

Zelfdomesticatie Homo Sapiens

Bespreking door Daniël Verhoeven

Inleiding

Europese jagers-verzamelaars “domesticeerden” honden uit wolven zo'n 20.000 tot 30.000 jaar geleden¹. Ze leefden niet in huizen. Aan de hand van die kennis weten we nu dat het woord ‘domesticatie, de lading niet dekt. Er komt geen ‘domus’ bij kijken. Laten we het erop houden dat ‘domesticatie’ een metafoor is.

Het verloop van die domesticatie was dus wel verschillend bij de mensen en bij de dieren. Maar voor beide processen wordt de term ‘domesticatie syndroom’ gebruikt. Bij dieren is het een artificieel proces, eventueel wel voorafgegaan zijn door een verandering van het dierengedrag. Wilde dieren, die al een beetje tam waren door een milde genetische mutatie, zochten het gezelschap op van mensen. Waarschijnlijk op zoek naar voedsel. Van die gelegenheid hebben die mensen dan gebruik gemaakt om die dieren verder te selecteren op tamheid, selectief te fokken dus.

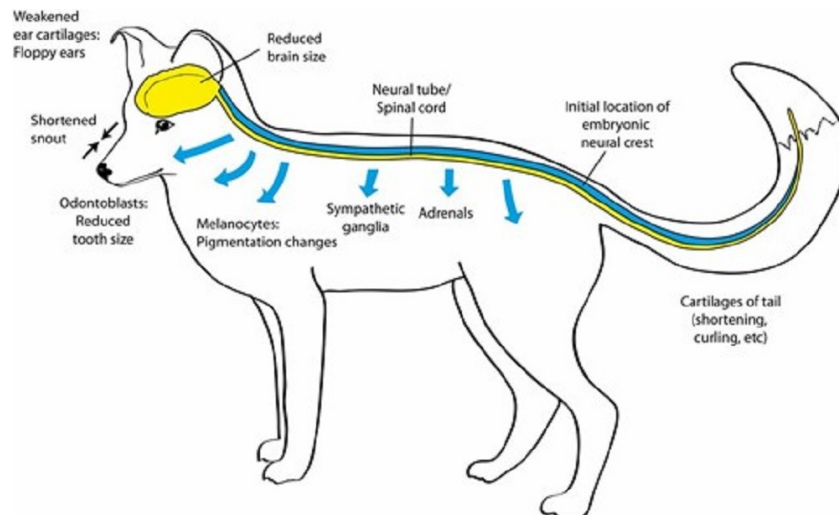
Een interdisciplinair team van onderzoekers heeft aangetoond dat de hyper-methylering in de regulerende regio van het BAZ1B gen de reactieve agressie van de menselijke dragers reduceerde². Deze kregen daarom de voorkeur bij partnerkeuze. Hun nakomelingen verdrongen uiteindelijk de agressievelingen. “Selection against bullies”^{3 4}. Geen artificiële selectie zoals bij huisdieren, maar seksuele selectie. Voilà, eerste horde genomen, nu nog een definitie.

Seksuele selectie wordt beschreven door Darwin in ‘The Descent of Man, and Selection in Relation to Sex’ (1871)⁵. Seksuele selectie is in de biologie de selectie van partners op grond van eigenschappen die als aantrekkelijk worden ervaren. Zulke eigenschappen maken het gemakkelijker om een partner te krijgen. Seksuele selectie is vergelijkbaar met natuurlijke selectie, omdat het ervoor zorgt dat dieren met deze eigenschappen meer nakomelingen kunnen krijgen. Het is bij dieren daarmee een aandrijvend mechanisme achter biologische evolutie. Noteer dat bij seksuele selectie ook ‘natuurlijke selectie’ blijft spelen. Als de nakomelingen van het gelukkige paar sterven voor ze zelf nakomelingen hebben is het ook einde verhaal.

In 1963 zette Dmitry Belyayev samen met Lyudmila Trut experimenten op om de zilvers vos te domesticeren aan het Institute of Cytology and Genetics in Novosibirsk in Rusland. Een experiment dat 50 jaar duurde en talrijke generaties zilversvossen voortbracht.

