deze wereld, niet ook een groot en zegenrijk goed? Zonder dood geen leven, geen verandering, geen vooruitgang, geen hoop, geen troost.

Wanneer wij menen, dat deze wereld aan onze wensen en behoeften moet beantwoorden, dan is deze wereld weliswaar niet onwelwillend, maar bepaald niet volmaakt.

De evolutie is geen proces van vooruitgang met de mens als uiteindelijke bekroning van het werk, – overigens een uitermate dubieuze bekroning.

Evolutie biedt organismen de mogelijkheid zich in een veranderde omgeving te handhaven. In de regel schiet dit proces te kort: de meeste soorten zijn uitgestorven: blijven is op deze aarde een uitzondering.

De evolutie biedt deze mogelijkheid aan een minderheid van soorten en aan geen enkel individu – ten koste van een overgrote meerderheid van de individuen.

De natuur is niet efficiënt, maar overdadig, haast misdadig overdadig. Het aantal individuen dat door erfelijke defecten, gebrek of de aanvalskrachten van andere individuen de volwassen leeftijd niet bereikt, staat in geen verhouding tot het geringe aantal dat tot voortplanting komt. Bij lagere dieren kan het aantal eieren door één individu per jaar geproduceerd oplopen tot 500.000.000. En bij de mens, die, althans wat het aantal bevruchte eicellen betreft, zoveel zuiniger en zorgzamer is, komt de helft van het aantal individuen niet aan voortplanting toe. Noem het reserve of noem het verkwisting, om het even, zuinig met levende wezens is de natuur blijkbaar niet.

Met de soorten is het niet anders gesteld: extinction is the common lot, survival the exception. Niet meer dan 1% van de midden-mesozoïsche tetrapoden hebben levende nakomelingen.

Dit alles neemt niet weg, dat het leven zich tot dusverre gehandhaafd heeft en dat onder die 1% van de midden-mesozoïsche viervoeters geen geringere organismen dan wij ons bevinden!

Hoezeer verleidt ons ijdelheid de natuur te prijzen die ons voortbracht:

„What a piece of work is a man!
how noble in reason!
how infinite in faculty!”

totdat diezelfde natuur ons op 't hart trapt en ons enerlei lot doet weder-
varen als het minste beest.

Ook DARWIN wordt, als welhaast elk mens, heen en weer geslingerd
tussen lof en blaam. (J. C. GREENE: The death of ADAM)

In 1856 schrijft DARWIN aan HOOKER:

„Welk een boek zou des duivels kapelaan kunnen schrijven over de onhandige, verkwistende, sukkelige, gemene en afschuwelijk wrede werken van de natuur”.

In 1859 schrijft hij in de *Origin of Species*:

„Hoe vluchtig zijn de wensen en pogingen van de mens! Hoe kort is zijn beschikbare tijd en als gevolg daarvan: hoe armelijk zijn 's mensen resultaten vergeleken bij die van de natuur verkregen in geologische perioden. Is het te verwonderen dat de werken van de natuur zoveel echter van karakter zijn, zoveel beter aangepast aan de ingewikkelde levensvoorwaarden, zoveel duidelijker de stempel dragen van vakmanschap dan de werken van de mens?”

Het is te begrijpen dat de monotheïstische godsdiensten zo moeilijk een duivel kunnen ontberen.

Het is een vreemde gedachte, dat ons lichaam en de cellen waaruit wij bestaan, nu reeds een slordige paar milliard jaren zich gehandhaafd hebben in een ononderbroken keten van generaties. 2 Millioen generaties scheiden ons van onze miocene voorouders, zeker meer dan 500 millioen generaties van de aanvang van het leven. De millioenen cellen, die in dit uur in onze lichamen sterven, scheiden van een leven, dat zich 2 milliard jaren wist te handhaven. Het deel van ons, dat een voorlopige schijn van onsterfelijkheid weet te handhaven, vult nog geen theelepel. Zo is het *leven*: een druppel in een oceaan van sterven.

De natuur paart schrijnende verkwisting aan onvoorstelbare zuinigheid.

De desoxyribose nucleïnezure linten, waarop het genetische lot als in blauwdruk, in code staat ingeprent, van alle thans levende mensen, zijn weliswaar 96 km lang, maar wegen niet meer dan 12 mgr.

