

De individuele survival of the fittest: daar gaat het om.

Het geheim van de Sint

#Verouderen We gaan allemaal een keer dood. Maar waarom eigenlijk? Kunnen we onszelf met een genetisch trucje eeuwig leven geven?

Marcel Hulspas

Sinterklaas is niet het enige zoogdier dat het eeuwige leven lijkt te hebben. Sommige diersoorten zijn net zo oud. De Amerikaanse moerasschildpad (*Emydoidea blandingii*) lijkt het eeuwige leven te hebben (totdat hij overreden wordt). Hoe ouder ze worden, hoe meer eieren de vrouwtjes leggen – en hoe levendiger ze worden. Het dier gaat meer dan een eeuw mee – maar is zeker geen recordhouder. De Galapagos-reuzenschildpadden halen met gemak 150 jaar. De Groenlandse walvis wordt ruim 200 jaar oud. En sommige schaal- en schelpdieren halen waarschijnlijk met gemak drie, vier eeuwen – of meer.

De recordhouder is waarschijnlijk... een kwal. In maart vorig jaar maakten biologen bekend dat *Turritopsis nutricula* in staat is haar lichaamscellen te 'herprogrammeren' en zo terug te keren naar haar eigen jeugd. *Nutricula* kan wellicht eeuwig leven – en de gevolgen laten zich raden: deze kwal wordt in steeds meer wereldzeeën opgemerkt. Is de eeuwige kwal bezig aan een onstuitbare opmars? Zijn de wereldzeeën straks overvol kwal? Eén ding is zeker: het zal de evolutie worst zijn. *May the best kwal win!*

We gaan allemaal een keer dood. En we weten allemaal waarom. Omdat ons lichaam op een gegeven moment 'op' is. Maar waarom raakt ons lichaam 'op'? Waarom zijn we niet onsterfelijk? Ook op die vraag denken we het antwoord te weten. Stel dat iedereen eeuwig zou blijven leven, dan raakte de aarde overvol! Dan ging de mens ten onder! Misschien – maar biologen hebben niets aan die verklaring. Evolutie gaat om het individu, niet om de soort. Wat slecht is voor de soort als geheel, speelt in de evolutietheorie geen rol. Elk individu moet zich zoveel mogelijk voortplanten. De individuele *survival of the fit-*

test – dát is waar het om gaat. Dat is waardoor soorten veranderen. En dus worstelen biologen met die eerste vraag: waarom raken we 'op'? Waarom moeten we sterven? Het is gek genoeg een van de grootste raadsels van de biologie.

We sterven omdat we verouderen. En we verouderen omdat onze cellen dat doen. Door de jaren heen functioneren ze minder. De oorzaak daarvoor moet we zoeken in de genen. Blijkbaar zijn er genen die, op de lange termijn, meer kwaad dan goed doen. Maar waarom hebben we die?

Het slimste antwoord op die vraag werd ooit bedacht door de Britse bioloog Peter Medawar. Die genen zitten daar, aldus Medawar, omdat de natuurlijke selectie ze niet ziet. Stel, iemand heeft een schadelijke mutatie in zijn genen. Dan zijn er twee mogelijkheden: het effect daarvan treedt op vóórdat de persoon zich voortplant, of het treedt daarna pas op.

In het eerste geval is de kans groot dat het die voortplanting negatief beïnvloedt – en dan heeft die mutatie dus minder kans om de volgende generatie te halen. Dat soort mutaties verdwijnen dus uit de populatie. Maar stel dat het effect van de schadelijke mutatie pas optreedt ná de vruchtbare periode. Dan heeft ze geen effect op het aantal nakomelingen, en zal ze dus ook niet verdwijnen. En zo zijn er in de loop van miljoenen jaren vele schadelijke mutaties in ons genetisch materiaal binnengeslopen die er gezamenlijk voor zorgen dat we, nádat we ons hebben voortgeplant, onvermijdelijk aftakelen. De natuurlijke selectie heeft er geen last van. Ze is blind voor het feit dat we daar aan doodgaan.

Goede verzorging

Slim bedacht, maar niet onweerlegbaar. Medawars verklaring gaat van twee aannames uit. Ten eerste dat ouderen die zich niet meer voortplanten verder evolutionair geen nut meer hebben. En dat terwijl ouders en

grootouders een belangrijke rol kunnen spelen bij de opvoeding van (klein)kinderen. Snel sterven ná de voortplanting is dan evolutionair ongewenst, en mutaties die dat veroorzaken, sterven wel degelijk uit.

