



Universiteit
Leiden
The Netherlands

‘Ancient DNA’: Een revolutie in het onderzoek van de menselijke evolutie: de Nobelprijs 2022 voor geneeskunde verklaard

Dusseldorp, G.L.

Citation

Dusseldorp, G. L. (2023). ‘Ancient DNA’: Een revolutie in het onderzoek van de menselijke evolutie: de Nobelprijs 2022 voor geneeskunde verklaard. *Natuurkundige Voordrachten, Nieuwe Reeks*, 2022-2023(101), 125-135. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3716084>

Version: Publisher's Version

License: [Licensed under Article 25fa Copyright Act/Law \(Amendment Taverne\)](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3716084>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

1.15 'Ancient DNA': een revolutie in het onderzoek van de menselijke evolutie

De Nobelprijs 2022 voor Geneeskunde verklaard

Dr. G.L. (Gerrit) Dusseldorp

- Faculteit der Archeologie, Universiteit Leiden
- Palaeo-Research Institute, University of Johannesburg

<https://www.universiteitleiden.nl/en/staffmembers/gerrit-dusseldorp>

- Lezing gehouden voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage op 17 april 2023.
- Een video-opname van de lezing is te zien op www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.
- In de 'Nobelprijs verklaard' lezing gaat een met het onderwerp verwante onderzoeker in op betekenis en achtergronden van de dit seizoen verleende Nobelprijs op het gebied van natuurkunde, chemie, biologie of geneeskunde.

Samenvatting van de lezing:

Svante Pääbo won in 2022 de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde voor zijn werk op het gebied van 'ancient DNA' (aDNA). Hij is de grondlegger van het onderzoek naar DNA uit het verleden, eerst met heel jonge resten, zoals een Egyptische mummie, maar sinds de jaren '90 van de twintigste eeuw legt hij zich toe op resten van grotere ouderdom, zoals het DNA van Neanderthalers. Zijn werk zorgt voor een ware revolutie in onze kennis van het verleden.

Door de analyse van aDNA blijkt dat verschillende mensensoorten regelmatig genetisch materiaal uitwisselden. Met behulp van aDNA is een nieuwe mensensoort ontdekt, de Denisovanen, waarvan anatomisch alleen maar niet-informatieve botten bekend zijn.

Bovenal geeft paleogenetische analyse een beeld van het sociale leven in het verleden. Zo kun je niet alleen bestuderen in hoeverre mensen in megalieten zoals hunebedden familie van elkaar waren, maar ook hoe de sociale organisatie van Neanderthalers in elkaar stak. Door archeologische en genetische gegevens te combineren is ons begrip van de sociale geschiedenis van *Homo sapiens* en van andere mensensoorten ongekend veel rijker geworden.

Inleiding

Neanderthalers halen tegenwoordig nog best vaak de krant. Niet slecht voor mensen die 40.000 jaar geleden verdwenen. Veel recente nieuwsberichten over de vroege prehistorie zijn het gevolg van een revolutie die zich in de bio-antropologie en de prehistorische archeologie afspeelt. Die revolutie wordt gevoed door de steeds uitgebreidere toepassingsmogelijkheden van de analyse van *ancient DNA* (aDNA). Dit vakgebied is pas in de laatste 30 jaar ontstaan en maakt een stormachtige groei door. De pionier van het veld, Svante Pääbo, kreeg in 2022 de Nobelprijs voor Geneeskunde of Fysiologie voor zijn baanbrekende werk.

DNA – de basis

De evolutietheorie is afhankelijk van erfelijkheid: het feit dat eigenschappen van ouders op kinderen doorgegeven worden. Gek genoeg wist Darwin toen hij de theorie ontwikkelde helemaal niet hoe biologische overerving werkt. Dat mysterie werd pas in de tweede helft van de 20^e eeuw opgelost.

Ondertussen weten we dat onze erfelijke eigenschappen besloten liggen in een bijzonder molecuul: desoxyribonucleïnezuur, oftewel DNA. De structuur van dat molecuul werd in de jaren '50 bestudeerd door Rosalind Franklin. In haar kielzog kwamen Francis Crick en James Watson tot de precieze chemische configuratie van het molecuul. Die ontdekking vormt de basis van het huidige begrip van erfelijkheid.

Het DNA-molecuul bestaat uit twee lange strengen suikers die in een helix om elkaar gewonden zijn, een beetje als de draden in een touw. Onderling zijn die strengen verbonden door basenparen. Het DNA bevat vier verschillende nucleobasen, die zich in twee configuraties met elkaar verbinden tot basenparen: adenine, dat een verbinding vormt met thymine, en cytosine, dat een verbinding vormt met guanine. Door de twee strengen van

1.15 'Ancient DNA': een revolutie in het onderzoek van de menselijke evolutie

een DNA-molecuul van elkaar te scheiden kun je de volgorde van de basen aan één van de strengen uitlezen. De volgorde van de basen in bepaalde delen van DNA is betekenisvol en bevat de erfelijke informatie van het organisme. Andere delen van het DNA hebben (nog) geen bekende functie en noemen we 'junk DNA'.

De erfelijke informatie van het organisme ligt besloten in DNA in de celkern, gerangschikt in paren chromosomen. De mens heeft 23 paar chromosomen, 22 paar 'normale' en één paar geslachtschromosomen. Die chromosomen samen bevatten een paar miljard basenparen. Buiten de celkern bevindt zich DNA in de mitochondriën. Dat zijn organellen in de cel die verantwoordelijk zijn voor de energiehuishouding van de cel. Zij bevatten één kort DNA-molecuul van minder dan 17.000 basenparen. Die twee verschillende soorten DNA overerven ook anders en dat heeft implicaties voor de analyse ervan.

