

Waarom wij geen neanderthalers zijn

Hij is onze nauwste evolutionaire verwant: de neanderthaler. Met een pak aan en een hoed op zou hij in de metro van New York nauwelijks opvallen, schreef de Amerikaanse antropoloog Carleton Coon in 1939. Precies zeventig jaar later wist vakgenoot Svante Pääbo als eerste het DNA van deze verre achterneef te ontrafelen. Niet alleen in uiterlijk maar ook qua genen lijkt hij veel op ons. Maar er blijven natuurlijk verschillen. Juist die kunnen ons wellicht duidelijk maken waarin wij ons onderscheiden van andere grote apen. Tijdens De Anatomische Les op 5 november in het Amsterdamse Concertgebouw buigt Pääbo zich over de vraag: Wat maakt de mens tot mens?

In de hal van het Max Planck Instituut voor Evolutionaire Antropologie in Leipzig is een klimmuur aangebracht. Op verzoek van de directeur zelf, zal later blijken, die tussen de bedrijven door graag even een wandje mag pikken. Dat deze Svante Pääbo (spreek uit: Pebo) wars is van poeha wordt al snel duidelijk. Op de dag van het interview ligt een klamme hitte als een deken over de stad, en dus draagt de man die getipt wordt als één van de volgende Nobelprijswinnaars voor geneeskunde gewoon een korte broek. Net als trouwens zijn naaste medewerkers, co-auteurs van een prestigieus *Science*-artikel dat toevallig diezelfde ochtend is verschenen. Even lijkt de felgekleurde bermuda met bloempatroon onderdeel van de huisstijl. Hoezo uiterlijkheden - het gaat om inhoud! En inhoudelijk staat Pääbo beslist zijn mannetje; het artikel in *Science* is slechts de laatste in een lange, lange rij van publicaties in tijdschriften.

GEHEIM PROJECT

De succesreeks begon in 1985. Een onbekende dertigjarige Zweed uit Uppsala berichtte over DNA-analyse van Egyptische mummies. Nee, geen onderdeel van zijn

proefschrift, maar een 'geheim' project waar hij naast dat promotie-onderzoek aan werkte. Hij haalde er de cover van *Nature* mee. Een beetje alsof je, concludeerde een journalist later, een grand slamtoernooi wint tijdens je allereerste tennisoptreden. Wat moest een moleculair bioloog met mummies? 'Als kind al was ik gefascineerd door archeologie', vertelt Pääbo. 'Waarom? Ach, hoe gaat dat met kinderen - ze zijn gewoon dol op schatgraven. In mijn geval betekende dat: veel wroeten in de aarde op zoek naar oude potscherven. Op mijn dertiende nam mijn moeder me voor het eerst mee naar Egypte. Het begin van een grote liefde.' Beslist niet van voorbijgaande aard - Pääbo besloot niet voor niets egyptologie te gaan studeren. Het voldeed echter niet aan zijn verwachtingen: te veel taalkunde, te weinig archeologie. Een overstap naar geneeskunde volgde, en later een specialisatie in moleculaire biologie. Maar het bloed kruipt waar het niet gaan kan, dus toen hij na bemiddeling van één van zijn voormalige hoogleraren aan weefselmonsters van Egyptische mummies kon komen, aarzelde hij niet. 'Via mijn gewone werk had ik toegang tot de juiste labfaciliteiten. En toen werd één en één al gauw twee.' Waarom

zo stiekem? 'Mijn promotor was nogal dominant. Ik was bang dat hij het allemaal belachelijk zou vinden. Dus dan maar 's nachts werken en in het weekend.'

KANARIES

Twaalf jaar na het *Nature*-artikel baarde Pääbo opnieuw opzien door voor het eerst een stukje DNA van een neanderthaler te isoleren. En met perfect gevoel voor timing maakte hij op 12 februari van dit jaar - niet geheel toevallig op de tweehonderdste geboortedag van Charles Darwin - een nieuwe mijlpaal bekend: het genoom van de neanderthaler was afgelezen. Voor zover mogelijk dan. Op basis van de beschikbare fragmenten kon zijn team ruim zestig procent van het erfelijk materiaal in kaart brengen.

