

ONGELIJKE GENEN M/V

**Evolutionaire genetica van
voortplantingswijzen**

Leo W. Beukeboom



Groningen
2002

ONGELIJKE GENEN M/V

**Evolutionaire genetica van
voortplantingswijzen**

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van
het ambt van hoogleraar in de
Evolutionaire Genetica aan de
Rijksuniversiteit Groningen op 9 april
2002

door

Leo W. Beukeboom

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en heren*

Inleiding

Van sommige eigenschappen is het onmiddellijk duidelijk wat het selectieve voor- of nadeel is. Voor zover U zelf niet kleurenblind bent, ziet U links in figuur 1 wat een kleurenziende persoon en rechts wat een kleurenblinde persoon ziet als hij een spoorwegovergang nadert en er een trein op komst is. Mannen en vrouwen lijken ongelijke kansen te hebben om kleurenblind te worden; ongeveer 10% van de mannelijke bevolking en 1% van de vrouwelijke bevolking is kleurenblind. Hoe kunnen we dit verschil verklaren?

Met deze vraag zijn we op het vakgebied van de evolutionaire genetica terecht gekomen. In de evolutionaire genetica staan twee typen vragen centraal, de mechanistische vraag en de evolutionaire vraag. Met de mechanistische vraag proberen we uit te vinden op welke manier een eigenschap genetisch gereguleerd wordt, ofwel wat het onderliggend genetisch mechanisme van een eigenschap is. Met de evolutionaire vraag proberen we te verklaren hoe de huidige situatie is ontstaan. Met andere woorden welke selectiekrachten hebben in het verleden een rol gespeeld bij het tot stand komen van de huidige situatie en welke selectiedrukken zijn op dit moment actief. Dit is de vraag naar de evolutie van een bepaalde eigenschap. De Evolutionaire Genetica combineert deze beide benaderingswijzen.

Laten we nu terugkeren naar ons voorbeeld van kleurenblindheid. Hoe komt het dat we minder kleurenblinde vrouwen dan mannen vinden? Heeft dit iets te maken met de onderliggende genetica van de eigenschap kleurenblindheid? Dit is de mechanistische vraag. Of treffen we bijvoorbeeld minder kleurenblinde vrouwen aan omdat er meer kleurenblinde vrouwen dan kleurenblinde mannen onder de trein komen? Dat is de evolutionaire vraag. Om deze vragen op te lossen moeten we meer weten over de manier waarop kleurenblindheid veroorzaakt wordt bij de mens. We stellen dus eerst de mechanistische vraag. We weten tegenwoordig dat kleurenblindheid door een recessief gen op het X-chromosoom wordt bepaald en dat dit gen met een frequentie van ongeveer 10% in de menselijke populatie voorkomt. Bovendien weten we dat vrouwen twee X-chromosomen hebben en mannen één X-chromosoom en één Y-chromosoom waarop het gen niet voorkomt (Figuur 2). Dit betekent dat de kans dat een vrouw kleurenblind is $0.1 \times 0.1 = 0.01$ ofwel 1% is. Voor een man is deze kans 10%. *Een duidelijk voorbeeld van een ongelijk effect door een ongelijke genverdeling in mannetjes en vrouwtjes.*

We zien hier dat kennis van de onderliggende genetica van kleurenblindheid noodzakelijk is om het verschil in frequentie van kleurenblindheid bij mannen en vrouwen te kunnen verklaren. Met deze kennis kunnen we dan aannemelijk maken dat er juist minder vrouwen dan mannen onder de trein zullen komen ten gevolge van kleurenblindheid. We hebben echter nog niet verklaard waarom er überhaupt nog kleurenblinde mensen bestaan. Waarom is het gen

voor kleurenblindheid in de loop van de tijd niet verdwenen uit de menselijke populatie? Dit komt omdat het selectieve nadeel van kleurenblind zijn niet erg groot is bij de mens. Zoals U allen weet zijn spoorwegovergangen niet alleen uitgerust met rode lampen, maar ook met bellen en slagbomen. Een kleurenblinde kan deze signalen gebruiken om te bepalen of er een trein in aantocht is. Bovendien blijken kleurenblinden ook een selectief voordeel te hebben. Ze hebben meer zichtvermogen dan kleurenzienden bij lage lichtsterkte (Verhulst & Maes 1998). Dit voorbeeld laat zien dat zowel kennis van de onderliggende genetica van een eigenschap alswel inzicht in de selectiekrachten die nodig zijn om het verschil in frequentie van een bepaalde eigenschap te kunnen verklaren.

De evolutionaire genetica

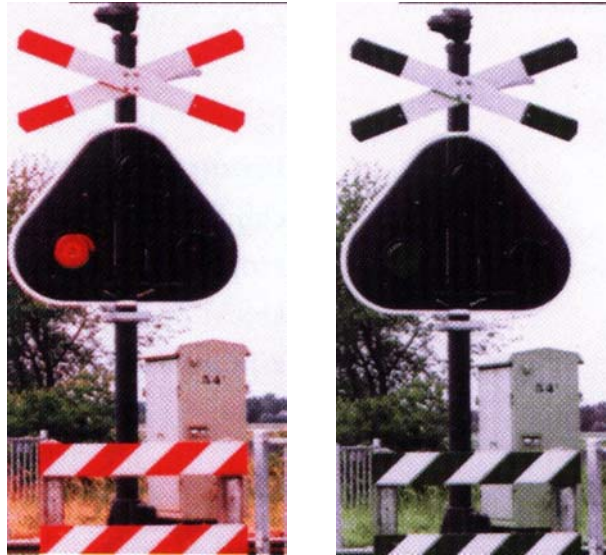
De evolutionaire genetica probeert te verklaren hoe genetische variatie via natuurlijke selectie leidt tot adaptatie (Figuur 3). De best aangepaste individuen zullen gemiddeld meer nakomelingen hebben en zo de meeste genen doorgeven aan de volgende generatie.

Dit inzicht is voor het eerst geformuleerd door de engelse bioloog Charles Darwin (Figuur 4a). Hij realiseerde zich in de eerste helft van de 19e eeuw dat organismen geleidelijk kunnen veranderen en dat dit geschiedt doordat alleen de best aangepaste individuen zich voortplanten. Darwin wist toen nog niets van genetica. Zijn tijdsgenoot, de monnik Gregor Mendel (Figuur 4b), publiceerde in 1869 de resultaten van zijn kruisingsexperimenten met erwten. Het was

natuurlijk al heel lang bekend dat nakomelingen op hun ouders leken, maar Darwin dacht nog steeds dat dit kwam omdat de eigenschappen van beide ouders gelijkmatig gemengd werden, de zogenaamde "blending inheritance" theorie. Mendel toonde aan dat de overerving van eigenschappen via diskrete pakketjes plaatsvindt, de zogenaamde "particulate inheritance" theorie. Deze pakketjes van genetische informatie noemen we tegenwoordig genen. Mendel en Darwin kunnen beschouwd worden als de grondleggers van de evolutionaire genetica.

In veel gevallen is het niet zo eenvoudig als in ons voorbeeld van kleurenblindheid om verschillen in frekwentie van eigenschappen te verklaren. Hier zijn een groot aantal redenen voor. Eigenschappen kunnen door meer dan één gen bepaald worden en verschillende genen kunnen elkaar beïnvloeden (Figuur 5). Niet alleen de genetische samenstelling van een individu bepaalt het uiterlijk, ook de omgeving waarin een organisme leeft beïnvloedt de mate waarin genen tot uitdrukking komen. Zo wordt bijvoorbeeld de melkgift van een koe niet alleen bepaald door haar geselecteerde genetische gesteldheid, maar ook door de kwaliteit van het voer dat zij te eten heeft gekregen tijdens de opgroefase. Tenslotte kan natuurlijke selectie op verschillende niveaus plaatsvinden. De belangrijkste niveaus zijn dat van het gen, het individu en de populatie.