Overerving van DNA in de celkern gaat als volgt: Van ieder paar chromosomen krijg je van beide ouders één exemplaar. Bij de vorming van geslachts-cellen worden de chromosomenparen gesplitst en vindt recombinatie plaats: vlak voor de splitsing worden stukjes DNA uitgewisseld tussen de chromosomen van hetzelfde paar. De geslachts-cellen bevatten ieder maar één set chromosomen, de andere set wordt door de andere ouder geleverd.

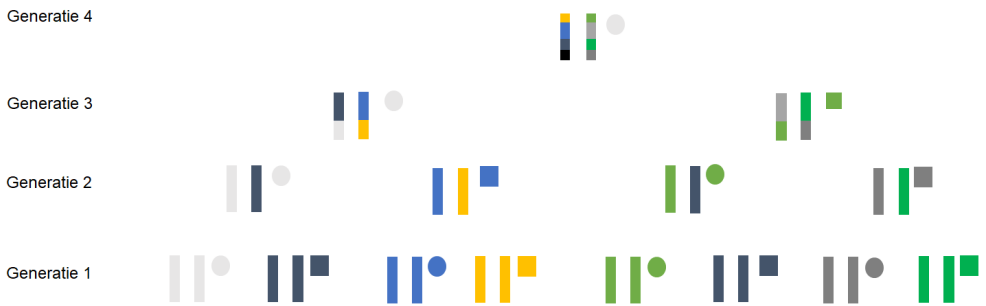
Maar door de recombinatie bevat die set chromosomen toch genetisch materiaal van alle grootouders, zie figuur 1. Een kleinkind (generatie 3) heeft DNA materiaal van alle vier grootouders (generatie 1). Op de lange duur wordt zo de genenpool van een populatie constant volledig door elkaar gemixt. Daardoor opereert natuurlijke selectie op het niveau van het individuele gen en niet op het niveau van chromosomen of individuen.

Overerving van de andere soort DNA in een organisme, het mitochondriaal DNA (mtDNA) gaat heel anders:

Het mtDNA is enkel afkomstig van de eicel van de moeder. Een spermacel draagt in principe niet bij. mtDNA recombineert ook niet. Daardoor wordt het mtDNA in de vrouwelijke lijn overgedragen, zie figuur 1, en opereert selectie op het hele molecuul. Natuurlijke selectie op het mtDNA heeft meer een *winner takes all*-karakter. Een soortgelijk scenario is van toepassing voor het mannelijk geslachtschromosoom, het Y-chromosoom. Dat recombineert niet en mannen erven het onveranderd van hun vader, die het weer van diens vader kreeg, enzovoorts.

DNA en menselijke evolutie

Vanaf de jaren '80 wordt DNA van hedendaagse samenlevingen onderzocht vanuit een evolutionaire invalshoek. Het eerste genetische onderzoek richtte zich op mtDNA. Dat werd vooral ingegeven door het gemak van de analyse. Iedere cel heeft



Figuur 1: Schematische weergave van de overerving van DNA uit de celkern en DNA uit mitochondrieën (mtDNA). De paren gekleurde lijntjes symboliseren een chromosomenpaar. In de tweede generatie draagt iedere ouder een paar bij. In de volgende generaties worden de chromosomen gerecombineerd. De rondjes (vrouwen) en vierkantjes (mannen) symboliseren het mtDNA dat door moeders aan hun kinderen doorgegeven wordt en dat niet recombineert.

enkele honderden tot een paar duizend mitochondriën en maar één celkern. Daarnaast is het mtDNA erg kort. Het is dus veel gemakkelijker uit te lezen dan DNA uit de celkern.

In de jaren '80 waren er twee populaire scenario's voor het ontstaan van de moderne mens. Aan de ene kant het *Out of Africa*-model. Volgens dat model ontstond *Homo sapiens* in Afrika en verspreidde onze soort zich vandaaruit over de hele wereld, waarbij andere mensen, zoals Neanderthalers, uitstierven. Het andere model poneerde een multiregionale evolutie van onze soort, waarbij de moderne mens geleidelijk ontstond uit verschillende populaties mensen die in Afrika, Azië en Europa leefden. In dat scenario zouden Neanderthalers dus bijgedragen hebben aan onze genenpool.

Door te kijken naar de variatie binnen het mtDNA werd duidelijk dat de varianten met de meeste unieke mutaties allemaal binnen Afrika te vinden zijn. Dat wijst erop dat de oorspronkelijke populatie moderne mensen daar leefde. Alle mensen buiten Afrika zijn waarschijnlijk afstammelingen van een kleine groep die het continent later verliet. In die groep was maar een klein deel van de genetische variatie uit de moederpopulatie vertegenwoordigd. Het mtDNA buiten Afrika is dus pas later, na de migratie *Out of Africa*, unieke mutaties op gaan bouwen [2]. Als Neanderthalers ook aan het mtDNA van nu levende mensen bijgedragen hadden, dan zou de variatie anders gestructureerd zijn. Dan zou je in Europa ook oude unieke mutaties verwachten, gezien de lange geschiedenis van de Neanderthalers daar.

Met aannames over de mutatiesnelheid kun je aan de hand van een overzicht van de verschillende in omloop zijnde varianten mtDNA berekenen wanneer de laatste gemeenschappelijke voorouder van alle nu levende mensen, of in ieder geval van hun mtDNA, leefde. Dat wordt geschat op rond 160.000 jaar geleden.

Vanaf de jaren '90 werd ook onderzoek gedaan naar het DNA in de celkern. Dat is geschikter om de

relatie tussen mensen en onze naaste nog levende verwanten te bestuderen. Daar is het mtDNA-moleculair te kort voor en de tijd die verlopen is sinds we een voorouder met mensapen deelden te groot. Het tellen van mutaties op mtDNA is daardoor ineffectief. Met de miljarden basenparen van het DNA in de celkern kan deze methode wel gebruikt worden om te kijken naar onze verwantschap met mensapen.

