

Reacties op de inhoud van dit bijvoegsel gaan naar Redactie Wetenschap & Onderwijs, NRC Handelsblad, postbus 824, 3000 DZ Rotterdam. Ingezonden brieven dienen bij voorkeur de 500 woorden niet te overschrijden.



**Nobelprijswinnaar Manfred Eigen over zijn mathematische benadering van de evolutie:**  
'Als alle mutaties toevallig waren, zouden we hier niet zitten'.

## Cas de Stoppelaar

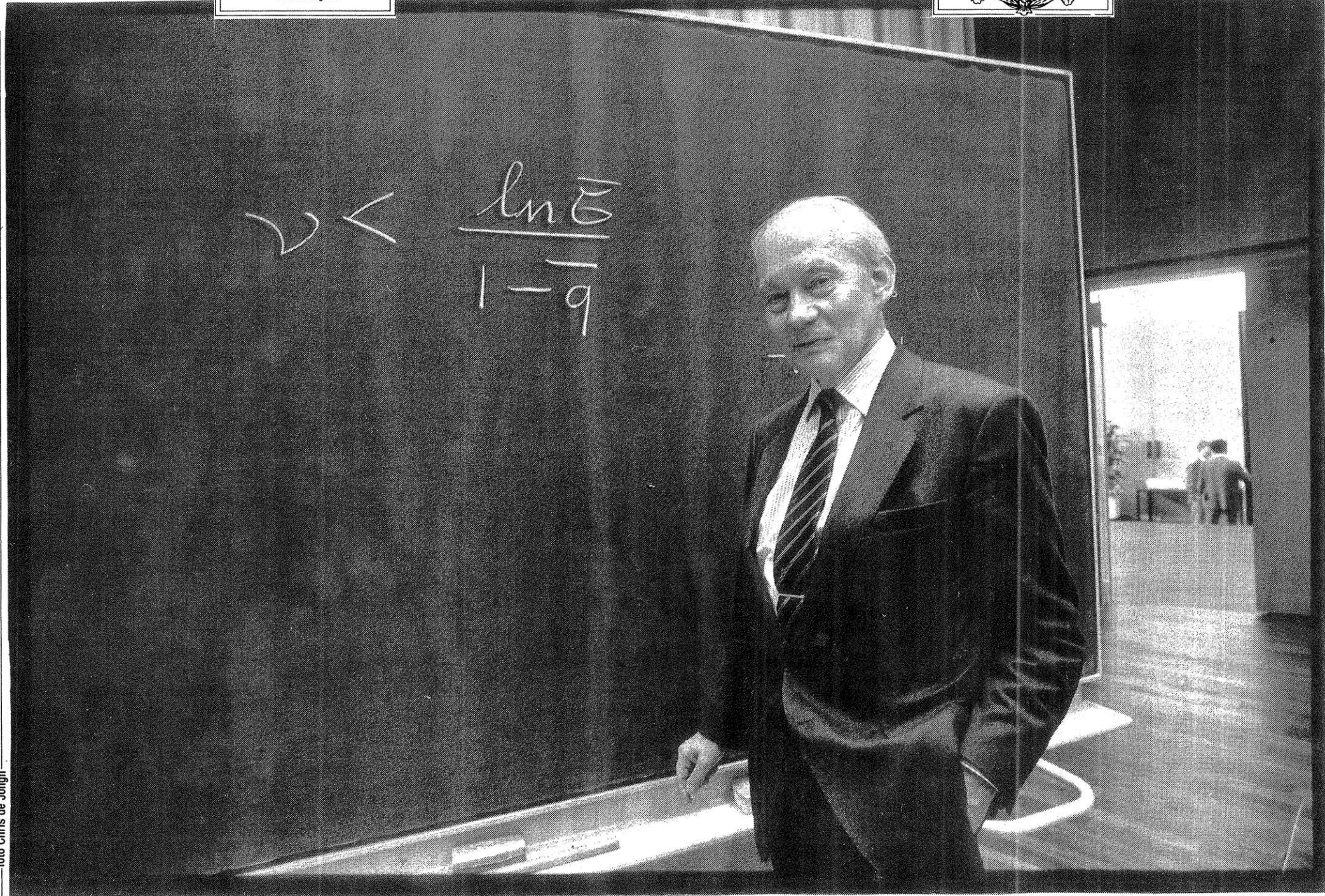
Nothing in biology makes sense except in the light of evolution', scheef de beroemde evolutiebioloog Dobzhansky in 1977. Dit is, om het voorzichtig uit te drukken, een heldere stellingname. Helaas mag Dobzhansky's credo niet verhinderen dat de evolutietheorie volgens de principes van Darwin maar matig wordt begrepen. Waarom is dat zo? Wat is er zo ingewikkeld aan de *survival of the fittest* en de *struggle for life*?