We hebben al geconstateerd dat de best aangepaste individuen het hoogste voortplantingssucces hebben en dus gemiddeld meer genen bijdragen aan de volgende generatie. Er



Figuur 1. Een spoorwegovergang, op het moment dat een trein passeert, gezien door een kleuziende (links) en een kleurenblinde persoon (rechts). Bron: Blind Color NIZW

Kleurenblindheid = recessief gen (c) op X-chromosoom

vrouwen: **XX**

mannen: **XY**

vrouwen: **X⁺X⁺**

X⁺X^c

X^cX^c alleen X^cX^c is kleurenblind

mannen: **X⁺Y**

X^cY X^cY is kleurenblind

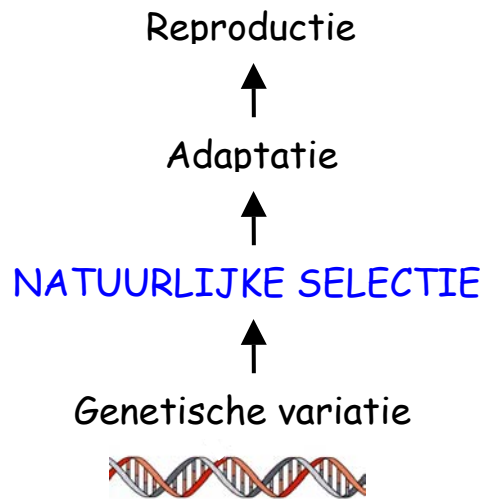
als frequentie X^c = 0.1 dan kans op kleurenblindheid

voor een vrouw: **0.1 x 0.1 = 0.01**

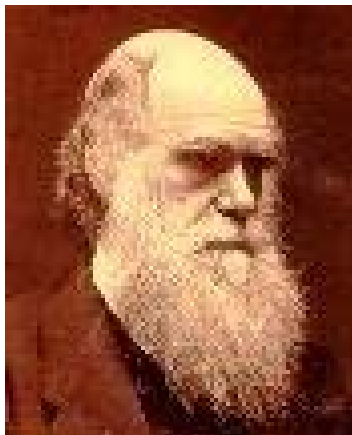
voor een man: **0.1**

dus meer kleurenblinde mannen dan vrouwen

Figuur 2. Onderliggende genetica van de eigenschap kleurenblindheid



Figuur 3. De evolutionaire genetica probeert te verklaren hoe genetische variatie via natuurlijke selectie leidt tot adaptatie. De best aangepaste individuen zullen gemiddeld de meeste nakomelingen krijgen.



Charles Darwin (1809-1882)

"blending inheritance" =
vermenging van ouderlijke
eigenschappen



Gregor Mendel (1822-1884)

"particulate inheritance" =
overerving via discrete
pakketjes (**genen**)

Figuur 4. De grondleggers van de evolutionaire genetica met hun ideeën over erfelijkheid van eigenschappen

bestaat een enorme diversiteit aan mechanismen waarmee organismen doorgave van hun genen naar de volgende generatie bewerkstelligen. Ik noem sexuele en asexuele voortplanting, van gescheiden geslachten of hermafroditisme, dat wil zeggen beide geslachten gecombineerd in één individu, of via verschillen in ploëdiegraad tussen individuen, dat wil zeggen het aantal sets van chromosomen verschilt. Van de selectieve voor- en nadelen van deze mechanismen wordt nog veel te weinig begrepen.

Eén van de oorzaken daarvan is dat evolutionair en genetisch onderzoek traditioneel aan een zeer beperkte groep van modelorganismen wordt uitgevoerd, zoals de mens, de muis, de fruitvlieg, de rondworm, de zandraket, de bakkersgist en een aantal bacteriën. Er dient veel meer aandacht te worden besteedt aan andere groepen organismen, zoals bijvoorbeeld insecten en lagere invertebraten. In deze groepen vinden we aspecten van de voortplantingsbiologie die in de huidige modelorganismen niet voorkomen. Het zijn met name deze aspecten die tot groter inzicht in de evolutionaire genetica zullen leiden.

Mijn eigen onderzoek maakt gebruik van insecten, voornamelijk sluipwespen. Sluipwespen zijn interessante proefdieren, maar zijn ook economisch van belang. Ze leggen hun eieren in andere insecten en kunnen daarmee de aantallen van schadelijke insecten laag houden.

Alle sluipwespen behoren tot de orde van de vliesvleugelige insecten, de Hymenoptera, en hebben een haplodiploïde voortplantingswijze, in tegenstelling tot vele andere hogere organismen waarbij beide geslachten diploïd zijn (Figuur 6).

Onder haplodiploidie ontstaan mannetjes uit onbevuchte eieren en zijn haploïd, dat wil zeggen met één set chromosomen, terwijl vrouwtjes uit bevruchte eieren ontstaan en diploïd zijn, dat wil zeggen met twee sets chromosomen. Mannetjes hebben alleen een moeder en geen vader. *Hier zijn dus alle genen ongelijk in aantal in mannetjes en vrouwtjes.* Bij de paring slaan vrouwtjes het ontvangen zaad op in een spermatheca en kunnen ze nadien bij het eileggen al dan niet een zaadcel tot het ei toelaten voor bevruchting. Ze hebben dus zeggenschap over het geslacht van hun nakomelingen.

In de rest van mijn betoog zal ik een aantal van de centrale onopgeloste vragen in de evolutiebiologie aan de orde stellen. Ik zal laten zien dat insecten en vooral ook sluipwespen bij uitstek geschikt zijn om deze vragen te onderzoeken. Ik zal U daartoe kennis laten maken met een deel van het werk dat in onze groep wordt uitgevoerd. Van oudsher is de fruitvlieg *Drosophila melanogaster* een veel gebruikt proefdier en ze zal bij ons als gidssoort blijven fungeren. De enorme hoeveelheid genetisch onderzoek die aan dit modelorganisme is verricht zullen we gebruiken bij ons onderzoek aan andere insecten om zo ons inzicht in de evolutionaire genetica te vergroten.

Evolutie van geslachtelijke voortplanting

De eerste centrale vraag in de evolutiebiologie waarop we ons richten is die van de geslachtelijke voortplanting. In de evolutiebiologie wordt de term "sex" gebruikt voor het optreden van recombinatie van genetische informatie. Geslachtelijke voortplanting is in het planten- en

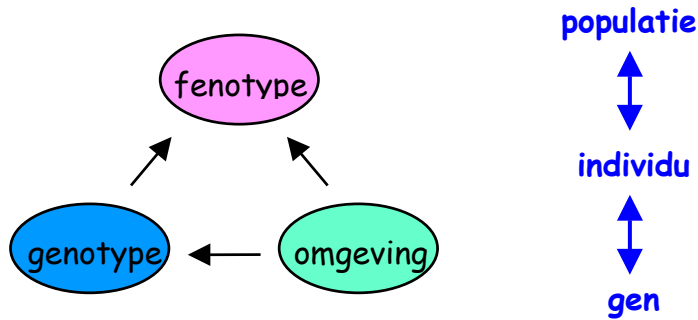
dierenrijk wijd verbreid. In hogere diploïde organismen gebeurt dit via versmelting van twee haploïde geslachtscellen die geproduceerd worden door twee verschillende geslachten, mannetjes en vrouwtjes (Figuur 7). Bij echte ongeslachtelijke voortplanting ontstaan nakomelingen door afsnoering van een deel van het lichaam (vergelijk het stekken van planten), bij quasi ongeslachtelijk door parthenogenese. Parthenogenese is een vorm van voortplanting waarbij alleen vrouwelijke individuen voorkomen die zich uit onbevuchte eieren ontwikkelen. Hoewel geslachtelijke voortplanting waarschijnlijk al meer dan 3 miljard jaar geleden is ontstaan en de meeste hedendaagse organismen zich geslachtelijk voortplanten, doet zich daarbij een paradoxaal aspect voor.

De evolutiebioloog Maynard Smith realiseerde zich in de jaren 70 dat geslachtelijke voortplanting tweemaal zo kostbaar is als parthenogenetische voortplanting (Maynard Smith 1978). Beschouw een diploïd organisme met evenveel mannetjes als vrouwtjes, dat is de meest voorkomende situatie. Ieder vrouwtje legt twee eieren waarvan er één een dochter en één een zoon wordt. Veronderstel nu dat er in een vrouwtje een mutatie optreedt die er voor zorgt dat onbevuchte eieren zich kunnen ontwikkelen tot nieuwe vrouwtjes (aangegeven in blauw in figuur 8). Een dergelijke mutatie zal in twee dochters terecht komen die ieder op zich weer twee dochters met de mutatie maken. Onder de aanname dat verder alles gelijk blijft zal een dergelijke mutatie zich snel in de populatie verspreiden en wel twee keer zo snel als een gen voor sexuele voortplanting (aangegeven in

rood in figuur 8). Dit komt omdat mannetjes geen eieren leggen. *Een duidelijk geval van ongelijke genen man/vrouw.* Dit idee is een robuust theoretisch gegeven gebleken en geldt onder andere ook voor haplodiploïde organismen. Het staat bekend als de "Paradox van Sex" en houdt evolutiebiologen al meer dan twee decennia bezig.