Vanouds werden mensen voorgesteld als een aparte groep primaten die zich misschien wel 20 miljoen jaar geleden van de voorouders van de mensapen zou hebben afgesplitst. Dat gaf ons voldoende tijd om te evolueren tot ons bijzondere, in bijna niets op mensapen gelijkende, zelf. Het is wellicht een schok voor ons collectieve ego, maar we zijn helemaal geen bijzondere primaat. Met chimpansees en bonobo's delen we een recente voorouder, die misschien maar 7 miljoen jaar geleden leefde. Wij mensen lijken dus meer op een chimpansee dan die chimpansee op een gorilla lijkt. We zijn elkaars naaste verwanten. Als we gorilla's en chimpansees beiden als mensapen zien dan zullen we moeten accepteren dat wijzelf ook 'maar' een mensaap zijn.

Het gebruik van DNA-analyse bij hedendaagse mensen en mensapen heeft beperkingen. Ten eerste is de berekening wanneer de laatste gezamenlijke voorouder van verschillende populaties leefde, afhankelijk van aannames over bijvoorbeeld mutatiesnelheid en generatieduur. En die factoren waren waarschijnlijk niet bij alle mensapen en over de hele afgelopen 7 miljoen jaar constant [11]. Dat introduceert grote onzekerheid in de berekeningen. Schattingen van de datering van wanneer onze laatste gemeenschappelijke voorouder met chimpansees leefde, lopen sterk uiteen met een bandbreedte tussen ten minste 13 en 6,5 miljoen jaar geleden [11, 1].

Ten tweede is de kracht van de conclusies afhankelijk van hoe goed de variatie van de populatie bemonsterd is. De variatie in alle varianten van het Y-chromosoom in de moderne mens wees lang op een laatste gemeenschappelijke voorouder die tussen 60.000 en 140.000 jaar geleden leefde. Maar

1.15 'Ancient DNA': een revolutie in het onderzoek van de menselijke evolutie

de ontdekking van een tot dan toe onbekende zeldzame variant gooide de status quo een aantal jaren geleden radicaal om [12]. Met de toevoeging van de nieuw ontdekte variant aan de berekeningen wordt dat tussen 237.000 en 581.000 jaar geleden.

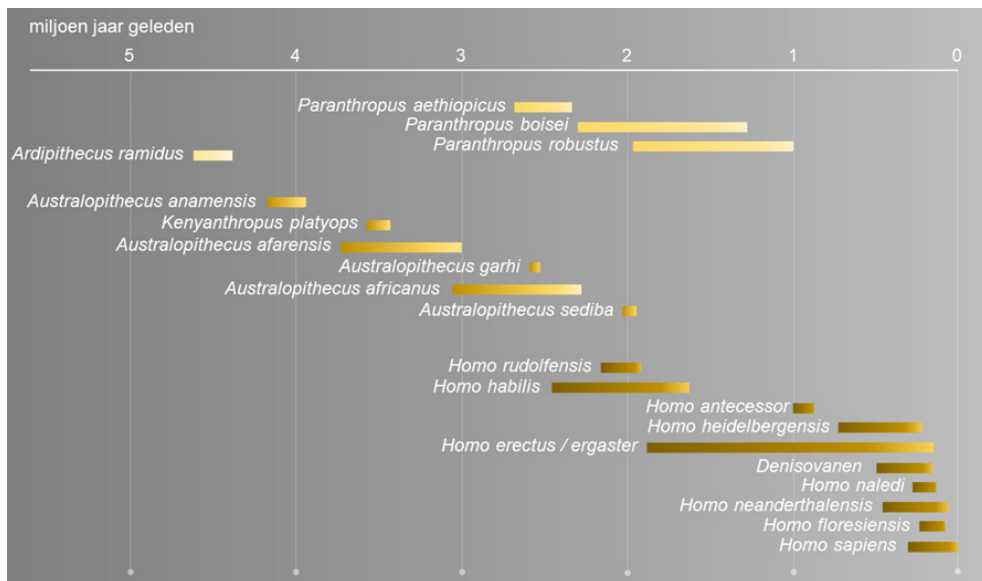
De belangrijkste beperking is het feit dat de nu levende soorten in onze familie een armzalige afspiegeling zijn van het verleden. Uit het fossiele bestand zijn tenminste twintig mensachtigen bekend, zie figuur 2. Dat zijn dus mensapen (net als wij dat zijn) die nauwer aan onszelf verwant zijn dan aan chimpansees en bonobo's. Alleen al in ons eigen genus *Homo* kennen we een stuk of 10 soorten en dan zijn er nog verschillende soorten in het genus *Australopithecus* (onder andere de beroemde 'Lucy') en het genus *Paranthropus*. Om onze evolutie goed te kunnen begrijpen is alleen modern DNA dus onvoldoende.

Svante Pääbo – pionier in ancient DNA

De oplossing waar Pääbo zich als één van de eersten mee bezighoudt is het kijken naar zogenaamd

ancient DNA (aDNA), oftewel het erfelijk materiaal van lang geleden overleden individuen. Hij begon met het bemonsteren van Egyptische mummies en de in dat onderzoek gerepliceerde stukken DNA wist hij te publiceren, onder andere in *Nature* [13].