Maar biedt, zo vragen wij ons af, ondanks die overmaat aan lijden en sterven, het resultaat geen compensatie? Is er niet in het blijvende voortuitgang, verrijking, hoop? Dank zij een overmatige voortplanting en dank zij de evolutie, heeft het leven zich op aarde nu reeds enkele miljarden jaren gehandhaafd. Hetzelfde kan gezegd worden van bijna alle stamvormen. Soorten daarentegen handhaven zich in de regel niet langer dan omstreeks 50 miljoenen jaren. Er zijn uitzonderingen van 200.000.000 jaar. De meeste soorten sterven uit, een minderheid leeft voort in latere soorten.

Dank zij de evolutie heeft het leven zich op aarde verbreid, tot in alle uithoeken, gebruikmakend van haast ondenkbare mogelijkheden. Het land werd veroverd, de lucht en vanuit de tropen drong het leven op naar de polen en omsingelde woestijnen en hooggebergten. In het be-

loop van deze evolutie hebben tal van organismen talloze geniale uitvindingen gedaan.

Reeds vroegtijdig ontstond de meercelligheid met de differentiatie en specialisatie, die daardoor mogelijk werden en de sexuele voortplanting.

De planten zijn onovertroffen chemische ingenieurs, die nog steeds het geheim van de fotosynthese behoeden.

De dieren verzekerden zich door vinding en verbetering van zintuigen, zenuwstelsel en bewegingsapparaat, van informatie omtrent hun omgeving en het vermogen daarop doelmatig te reageren.

De mens vond de communicatie door middel van het geluid.

Maar: er zijn nog steeds ééncelligen en het onafhankelijk bestaan van bloed- en geslachtscellen is ook voor meercelligen noodzakelijk.

Er is nog steeds a-sexuele voortplanting en ook bij sexuele voortplanting wordt deze afgewisseld door a-sexuele celvermeerdering.

Geen enkel organisme werd alle voordelen deelachtig, die organismale kundigheid wist te behalen, – ook de mens niet.

En tenslotte is het spreken van „voordelen” in hoge mate antropocentrisch bepaald. Is het ene dier er beter aan toe, gelukkiger dan het andere dier? Dit is zozeer te betwijfelen, dat het vrijwel valt te ontkennen. Van voordelen kunnen wij t.a.v. vermogens alleen spreken in het verband van de levensvoorwaarden, die voor het dier gelden.

De natuur is dan ook op deze voordelen niet uit, streeft er niet naar, stelt zich deze niet ten doel. Zij worden verworven of gaan te loor, al naar het valt, en komen soms het dier te hulp in zijn strijd om het bestaan, maar laten het meestal in de steek.

De natuur is zorgeloos, argeloos, kwistig of schriel, behulpzaam of onaandoenlijk, zonder opzet, zonder doel. En bereikt dan ook tot aan de mens, niet meer dan het handhaven van een aantal vormen van naakt leven.

Tot aan de mens – maar deze drempel zullen wij heden niet overschrijden.

De geschiedenis van het leven op aarde, het beeld van de organische evolutie, dit verhaal van lijden en sterven, dit relaas van mislukken en wanhopen, brengt ons nader tot het inzicht dat mutaties verminkingen genoemd mogen worden, maar verder af van het verband tussen mutaties en de toch ook waardeerbare grootse vindingen van de organismen.

Wanneer er onder de talloze processen, die wij evolutie noemen, er een aantal zijn, die wij als progressief kunnen waarden, hoe zijn dan deze progressieve processen in overeenstemming te brengen met onze kennis

omtrent mutatie: Men kan toch moeilijk de mens het „genetisch meest verminkte organisme” noemen!

In drie paragrafen hoop ik U nader te brengen tot de oplossing van dit probleem.

De kans

Onder vele schadelijke mutaties *kan* er één zijn die van nut is of van nut zou kunnen worden, n.l. bij wijziging van de omgeving. Men kan deze gedachte niet zonder meer afwijzen.

U kent het proces van de „brainstorming”. Men laat een groep mensen in snel tempo plannen opperen. Alle plannen worden genoteerd en achteraf geselecteerd. Onder honderden dwaze of gebrekkige plannen kan één goed plan zijn. De ervaring leert, dat deze mogelijkheid bestaat. En waarom ook niet. Het zijn tenslotte mensen-hersenen die aan 't werk gezet worden en mensenhersenen zijn zelfs in de slaap in staat bij uitzondering iets bruikbaar te produceren. Wat in de slaap kan, is blijkbaar ook mogelijk in de haast. Maar: mutaties zijn mutaties van genen.