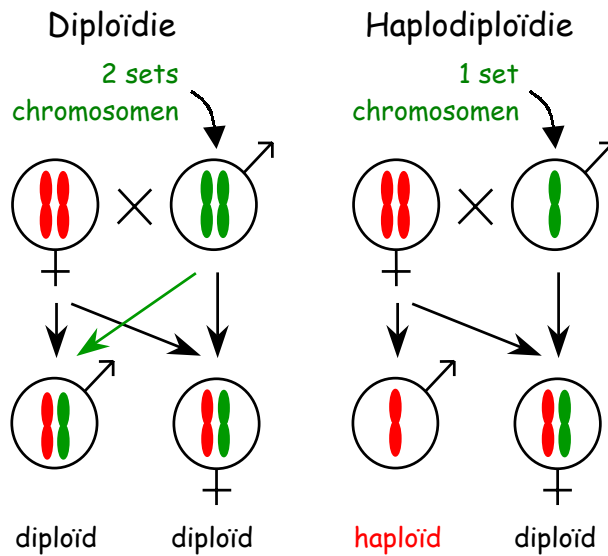
Voor de lange termijn kunnen we wel begrijpen waarom geslachtelijke voortplanting voordelig is. Het levert namelijk nakomelingen op met nieuwe combinaties van genen waardoor aanpassing aan veranderende leefomstandigheden mogelijk is. Parthenogenetische voortplanting leidt daarentegen tot aan de ouders identieke nakomelingen en zal tot uitsterven leiden bij veranderende milieuomstandigheden. Dit wordt in figuur 9 in de vorm van een cartoon aan een willekeurig organisme geïllustreerd. Hoe kunnen we verklaren dat sexuele voortplanting zo algemeen voorkomt als parthenogenetische voortplanting, theoretisch gezien, op korte termijn sexuele voortplanting zou moeten verdringen? Hierover zijn een groot aantal hypothesen ontwikkeld (Kondrashov 1993). De meest populaire zijn gebaseerd op het vermijden van mutatie-accumulatie en op adaptatie aan heterogene milieuomstandigheden, maar het blijkt erg moeilijk om deze hypothesen experimenteel te toetsen. Wel is inmiddels duidelijk dat niet één hypothese in alle gevallen sexuele voortplanting kan verklaren, maar dat we het veel meer in een combinatie van hypothesen moeten zoeken (West *et al* 1999). Ook daarom is het noodzakelijk een groot aantal verschillende systemen te onderzoeken en op die manier toch wetmatigheden te kunnen ontdekken.

- Eén eigenschap kan door meerdere genen worden bepaald
- Verschillende genen kunnen elkaar beïnvloeden



- Het fenotype komt tot stand via interactie van genetische en omgevingsfactoren.
- Natuurlijke selectie kan op verschillende niveaus aangrijpen.

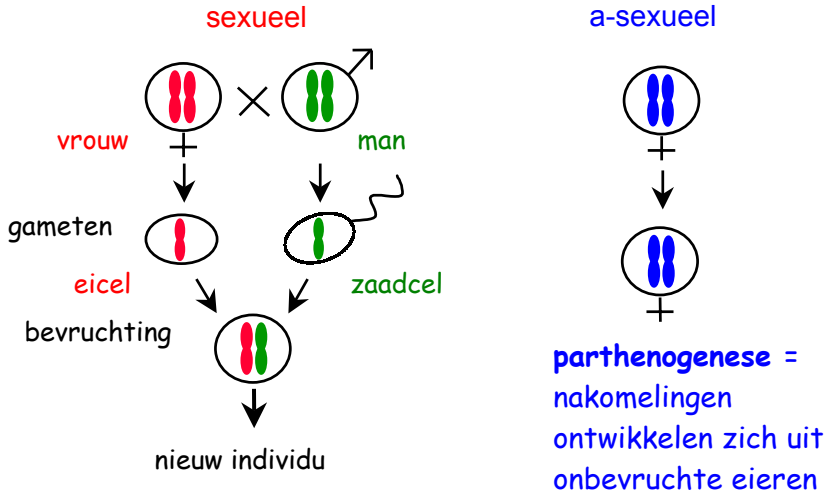
Figuur 5. Verschillende processen die de frekwentie van een eigenschap kunnen bepalen



Figuur 6. Diploïde en haplodiploïde voortplanting. Onder haplodiploïdie ontwikkelen mannetjes zich uit onbevruchte eieren en zijn haploïd in tegenstelling tot onder diploïdie.

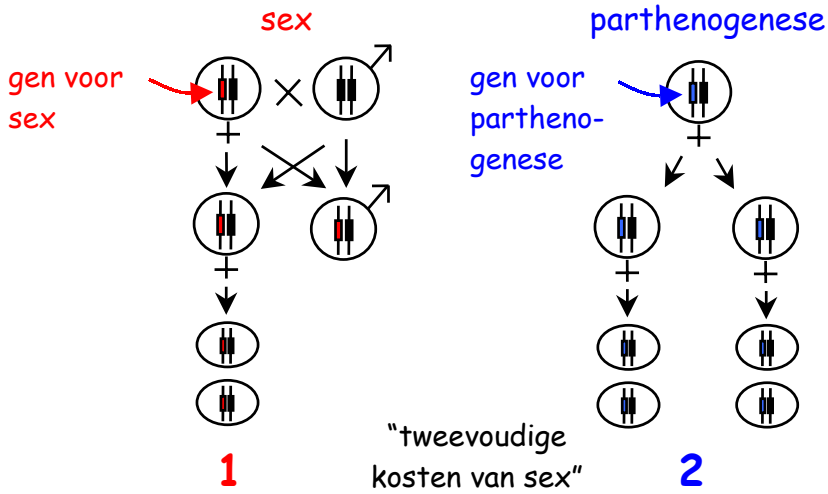
Evolutie van geslachtelijke voortplanting

sex = recombinitie (herschikking) van genen



Figuur 7. Geslachtelijke (sexuele) en parthenogenetische voortplanting

"De paradox van sex"



Figuur 8. Sexuele voortplanting is tweemaal zo kostbaar als parthenogenetische voortplanting omdat mannetjes geen eieren leggen.

Een probleem is echter dat er maar weinig "hogere" organismen bestaan waarin zowel sexuele als parthenogenetische voortplanting voorkomt. We moeten ons dus veel meer op "lagere" organismen richten. Een ander probleem is dat vergelijken van beide voortplantingswijzen vaak wordt bemoeilijkt door verschillen in ploëdiegraad; sexuelen zijn meestal diploïd en parthenogeneten polyploïd.

Dit probleem doet zich niet voor bij de sluipwesp *Venturia canescens* waarbij zowel sexuele als parthenogenetische individuen voorkomen. Beide typen vrouwtjes zijn diploïd en komen tesamen voor in ondermeer Zuid-Frankrijk (Figuur 10). Deze parasiet van mottenlarven is daarom een ideaal organisme voor de bestudering van de paradox van sex. In het promotieonderzoek van Vicky Schneider in Leiden proberen we vooral uit te zoeken of de kosten van sexuele voortplanting in deze wesp inderdaad twee keer zo groot zijn als die van asexuele voortplanting. We hebben inmiddels een aantal verschillen in zogenaamde life-history kenmerken gevonden tussen beide voortplantingswijzen, maar deze verklaren nog niet waarom er nog steeds sexuele wespen bestaan.