Een van de moeilijkheden is de ogenschijnlijke eenvoud van de gehanteerde begrippen. Iedereen stelt zich wel iets concreets voor bij twee giraffen, die beide het hoogste boomblaadje willen plukken: de giraffe met de langste nek wint, en is dus de 'fittest' in de 'struggle' om voedsel. Niettemin druist het totale effect van de evolutie in tegen het gezonde verstand. Hoe kan iets complex als 'leven' uit het niets ontstaan? Zoets wordt instinctief als onmogelijk ervaren.

Het Darwinisme wordt daarom altijd met een zeker wantrouwen benaderd. Tegen deze achtergrond van ongelooft konden ook stromingen als het Creationisme ontstaan (evolutie-'wetenschap' met als uitgangspunt de Schepping). In een vak als kernfysica is zoets onmogelijk, omdat de koude en onbegrijpelijke formules zich onttrekken aan menselijke gevoelens. Het denken over evolutie daarentegen wordt vaak vertroebeld door antropocentrische emoties, religieuze onzin of Lamarckiaanse apocriefen in de trant van: de smid heeft sterke armen gekregen door hard met zijn hamer te slaan, en zijn zoon erfde dus die sterke armen — 'verworven eigenschappen worden overgeërfd' (wat dus onzin is).

## Wereld als reactorvat

In een extreme vorm van reductionistisch redeneren is evolutie op aarde niets meer dan een vier miljard jaar durende scheikundige reactie, met de wereld als reactorvat. Omdat scheikunde in diezelfde optiek niets meer is dan een ingewikkelde beschrijving van een natuurkundig proces, kan evolutie ook als complexe fysica worden gezien. Weliswaar zou natuurkundig onderzoek naar 'de evolutie van het baltsgedrag der stekelbaarzen' in een vroeg stadium tot mislukken zijn gedoemd, maar wanneer het arbeidsterrein wordt beperkt tot een molecuul als RNA



# 'Darwin is dood, leve Darwin!'

— in zijn levende vorm een klein virus — is het plotseling wel mogelijk om samenhangende natuurkunde te bedrijven.

Er verschijnt dan een helder en consistent beeld, waaraan bovendien te rekenen valt. De grens tussen leven en niet-leven blijkt zich voor te doen als een soort faseovergang, een verschijnsel dat uit de natuurkunde bekend is als het overschrijden van een scherpe grens tussen bijvoorbeeld twee 'toestanden', zoals ijs en water. Dat is één. Een tweede consequentie van deze fysieke benadering is dat ook de rol van 'het toeval' in de evolutie in een ander daglicht wordt gesteld. De hele evolutie, zegt de veel geciteerde bioloog Jaques Monod in zijn boek 'Le Hasard et la Nécessité' (1970), is gebaseerd op louter toeval. Het begrip 'teleonomie' — de doelgerichtheid van evolutie — is

in die visie verboden. De Engelse bioloog Richard Dawkins onderschrijft deze gedachte nog impliciet wanneer hij schrijft hoe 'The Blind Watchmaker' (1986) het leven laat ontstaan. Monod's dobbelsteen speelt voor goddelijke inspirator. Maar hoe blind is het toeval als de drijvende kracht achter evolutie?

## Verfrissend gebrek

De bekendste onderzoeker op het moeilijke terrein tussen evolutiebiologie en natuurkunde is Manfred Eigen. Hij heeft zich, sinds hij in 1967 de Nobelprijs voor Chemie heeft gewonnen, met veel enthousiasme op de evolutie van macromoleculen en kleine virussen gestort. Eigen is nu directeur van het Max-Planck-Instituut für Biophysikalische Chemie te Göttingen. Anderhalf

jaar geleden verscheen zijn boek *Stufen zum Leben* (nog niet in het Engels of Nederlands vertaald). Enige tijd geleden was Eigen in Eindhoven, als gastspreker op het symposium 'Between Science and Technology', een congres ter ere van de tachtigste verjaardag van professor Casimir.