Natuurlijk, niet alle ouders en grootouders zijn behulpzaam, maar sterven kan dan nooit een onvermijdelijk verschijnsel zijn. Wie zijn nageslacht goed verzorgt, zou als beloning het eeuwige leven krijgen. Maar dat zien we nergens.

Een fundamenteeler probleem is dat Medawar aanneemt dat de voortplanting op een gegeven moment ophoudt. Maar dat is juist een van de onderdelen van het raadsel veroudering. Medawar verklaart veroudering vanuit veroudering.

Effect

Dat probleem wordt ondervangen in een andere theorie, die van collega George Williams. Hij gaat uit van het gegeven dat een gen niet één maar vaak twee (of meer) effecten heeft, goede én slechte. Zolang de goede effecten het eerst optreden (en bijdragen aan snel meer nakomelingen), en de slechte effecten pas later optreden, is dat gen overall gunstig, en zal het zich in de populatie verspreiden. Een gen dat éérst schadelijk is, en later pas gunstig, gaat roemloos ten onder.

Kortom, omdat veel genen nu eenmaal meerdere effecten hebben, planten we ons allemaal eerst snel voort, en gaan we daarna onvermijdelijk ten onder. Theoretisch valt hier geen speld tussen te krijgen. Maar experimenten (die van Michael Rose met fruitvliegen, van Ken Spitze met gewone vliegen, en we komen nog op het werk van C. Elegans) laten zien dat het niet zo werkt. Als je gaat selecteren op langer leven, dan verwijder je dus genen die op de lange termijn schadelijk zijn, maar op de korte termijn (volgens Williams) de vruchtbaarheid vergroten. Wat onderzoekers zien is dat de vruchtbaarheid bij een dergelijke selectie niet vermin-



't Waren 3 fantastische dagen

De buikhariggen lezen bovenstaand artikel met veel interesse. Deze microscopische waterkruipertjes leven slechts drie dagen.

Eenhalfuursvlieg

De meeste eendagsvliegen leven maar één dag, maar er zijn 2.500 soorten en sommige volwassen exemplaren leven nog geen half uur.

Uitrusten kan als je dood bent

Het kleine plantje *Arabidopsis thaliana* is in zes weken klaar met ontkiemen, groeien, bloeien, zaadjes maken en sterven.





GETTY IMAGES

dert, en soms zelfs stijgt!

Er is nog een derde verklaring denkbaar voor de veroudering. Die heeft niet te maken met schadelijke genen die we van onze voorouders kregen, maar schade die we zelf oplopen. Bij elke celdeling moet het DNA gekopieerd worden, en sluipen er foutjes in het DNA, waardoor de nieuwe cel niet zo goed functioneert. Door die foutjes kunnen zich ook afvalstoffen ophopen in de cel, of tussen de cellen. Steeds meer afval, steeds meer fouten: wellicht is dat de reden waarom we sterven. Maar ook die verklaring lijkt niet voldoende.

In een recent experiment stopten onderzoekers een heleboel fruitvliegjes bij elkaar, en telden ze elke dag hoeveel vliegjes er van ouderdom waren gestorven. Als de dood veroorzaakt wordt door een opeenstapeling van schadelijke mutaties en vuil, dan zou je verwachten dat het aantal doden elke dag stijgt – omdat in de vlieglichaampjes de problemen zich óók dag na dag opstapelen. Maar dat gebeurt niet. Het aantal dode vliegjes per dag stijgt naar een bepaald plafond, en blijft daar steken. Daarna sterven er elke dag even veel vliegjes. De ‘vervuiling-theorie’ kan dit niet verklaren – en overigens, ook de theorieën van Medawar en Williams kunnen dat niet. Waarom sterven die fruitvliegjes dan? Niemand die het weet.

Celdeling

Het geheim zit ‘m wellicht in die celdeling. Op een gegeven moment komen er geen nieuwe cellen meer bij. Menselijke lichaamcellen kunnen zich een keer of vijftig delen (de zogenoemde Hayflick-limiet), daarna valt de celdeling stil. Dat komt doordat bij iedere celdeling de uiteinden van het DNA, de ‘telomeren’, een stukje korter worden. En als de telomeer ‘op’ is, kan het DNA niet meer gekopieerd en is het afgelopen met de celdeling. Maar waarom is dat zo? Cellen kunnen zich eeuwig delen. Eencelligen kunnen het, en kanker-

cellen kunnen het óók. In kankerzellen zijn er per abuis genen aangezet die zorgen voor de productie van telomerase, een enzym dat de telomeren herstelt en er zo voor zorgt dat de kankercel zich eeuwig kan blijven delen. Dat vermogen om zich eeuwig te delen zit dus wel degelijk in onze cellen ingebakken – maar het is ‘uit’ gezet. In 1998 maakte Andrea Bodnar bekend dat hij een normale menselijke cel voorzien had van een gen dat de aanmaak van telomerase activeert – en ziet, die cel ging zich vervolgens vrolijk delen, dwars door de Hayflick-limiet. Bodnar had een eeuwig levende menselijke cel gemaakt. Misschien is dat wel het geheim van Sinterklaas: een extra gen dat zijn cellen jong houdt. Maar wij zijn genetisch geprogrammeerd om te sterven.