Tijdens ons onderzoek ontdekten we nog iets interessants. Toen we met behulp van genetische merkers keken naar de mate waarin sexuele en parthenogenetische wespen met elkaar verwant zijn, vonden we aanwijzingen dat er regelmatig uitwisseling van genen tussen beide voortplantingswijzen moet zijn opgetreden (Schneider *et al.* 2002). In een diagram van de genetische verwantschap is te zien dat parthenogenetische individuen, aangegeven in blauw,

soms zeer nauw verwant zijn aan sexuele individuen, aangegeven in rood. Dit betekent dat de genetische variatie in parthenogenetische populaties af en toe wordt aangevuld. Bij onze beschouwing van de paradox van sex hebben we echter beweerd dat parthenogeneten op de lange termijn uit zullen sterven door een gebrek aan genetische variatie terwijl sexuele organismen juist hun voordeel zouden behalen uit het feit dat ze genetisch variabele nakomelingen kunnen produceren. Deze observatie van genuitwisseling maakt de paradox van sex dus nog groter.

We vermoeden nu dat parthenogenetische wespen zich vooral in door de mens gecreëerde omgevingen ophouden met relatief constante omstandigheden en een groot aanbod aan gastheren, zoals bakkerijen en graanopslagplaatsen. Vanuit zulke plaatsen zouden ze de omliggende omgeving kunnen koloniseren. De sexuele soortgenoten zouden daarentegen voornamelijk in de vrije natuur voorkomen, waar de omstandigheden variabel zijn en de gastheren schaars. Het onderzoek lijkt aan te tonen dat alleen sexuele individuen vanwege hun grotere genetische variatie in staat zijn om onder natuurlijke omstandigheden te overleven.

Volgens de theorie zal een gen voor parthenogenese zich snel in een sexuele populatie kunnen verspreiden, echter, van de onderliggende genetica is vrijwel niets bekend. Wordt parthenogenese veroorzaakt door een verandering in slechts één gen of zijn er meer genen bij betrokken? Tot op de dag van vandaag is het heel moeilijk gebleken om deze vraag op te lossen. Hiervoor is het namelijk noodzakelijk om kruisingen

tussen individuen met verschillende voortplantingswijzen uit te kunnen voeren. Naar mijn overtuiging hebben we nu voor het eerst deze mogelijkheid bij de sluipwesp *Venturia canescens*.

Naar aanleiding van onze waarnemingen van uitwisseling van genen tussen beide voortplantingswijzen in het veld hebben we in het laboratorium in Leiden ontdekt dat het mogelijk is om mannetjes van sexuele populaties te kruisen met parthenogenetische vrouwtjes. De nakomelingen van dergelijke kruisingen zijn vrouwelijk en hebben de helft van hun genetisch materiaal van een sexuele vader en de andere helft van een parthenogenetische moeder (Figuur 11). Zijn dergelijke hybride vrouwtjes nu sexueel of parthenogenetisch? Hierop hopen we binnenkort antwoord te kunnen geven. Als ze nog steeds parthenogenetisch zijn kunnen we ze opnieuw met mannetjes paren. Op deze manier kunnen we het aandeel sexuele genen in een individu steeds groter maken en op een gegeven ogenblik verwachten we dat er sexuele voortplanting op zal treden, zichtbaar in de vorm van de productie van mannetjes.

Op het moment dat we uitsplitsing van sexuele en parthenogenetische voortplanting vinden kunnen we met genetische merkers uitzoeken hoeveel genen ten grondslag liggen aan het kenmerk parthenogenese en hebben we technieken om in te zoemen op de delen van het genoom waar deze genen zich bevinden. Uiteindelijk hopen we deze genen te kunnen isoleren en karakteriseren. Met deze kennis kunnen we beter begrijpen hoe parthenogenetische voortplanting ontstaat, kunnen we meer inzicht verkrijgen in hoe snel parthenogenetische voortplanting zich in een

sexuele populatie kan verspreiden en wellicht begrijpen waarom bij de mens parthenogenetische voortplanting op natuurlijke wijze onmogelijk is.

Evolutie van geslachtsbepalingsmechanismen

Een tweede belangrijke vraag in de evolutiebiologie is die van de evolutie van de geslachtsbepaling. Bij de geslachtelijke voortplanting zijn vrijwel zonder uitzondering twee geslachten betrokken. We zullen nu niet dieper ingaan op het waarom van dit feit maar volstaan met vast te stellen dat twee geslachten het minimum is om tot een nieuwe combinatie van genetische informatie te komen. Op het eerste gezicht lijkt het niet onlogisch te veronderstellen dat de onderliggende genetica van de geslachtsbepaling daarom ook sterk uniform zal zijn. Dit is echter niet het geval. Geslachtsbepalingsmechanismen blijken uiterst variabel te zijn en snel te kunnen veranderen. Wat maakt een dergelijk universeel proces als de wijze waarop de beide geslachten tot stand komen zo evolutionair labiel? Om deze vraag op te lossen moeten we eerst weer de mechanistische vraag stellen; op welke wijze vindt de geslachtsbepaling bij verschillende organismen plaats?

Hierop zijn vele antwoorden (Bull 1983). We hebben al gezien dat bij zoogdieren, de mens inbegrepen, mannen een X en een Y chromosoom hebben en vrouwen twee X chromosomen. We weten ook dat er zich een dominant gen voor mannelijkheid op het Y chromosoom bevindt. Indien een individu geen Y chromosoom heeft, ontwikkelt het zich tot een vrouw. Bij vogels zijn het de vrouwen die twee verschillende geslachtschromosomen hebben, we

spreken in dit geval van W en Z chromosomen. Er bevindt zich een dominant gen voor vrouwelijkheid op het W chromosoom. Bij fruitvliegjes bepaalt de verhouding van het aantal X chromosomen en het aantal sets van gewone chromosomen, ook wel A chromosomen genoemd, het geslacht. Bij rondwormen is dit ook het geval maar wordt het XX individu een hermafrodiet in plaats van een vrouwtje. Bij sluipvampen hebben beide geslachten precies dezelfde chromosomen en zijn er geen specifieke geslachtschromosomen. Het enige verschil tussen mannetjes en vrouwtjes is het aantal kopieën van elk chromosoom; mannetjes hebben alle chromosomen slechts één keer en vrouwtjes twee keer. Hoe dit verschil in chromosomenaantal tot mannetjes en vrouwtjes leidt is nog een volkomen raadsel. Een deel van ons onderzoek is gericht op het beantwoorden van deze vraag. Alleen met onderzoek naar het geslachtsbepalingssysteem in een groot aantal organismen kunnen wetmatigheden en overeenkomsten worden ontdekt in de genetische regulatie van geslachtsbepalingsmechanismen.

Ook de evolutionaire vraag is belangrijk. Hoe komt het dat de genetische regulatie van geslachtsbepaling zo divers is? We denken dat het antwoord verscholen ligt in het feit dat selectie op geslachtsbepalingsmechanismen op verschillende niveaus plaatsvindt (Figuur 12). Op het niveau van de populatie heeft de sex ratio, dit is de verhouding van het aantal mannetjes en vrouwtjes, een effect op de fitness van vrouwelijke en mannelijke individuen. De engelse mathemaat Ronald Fisher toonde in 1930 al aan dat bij een tekort aan één van beide geslachten het zeldzamere geslacht

een selectief voordeel heeft (Fisher 1930). In veel gevallen komen de genen voor geslachtsbepaling gegroepeerd voor met andere genen; ze bevinden zich op (geslachts)chromosomen. Natuurlijke selectie kan ook aangrijpen op het niveau van chromosomen en daarmee het geslachtsbepalingsmechanisme beïnvloeden. Tenslotte kan er selectie optreden op het niveau van de genen zelf en kunnen verschillende genen op verschillende manieren geselecteerd worden.