Na afloop van zijn met veel logaritmische curven verluichte lezing bevoert Eigen met een verfrissend gebrek aan schroom dat zijn boek totaal nieuwe gezichtspunten over de evolutie biedt: 'Ik denk dat het mij als eerste is gelukt om wetten uit de natuurkunde op niet materiële fenomenen toe te passen. Ik toon aan dat het ontstaan van genetische informatie te vergelijken is met een faseovergang. Het gaat hier om een faseovergang die in een meerdimensionale

ruimte plaatsvindt, die ik 'sequentieruimte' noem.

## Welke zijn die Stufen die zum Leben leiden?

Eigen: 'De beslissende stap in de evolutie is de overgang van de chemie van levenloze materie naar die van de levensprocessen. Deze overgang werd mogelijk toen in de vroege evolutie de nucleïnezuuren op het toneel verschenen. Juist deze moleculen konden informatie opslaan. Daarom noem ik ze de 'Stufen zum Leben'.

'Ik zeg in mijn boek dat een bepaalde kwalitatieve interpretatie van het Darwinisme niet houdbaar is. Ik zeg daarmee niet dat Darwin overbodig is geworden, maar ik denk dat mijn boek aan de basis van de evolutie-informatie te vergoelijken staat. We kunnen nu aan het model rekenen, en dus voorspellingen doen.

'Het darwinisme was in aanleg een kwalitatieve beschouwing, bijna een wereldbeeld. Daarin kwam verandering toen het neo-darwinisme opkwam. Men kwam tot het inzicht dat er mutaties moesten zijn om vooruitgang te verklaren, maar wat mutaties precies inhielden, was in dit pre-moleculaire tijdperk onduidelijk. Wel ontdekte men dat een voordelige mutant sneller groeide dan een slechte, en dit verschijnsel heet natuurlijke selectie.

'Men ging er van uit dat mutaties zuiver toevallig plaatsvonden: het is niet te voorspellen of een bepaalde mutatie gunstig of ongunstig is, of neutraal. Dit is zeker juist, maar men ging er ook van uit dat alle — goede en slechte — mutaties in principe met dezelfde frequentie voor zouden komen. De kans dat er uit deze biologische roulette iets

zinnigs zou evolueren, wordt daarvoor erg klein.'

## U denkt dat het minder toevallig is dat wij hier zo zitten?

'In ons onderzoek hebben wij het proces van mutatie aan een kwantitatieve analyse onderworpen. We hebben uitgerekend: wanneer alle mutanten zuiver toevallig, zonder wederzijdse beïnvloeding, ontstaan zouden zijn, dan zouden wij hier niet zitten, nee. De kans dat leven op die manier zou ontstaan is veel, maar dan ook vóór te klein. De hele evolutie was op een zeer laag niveau van ontwikkeling tot stilstand gekomen.'

'De kwantitatieve benadering toont aan dat het beeld van een stuurloze evolutie fout is. Er is wel degelijk sprake van een soort interne waarde-bepaling, die 'goede mutanten' voordeelt boven 'slechte'. Die laat zich bovendien berekenen, en je kan er experimenten op loslaten. Wij hebben gevallen ontdekt, waarin de beter aangepaste mutant met een 10<sup>20</sup> grotere waarschijnlijkheid voorkomt als een a priori even kansrijke slechte mutant.

'Ik stel dus: uit de kwantitatieve uitwerking van de theorie is een hele nieuwe, kwalitatief nieuwe idee ontstaan. Namelijk: er is een interne zelfsturing van moleculaire evolutieprocessen naar een optimale aanpassing toe.'

## De evolutie wordt daarmee 'doelzoekend'. En dat mag niet van Monod.

Eigen tikt met zijn wijsvinger op tafel: 'Let wel, er wordt geen objectief, hoger doel nagestreeft. Maar evolutie is zeker doelzoekend. Zoals een druppel water in een berglandchap zijn weg naar beneden zoekt, zo zoekt een soort — of dat nu een virus, bacterie, plant of dier, of een DNA of RNA molecuul is — al muteren zijn weg omhoog, waarbij de snelst groeiende mutant de troepen aanvoert.'

'Darwin heeft het over 'survival of the fittest', en dan denk je aan één mutant, één individu, die — als hij geluk heeft — overleeft en zich vermenigvuldigt. Dat is niet geheel juist. Datgene wat wordt geselecteerd is niet een individu, maar een complexe mutantverdeling. Die is wiskundig voor te stellen als een soort puntenwolk in een meerdimensionale ruimte.'