Maar hij merkt al snel dat een groot probleem in zijn analyse de kwetsbaarheid van het DNA-molecuul is. Het blijft vaak niet bewaard, en zelfs bij goede bewaaromstandigheden breekt het snel in kleine stukken. Door die factoren is de hoeveelheid oud DNA van het overleden individu in een monster vaak nog maar 1% van de hoeveelheid DNA in een modern monster. 99% is verdwenen! Maar er zit wel heel veel ander DNA in oude monsters: bijvoorbeeld van bacteriën en schimmels uit het sediment waarin botten bewaard bleven. En contaminatie van moderne microben en ook van mensen: opgravers, curatoren, én DNA-analisten. Zoals Pääbo in zijn Nobellezing stelt: dat mummie-DNA dat hij in 1985 in *Nature* publiceerde was niet van de mummie – het was waarschijnlijk van een curator of misschien zelfs van hemzelf [14].



Figuur 2: Schematische weergave van de soortenrijkdom in de menselijke familie door de tijd heen. Figuur afkomstig van Yannick Raczynski-Henk [3].

De uitdaging is dus in zo'n monster met heel veel besmettend DNA de minieme hoeveelheid aDNA te herkennen, te isoleren, en aan elkaar te puzzelen. Daarvoor zijn drie dingen van belang:

1. Het minimaliseren van contaminatie in je monster.
2. Een goede manier om aDNA te herkennen en te isoleren.
3. Efficiënt de stukjes DNA weer aaneen weten te plakken tot langere fragmenten.

De grote verdienste van Svante Pääbo is dat hij vanaf de tweede helft van de jaren '80 heel intensief aan deze zaken werkte.

De maatregelen om contaminatie te minimaliseren zijn vooral fysiek van aard: bemonsteren in sluitende pakken, zorgvuldige analyse van de monsters in 'clean labs' waarbij apparatuur met UV-licht en bleekmiddel behandeld is voor de analyse (u weet wel, wat president Trump *in vivo* bij de mens wilde doen om COVID te behandelen). Daardoor is het aandeel contaminatie in de geanalyseerde monsters nu een stuk lager en is het dus doenlijker om menselijk aDNA te analyseren.

Bij het onderscheiden van aDNA van modern contaminerend DNA stuitte Pääbo en zijn team op een heel handig fenomeen: bij het uiteenvallen van DNA-moleculen treden substituties van basenparen op. En die substituties volgen een vast patroon. Door deaminatie, waarbij water reageert met cytosine, wordt dat cytosine vervangen door thymine en dat vindt vooral plaats bij het uiteinde van fragmenten aDNA. Door die substituties is het aDNA in een monster dus te scheiden van moderne contaminatie [19].

Via een proces genaamd 'polymerase chain reaction' (PCR, polymerase-kettingreactie)¹⁾ is DNA steeds sneller en steeds goedkoper goed te vermenigvuldigen. Door de stukjes DNA met kenmerkende schade van aDNA te voorzien van een stukje 'marker DNA', en specifiek die strengen te vermenigvuldigen, kon Svante Pääbo zelfs uit monsters met

maar heel kleine hoeveelheden aDNA, voor analyse bruikbare hoeveelheden DNA repliceren. Door het gebruik van statistiek gecombineerd met 'machine learning' in 'bioinformatica'²⁾ kunnen die korte strengen steeds beter virtueel gecombineerd worden tot lange stukken DNA, zelfs gereconstrueerde chromosomen van bijvoorbeeld Neanderthalers.

Svante Pääbo en Neanderthalers

Van zijn eerste poging met heel recent DNA van een mummie uit de Late Periode van het oude Egypte, verplaatst Svante Pääbo zijn aandacht naar écht oud DNA. Hij perfectioneerde de protocollen om oud DNA te analyseren op uitgestorven diersoorten en publiceert in 1997 het mtDNA van de Neanderthaler. En niet zomaar een Neanderthaler maar het holotype van de soort, het originele fossiel dat in 1856 de basis was voor de (h)erkenning van de soort, zie de afbeelding in figuur 3.

Ook hier is de eerste toepassing in mtDNA omdat dat makkelijker te bestuderen is dan het DNA uit de celkern. Het is dus makkelijker weer aan elkaar te

2) zie voor meer informatie: <https://en.wikipedia.org/wiki/Bioinformatics>.



Figuur 3: De fossielen van het type-specimen van de Neanderthaler gevonden in de Feldhofer Grotte in het dal van het riviertje de Düssel bij Mettmann in 1856.

Foto: Neanderthal Museum.

1) zie voor meer informatie: https://en.wikipedia.org/wiki/Polymerase_chain_reaction.

1.15 'Ancient DNA': een revolutie in het onderzoek van de menselijke evolutie

puzzelen. Uit de analyse blijkt dat het mtDNA meer unieke mutaties vertoonde dan het mtDNA van nu levende mensen [9]. Daaruit wordt geconcludeerd dat Neanderthalers niet bijgedragen hebben aan het mtDNA van *Homo sapiens*. Deze analyse bevestigt de *Out of Africa*-hypothese. Verder onderzoek naar mtDNA op fossiele botten die op basis van de vorm niet goed op soort te determineren waren, leverde bewijs dat het verspreidingsgebied van de Neanderthaler zich tot Zuid-Siberië uitstrekte [7].

Ondertussen wordt hard gewerkt aan het reconstrueren van het DNA uit de celkern. In 2010 publiceert het team van Pääbo een eerste versie van het Neanderthaler-genoom [5]. Die studie was vooral gebaseerd op fossiele botten van de Kroatische vindplaats Vindija. En uit deze analyse bleek dat Neanderthalers wél bijdroegen aan ons DNA in de celkern.