Kunnen we onze genen ‘herprogrammeren’ om eeuwig te leven? Sommige experimenten geven aan dat zoiets mogelijk kan zijn. In 1988 ontdekten twee Amerikanen, Thomas Johnson en David Friedman, dat één enkele mutatie in het genoom van het wormpje *Caenorhabditis elegans* voldoende was om zijn leven met 60 procent te verlengen (van drie naar pakweg vijf weken.) Horden onderzoekers stortten zich vervolgens op dat nietige beestje, met zijn nietige plukje DNA, en vijf jaar later ontdekte Cynthia Kenyon een tweede mutatie die de levensverwachting van het beestje in één klap verdubbelt. Overigens leeft de worm ook langer wanneer je haar uithongert (dat geldt voor vrijwel alle proefdieren én de mens), en wanneer je de geslachtsdelen verwijderd – in dat geval zelfs vier keer zo lang! Maar of andere proefdieren (en de mens, wellicht) zonder geslachtsdelen óók veel langer leven is onbekend. De wetenschap is vooral geïnteresseerd in het effect van die genen. Andere onderzoekers draaien daarna bij andere dieren, zoals muizen, dezelfde genetische knop om en ook die leefden prompt veel langer. Bij de mens is deze ingreep nog niet uitgevoerd. Het is een be-

trekkelijk eenvoudig stukje genetische manipulatie – maar niemand weet wat de gevolgen zouden zijn. Niemand die het durft. Nog niet.

Zullen we straks net als Sinterklaas onze zoveel-honderdste verjaardag kunnen vieren? Veel biologen zijn er van overtuigd dat de menselijke maximumleeftijd flink opgerekt kan worden. Volgens de Brit Aubrey de Grey kunnen we zelfs de duizend halen, of méér. Met dat soort uitspraken haal je met gemak de media, maar andere deskundigen krijgen daarvan juist rode vlekken in de nek. In 2002 publiceerden de vooraanstaande gerontoloog Leonard Hayflick (inderdaad, de ontdekker van die limiet) en vijftig van zijn collega's een manifest waarin ze al die verhalen over eeuwig leven naar het rijk der fabelen verwezen. De gemiddelde leeftijd kan nog stijgen, wie weet met een jaar of tien – maar meer dan dat was onhaalbaar. Levensverlenging was een hype: ‘Langer leven dan voor de voortplanting en, in sommige gevallen, voor het grootbrengen van het nageslacht noodzakelijk is wordt door de evolutie niet bevorderd.’

Argument

Het was het oude argument van Peter Medawar. Een argument waar veel onderzoekers weinig meer om geven. Die emmer koud water haalde dus weinig uit. Vijf jaar later, nog steeds kwaad over alle gepraat over eeuwig leven, publiceerde Hayflick een artikel met de uitdagende titel ‘*Biological aging is no longer an unsolved problem*’. Hij sprak daarin zo’n beetje een banvloek uit over alle onderzoekers die de mensheid wijs proberen te maken dat we ooit honderden jaren oud kunnen worden. Maar *no longer unsolved*? Daarin staat de oude Hayflick behoorlijk alleen. Biologen weten veel van het leven, maar van de dood begrijpen ze nog maar heel weinig. Ze hebben geen idee waarom we moeten sterven. Ze weten net zo veel als u en ik: dat we eens zullen sterven. Behalve Sinterklaas, natuurlijk.

Eten, neuken, sterven

Een vrouwtjesmier leeft één, vaak twee of drie jaar. Mannetjes, die slechts bestaan om de koningin te bevruchten, leven maar een paar weken.



Discriminatie

De koningin van een mierenkolonie gaat tot wel 30 jaar mee. Ook bijen- en termietenkoninginnen hebben een extreem lange levensduur.



Grondige voorbereiding

De larve van de libelle leeft soms jaren onder de grond. Eenmaal volwassen, en in bezit van vleugels, is het na een paar maanden gedaan.