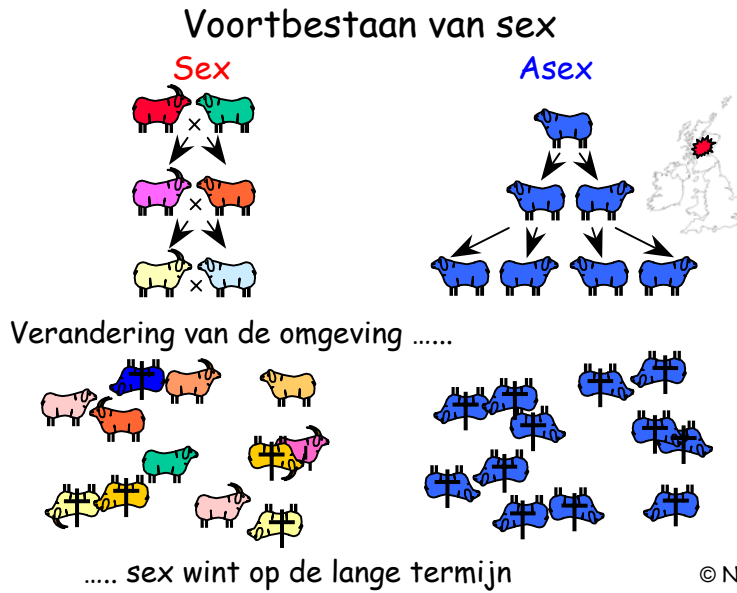
Het traditionele beeld van het genoom, dat is de totale verzameling genen, is dat van een netwerk van verfijnde integratie en coördinatie dat geëvolueerd is tot een levensvatbaar organisme met een hoge mate van reproductief succes. De reden voor deze harmonie onder de genen is dat de meeste mutaties leiden tot een vermindering van overleving en reproductie en daardoor selectief geëlimineerd zullen worden. Daarentegen zullen mutaties die de fitness van een organisme verhogen tijdens de evolutie gefixeerd raken in het genoom. Het idee dat een significant deel van het genoom bestaat uit parasitaire of zelfzuchtige elementen wint echter steeds meer terrein. Een zelfzuchtig genetisch element is een element dat zijn eigen overerving verhoogt relatief ten opzichte van de rest van het genoom van een individu. Het kan daarmee neutraal of schadelijk zijn voor het organisme zelf. Op deze wijze ontstaat er conflict tussen verschillende genen of delen van het genoom.

Laten we als voorbeeld genen beschouwen die op het Y chromosoom voorkomen en genen op de gewone A chromosomen (Figuur 13). Genen op het Y chromosoom zullen geselecteerd worden als ze zoveel

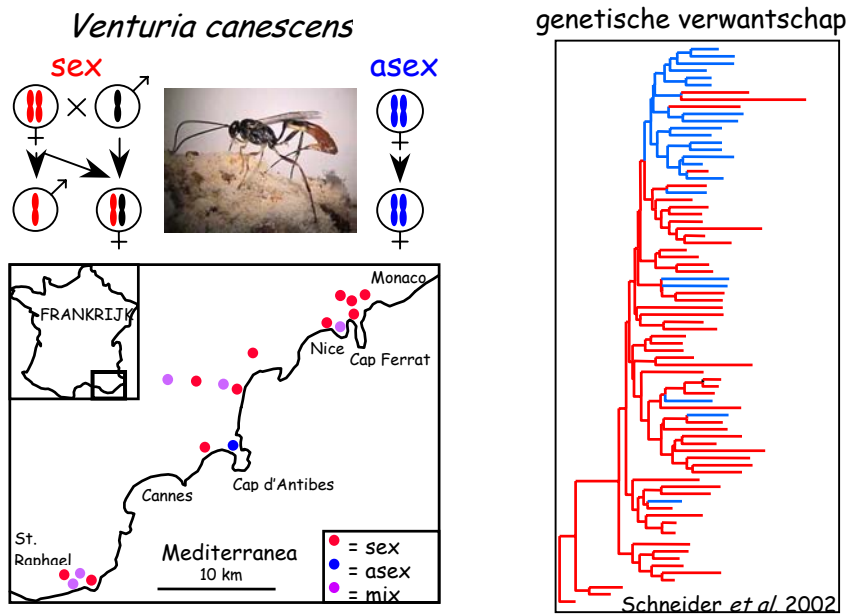
mogelijk mannelijke nakomelingen produceren. Zij kunnen immers alleen via mannetjes in de volgende generatie terecht komen. Genen op de A chromosomen zullen echter geselecteerd worden op een gelijke overerving omdat zij in gelijke verhouding aan de mannelijke en vrouwelijke nakomelingen worden doorgegeven. Antropomorfisch uitgedrukt zijn genen op het Y chromosoom alleen in zonen geïnteresseerd, terwijl voor de genen op de A chromosomen beide geslachten evenveel waarde hebben. *Dit is een voorbeeld waarbij natuurlijke selectie tot ongelijke behandeling van mannelijke en vrouwelijke genen kan leiden.*

Terwijl in het normale geval mannetjes evenveel zaadcellen met het X chromosoom als met het Y chromosoom produceren, komt het soms voor dat deze verhouding sterk is verstoord. We spreken in dit geval van op drift zijnde chromosomen, in vaktermen meiotic drive. Er zijn hiervan verschillende voorbeelden beschreven. Op drift zijnde Y chromosomen bevatten genen die er voor zorgen dat alle zaadcellen die een X chromosoom bevatten worden vernietigd. Individuen met op drift zijnde Y chromosomen produceren dus alleen geslachtscellen met een Y chromosoom. U kunt zich voorstellen dat als dergelijke chromosomen zich in een populatie verspreiden dit uiteindelijk tot de productie van alleen maar mannetjes zal leiden en daarmee uitsterven van de populatie. Het blijkt echter dat er dan genen kunnen evolueren die het op drift zijnde effect weer onderdrukken. We zien hier dus dat conflict tussen genen die het geslacht bepalen kan leiden tot een wapenwedloop tussen genen. *Een mooi voorbeeld van ongelijke genen M/V.*

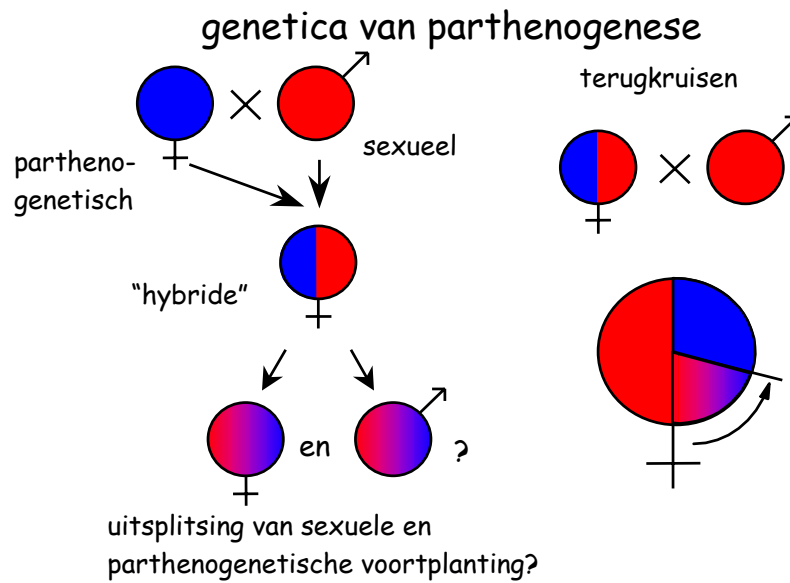
De rol van genetisch conflict in de evolutie van geslachtsbepalingsmechanismen is op dit moment nog speculatief. Er zijn een paar recente kwantitatieve theoretische studies die suggereren dat genetisch conflict inderdaad kan leiden tot veranderingen in geslachtsbepalingsmechanismen (Werren & Hatcher 2000, Werren *et al.* 2002). Deze laten zien dat er situaties zijn waarin nakomelingen het niet eens zijn met hun ouders over hun geslacht (Beukeboom *et al.* 2001). Meer theoretische modellen zijn nodig om deze ideeën verder te onderzoeken. Daarnaast is het noodzakelijk om in experimentele studies de voorspellingen van de modellen te toetsen. Dergelijke studies zijn tot op heden nog niet uitgevoerd. Dit gebied kan dus bij uitstek profiteren van de integratie van theoretische en experimentele studies. In onze groep Evolutionaire Genetica is zowel de theoretische als de empirische expertise aanwezig en ik verwacht daarom dat we een voortrekkersrol zullen gaan vervullen op dit gebied. Voor experimentele toetsing van het genetisch conflict model zullen we gebruik gaan maken van de huisvlieg omdat er populaties met verschillende geslachtsbepalingsmechanismen bestaan.