Analyse en interpretatie van Neanderthaler-DNA

Het herkennen van de Neanderthaler-inbreng in onze genenpool is geen sinecure. Want hoe onderscheid je overeenkomsten in DNA die veroorzaakt zijn door onze gemeenschappelijke voorouder, van overeenkomsten in DNA die veroorzaakt zijn door 'interbreeding', door voortplanting tussen *sapiens*-individuen en Neanderthalers? We delen tenslotte ~98% van ons DNA met chimpansees en onze laatste gemeenschappelijke voorouder leefde misschien wel 7 miljoen jaar geleden. Onze laatste gedeelde voorouder met Neanderthalers leefde misschien maar 600.000 jaar geleden. Alleen al daardoor is veel van ons DNA hetzelfde.

De analyse van het team van Pääbo kijkt naar 'single nucleotide polymorphisms' (SNP's), puntmutaties waar een basenpaar op één positie van de DNA-streng veranderd is. Op de miljarden basenparen zijn er honderdduizenden van die SNP's. Vanwege dat grote aantal kun je dus grote statistische zekerheid bereiken in je analyse. Bij de vergelijking van SNP's in het DNA van hedendaagse Afrikanen, hedendaagse Europeanen/Aziaten en Neanderthalers blijkt dat Neanderthalers meer SNP's delen met

Europeanen/Aziaten dan met Afrikanen. Op basis van complexe statistiek en bioinformatica berekent het team van Pääbo dat ongeveer 2% van het DNA van mensen buiten Afrika van een Neanderthaler-voorouder afkomstig is.

Waarschijnlijk is die 2% aan de lage kant, de berekeningen zijn namelijk gebaseerd op de aanname dat er geen Neanderthaler-DNA in hedendaagse Afrikaanse populaties voorkomt. Maar Afrika is de afgelopen 50.000 jaar natuurlijk absoluut niet geïsoleerd geweest. Door zogenaamde *back-migration* is er waarschijnlijk ook een (heel) klein percentage Neanderthaler-DNA in hedendaagse Afrikaanse populaties doorgedrongen, waardoor de ware bijdrage van Neanderthalers aan het menselijk genoom iets groter kan zijn.

Daarmee wordt de dominante verklaring voor de migratie van *Homo sapiens* over de rest van de wereld dus problematisch. Er is wel sprake van een *Out of Africa*-migratie, maar daarbij zijn Neanderthalers niet zonder meer verdwenen, er is genoeg genetisch contact geweest om op te pikken in het DNA in de celkern. Betekent dat dan dat de multiregionale hypothese een comeback maakt? Niet echt, de 2% Neanderthaler-bijdrage is toch weer te weinig voor een scenario waarin Afrikaanse en Europese populaties zich in constant genetisch contact gebroederlijk tot *Homo sapiens* ontwikkelden. De waarheid ligt, zoals meestal, ergens in het midden.

Bloei van ancient DNA-onderzoek

Na de publicatie van het Neanderthaler-genoom gaat er in de archeologie bijna letterlijk een nieuwe wereld open. Er is zoveel dat je kunt bestuderen aan de hand van DNA waar we vroeger slechts naar konden gissen, dat het niet overdreven is om te stellen dat er een revolutie in de historische wetenschappen gaande is. De werkelijke impact daarvan zal misschien pas achteraf echt goed te begrijpen zijn, maar ik zal drie spectaculaire onderzoeksresultaten belichten ter illustratie.

Een aantal Siberische vindplaatsen heeft fossielen met zeer goed bewaard gebleven Neanderthaler-DNA opgeleverd. Omdat het bemonsteren van een fossiel destructief is, worden daar het liefst kleine en anatomisch oninteressante botten of botfragmenten voor gebruikt. Zo werd ook een klein vingerbotje bemonsterd en geanalyseerd, zie figuur 4. Het botje is opgegraven in een laag van tussen 48.000 en 30.000 jaar oud in de grot Denisova in 2008. Het mtDNA werd in 2010 gepubliceerd en was een grote verrassing. Waar men op zoek was naar Neanderthaler-DNA ontdekte men het DNA van een tot dan toe onbekende mensensoort, de Denisovanen [8]. Ondertussen is ook het DNA uit de celkern van die Denisovanen geanalyseerd en weten we dat het een aparte soort is die een laatste gezamenlijke voorouder deelde met Neanderthalers rond 380.000 jaar geleden [15]. Zo kennen we nu dankzij DNA-onderzoek een volledig nieuwe mensensoort. Denisovanen droegen net als Neanderthalers bij aan de moderne genepool. Mensen uit Azië en vooral Oceanië dragen naast een klein percentage Neanderthaler-DNA ook wat Denisova-DNA bij zich. Om de prehistorische driehoeksverhouding compleet te maken blijkt dat ook Neanderthalers en Denisovanen onderling genen uitwisselden. Er is zelfs een fossiel bekend waar bij DNA-analyse bleek dat ze een Denisovaanse vader en een Neanderthaler moeder had [17]!



Figuur 4: Afgietsel van het vingerbot uit de Denisova-grot dat voor een enorme verrassing zorgde: het genetisch materiaal van dit individu behoorde toe aan een tot dan toe onbekende mensensoort.

Bron: Thilo Parg/Wikimedia Commons, CC-BY-SA 3.0.

Nu steeds meer individuen bemonsterd worden is ook onderzoek mogelijk naar de sociale organisatie van prehistorische mensen! In de Spaanse vindplaats El Sidron is bijvoorbeeld een groep van 12 Neanderthalers opgegraven. De groep is waarschijnlijk in één keer om het leven gebracht (de botten vertonen sporen van geweld), wellicht door een andere groep Neanderthalers. Bij de analyse van het mtDNA blijkt dat alle drie de volwassen mannen hetzelfde mtDNA hadden, terwijl de drie volwassen vrouwen in de groep verschillend mtDNA bij zich droegen [10]. De interpretatie is dat de mannen aan elkaar verwant zijn, terwijl de vrouwen in de groep van buiten komen. Dat zie je ook bij veel menselijke samenlevingen en ook bij chimpansees en bonobo's; antropologen noemen dat 'patrilokaliteit'. Mannen blijven hun hele leven in hun geboortegroep terwijl vrouwen als ze seksueel volwassen zijn de groep verlaten en hun partner in een andere groep vinden. Het kan een effectief mechanisme zijn om inteelt te vermijden.