Verre van simpel, dat aflezen van oergenen van vele tienduizenden jaren oud. Zo werd het beste materiaal gevonden in een grot in Kroatië, en daar heersen beslist geen *clean cave-conditions*. Hoe voorkom je contaminatie, vermenging van oertijd-DNA met dat van de moderne mens? 'In onze samples treffen we twee soorten verontreiniging', vertelt promovendus Adrian Briggs, die even is aangeschoven. 'De bulk van het DNA, meer dan 95 procent, blijkt afkomstig van bacteriën en schimmels die in de oude botten zitten. Geen probleem, want het is zó anders dan dat van mensachtigen, je ziet het verschil als het ware in één oogopslag. Maar dan de rest - welke fragmenten zijn afkomstig van passerende paleontologen en antropologen, en welk deel kunnen we inderdaad toeschrijven aan onze verre achterneef?'

Die vraag wordt beantwoord met behulp van 'verklikker-genen', stukjes erfelijke informatie waarvan de herkomst boven elke twijfel is verheven. Belangrijkste bron: mitochondriaal-DNA (mtDNA) afkomstig uit de energiefabriekjes (mitochondriën) van de cel. Van generatie op generatie vrijwel ongewijzigd doorgegeven via de vrouwelijke lijn, van moeder op dochter dus, waardoor het als het ware de rode draad vormt in de genetische geschiedenis van elke soort. Analyse van ons eigen mtDNA leerde bijvoorbeeld dat wij afstammen van een oermoeder uit Afrika, Lucy gedoopt, die zo'n 140.000 jaar geleden moet hebben geleefd. Ook de neanderthaler heeft zo'n eigen Eva, en samen hebben we weer een gemeenschappelijke voorouder, zeg maar ons beider oeroma. Daarvoor moeten we verder terug in de tijd, zo'n 500.000 jaar. Voor Pääbo is vooral van belang dat het mtDNA van neanderthalers anders is dan dat van de *homo sapiens*. Karakteristieke mitochondriale genen fungeren daarom als 'kanaries in een mijnschacht', die waarschuwen: Let op, neanderthaler-DNA! Vervolgens worden daarmee weer andere 'kanaries' in het genoom



opgespoord. Net zo lang tot duidelijk is: dit erfelijk materiaal moet wel van een neanderthaler afkomstig zijn.

Svante Pääbo.

FOTO: SCIENCE PHOTO LIBRARY/ANP

GENETISCHE STAALKAART

In de voetsporen van Darwin is Pääbo nu bezig aan zijn eigen grote expeditie. Ditmaal geen weidse vergezichten over onmetelijke oceanen, maar een hoogtechnologische zoektocht naar de geheimen in het binnenste van de celkern. De miljarden DNA-letters van het erfelijk materiaal van de mens hoopt hij te kunnen

vergelijken met die van de chimpansee, en – zodra het aflezen is afgerond – de bonobo. Doel: nagaan welke veranderingen er hebben plaatsgevonden sinds apen en mensachtigen genetisch uit elkaar gingen, zo'n vijf tot zeven miljoen jaar geleden. Ontrafeling van het genoom van onze nauwste verwant, de neanderthaler, betekent dat nog meer vergelijkingsmateriaal beschikbaar is gekomen. Dat moet vooral licht werpen op mutaties van relatief recente datum. Uiteindelijk hoopt Pääbo te komen tot een soort catalogus, een overzicht van wanneer welke genvarianten zijn ontstaan en hoe ze veranderden in de loop der eeuwen. Zal die genetische staalkaart ook meer inzicht geven in één van de intrigerende kwesties binnen de paleontologie, het uitsterven van de neanderthaler zo'n dertigduizend jaar geleden? Tijdgenoot *homo sapiens* redde het destijds wel. Een kwestie van 'superieure' genen die een betere aanpassing aan klimaat en leefomgeving mogelijk maakten? 'Kijk, de orang-oetang wordt ook met uitsterven bedreigd. Dat weten we niet door naar diens genoom te kijken, maar omdat we zien dat de mens in rap tempo bezig is het regenwoud te kappen. Wat het verdwijnen van de neanderthalers betreft: ze liepen al met al een jaar of 400.000 rond op deze planeet. Wij mensen bestaan pas zo'n 100.000 jaar. Waarom stierven zij uit en wij niet? Een nogal arrogante vraag eigenlijk. Laten we eerst maar eens kijken of we zelf ook de 400.000 jaar weten vol te maken.'

