

Selection against bullies (1/2)

Inleiding

Europese jagers-verzamelaars “domesticeerden” honden uit wolven zo'n 20.000 tot 30.000 jaar geleden¹. Ze leefden niet in huizen. Idem voor de eerste schapen die door nomadische herders werden gedomesticeerd in Mesopotamië. 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. Zoals ‘download’ een metafoor is voor het verplaatsen van computerbestanden. Niet letterlijk te nemen dus.

Dus mist ook de term ‘auto-domesticatie’ voor de mens precisie, want die verandering, afsplitsing van de andere archaïsche mensen, begon al 600.000 geleden ergens in Oost-Afrika. In plaats van onderscheid te maken tussen domesticatie en auto-domesticatie, kan men misschien beter spreken van artificiële domesticatie en spontane domesticatie, want alles begint bij de verandering van een of meerdere genen.

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. Dieren hebben zich niet aangeboden voor een of ander domesticatie experiment. Maar 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. Bij hun voortplanting waren drie partijen betrokken i.p.v. twee.

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

-
- 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>

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). 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. Darwin beschreef reeds in 1868 in 'The Variation of Plants and Animals under Domestication', de kenmerken van domesticatie. Dit na uitvoerige observaties van gedomesticeerde dieren en planten. Charles Darwin beschouwde de analogie tussen moderne mensen en gedomesticeerde soorten ook al in 'The Descent of Man'⁵, maar zijn nadruk op gecontroleerd fokken als een belangrijk aspect van domesticatie, leidde ertoe dat hij domesticatie en zelf-domesticatie als afzonderlijke fenomenen beschouwde. Zo bleef de intuïtie over zelf-domesticatie van de mens, reeds geopperd door Johann Friedrich Blumenbach aan het begin van de 19e eeuw, lang onontwikkeld.

Dmitry Belyayev en Lyudmila Trut en de zilvervossen

In 1963, na de dood van Stalin, zette Dmitry Belyayev samen met Lyudmila Trut experimenten op om de zilvervos te domesticeren aan het Institute of Cytology and Genetics in Novosibirsk in Rusland. Een experiment dat 50 jaar duurde en talrijke generaties zilvervossen voortbracht.

Belyayev stelde in 1979 dat verminderde stressniveaus bij dieren, die in een beschermde antropogene omgeving leefden, meerdere veranderingen in hormonale reacties veroorzaakten en dat deze de gen expressiepatronen opnieuw instelden, [epigenetica](#). En dat deze patronen uiteindelijk overgeërfd werden. Soms kunnen veranderingen in de schakelaars die de betreffende genen aan of uit zetten, bijvoorbeeld door een aan het gen gehechte methylgroep, ook doorgegeven worden. Men spreekt dan van het [epigenoom](#). Maar meestal niet als het om drastische veranderingen gaat volgens Adam Wilkins, Richard Wrangham en Tecumseh Fitch⁶.

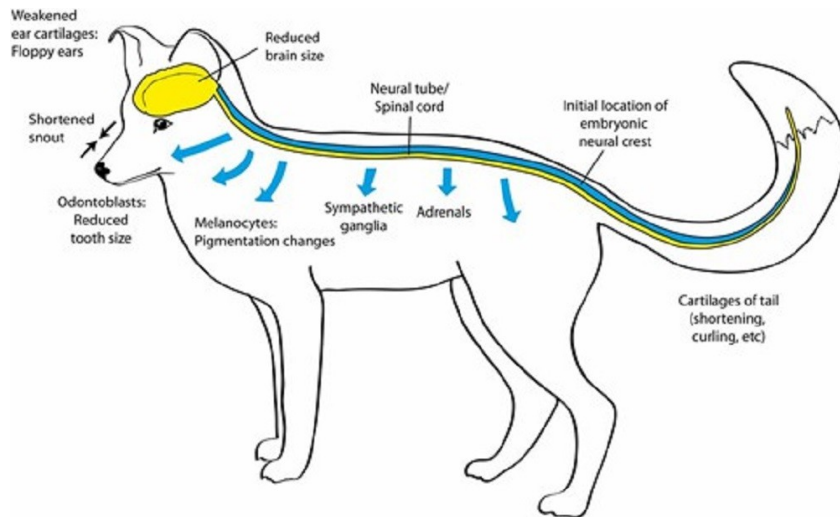
In 2014 wezen ze op de cruciale rol van milde deficits van de ‘[neural crest cells](#)’ (NCC) bij de [embryogenese](#) van gedomesticeerde dieren. Deze NCC migreren bij de verdere ontwikkeling van de foetus (vermenigvuldiging en specialisatie) naar verschillende plaatsen in het lichaam. De auteurs maakten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

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 C. Darwin, The Descent of Man: And Selection in Relation to Sex (J. Murray, 1871).

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>>.



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 opgroeigedrag 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 zelf-domesticatie 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.

Veel kenmerken die verschijnen bij domesticatie zijn algemeen bij zoogdieren, maar er zijn ook specifieke kenmerken bij elke soort. Men vergelijkt soms mensen met bonobo's die ook verschillende eigenschappen van het domesticatie syndroom vertonen en waar incest en promiscuïteit de regel is. Maar dat is echt wel een karikatuur. Bij de mensen is incest cultureel een groot taboe en ook bij de jagers-verzamelaars is monogamie de regel en polygamie de

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>.

uitzondering^{10 11}. Het is niet omdat er een analogie is dat er een bewijs is. Het is opletten geblazen met parallellen. We zullen we de auto-domesticatie bij de mens afzonderlijk moeten analyseren en aantonen.