'In deze wolk mutanten is het best aangepaste type — het 'wildtype' — soms in maar geringe mate voorhanden. Wij vinden in de mutantverdeling soms meer dan 99 procent typen, die afwijken van de best aangepaste soort. Het voordeel van deze mutantwolk is: bij een verandering in de omgeving — wanneer het milieu nieuwe eisen stelt — hoeft men niet zo lang op nieuwe mutanten te wachten. Die zijn er al. Verder laat deze selectie-gebeurtenis zich mathematisch als een faseproces — exact zoals we die in de natuurkunde kennen — beschrijven. Er is hier sprake van een 'condensatie' in die meerdimensionale ruimte, die wij sequentieruimte noemen. De sequentieruimte is een ruimte, waar-

volg op pagina 2

Het onvoorstelbaar grote aantal mogelijke alternatieve structuren, de 'omgekende' complexiteit van zelfs de eenvoudigste vormen van leven gelden vaak als argument tegen de evolutietheorie. Zelfs een gen voor een klein enzym, dat ongeveer 300 nucleotiden (de vier verschillende bouwstenen van DNA of RNA) telt, kan in 4<sup>300</sup> (dat is gelijk aan ongeveer 10<sup>90</sup>) mogelijke varianten voorkomen. Dit is een gigantisch getal. Het heelt af is 10<sup>17</sup> seconden oud en het hele universum (d.w.z. een bol met een doorsnee van 7 miljard lichtjaar) biedt plaats aan ten hoogste 10<sup>80</sup> waterstofmoleculen. Wat moet de natuur dan met 10<sup>90</sup> mogelijke structuren voor een simpel gen? Een strenge selectie toepassen, zodat er een paar werkzame varianten overblijven. Maar hoe werkt die selectie? Om de evolutie van macromoleculen goed te begrijpen is het nodig om het astronomisch grote aantal mogelijke RNA-sequenties (een sequentie is een specifieke volgorde van de nucleotiden in een RNA molecuul) in een juist perspectief te plaatsen. Richard W. Hamming heeft hiertoe het begrip 'sequentieruimte' (*sequencespace*) bedacht.

Een sequentieruimte is een mathematisch beeld van een ruimte, waarbinnen alle mogelijke varianten (in bovengenoemd voorbeeld: 10<sup>90</sup>) van het (300 nucleotiden lange) RNA-molecuul zich ten opzichten van elkaar bevinden. De ruimte zelf kan in dit specifieke voorbeeld gezien worden als 600 dimensionaal (600 en niet 300 omdat er 4 nucleotiden zijn en niet 2). Binnen deze hyperhyper-ruimte hebben alle 10<sup>90</sup> mogelijke RNA moleculen hun specifieke plaats.

Wat voor eigenschappen heeft deze meerdimensionale sequentieruimte? Een van de opvallendste is dat, hoevel het aantal mogelijke RNA-sequenties meer dan astronomisch groot is, de afstanden tussen de verschillende RNA's tamelijk klein zijn: niet meer dan hooguit (in dit voorbeeld) 300 enkelvoudige mutatiestapen van elkaar verwijderd. Dat komt doordat het aantal mogelijke afstanden binnen een hoog-dimensionale ruimte — de achterommetjes en tussendoortjes tussen de verschil-

lende dimensies — veel groter is dan wanneer deze 10<sup>90</sup> punten in een ordinaire drie-dimensionale ruimte zouden zijn geplaatst. De opnamecapaciteit van een 600-dimensionale ruimte is dan ook onvoorstelbaar groot. Alle 10<sup>90</sup> mogelijke sequentiepunten vinden er gemakkelijk hun plaats, zonder dat daar buitenproportionele begrippen voor nodig zijn. Door de grote keuze aan mogelijke 'mutatie-paden' van de ene plek naar de andere, is de kans relatief klein dat een bepaalde mutant vastloopt op zijn tocht door de ruimte, wanneer hij bezig is zich een weg te muteren naar een bepaalde plek die nog betere kansen op overleven biedt.

2,3,4, en 6 dimensionaal model van een (op 'binare genen' gebaseerde) sequentieruimte. Hoewel het aantal mogelijke mutanten toeneemt van 4,8,16 tot 64, neemt het maximale aantal mutatiestappen tussen de uitersten slechts toe van 2,3,4 tot 6.