Toch blijkt dat mechanisme bij Neanderthalers niet altijd effectief. De individuen van El Sidron vertonen een groot aantal erfelijke botmisvormingen, die aan inteelt geweten worden [16]. En helemaal aan de andere kant van het verspreidingsgebied van Neanderthalers, in Denisova in Siberië, is de gelijkenis tussen de twee kopieën van de chromosomen van één individu zodanig dat ze het product moet zijn van voortplanting in één van drie combinaties:

1. een grootouder met een kleinkind,
2. een oom of tante met een neef of nicht, of
3. een halfbroer en -zus [15].

Zo geeft DNA-analyse dus een inkijkje in de sociale wereld van Neanderthalers, die erg klein lijkt.

Ten slotte kun je natuurlijk ook vroege moderne mensen in Europa bestuderen. De vroegste Europese bewoning door *Homo sapiens* is nog niet zo goed begrepen. Het gaat waarschijnlijk om zeer kleine groepen die in heel erg lage dichtheden door Europa trekken. Toch zijn er op twee vindplaatsen in Centraal-Europa oude fossielen bemonsterd, uit Bacho Kiro in Bulgarije (~46.000 jaar oud) en Peștera

1.15 'Ancient DNA': een revolutie in het onderzoek van de menselijke evolutie

cu Oase in Roemenië (~40.000 jaar oud). Wat blijkt: in de chromosomen van deze mensen zit niet alleen veel Neanderthaler-DNA, het komt ook nog in heel lange stukken voor, zoals figuur 5 toont. Daaruit blijkt dat de chromosomen nog niet zo vaak gerecombineerd zijn. Op basis van de lengte van de stukken Neanderthaler-DNA is de conclusie dat twee bemonsterde individuen vier tot zes generaties in hun verleden een Neanderthaler-voorouder hadden [6]. Een over-over-overgrootouder dus!

Blinde vlekken in onze geschiedenis

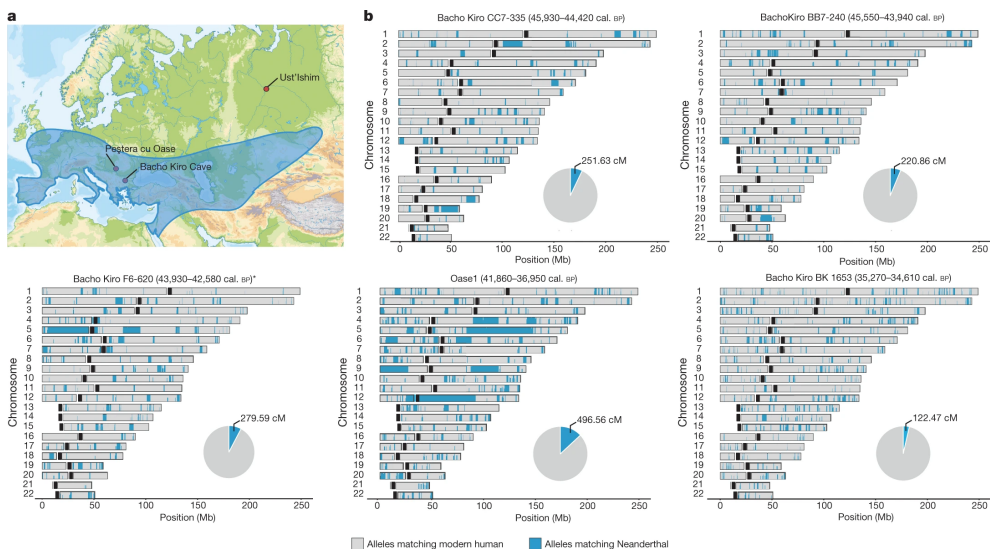
Homo sapiens brengt ons meteen bij een enorme blinde vlek in onze kennis van aDNA. We weten nu van alles over de genetische geschiedenis van Neanderthalers en Denisovanen, maar veel minder over onze eigen soort in hetzelfde tijdperk. Wat gaat hier mis?

DNA blijft alleen onder vrij specifieke omstandigheden goed bewaard. De temperaturen waaraan het blootstaat mogen bijvoorbeeld niet te hoog zijn, en de pH-waarde van de sedimenten mag niet te

laag zijn. Daarmee valt juist Afrika voor een groot deel buiten de boot. De temperaturen zijn er te hoog voor goede DNA-preservatie, en als klap op de vuurpijl zijn er veel minder kalksteenformaties met de handige grotten die wij in Eurazië zo graag opgraven. Het gaat in Afrika vaak om in zandsteen uitgesleten abri's die relatief lage pH-waarden in het sediment kennen.

Ook in onze windstreken zijn er blinde vlekken in onze DNA-analyse. In Nederland zelf bijvoorbeeld is het lastig in veel van de venige sedimenten die we in grote delen van ons land kennen, want die zijn ook zuur. En dat geldt ook voor heel recent DNA van maar een paar duizend jaar oud.