-
- 1 vonHoldt, B., Pollinger, J., Lohmueller, K. et al. Genome-wide SNP and haplotype analyses reveal a rich history underlying dog domestication. *Nature* 464, 898–902 (2010). <https://doi.org/10.1038/nature08837>. <https://www.nature.com/articles/nature.2013.14178>.
 - 2 D. Gokhman, L. Agranat-Tamir, G. Housman, M. Nissim-Rafinia, M. Nieves-Colón, H. Gu, Recent regulatory changes shaped human facial and vocal anatomy. *bioRxiv* 106955 [Preprint]. <https://doi.org/10.1101/106955>
 - 3 B. Hare, Survival of the friendliest: Homo sapiens evolved via selection for prosociality. *Annu. Rev. Psychol.* 68, 155–186 (2017). <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-psych-010416-044201>.
 - 4 Matteo Zanella et al. , Dosage analysis of the 7q11.23 Williams region identifies BAZ1B as a major human gene patterning the modern human face and underlying self-domestication. *Sci. Adv.* 5, eaaw7908 (2019). DOI:10.1126/sciadv.aaw7908. <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aaw7908>.
 - 5 Darwin, Charles (1871). *The Descent of Man, and Selection in Relation to Sex*. Vol. 1 (1st ed.). London: John Murray. ISBN 978-0-8014-2085-6. Retrieved 18 June 2009. https://darwin-online.org.uk/EditorialIntroductions/Freeman_TheDescentofMan.html.

In 2014 wezen Adam S Wilkins, Richard W Wrangham en W Tecumseh Fitch, op de cruciale rol van milde deficits van de ‘[neural crest cells](#)’ (NCC) bij de [embryogenese](#) van gedomesticeerde dieren. Deze NCC migreren bij de verdere ontwikkeling van de foetus (vermenigvuldiging en specialisatie) naar verschillende plaatsen in het lichaam. De auteurs maakten een schema van deze migratie⁶. Zie Afbeelding 1.



Afbeelding 1: [Ontwikkelingsschema van het "domesticatiesyndroom" in relatie tot de neural crest. De blauwe buis geeft bij benadering de positie van de neural crest in het vroege embryo aan en de blauwe pijlen geven de migratiewegen van de neural crest cellen aan. Cortesy Genetics Society of America.]

Zij betogen dat de genetische grondslag van de verminderde werking van ‘neurale crest cells’, genetische veranderingen zijn met een matig, kwantitatief effect⁷. Die reductie had wel een plethora aan fenotypische gevolgen bij gedomesticeerde dieren: toegenomen volgzaamheid en tamheid, vachtkleurveranderingen, verminderde tandgrootte, veranderingen van de morfologie van schedel en snuit, veranderingen in oor- en staartvorm frequentere en niet-seizoensgebonden vruchtbaarheidscycli, veranderingen in de adrenocorticotrope hormoonspiegels, veranderde concentraties van verschillende neurotransmitters, verlenging van opgroei gedrag en verminderingen van zowel de totale hersenomvang als van bepaalde hersengebieden⁸.

Door fossielen te vergelijken van de *Homo sapiens* met hun archaische voorouders, hebben archeologen veel van dezelfde veelzeggende fenotypische kenmerken waargenomen die ontstaan als gevolg van zelfdomesticatie bij dieren. Deze kenmerken zijn onder andere verminderd seksueel dimorfie, kleinere tanden, verkleining van de schedel en een kleiner lichaam. Fossielen van *Homo sapiens* toonden ook de afvlakking van de wenkbrauwboogprojectie en de plattere gezichten⁹. Het is

6 Adam S Wilkins, Richard W Wrangham, W Tecumseh Fitch, The “Domestication Syndrome” in Mammals: A Unified Explanation Based on Neural Crest Cell Behavior and Genetics, *Genetics*, Volume 197, Issue 3, 1 July 2014, Pages 795–808, <https://doi.org/10.1534/genetics.114.165423>, <<https://academic.oup.com/genetics/article/197/3/795/5935921>>.

7 Adam S Wilkins et al., 2014.

8 Adam S Wilkins et al., 2014.

9 Wrangham, R. W. (2019a). Hypotheses for the Evolution of Reduced Reactive Aggression in the Context of Human Self-Domestication. *Frontiers in Psychology*, 10, 1914, <<https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2019.01914/full>>.

opletten geblazen met parallellen. We zullen we de auto-domesticatie bij de mens afzonderlijk moeten analyseren en aantonen.

Resultaten van het onderzoek

Moesten Dmitry Belyayev en Lyudmila Trut nog zilvervossen kweken voor hun experimenten, in het derde millennium werkt men met [organoïden](#) van menselijke stamcellen. Het interdisciplinair team dat de auto-domesticatie van de Homo Sapiens analyseerde bestond uit zestien onderzoekers afkomstig uit verschillende disciplines: stamcelonderzoek, biologie, genetica, epigenetica, geneeskunde, complexe systemen en linguïstiek. De onderzoekers werkten op dat moment in Spanje, Italië, Duitsland, Zwitserland, wat niet wil zeggen dat ze ook uit die landen afkomstig waren. Zo bijvoorbeeld komt de linguïst en expert complexe systemen Cedric Boeckx, uit België¹⁰.