VERSTOORD GEKWETTER

De focus van Pääbo's project ligt dan ook niet op uitsterven, maar op verschillen. Die zijn een stuk kleiner dan je zou verwachten. We mogen in onze eigen ogen dan misschien totaal anders zijn dan een chimpansee, toch komt ons genoom voor meer dan 95 procent overeen. De overlap met de neanderthaler is nog groter – de scheidslijn wordt geschat op 1000 tot 2000 aminozuren (de bouwstenen van alle eiwitten in het lichaam). Dat maakt het mysterie er natuurlijk niet minder op. Er moet toch iets zijn waarin wij, de *homo sapiens*, ons onderscheiden van onze neven en achterneven, die andere grote apen? Wat maakt ons uniek? Eén van de dingen die typisch menselijk lijken, is taal. Toen in 1990 een Britse familie werd ontdekt met specifieke, taalgerelateerde problemen én een afwijking in het FOXP2-gen, was dat voor Pääbo dan ook aanleiding om het betreffende stukje DNA nader onder de loep te nemen. Een gemuteerd gen leidt bij leden van de betreffende familie tot vrijwel onverstanebare spraak, het in verkeerde volgorde plaatsen van klanken in een woord en woorden in een zin en soms ook tot onbegrip van gesproken taal. Al vrij snel werd FOXP2 daarom omschreven als 'taal- of grammatica-gen', zegt Pääbo, 'maar dat was wel erg kort door de bocht. Nader onderzoek leerde dat het gen onder andere van invloed

is op spierbeheersing, en met name op de fijne motoriek van de mondspieren. Of nog specifieker: op ons vermogen tot articulatie. Natuurlijk, ook een chimpansee schreeuwt en maakt geluiden, maar hij kan op die manier nooit zoveel informatie per minuut overdragen als wij dat kunnen met onze gearticuleerde spraak.' FOXP2 doet echter meer. 'Er lijkt ook een verband met ritmegevoel, muzikaliteit zo u wilt. Mensen met een mutatie hebben een probleem met ritme. Ze kunnen bijvoorbeeld wel snel drummen, maar niet ritmisch.' Hoe dan ook: FOXP2 hangt samen met vocale communicatie, denkt Pääbo. 'In mensen, maar ook in vogels, die over een eigen variant van het gen beschikken. Voordat die in de lente gaan zingen, wordt eerst FOXP2 in het brein opgereguleerd, zeg maar aangezet tot harder werken. Omgekeerd geldt: zwak je de activiteit van het gen af, dan stoppen die vogels met zingen of produceren ze totaal verstoord gekwetter.' En dan zijn er nog de door Pääbo bestudeerde *knock in*-muizen, voorzien van een menselijk FOXP2-gen. 'Ze piepen op een andere toonhoogte', meldt de onderzoeker, 'en vertonen subtiele gedragsveranderingen. In een nieuwe omgeving zijn ze aanvankelijk wat voorzichtiger. De eerste vijf minuten blijven ze vrijwel uitsluitend langs de randen van de onbekende kooi rennen, terwijl hun wilde soortgenoten zich net iets sneller ook in het midden daarvan wagen.' Tenslotte is er de fysiologie van de hersenen van deze muizen. Ook daarin zag Pääbo veranderingen. 'Grottere plasticiteit en langere dendriten (verbindinglijnen naar andere hersencellen). Het lijkt er op dat onze menselijke variant van FOXP2 inderdaad vrij fundamentele zaken in het brein kan beïnvloeden.' Dus toch! Hebben we hier eindelijk een cruciaal genetisch verschil te pakken tussen domme aap en slimme mens? Pääbo: 'Mensachtigen zoals de neanderthaler en de *homo sapiens* beschikken over een eigen variant van FOXP2. Maar het verschil met het corresponderende chimpansee-gen is minimaal - twee aminozuren, om precies te zijn. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat in "onze" specifiek menselijke FOXP2 ook recentelijk mutaties zijn opgetreden. Maar wat die behelzen? We weten het niet. Daar ligt nog ergens een geheim verborgen.'