Een ander probleem van DNA-analyse, zeker ook bij recentere periodes, is dat genetisch materiaal niets zegt over identiteit. We gaan er vaak gemakshalve van uit dat genetisch te onderscheiden groepen er vermoedelijk ook verschillende identiteiten op na houden. En dus dat mensen met jager-verzamelaar-DNA en de eerste boeren elkaar als etnisch



Figuur 5: Schematische weergave van de fragmenten Neanderthaler-DNA in blauw in de chromosomen van een aantal van de vroegste *Homo sapiens*-fossielen uit Europa. Vooral Bacho Kiro F6 en Oase laten heel lange stukken Neanderthaler-DNA zien. Daaruit kun je opmaken dat er nog weinig recombinatie plaatsgevonden heeft.

Bron: Hajdinjak et al., 2021 [6].

verschillend beschouwd zullen hebben. Maar dat hoeft helemaal niet. Je genetisch materiaal correleert soms aan je etniciteit en je moedertaal, maar dat soort correlaties zijn verre van perfect. En in het huidige discours gaan we misschien wel veel te gemakkelijk uit van een correlatie.

Door de verwevenheid van genetische analyse en uitspraken over bevolkingsgeschiedenis, etniciteit enzovoorts, is DNA-analyse een gevoelig veld. En dat veld wordt, meer nog dan de reguliere archeologie en paleoantropologie, gedomineerd door wetenschappers uit de geïndustrialiseerde wereld. aDNA-analyse is nu eenmaal een zeer kapitaalintensieve tak van sport, goede labs zijn peperduur en dus beperkt tot het rijke westen, en daarbinnen tot rijke instituten. Dat maakt aDNA-analyse extra kwetsbaar voor ethisch problematische, neokoloniale wetenschapsbeoefening. De San Code of Ethics [18], een document opgesteld door de inheemse San-jager-verzamelaars in Zuidelijk Afrika, maakt dan ook expliciet gewag van exploitatieve wetenschappelijke praktijken bij genetisch onderzoek. In de toekomst is, zeker bij onderzoek naar relatief recente groepen uit de laatste tienduizend jaar, betrokkenheid van lokale wetenschappers en de inheemse gemeenschappen essentieel voor ethisch goede wetenschap.

De revolutie dendert door

Ons beeld van Neanderthalers, en vooral onze verhouding tot Neanderthalers is door aDNA-analyse veranderd. Binnen de *Out of Africa*-hypothese leken Neanderthalers een interessant, maar onsuccesvol evolutionair experiment. Door DNA-analyse weten we dat Neanderthalers tot de voorouders van alle mensen buiten Afrika behoren. Hun fenotype is dan wel verdwenen, een deel van hun genetisch materiaal is aanwezig in miljarden mensen.

Met betere technieken en een gestage toename van het aantal bemonsterde individuen wordt de evolutionaire geschiedenis van Neanderthalers en onszelf steeds complexer. We weten nu over vroege migraties van *Homo sapiens* buiten Afrika.

Het betere inzicht in de demografische geschiedenis van Neanderthalers heeft ook invloed op onze ideeën over hun verdwijning. Archeologen dachten lang dat concurrentie met slimmere moderne mensen Neanderthalers de das omdeed. In een recent onderzoek dat ik met collega's uitvoerde bleek echter dat nu demografische factoren voor de meeste archeologen de meest waarschijnlijke boosdoeners waren. Hun kleine bevolkingsgrootte en de aanwijzingen voor inteelt wijzen op moeite om geschikte partners te vinden. In zo'n situatie is het vertrekken van Neanderthaler-individueen naar moderne groepen waarschijnlijk ook een aanslag op de demografische veerkracht van de Neanderthaler-samenlevingen.

Daarnaast konden door de kleine bevolkingsgrootte van Neanderthalers misschien mutaties met kleine negatieve effecten voor de genetische *fitness* voortbestaan die in een grotere bevolking door selectie waarschijnlijk uitgefilterd zouden zijn. Dat kan verklaren waardoor in de tienduizenden jaren sinds het verdwijnen van Neanderthalers hun aandeel in de menselijke genenpool nog steeds langzaam afneemt. Op sommige Neanderthaler-bijdragen in ons genoom opereert dus zwakke negatieve selectie.

Bij het voortplanten met moderne mensen die waarschijnlijk in grotere groepen leefden, wordt het Neanderthaler-DNA op de lange duur in de genenpool overspoeld. Zeker als, zoals wel eens is gesuggereerd, mannelijke nakomelingen van gemengde voortplanting tussen mensen en Neanderthalers niet of verminderd vruchtbaar waren. De 2% bijdrage die Neanderthalers in ons genoom achterlieten betekent dus niet dat er 40.000 jaar geleden tegenover iedere Neanderthaler 49 moderne mensen stonden. Maar wel dat hun beklijvende bijdrage in de genenpool van de groepen waarin ze leefden zo klein was dat hun kenmerkende anatomie na 40.000 jaar verdween.

De analyse van aDNA biedt steeds meer nieuwe mogelijkheden. Betere technieken voor bemonsteren, verwijderen van contaminatie en het

1.15 'Ancient DNA': een revolutie in het onderzoek van de menselijke evolutie

vermenigvuldigen van zeer kleine hoeveelheden gefragmenteerd DNA zorgen bijvoorbeeld voor steeds meer succesvolle bemonstering. Zo is onder tusschen met succes aDNA uit sediment geanalyseerd. Zo kun je bijvoorbeeld met een bodemonster bijdragen aan de reconstructie van de ecologie van ijstijdlandschappen. En terwijl ik dit schrijf hebben collega's met succes menselijk DNA van de oppervlakte van een 24.000 jaar oude kraal gehaald! Dat DNA behoort waarschijnlijk aan de draagster van het sieraad [4]!

Met die mogelijkheden moeten we eigenlijk ons hele idee van wat archeologie is heroverwegen. Het gaat nu niet meer alleen om de spullen die je in de grond opgraaft, de grond zelf heeft nu ook informatiewaarde! En als je al spullen vindt moeten we ze misschien niet meteen rücksichtslos wassen om te zien wat er onder het vuil verborgen is. Tenslotte was je dan DNA dat aan poreuze oppervlakken zit weg en laat je eigen DNA achter. De revolutie in de geschiedwetenschappen is dus nog lang niet afgelopen!