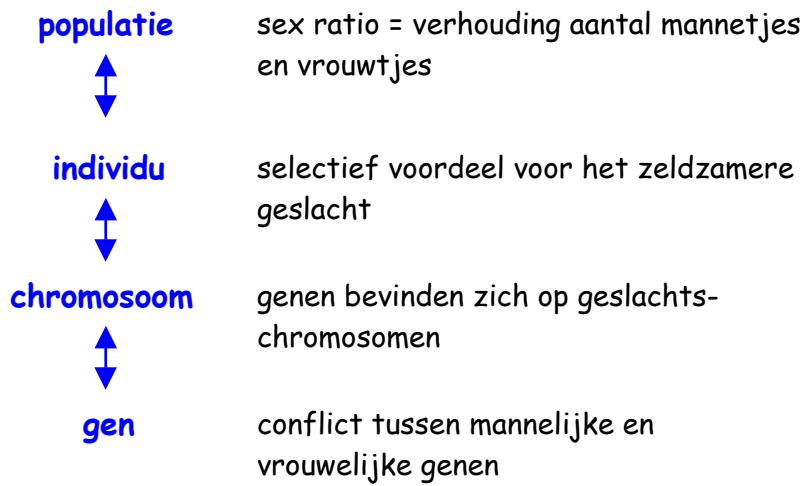
Figuur 9. Op de lange termijn is seksuele voortplanting van voordeel omdat het genetische variatie genereert wat aanpassing aan veranderende milieuomstandigheden mogelijk maakt



Figuur 10. Voorkomen en genetische verwantschap van seksuele en parthenogenetische *Venturia canescens*



Figuur 11. Kruisingschema om het onderliggend genetisch mechanisme van parthenogenese te onderzoeken bij *Venturia canescens*



Figuur 12. Selectie op geslachtsbepalingsmechanismen werkt op verschillende niveaus

Ik wil U één voorbeeld van een extreem zelfzuchtig element dat het geslacht bepaalt niet onthouden (Figuur 14). Dit is het Paternale Sex Ratio (PSR) chromosoom bij de haplodiploïde sluipwesp *Nasonia vitripennis* (Werren 1991), waaraan ik tijdens mijn promotieonderzoek heb gewerkt. PSR is een **extra** chromosoom dat in sommige mannetjes voorkomt. Het komt via de zaadcellen na de bevruchting in de eieren terecht waar het vervolgens alle collega chromosomen van vaderlijke oorsprong vernietigt terwijl het zelf overleeft. Het gevolg is dat embryo's die eerst diploïd waren en zich tot vrouwtjes zouden ontwikkelen, nu haploïd worden en zich tot mannetjes ontwikkelen die op hun beurt drager van het extra PSR chromosoom zijn. Op deze wijze zorgt PSR er dus altijd voor dat het in mannetjes blijft. Dit is gunstig voor PSR omdat het als een enkelvoudig chromosoom in haploïde mannetjes in alle zaadcellen terecht komt terwijl het in diploïde vrouwtjes maar in de helft van de haploïde eieren terecht zou kunnen komen.

PSR is het meest zelfzuchtige genetisch element dat ooit is gevonden omdat mannetjes wespen die dit chromosoom dragen geen genen overdragen aan de volgende generatie, immers, al hun chromosomen worden door PSR vernietigd. Hun Darwiniaanse fitness is dus nul. Inmiddels is eenzelfde chromosoom ook in een andere wespenssoort gevonden en we verwachten dat er nog veel meer te vinden zijn als we goed zoeken. *PSR is een extreem voorbeeld van een ongelijk gen M/V.*

Indien dit chromosoom zich ongeremd zou verspreiden in wespenspopulaties zou het tot uitsterven van die wespenssoort kunnen leiden omdat

er alleen nog maar mannetjes worden geproduceerd. Met theoretische en experimentele studies hebben we echter kunnen aantonen dat dit onwaarschijnlijk is omdat we verschillende factoren geïdentificeerd hebben die tegen de ongeremde verspreiding van PSR selecteren (Beukeboom & Werren 1992, Werren & Beukeboom 1993). Hiermee hebben de evolutionaire vraag beantwoord, maar de vraag naar het mechanisme van PSR hebben we tot de dag van vandaag niet kunnen oplossen. Hoe is het in staat om de vaderlijke chromosomen te herkennen en te vernietigen terwijl het zelf overleeft en de moederlijke chromosomen met rust laat? Deze kennis is niet alleen belangrijk om de werking van dit chromosoom te begrijpen, maar er is ook een groter belang. Het kan inzicht verschaffen in de biochemische processen die een rol spelen in het bevruchte ei waarbij synchronisatie van de moederlijke en vaderlijke chromosomen plaats moet vinden. Verder onderzoek aan zelfzuchtige genetische elementen die zich geheel aan de wetten van Mendel onttrekken is van het grootste belang. Daarnaast is er ook een toegepast aspect omdat een dergelijk chromosoom gebruikt zou kunnen worden in de biologische bestrijding. Het is voorstelbaar dat we een PSR chromosoom in haplodiploïde, schade veroorzakende, organismen inbrengen en zodoende kunnen bestrijden omdat er alleen nog maar mannetjes worden geproduceerd.

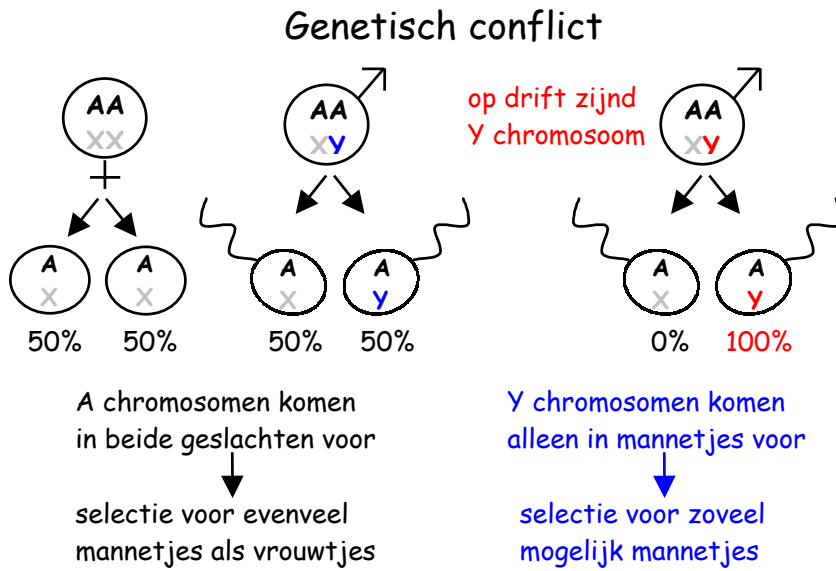
Evolutie van soortsvorming

Een derde centrale vraag in de evolutiebiologie is die naar soortsvorming; hoe ontstaan twee nieuwe soorten uit één oudersoort? De enorme natuurlijke soortenrijkdom duidt erop dat dit veelvuldig moet zijn gebeurd tijdens de evolutie. Toch begrijpen we nog erg weinig van dit proces. Het is bijvoorbeeld niet duidelijk welke genetische veranderingen in een soort kunnen leiden tot reproductieve isolatie tussen individuen. De beste manier om dit te onderzoeken is met een systeem waarbij soortsvorming al wel deels is opgetreden maar nog niet zodanig ver is voortgeschreden dat er geen nakomelingen meer geproduceerd kunnen worden tussen de twee varianten.