Hiermee komen we op een tweede belangrijke gedachte in deze theorie. Er zijn bepaalde punten in de sequentieruimte (ieder punt representeert dus een bepaalde RNA-sequentie), die — gegeven een bepaalde selecterende buitenwereld — een betere kans bieden in 'the struggle for life' dan andere punten. De betreffende RNA-moleculen reproduceren hier sneller; de plaats die zij bezetten hebben een grotere overlevingskans of selectiewaarde dan andere punten in dat opzicht als heuvels in het selectiewaarde-landschap worden gezien. Plaatsen met mindere kans op overleven zijn te beschouwen als dalen in dit landschap. Alle Darwinistische 'fittest' moleculen zitten dus op een hoogste bergtop in die meerdimensionale ruimte. Gegeven een bepaalde buitenwereld, blijkt er bijvoorbeeld één punt het

## Survival in de meerdimensionale sequentieruimte

succesvolst te zijn (het allerhoogste bergpuntje): het RNA-molecuul dat zich daar bevindt reproduceert zich het snelste. Dit specifieke molecuul heet het 'wildtype', dat is dus de best aangepast RNA-sequentie. Dit selectiewaarde-landschap in deze meerdimensionale ruimte vertoont voor evolutie zeer gunstige eigenschappen, die verklaard kunnen worden aan de hand van de fractal-theorie van Benoit Mandelbrot. Op basis

hiervan kan men stellen dat, hoe hoger het aantal dimensies, des te minder dalen er te vinden zijn langs een route naar een bepaalde bergtop. Met andere woorden, een bepaalde RNA-sequentie, die rustig aan het rondmuteren is, loopt zelden echt vast op een eenzaam plekje, vanwaar hij niet meer verder komt zonder aan overlevingskansen 'in te leveren' (dus eventjes door een dal moet). Er is nauwelijks een geïsoleerd plekje in

deze hyperruimte; ofwel, er is altijd wel een geleidelijk pad omhoog in de richting van de piek waarop het best aangepast wildtype zit. In termen van mutatie zijn er geen sprongwijze, meervoudige mutatiestapen nodig (waarbij bijvoorbeeld tien nucleotiden in één keer in een bepaalde richting moeten muteren, en die kans is zeer klein) om ergens te komen. Stapje voor stapje de berg op, langzaam maar zeker stijgen via een geleidelijk pad, leidt tot een zeker resultaat.

Maar wat is nu eigenlijk 'de best aangepaste soort'? Welke sequentie is 'de fittest'? Lang werd gedacht dat dit één bepaalde RNA-fulgorde is. Nu is door ondermeer het werk van Eigen duidelijk geworden dat een goed aangepaste RNA-soort niet één bepaalde nucleotide-sequentie heeft, maar een groot aantal, in min of meerdere mate van het wildtype verschillende sequenties. Eigen noemt deze verzameling een 'quasi-soort'.

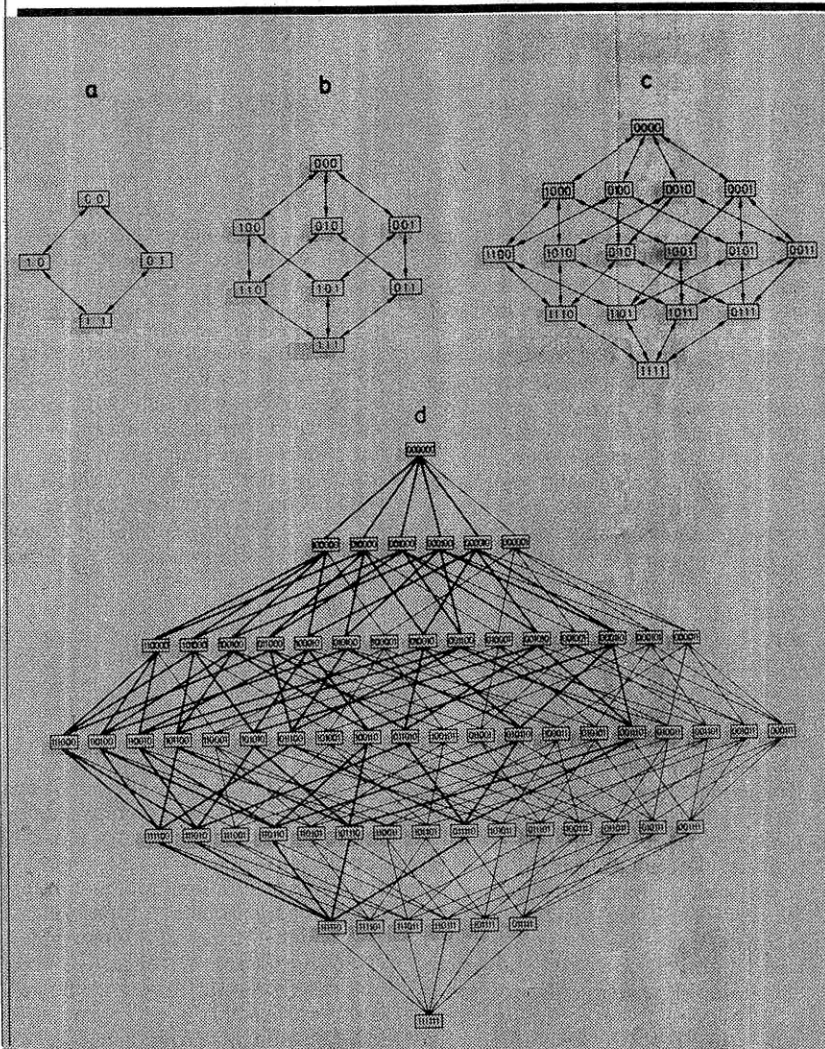
Een quasi-soort (*quasi-species*) is het totale ensemble van wildtype en hem omringende mutanten. (Het merkwaaardige is dat het wildtype niet in de meerderheid hoeft te zijn; het is wel een soort grootste gene deler — een 'consensus' — van mogelijke uit hem ontspringende mutanten).