Tweaken stamcellen van het Williams-Beuren syndroom

Moesten Dmitry Belyayev en Lyudmila Trut nog zilvervossen kweken voor hun experimenten, in het derde millennium werkt men met 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 Boecks, uit België. De publicatie van het onderzoek werd opgedeeld in verschillende stappen¹². Fasten your seatbelts.

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 agressie¹³. Het was ook al snel duidelijk dat deze ook te maken hadden met deficits van de neural crest.

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 wijzigen¹⁴.

Om erachter te komen of BAZ1B een rol speelde in deze gezichtskenmerken van de Homo Sapiens, kweekten Testa en collega's 11 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 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 gelaatstrekken 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.

10 Marlowe, W. Frank, (2005). Hunter-Gatherers and Human Evolution, *Evolutionary Anthropology* 14:54 –67, 2005, <https://doi.org/10.1002/evan.20046>, citations: 360, <https://www.academia.edu/12030949/Hunter_gatherers_and_human_evolution>.

11 Endicott, Kirk M. & Karen L. Endicott, (2008). *The Headman was a Woman, The Gender Egalitarian Batek of Malaysia*, Waveland Press Inc., ISBN 978-1-57766-526-7. pp 55-61.

12 Matteo Zanella et al., 2019.

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

14 Matteo Zanella et al., 2019.

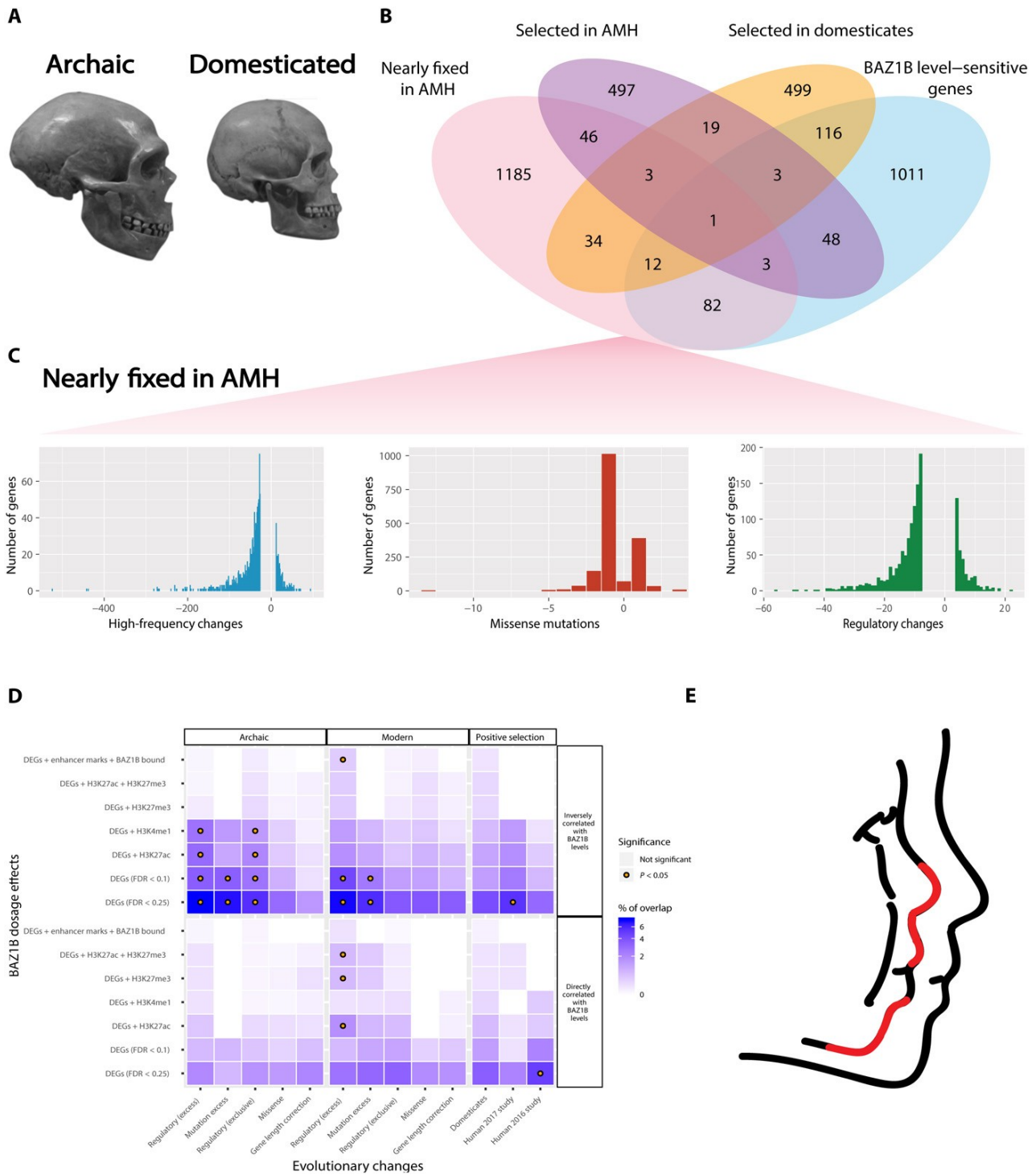


Afbeelding 2: [Voorbeelden van mensen met het Williams Beuren syndroom. Wikipedia.]

Resultaten

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

"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)."¹⁵



Afbeelding 3: [Exploration of paleogenomic datasets supports a key evolutionary role for BAZ1B and validates the self-domestication hypothesis. Courtesy Science Advances]

Uitleg bij het schema hierboven

(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 overlappingsen 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.

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 onderzoekers¹⁶. 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.”¹⁷

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^{18 19}.

16 Matteo Zanella et al., 2019.

17 Matteo Zanella et al., 2019.

18 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>>.

19 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/>>.