Wij weten uit de geneesmiddelleer dat geringe veranderingen aan een molecuul deze tot een waardevol geneesmiddel kunnen omvormen. De farmacie levert mutaties van chemicaliën en een deel ervan is bruikbaar.

Toch kan deze gedachtengang niet ieder geheel voldoen.

De intensiteit van de geluidsprikkel op het binnenoor wordt bij de overgang van water naar lucht op 1/50 gereduceerd, maar door de keten van gehoorbeentjes weer $50 \times$ versterkt en dus op het oorspronkelijk niveau teruggebracht. Kan de kans dat alleen?

De selectie

Men moet de selectie niet zien als de beul van zieken en invaliden. De betekenis van deze functie is voor de evolutie van ondergeschikt belang. De wisselwerking tussen omgeving (levensvoorwaarden) en een populatie, zich uitend in verschillen van voortplantingsintensiteit (het voortplantingsrendement) noemen wij selectie.

De aanpassing van de populatie aan de omgeving heet adaptatie. Maar de populatie kan door migratie ook de omgeving aan zich aanpassen. Door de mutaties beschikt de populatie over een verscheidenheid van individuen, d.w.z. over meer genetische mogelijkheden dan het enkele individu. Factoren die het voortplantingsrendement verhogen zullen zich sneller verbreiden dan anderen.

Maar ook bestaat de kans dat de populatie bepaalde kruisingen in de

hand werkt of tegen gaat en zodoende bepaalde combinaties een grotere of kleinere kans biedt.

M.a.w. de populatie ondergaat de selectie door de omgeving niet passief maar actief. Over het algemeen werken selectie en populatie beide in de richting van de norm: genetische homeostasis. Deze norm kan bij veranderende omgeving geleidelijk verschuiven. Hierbij spreekt a.h.w. de populatie zijn reservefonds van mutaties aan.

Evenzooer als elk individu voldoende plasticiteit bezit om wisselende invloeden te kunnen verdragen, evenzeer heeft de populatie een genetische plasticiteit, verzorgd door de mutaties.

Is dit fonds uitgeput of arm aan mogelijkheden t.a.v. adaptaties aan een onontwijkbaar nieuw milieu, dan wordt de populatie met uitsterven bedreigd. Schadelijke mutaties zijn dus de tol die wij moeten betalen voor de mogelijkheid om schadelijke omgevingsfactoren het hoofd te bieden. Aangezien nieuwe omgevingsinvloeden varianten zijn van oude omgevingsinvloeden, is het denkbaar dat varianten van eigenschappen, die door mutaties worden verwekt, adaptatie aan deze nieuwe omgevingsinvloeden tot stand brengen. Vergelijkbaar is de gunstige invloed van geneesmiddelen bij zieken, terwijl deze middelen bij gezonden een ongunstig effect hebben.

De strategie van de genen

Het materiaal waarop de selectie inwerkt zijn, door middel van de populatie, toch de toevallige en merendeels schadelijke mutaties.

Hoewel dit procédé niet ontkend kan worden, blijft het voor velen een vraag of de natuur niet, zij het in bescheiden mate, met meer voorzorg te werk gaat. Er zijn aanwijzingen dat deze mogelijkheid bestaat.

Vooreerst zij erop gewezen, dat mutaties in de regel slechts zeer kleine veranderingen zijn. Men schat het aantal mutaties, die nodig waren om de simide voorouder van de mens tot mens te transformeren op minstens 20.000 ($2 \times$ nieuwe soort). (Het aantal ongunstige en dus weg geselecteerde mutaties was veel groter).

Men kan dus niet zeggen, dat de natuur onvoorzichtig te werk is gegaan. Blijkbaar heeft, wanneer wij niet ingrijpen, de selectie volop gelegenheid zijn werk te doen. Zoals reeds opgemerkt muteert stééd's één van de twee bijéénhorende genenparen en blijft ondergeschikt aan het niet gemuteerde gen. Men noemt de drager van twee verschillende bijeenhorende genen heterzygoot voor het kenmerk en heterozygotie is meestal een voordeel. Het gemuteerde gen heeft echter invloed op het genoom en omgekeerd, reeds vóór dat zijn werking bij het individu manifest wordt.