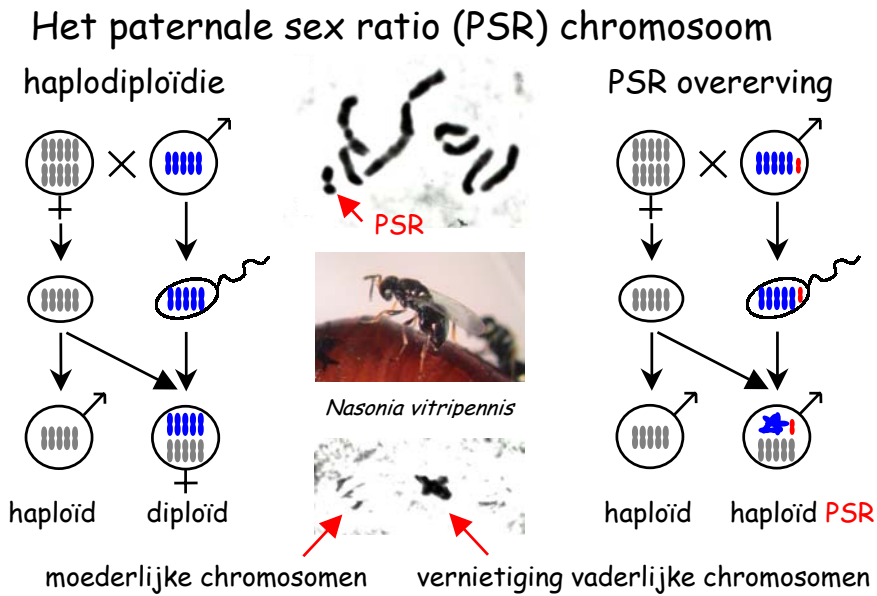
Een dergelijke situatie vinden we in de sluipwesp *Nasonia*. Het genus *Nasonia* bestaat uit drie zustersoorten, te weten *giraulti*, *longicornis* en *vitripennis*. In de natuur kunnen deze soorten geen hybride nakomelingen krijgen omdat ze geïnfecteerd zijn door verschillende soorten *Wolbachia* bacteriën. Deze bacteriën zorgen ervoor dat als chromosomen van soort A in een ei van soort B terecht komen, ze worden vernietigd. In het laboratorium is het echter mogelijk om de wespen antibiotica te voeren en van hun bacteriën te ontdoen. Bacterievrije lijnen van verschillende soorten kunnen wel hybride nakomelingen produceren. Toch bestaan ook dan nog verschillende gradaties van reproductieve barrières. Zo vertonen de drie soorten een subtiele voorkeur voor balts en paren met de eigen soort, waarschijnlijk als gevolg van eigensoortige chemische prikkels.

Hoe zijn gedragsverschillen tussen de soorten ontstaan? Er moeten veranderingen zijn opgetreden in de genen die voor baltsgedrag coderen. Hoeveel genen zijn dit en wat zijn dit voor genen? Zulke vragen waren tot voor kort niet te beantwoorden, maar er bestaan nu technieken waarmee we dit soort vragen te lijf kunnen gaan. Het genoom van organismen bestaat uit een grote hoeveelheid DNA waarin zich slechts af en toe een gen bevindt. Minder dan 10% van al ons DNA codeert voor eigenschappen, de rest lijkt ballast. Het zoeken naar genen kan dus vergeleken worden met het zoeken naar spelden in een hooiberg. Van een handvol soorten, zoals de mens en de fruitvlieg is inmiddels de volledige basenvolgorde van het DNA bekend. Dit betekent echter geenszins dat alle genen geïdentificeerd zijn. Van *Nasonia* is helaas de volledige genoomsequentie niet bekend, maar er bestaan ook technieken voor genoomonderzoek in zulke situaties. Met deze technieken proberen we de onderliggende genetica van soortsvorming op te helderen.

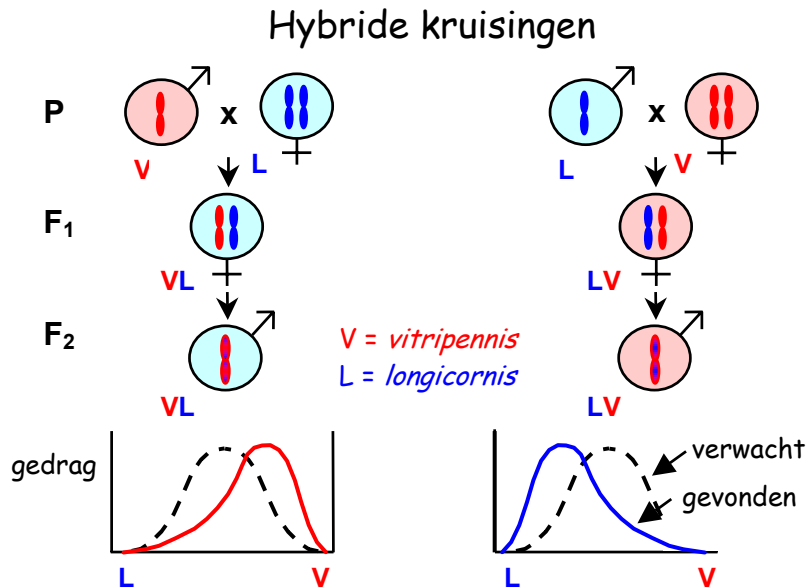
Eén van deze technieken is het kruisen van twee soorten en het analyseren van het baltsgedrag van de hybride nakomelingen. Door de haplodiploïde voortplantingswijze zijn twee generaties nodig om hybride mannetjes te verkrijgen (Figuur 15). Deze mannetjes hebben een combinatie van genen van beide oudersoorten. Hun baltsgedrag bleek, zoals verwacht, intermediair ten opzichte van beide oudersoorten. Toch vonden we iets heel vreemds. Volgens Mendel zou het baltsgedrag precies intermediair moeten zijn, maar het bleek dat



Figuur 13. Overerving van het Y chromosoom volgens Mendel's principe en als het op drift is (meiotic drive)

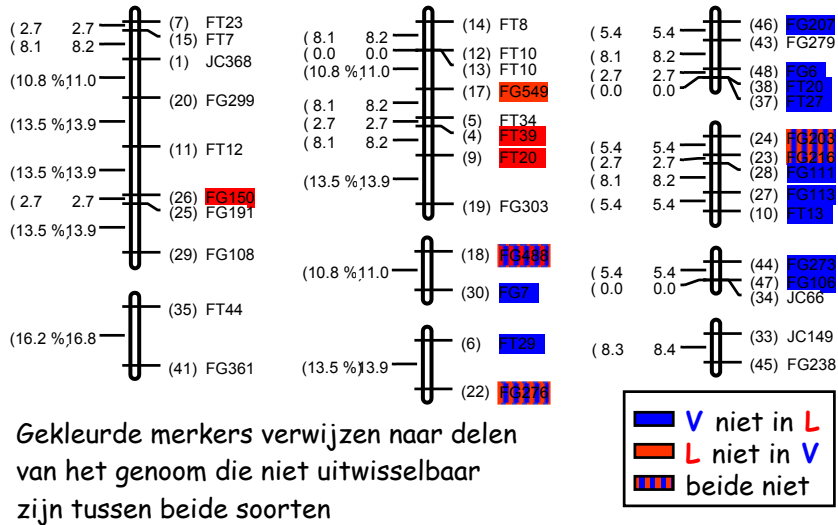


Figuur 14. Overerving van het paternale sex ratio (PSR) chromosoom in de sluipwesp *Nasonia vitripennis*



Figuur 15. Kruisingsschema voor het genereren van hybride nakomelingen tussen twee haploïdoploïde soorten en het waargenomen grootvadereffect in gedrag van hybriden

Genetische kaart van *vitripennis* en *longicornis*



Figuur 16. Koppelingskaart van *Nasonia vitripennis*-*longicornis* hybriden. Gekleurde AFLP merkers verwijzen naar delen van het genoom die incompatibel zijn met het cytoplasma van de andere soort

hybriden zich significant meer gedroegen zoals de vaderlijke lijn. Als we een *vitripennis* mannetje met een *longicornis* vrouwtje paren krijgen we kleinzonen die *vitripennis*-achtig baltsgedrag vertonen. In de omgekeerde kruising zien we precies hetzelfde effect, de kleinzoon baltst als zijn *longicornis* grootvader. We hebben dit het grootvadereffect genoemd (Beukeboom & van den Assem 2001). Als dit *ongelijke geneneffect* algemeen voorkomt in haplodiploïde organismen kan het drastische consequenties hebben voor de mate waarin de verwantschap van individuen tot uitdrukking komt. Over de oorzaak van dit grootvadereffect tasten we nog volledig in het duister. Verschillende vervolggexperimenten zijn in gang om hier meer inzicht in te verkrijgen. Zo proberen we met de kennis van het *Drosophila* genoom kandidaatgenen voor baltsgedrag te identificeren in het *Nasonia* genoom.