Uit vorig onderzoek was al gebleken dat bij mensen met het [Williams-Beuren syndroom](#) dezelfde fenotypische kenmerken in beeld kwamen als bij domesticatie van andere zoogdieren, zoals craniofaciale dysmorfismen, uitgesproken vriendelijkheid en verminderde reactieve agressie. Het was ook al snel duidelijk dat deze ook te maken hadden met deficits van de neural crest ^{11 12 13}.

“Williams-Beuren syndrome [WBS; OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) 194050] and Williams-Beuren region duplication syndrome (7dupASD; OMIM 609757), caused respectively by the hemideletion or hemiduplication of 28 genes at the 7q11.23 region [WBS critical region (WBSCR)], represent a paradigmatic pair of neurodevelopmental conditions whose NC-related craniofacial dysmorphisms and cognitive/behavioral traits (6, 7) bear directly on domestication-related traits relevant for AMHs (facial reduction and retraction, pronounced friendliness, and reduced reactive aggression) (fig. S1A). Structural variants in WBS genes, for example in the case of GTF2I and its paralogs, have been shown to underlie stereotypical hypersociability in domestic dogs and foxes (8, 9).”¹⁴

Deze deficits situeren zich in de 7q11.23 zone (WBSCR) waar bij 28 genen wijzigingen vast gesteld werden. Het BAZ1B gen speelt daarbij een centrale rol. De meeste mensen hebben twee kopieën van dit gen. Vreemd genoeg ontbreekt één kopie van BAZ1B, samen met een handvol andere, bij mensen met het syndroom van Williams-Beuren. De onderzoekers vonden bij de anatomisch moderne mens ook een grote convergentie tussen de BAZ1B controle en aanpassingen van de genen die de regulatie van de neural crest wijzigen¹⁵.

Om erachter te komen of BAZ1B een rol speelde in deze gezichtskenmerken van de Homo Sapiens, cultiveerden ze elf neurale stamcellijnen: vier van mensen met het Williams-Beuren syndroom, drie van mensen met een andere maar verwante aandoening waarbij ze duplicaten hebben in plaats van

10 Matteo Zanella et al., 2019.

11 B. R. Pober, Williams-Beuren syndrome. N. Engl. J. Med. 362, 239–252 (2010), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089974/>.

12 B. M. vonHoldt, E. Shuldiner, I. J. Koch, R. Y. Kartzinel, A. Hogan, L. Brubaker, S. Wanser, D. Stahler, C. D. L. Wynne, E. A. Ostrander, J. S. Sinsheimer, M. A. R. Udell, Structural variants in genes associated with human Williams-Beuren syndrome underlie stereotypical hypersociability in domestic dogs. Sci. Adv. 3, e1700398 (2017).

13 A. V. Kukekova, J. L. Johnson, X. Xiang, S. Feng, S. Liu, H. M. Rando, A. V. Kharlamova, Y. Herbeck, N. A. Serdyukova, Z. Xiong, V. Beklemischeva, K. P. Koepfli, R. G. Gulevich, A. V. Vladimirova, J. P. Hekman, P. L. Perelman, A. S. Graphodatsky, S. J. O’Brien, X. Wang, A. G. Clark, G. M. Acland, L. N. Trut, G. Zhang, Red fox genome assembly identifies genomic regions associated with tame and aggressive behaviours. Nat. Ecol. Evol. 2, 1479–1491 (2018).

14 Matteo Zanella et al., 2019.

15 Matteo Zanella et al., 2019.

deleties van de belangrijkste genen van de aandoening, en vier van mensen zonder een van beide aandoeningen.

Vervolgens gebruikten ze verschillende technieken om de activiteit van BAZ1B in elk van de stamcellijnen naar boven of beneden bij te stellen. Ze ontdekten dat deze aanpassingen invloed hadden op honderden andere genen waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij de ontwikkeling van het gezicht en de schedel. Over het geheel genomen ontdekten ze dat een afgezwakt BAZ1B-gen leidde tot de opvallende gelaatstreken van mensen met het Williams-Beuren syndroom, waarmee het gen een belangrijke rol speelt bij de ontwikkeling van het gezicht. Ze vonden ook dat BAZ1B het neural crest epigenoom reguleert op een dosisafhankelijke manier.