Hiermede is in de sequentieruimte de (quasi-)soort als een 'punteuwk' gedefinieerd, in plaats van dat — zoals in de klassieke opvatting — de soort door één bepaald punt (voor één specifieke RNA-sequentie) wordt gerepresenteerd. Met andere woorden, er is in het overlevingskansen-landschap niet sprake van één steile piek, maar van een realistisch aandoend bergland-schap, met een hoogste punt, omringd door subtoppen, hellingen en graden. De quasi-species kan men dus zien als een gebegte. Stel nu dat de buitenwereld verandert, en er dus andere selectie-eisen aan de quasi-soort worden gesteld. Dan is er niet een star wildtype de

dupe, die gevangen zit op zijn eenzame piekje, maar er is een groot spectrum aan alle mogelijke mutanten (*binnen* de (quasi-)soort voorhanden (die bovendien al in zeer grote getale aanwezig zijn), waarvan in de veranderende omstandigheden een bepaalde sequentie wellicht als best aangepaste naar voren komt. Die wordt dan het nieuwe wildtype. Dit maakt een quasi-soort tot een flexibeler biologisch concept dan een rigide, (neo-)Darwinistische soort.

Tenslotte is er nog het fascinerende begrip 'opereren tegen de fouterdrempe!'. Neem als voorbeeld een wildtype, dat tien maal zo snel reproduceert als zijn omringende mutanten, die van het wildtype in een of meer nucleotiden verschillen. Wanneer het wildtype nooit reproductiefouten maakt — dus wanneer er geen mutanten ontstaan — zal alleen nog maar het wildtype voortduren. Maar evolutie bestaat bij de gratie van fouten, die bij het reproduceren worden gemaakt. Bepalend is de vraag: hoeveel reproductiefouten worden er gemaakt, dus hoeveel mutanten ontstaan er?

Wanneer het wildtype weinig fouten maakt, zal hij in de meerderheid blijven. Maar wanneer er meer reproductiefouten voorkomen, is er een toename van het aantal mutanten om hem heen, die ieder voor zich ook weer mutanten voortbrengen — de quasi-species wordt diffuser, de puntenwolk wordt groter. Er is nu voor iedere soort (en dit geldt nadrukkelijk ook voor echt levende organismen zoals virussen, heeft Eigen experimenteel aange-toond) een 'fouterdrempe!', waarboven het wildtype 'de controle verliest', en waardoor de quasi-soort (de puntenwolk) als het ware oplost in de ruimte (zoals gecondenseerde waterdamp verdamp). Het aantal fouten stapelt zich dan sneller op dan de superieure groeisnelheid van het wildtype kan verdragen, en de informatie van het RNA-molecuul gaat dan verloren. De informatie smelt als het



## INHOUD

2	Dunning over ongelijke bedeling in de gezondheidszorg / Brieven / Agenda
3	Maleis van Molukkers / Stilstand bij supergeleiding / Korte berichten
4	Van Vught / Korte Virologie / Tijdschrift: Science & Global Security
5	Speciaal onderwijs / Het Vak / Midsaad en Straf / In VS weinig exact