Uit onze kruisingen blijkt ook dat de hybride nakomelingen vaak verminderd levensvatbaar zijn. Dit heeft waarschijnlijk twee oorzaken. Ten eerste omdat bepaalde combinaties van genen van beide soorten niet samengaan en ten tweede omdat bepaalde genen van de ene soort niet samengaan met het cytoplasma van de andere soort. Met genetische merkers kunnen we de delen van het genoom opsporen waar deze genen zich bevinden.

Figuur 16 is een voorbeeld van een genetische kaart van een hybride tussen *vitripennis* en *longicornis*. De blauwe merkers geven regionen aan van het genoom van *vitripennis* die niet in het cytoplasma van *longicornis* zijn in te kruisen. De rode merkers geven de delen van het genoom van

longicornis aan die niet in *vitripennis* zijn in te kruisen. De blauwe merkers zijn talrijker wat aangeeft dat het genoom van *vitripennis* meer incompatibel is met het cytoplasma van *longicornis* dan andersom. De gestreepte merkers zijn delen van het genoom die voor beide soorten van het eigen type moeten zijn om tot levensvatbare nakomelingen te leiden. In deze delen van het genoom moeten dus genetische veranderingen zijn opgetreden die leiden tot reproductieve isolatie. Dit worden dan ook wel soortsvormingsgenen genoemd. U ziet dat deze genen verspreid over het genoom voorkomen. Helaas weten we nog vrijwel niets van de aard van deze genen. Met de nieuwste moleculaire en genoomtechnieken lijkt het nu voor het eerst mogelijk om dit soort genen op te sporen en te karakteriseren.

Slot

In mijn betoog heb ik laten zien dat twee typen van vragen worden gesteld in de evolutionaire genetica; de mechanistische en de evolutionaire vraag. Beide kunnen niet zonder elkaar. We zijn recentelijk getuige van een enorme kennisvermeerdering op het gebied van genoomonderzoek. Nieuwe moleculaire en bioinformatica technieken maken het mogelijk om complete genomen te analyseren en alle genen in kaart te brengen. De eerstvolgende uitdaging is het ophelderen van de functie en de regulatie van deze genen.

Evolutiebiologen zullen een grote rol spelen bij het ontrafelen van genetische structuren en processen, met name omdat vanuit een evolutionaire denkwijze expliciete voorspellingen zijn te doen over hoe natuurlijke selectie de huidige toestand

heeft gevormd. Het is immers natuurlijke selectie die bepaalt welke genen worden doorgegeven aan de volgende generatie. We hebben gezien dat transmissie van genen heel ongelijk kan zijn. De bioloog Dobzhansky zei al dat de biologie alleen te begrijpen valt in de context van de evolutie (*"Nothing in biology make sense except in the light of evolution"*). Zonder kennis van genetische mechanismen en wetmatigheden is de evolutiebiologie echter lam. Het is daarom belangrijk om de integratie te bevorderen tussen de moleculaire en ontwikkelingsgenetica enerzijds en de ecologie en evolutiebiologie anderzijds.

Dankwoord

Hiermee ben ik aan het einde van mijn rede gekomen. Mijnheer de Rector staat U mij toe om hier nog enkele persoonlijke dankwoorden uit te spreken.

Allereerst bedank ik de leden van het College van Bestuur, van de Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen en van de benoemingsadviescommissie voor het vertrouwen dat zij in mij gesteld hebben bij de bezetting van de leerstoel Evolutionaire Genetica en voor de ondersteuning van mijn PIONIER subsidieaanvraag.

Mijn wetenschappelijke loopbaan is gevormd door interactie met vele collega's. Mijn eerste stappen naar zelfstandigheid begonnen met het torenvalkonderzoek onder leiding van Prof. Serge Daan in Groningen. Een bijzondere blijk van dank gaat uit naar Dr. Hans van den Assem uit Leiden die mij inleidde in de wondere wereld van de sluipwespen en mij op het vliegtuig naar Rochester heeft gezet. Mijn promotor, Prof. John Werren van de Universiteit van Rochester, heeft een grote bijdrage geleverd aan mijn curriculum. Prof. Nico Michiels uit Seewiesen en Prof. Jacques van Alphen uit Leiden hebben mij alle vrijheid gegeven om mijn eigen onderzoeksveld verder te ontwikkelen in hun

groep. Zonder hen allen had ik hier nu niet gestaan.

Graag wil ik mijn collega's in de basiseenheid Evolutionaire Genetica noemen. Met name Kuke Bijlsma en Louis van de Zande die ondermeer het onderzoek aan fruitvliegen leiden, Franjo Weissing en Ido Pen die het onderzoek in de theoretische biologie leiden en Albert Kamping die het experimentele onderzoek aan sluipwespen uitvoert. In de korte tijd dat ik deel uit maak van de groep heb ik ervaren dat er hoge kwaliteitsnormen en een grote collegialiteit heersen. Ik beschouw het als een voorrecht om in zo'n omgeving mijn werk te mogen verrichten en hoop dat dit in de toekomst zo zal blijven. Mijn gedreven gepensioneerde collega's, Dr. Hans van den Assem en Dr. Laas Pijnacker, mogen ook niet ongenoemd blijven.

Mijn bijzondere dank gaat uit naar mijn ouders. Beste pa en ma, zelf hebben jullie nooit de gelegenheid gehad om verder te studeren omdat de verplichtingen als oudste kinderen van een groot gezin op een boerderij dit niet toelieten. Ik wil U beide bedanken voor de niet aflatende steun tijdens mijn opleiding. Het eten stond altijd klaar als ik weer eens uitgehongerd thuiskwam na een lange dag vogels kijken in de Flevopolder.

Lieve Linda, zonder jouw ondersteuning was het allemaal nooit gelukt. Je hebt mij tien jaar lang gevolgd naar de buitenlanden en daarbij je heimwee kranig gedragen. Het is nu zo mooi dat wij terug zijn in je geboortestreek en Sjors hier kan opgroeien.

Ik heb gezegd.

Referenties

- Beukeboom, L.W. and van den Assem, J. (2001). Courtship and mating behaviour of interspecific *Nasonia* hybrids (Hymenoptera, Pteromalidae): A grandfather effect. *Behavior Genetics* 31: 167-177.
- Beukeboom, L.W., de Jong, T. and Pen, I. (2001). Why girls want to be boys. *BioEssays* 23: 477-480.
- Werren, J.H. and Beukeboom, L.W. (1993). Population genetics of a parasitic chromosome: Theoretical analysis of PSR in subdivided populations. *The American Naturalist* 142: 224-241
- Beukeboom, L.W. and Werren, J.H. (1992). Population genetics of a parasitic chromosome: Experimental analysis of PSR in subdivided populations. *Evolution* 46: 1257-1268.
- Bull, J.J. (1983). *The Evolution of Sex Determining Mechanisms*. Benjamin/Cummings, Menlo Park, USA.
- Fisher, R.A. (1930). *The Genetical Theory of Natural Selection*. Oxford University Press, Oxford, UK.
- Kondrashov, A.S. (1993). Classification of the hypotheses on the advantages of amphimixis. *Journal of Heredity* 84: 372-387.
- Maynard Smith, J. (1978). *The Evolution of Sex*. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- Schneider, M.V., Beukeboom, L.W., Driessen, G., Lapchin, L., Bernstein, C. & van Alphen, J.J.M. (2002). Geographical distribution and genetic relatedness of sympatric thelytokous and arrhenotokous populations of the parasitoid *Venturia canescens* (Hymenoptera). *Journal of Evolutionary Biology* 15: 191-200.
- Verhulst, S. & Maes, F.W. (1998). Scotopic vision in colour-blinds. *Vision Research* 38: 3387-3390.

Werren, J.H. (1991). The paternal-sex-ratio chromosome of *Nasonia*. *The American Naturalist* 137: 392-402

Werren, J.H. & Hatcher, M.J. (2000). Maternal-zygotic gene conflict over sex determination: effects of inbreeding. *Genetics* 155: 1469-1479.

Werren, J.H., Hatcher, M.J. & Godfray (2002). Maternal-offspring conflict leads to the evolution of dominant zygotic sex determination. *Heredity* 88: 102-111.

West, S.A., Lively, C.M. & Read, A.F. (1999). A pluralist approach to sex and recombination. *Journal of Evolutionary Biology* 12: 1003-1012.