Verder lezen/kijken

Toegankelijk boek over de menselijke prehistorie:
Dusseldorp GL & Raczynski-Henk Y, 2022, *De eerste mensen in de Lage Landen*, Van Gorcum: Assen.

Kort hoofdstuk over de eerste bewoners van Nederland:
Dusseldorp GL, Raczynski-Henk Y & Amkreutz L, 2022, -250.000: de allereerste bewoners van 'Nederland', In: Heerma van Voss L, Bouras N, t'Hart M, van der Heijden M & Lucassen L (red), *Nog meer wereldgeschiedenis van Nederland*, Amsterdam: Ambo Anthos. 13-18.

Nobel-lezing van Svante Pääbo:
www.youtube.com/watch?v=FXgW1WZV0rc.

Referenties

1. Almécija S, Hammond AS., Thompson NE, Pugh KD, Moyà-Solà S, & Alba DM, 2021, *Fossil apes and human evolution*, *Science*, 372(6542), eabb4363.
2. Cann RL, Stoneking M & Wilson AC, 1987, *Mitochondrial DNA and human evolution*, *Nature*, 325(6099), 31-36.
3. Dusseldorp GL & Raczynski-Henk Y, 2022, *De eerste mensen in de Lage Landen*, Van Gorcum: Assen.
4. Essel E, Zavala EI, Schulz-Kornas E, Kozlikin MB, Fewlass H, Vernot B, . . . Meyer M, 2023, *Ancient human DNA recovered from a Palaeolithic pendant*, *Nature*, 618(7964), 328-332.
5. Green RE, Krause J, Briggs AW, Maricic T, Stenzel U, Kircher M, . . . Pääbo S, 2010, *A Draft Sequence of the Neandertal Genome*, *Science*, 328(5979), 710-722.
6. Hajdinjak M, Mafessoni F, Skov L, Vernot B, Hübner A, Fu Q, . . . Pääbo S, 2021, *Initial Upper Palaeolithic humans in Europe had recent Neanderthal ancestry*, *Nature*, 592(7853), 253-257.
7. Krause J, Orlando L, Serre D, Viola B, Prüfer K, Richards MP, . . . Pääbo S, 2007, *Neanderthals in central Asia and Siberia*, *Nature*, 449(7164), 902-904. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/nature06193>, doi:10.1038/nature06193.
8. Krause J, Fu Q, Good JM, Viola B, Shunkov MV, Derevianko AP & Pääbo S, 2010, *The complete mitochondrial DNA genome of an unknown hominin from southern Siberia*, *Nature*, 464(7290), 894-897.
9. Krings M, Stone A, Schmitz RW, Krainitzki H, Stoneking M & Pääbo S, 1997, *Neandertal DNA Sequences and the Origin of Modern Humans*, *Cell*, 90(1), 19-30.
10. Lalueza-Fox C, Rosas A & Rasilla Mdl, 2012, *Palaeogenetic research at the El Sidrón Neanderthal site*, *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 194(1), 133-137.

11. Langergraber KE, Prüfer K, Rowney C, Boesch C, Crockford C, Fawcett K, . . . Vigilant L, 2012, *Generation times in wild chimpanzees and gorillas suggest earlier divergence times in great ape and human evolution*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(39), 15716-15721.
12. Mendez FL, Krahn T, Schrack B, Krahn A-M, Veeramah KR, Woerner AE, . . . Hammer MF, 2013, *An African American Paternal Lineage Adds an Extremely Ancient Root to the Human Y Chromosome Phylogenetic Tree*, *The American Journal of Human Genetics*, 92(3), 454-459.
13. Pääbo S, 1985, *Molecular cloning of ancient Egyptian mummy DNA*, *Nature*, 314, 644-645.
14. Pääbo S, 2022, *Nobel Lecture: The Neandertal Genome and the Evolution of Modern Humans*, www.youtube.com/watch?v=FXgW1WZV0rc.
15. Prüfer K, Racimo F, Patterson N, Jay F, Sankararaman S, Sawyer S, . . . Pääbo S, 2014, *The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains*, *Nature*, 505(7481), 43-49.
16. Ríos L, Kivell TL, Lalueza-Fox C, Estalrich A, García-Tabernero A, Huguet R, . . . Rosas A, 2019, *Skeletal Anomalies in The Neandertal Family of El Sidrón (Spain) Support A Role of Inbreeding in Neandertal Extinction*, *Scientific Reports*, 9(1), 1697.
17. Slon V, Mafessoni F, Vernot B, de Filippo C, Grote S, Viola B, . . . Pääbo S, 2018, *The genome of the offspring of a Neandertal mother and a Denisovan father*, *Nature*, 561(7721), 113-116.
18. South African San Institute, 2017, *San code of research ethics*, South African San Institute: Barkly-West.
19. Stiller M, Green RE, Ronan M, Simons JF, Du L, He W, . . . Pääbo S, 2006, *Patterns of nucleotide misincorporations during enzymatic amplification and direct large-scale sequencing of ancient DNA*, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103 (37):13578-13584, doi: [10.1073/pnas.0605327103](https://doi.org/10.1073/pnas.0605327103).

- - -

Van deze lezing is een video-opname beschikbaar:



De QR code brengt u direct naar het lezingenarchief op de Diligentia website. Druk op het blauwe woordje "video" om de weergave te starten.

Geen QR scanner? Ga naar de website, menukeuze lezingenarchief en vul "Dusseldorp" in op de zoekbalk.