Met deze data vergeleken ze de databases van de oorspronkelijke staat van het BAZ1B gen bij de archaische Neanderthaler en Denisovans:

"For this, we carried out a systematic integrative analysis of the overlaps between our empirically defined BAZ1B dosage-sensitive genes (blue Venn in Fig. 4B) and a combination of uniquely informative datasets highlighting differences between modern humans and archaics (Neanderthals/Denisovans) (represented in Fig. 4A by skulls illustrating the more "gracile" and "juvenile" profile in AMH relative to Neanderthals visible in the overall shape of the neurocranium, reduced prognathism, brow ridges, and nasal projections) (1, 13–15)."¹⁶

Moderne mensen zijn veel minder reactief agressief en meer coöperatief dan veel van onze voorouders. En ook wij vertonen een aanzienlijke fysieke verandering: Hoewel onze hersenen groot zijn, is onze schedel kleiner en zijn onze wenkbrauwen minder geprononceerd.

Toen de onderzoekers naar die honderden BAZ1B-gevoelige genen keken bij moderne mensen, twee Neanderthalers en een Denisovan, ontdekten ze dat die genen bij de moderne mensen zelf een heleboel regulerende mutaties hadden ondergaan. Dit suggereert dat natuurlijke selectie ze hun huidige vorm hadden gegeven. En omdat veel van deze zelfde genen ook onder selectie zijn geweest bij andere gedomesticeerde dieren, heeft de moderne mens ook een proces van domesticatie ondergaan, zo meldt het team van onderzoekers¹⁷. De draagwijdte van deze ontdekking is niet te onderschatten volgens de onderzoekers:

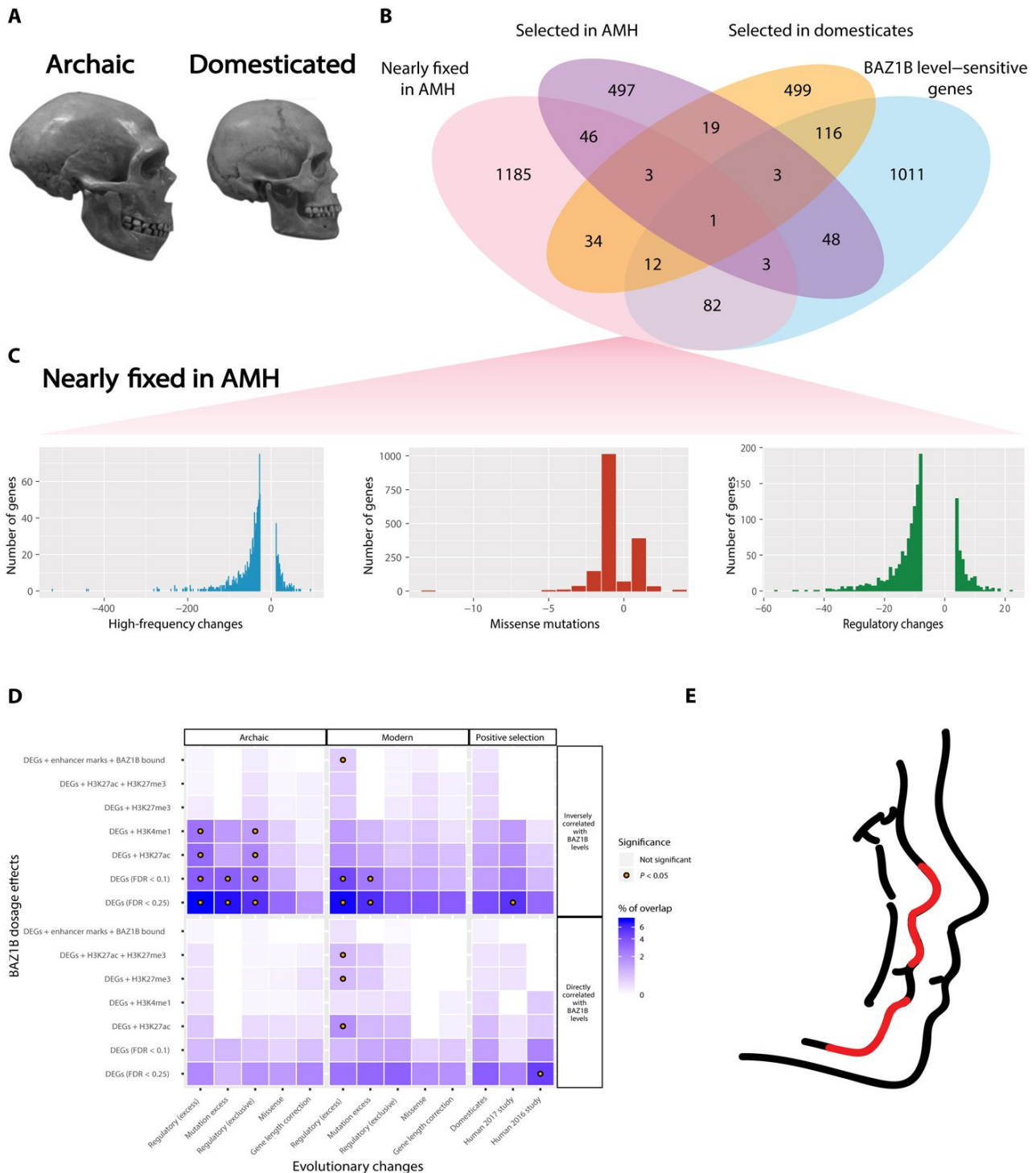
"Last, it is noteworthy that genes implicated in NC development also play significant roles in the establishment of brain circuits that are critical for cognitive processes like language or theory of mind prominently affected in 7q11.23 syndromes. Among the genes downstream of BAZ1B that we uncovered in this study, FOXP2, ROBO1, and ROBO2 have long been implicated in brain wiring processes critical for vocal learning in several species (50, 51), including humans, and will warrant further mechanistic dissection in light of the distinctive linguistic profile of WBS individuals."¹⁸