GOED GLAS WIJN

Neanderthalers beschikten dus over hetzelfde (of bijna hetzelfde) taalgen als wij. Maar hoe gebruikten ze dat? Kletsten ze er lekker op los, of blijft dat toch voorbehouden aan de mens? Niet te zeggen. Laat staan dat we weten of het eventuele taalvermogen werd aangewend om grappen te maken, het bestaan van god te bediscussieren of van gedachten te wisselen over de esthetische kwaliteiten van de ene vuursteen boven de andere. Pääbo vindt het 'een mooi onderwerp om onder het genot van een goed glas wijn over te speculeren', maar

beperkt zichzelf liever tot de objectieve feiten van de moleculaire biologie. 'Hét grote probleem van mijn vakgebied, de (evolutionaire) antropologie, is vooringomenheid. Gegevens werden en worden vaak verzameld vanuit culturele bias. En ja, als je uitgaat van verschillen dan vind je vervolgens ook verschillen. Laat ik een voorbeeld geven: de ontdekking van bloedgroepen begin twintigste eeuw in Duitsland. Logisch dat men wilde weten hoe die kunnen variëren. En voor Duitsers ook heel logisch om zichzelf dan maar meteen te vergelijken met ervrijd Frankrijk. En goh, sommige dingetjes waren inderdaad anders! Wie had dat nou gedacht?! Op dit moment is het hier in Duitsland een soort nationale sport om BRD en voormalige DDR met elkaar te vergelijken. Ik geef je op een briefje: als we maar goed genoeg zoeken, zal blijken dat Ossies en Wessies genetisch verschillen. Allemaal onzin natuurlijk.' Pääbo zelf kijkt liever 'als een antropoloog van Mars', de blik uitsluitend gericht op genen, genmutaties en verschillen in genexpressie. Zijn droom is, zegt hij, daarin een verklaring te vinden voor verschillen in gedrag en voor de grote evolutionaire sprong voorwaarts die de menselijke soort in de loop der tijd heeft kunnen maken. Waarom is de mens een mens, en geen neanderthaler?

Er is, zegt Pääbo, in elk geval één fundamenteel ver-

schil. 'Neemt de bevolkingsdruk in een populatie toe dan is er altijd wel een groepje dat besluit om te vertrekken. Op zoek naar nieuwe leefgebieden met nieuwe mogelijkheden. Dat gebeurde ook bij de neanderthalers. Maar daarbij was sprake van een natuurlijke barrière. Geen waterplas werd overgestoken zonder kennis van wat zich aan de andere kant bevond. Of liever gezegd, zonder te weten dat daar in elk geval iets was. Een minuscuul streepje aan de horizon, een vermoeden van vaste grond onder de voeten – absolute voorwaarde voor vertrek. Niet voor de mens. Die stapte, zonder enig benul van waar hij terecht zou komen, in wankele bootjes en zeilde de oceaan over. Koloniseerde werkelijk elk stipje op de aardbol, van het kleinste eilandje in de Pacific tot de meest afgelegen rotspunt in Siberië. Richtte halverwege de vorige eeuw de blik zelfs op de ultieme onbekende verte: de ruimte. Krankzinnig natuurlijk. Wat maakt de mens tot mens? Die specifieke vorm van waanzin.'

Andrea Hijmans

De belangstelling voor De Anatomische Les, de jaarlijkse publiekslezing van het AMC en de Volkskrant, is dit jaar zo groot dat er geen toegangskarten meer beschikbaar zijn.



Tweelingbroers Alfons en Adrie Kenis leggen de laatste hand aan de reconstructie van een Neanderthalervrouw bestemd voor het Museum in Den Haag. Hoewel niemand precies kan zeggen hoe een Neanderthaler eruit ziet, proberen zij toch een beeld te creëren aan de hand van gevonden schedels en skeletten.

FOTO: EVELYNE JACQ/HOLLANDE HOOGTE