Wij weten dat deze wederzijdse invloed bestaat, maar de aard ervan kunnen wij slechts veronderstellen. Andere genen kunnen de werking van het gemuteerde gen beïnvloeden en modifieren en het genoom kan door „crossing over” de localisatie van de genen wijzigen en daardoor weer hun werking wijzigen. Men mag aannemen dat het genoom een subtiel, gevoelig en niet geheel machteloos systeem is t.a.v. wijzigingen. Dit alles zou ons vermoedelijk nog niet zo heel veel verder helpen, zolang het feit onaantastbaar blijft, dat het genoom blind is t.a.v. het product dat het schept en de omgeving, waarin dit product zich moet handhaven.

Een wisselwerking tussen het genoom enerzijds en het zich ontwikkelende individu of de omgeving anderzijds, is denkbaar.

In deze richting werkt C. H. WADDINGTON: „The Strategy of the Genes, 1957”. Maar zelfs al zou een dergelijk intern regelingssysteem werkzaam blijken, dan nog staat vast, dat wel veel wordt overgelaten aan het externe regulatie-systeem door middel dus van selectie.

Voor planten en dieren zou ons dit onverschillig kunnen laten – voor de mens gaat dit systeem gepaard met te veel angst, zorg en leed om ons in een staat van vervoering te brengen.

Mocht echter het genoom gevoelig blijken voor invloeden op zodanige wijze, dat wij de aard van mutaties in de hand kunnen krijgen (en dit schijnt niet onmogelijk) dan opent dit ongedachte perspectieven.

Het voorkomen en genezen van erfelijke ziekten ligt dan binnen ons bereik.

Zo zijn wij dan ongemerkt aan de prognostische dromen toegekomen. Keren wij tot de werkelijkheid terug.

Wij mensen zijn het product van een evolutieproces dat werkt met meestal schadelijke mutaties, die achteraf geëlimineerd moeten worden, althans worden. Deze evolutie is niet alleen aansprakelijk voor veel waarvoor wij dankbaar mogen zijn, maar ook voor veel waartegenover wij met gemengde of onverdeeld smartelijke gevoelens staan: miskramen, afwijkingen en ziekten.

Deze evolutie is aansprakelijk voor ons vermogen tot lijden, maar ook tot medelijden, tot troosten, verzachten en helpen. Ten aanzien van erfelijke ziekten en afwijkingen beperkt deze hulp zich vooralsnog tot het voorkómen door eugenetische raad. Onderdeel van deze raad is in de laatste jaren geworden de waarschuwing voor het stralingsgevaar en voor het misbruik van chemicaliën, waarvan mutagene werking niet is uitgesloten.

Het verband tussen evolutie en tandheelkunde is evident en van de

grootste betekenis. Alleen een nauwkeurige kennis van de vergelijkende anatomie van het gebit maakte het de oplichter, die de schedel van de zgn. *Eoanthropus* samenstelde, mogelijk succes te hebben.

Ook de natuur is niet zonder humor: Hetzelfde orgaan, dat ons tijdens het leven, ondanks de naam, (blijvend gebit) zo vaak in de steek laat, draagt na het sterven nog het meest bij tot onze materiële onsterfelijkheid. Daarmede is één der voorwaarden vervuld voor het spelen van een rol in de palaeontologie. Maar ook aan de tweede voorwaarde voldoet het gebit: het verandert in de loop van de evolutie. De veranderingen maken een species-diagnose mogelijk: het gebit is voor de palaeontoloog het gids-orgaan bij uitstek.

Deze veranderingen aan het gebit zijn moeilijk positief te waarderen. Zeker is dat een matiging van de omvang van ons gebit de vredelievendheid van onze gelaatsuitdrukking ten goede komt.

Aannemelijk is een verband tussen de toenemende omvang van de hersenschedel en de afnemende omvang van kaken en het gebit.

Maar overigens gaat de reductie of regressie wel ver en draagt met ontoereikende voeding bij tot de ontwikkeling en instandhouding van de tandheelkunde.

Moeten wij verwachten dat dit proces voortgang zal vinden? Zal de mens als edentaat zijn loopbaan beëindigen? Hiervan valt niets te zeggen. Een bepaalde richting in het proces kan elk ogenblik tot stilstand komen of zelfs omkeren.

Inmiddels doet de tandheelkunde wat de natuur verzuimt en komen de hersenen, die het gebit zouden verdringen, ditzelfde gebit te hulp.