Lees verder onder de afbeelding.

16 Matteo Zanella et al., 2019.

17 Matteo Zanella et al., 2019.

18 Matteo Zanella et al., 2019.



Afbeelding 2: [(A) Archaische (Neanderthaler) en moderne schedels, die het doel fenotype van de gedomesticeerde illustreren dat door onze analyse werd vastgelegd. Schedelafbeeldingen zijn ontleend aan werk onder een CC BY-SA 2.0 licentie (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.0/deed.en>) door hairymuseummatt. (B) Overlap tussen BAZ1B niveau-gevoelige genen en datasets, die verschillen tussen AMH's en archaïsten aan het licht brengen, evenals genen onder positieve selectie bij moderne mensen en gedomesticeerden. (C) Staafdiagrammen met het voorkomen van hoogfrequente veranderingen, missense mutaties en mutaties in regulatorische gebieden in genen uit de AMH (bijna) vaste mutatie dataset (roze Venn in B). (D) Warmtekaart die de hoeveelheid overlap weergeeft voor elke lijst geselecteerd uit (B). Gen overlappings en gedetailleerde lijst beschrijvingen worden gerapporteerd in tabel S2. (E) Rendering van een typisch WBS gezicht (links) tegen de achtergrond van een typisch modern gezicht (rechts). Rode segmenten geven gebieden van het ondergezicht aan waar de twee gezichten het scherpst van elkaar afwijken (neus, philtrum en de onderkant van de onderkaak). De onderste regio van het middengezicht is het vaakst geassocieerd met mutaties in genen die een prominente rol spelen in onze kruisingen, zoals besproken in de tekst en tabel S3. Courtesy Science Advances]

Hiermee is aangetoond dat niet alleen de vorm van de schedel van de Homo Sapiens is gewijzigd door de de hyper-methylering in de regulerende regio van het BAZ1B gen maar dat daardoor ook de **reactieve agressie bij de anatomisch moderne mens drastisch gereduceerd is**. Daaraan dankt de mens zijn prosociaal gedrag. We mogen dus veronderstellen dat de ontwikkeling van het taalvermogen en het cognitief vermogen hand in hand gingen. Ook dat die werd aangevuld met ontwikkeling van inlevingsvermogen, want de spiegelneuronen, die daarvoor gebruikt worden, waren al heel vroeg beschikbaar, ook al bij apen^{19 20}.

-
- 19 Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L (March 1996). "Premotor cortex and the recognition of motor actions". Brain Research. Cognitive Brain Research. 3 (2): 131–141. doi:10.1016/0926-6410(95)00038-0. PMID 8713554. <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0926641095000380>>.
- 20 Gallese V, Eagle MN, Migone P. Intentional attunement: mirror neurons and the neural underpinnings of interpersonal relations. J Am Psychoanal Assoc. 2007 Winter;55(1):131-76. doi: 10.1177/00030651070550010601. PMID: 17432495. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17432495/>>.