

## Seks, en de dood die erop volgt

***De Academische Boekengids 30, december 2001, pp. 10.***

Het boek heeft een ondertitel die veelzeggend is: *Als u niet weet hoe te sterven, wees dan niet ongerust. De natuur zal u in een oogwenk volledig op de hoogte brengen.* Er zijn veel onderzoekers die van de natuur proberen te leren hoe veroudering en dood totstandkomen. Clark is een van hen, en hij brengt zijn verhaal op een leesbare en leerzame manier.

Ooit, na een voordracht over celdood, werd mij gevraagd of apoptose, de gecontroleerde en in de genen vastgelegde vorm van celdood, ook bij simpele bacteriën voorkwam. Ik moest het antwoord schuldig blijven, bacteriën vormen niet mijn dagelijkse kost, maar ik kon wel zeggen dat de eenvoudige platworm (*C. elegans*) om celdood te regelen bijna dezelfde genen heeft als wij. Bovendien, bacteriën zijn ééncellig en hebben dus niet de behoefte overtollige cellen op te ruimen, één van de oogmerken van apoptose in meercellige organismen. Bacteriën gaan óf dood (bijvoorbeeld door voedselgebrek) óf leven, maar oud worden ze niet. Als ze leven planten ze zich ongeslachtelijk voort door deling: hierbij ontstaan twee dochtercellen waarbij de ouder (m/v) opgaat in zijn nageslacht en dus nooit zijn kroost kan zien opgroeien of met zijn kleinkinderen spelen. Pas toen ik het boek van Clark<sup>1</sup> las, leerde ik wanneer in de evolutie cellen zijn begonnen met opzettelijke DNA destructie (wat niet hetzelfde is als apoptose, maar wel een wezenlijk onderdeel ervan), en wat dat met seks en ouder worden te maken heeft.

### **Apoptose**

Voor de lezer die niet precies op de hoogte is van het fenomeen apoptose, het volgende. Een cel leeft als hij in staat is uit brandstof energie te produceren, én als zijn omhullend membraan intact is. Cellen gaan dood als ze abrupt verwond raken, of als van het ene op het andere moment hun energievoorziening stagneert. Al snel ontstaat chaos: de cel zwelt op, scheurt en barst open, en het vrijkomen van intracellulaire bestanddelen trekt de aandacht van de immer waakzame circulerende macrofagen. Deze ruimen de celresten op, een nuttige activiteit, die echter gepaard gaat met een ontstekingsreactie. Het hele proces heet necrose, en gaat, dat moge duidelijk zijn, niet onopgemerkt voorbij.

Apoptose heeft ook celdood ten gevolge, maar voltrekt zich heel anders. Dood door apoptose kost tijd en energie, maar je merkt er weinig van.<sup>2</sup> De aanleiding is juist niet een abrupte verandering, maar een geleidelijke verslechtering van de leefomstandigheden van de cel, waarop de cel besluit dat hij maar beter een einde aan zijn bestaan kan maken. Daartoe heeft de cel de benodigde instructies in zijn genen. In feite hebben cellen al lang wat voor de mens ter discussie staat, een cellulair equivalent van de pil van Drion. Het zij opgemerkt dat vrijwel geen auteur zich kan onttrekken aan de neiging om sterk antropomorfe uitdrukkingen te gebruiken. Zelfs geroutineerde wetenschappers - ik zei het eerder<sup>3</sup> - gebruiken termen als zelfmoord, cellulair altruïsme, en spreken over de giftand van de cel. Net als bij de pil van Drion, die niet naast de oxazepam of ginsengpillen op het nachtkastje mag liggen om abusievelijk innemen te voorkomen, heeft de cel beveiligingen opdat het zelfmoordprogramma niet per ongeluk gestart wordt. Wanneer besloten is het doodsprogramma uit te voeren - alle stappen liggen in de genen vast, en er is genaflezing en eiwitsynthese nodig om het te voltooiën - kan het proces niet meer (zonder ingrijpen van buitenaf) gestopt worden. Eén van de meest kenmerkende stappen is de afbraak van DNA, en een aantal technieken om apoptotische cellen op te sporen is hierop dan ook gebaseerd. DNA-afbraak is een ingrijpende stap: de cel vernietigt zijn eigen bouwplan, tevens draaiboek voor normaal functioneren, en kan daarna alleen nog maar te gronde gaan.

### **Necrose**

Rode draad in het boek is de tweede hartaanval van een al wat oudere man, die vanaf dat dramatische moment telkens terugkomt in een volgend stadium van zijn ziekte. De man overleeft het boek niet, en geeft Clark zo de gelegenheid het hele scala aan thema's rond veroudering en dood van cellen of mensen te behandelen. Op cellulair niveau gaat het over necrose en apoptose, over deling en veroudering van cellen, en over geslachtelijke versus niet-geslachtelijke voortplanting. Wat de man betreft, die raakt halverwege in coma en zo kan Clark ook nog beschrijven hoe zijn artsen hem, na overleg met familie en met een wilsbeschikking in de hand, uiteindelijk loskoppelen van de beademingsapparatuur. Dit leidt tot het thema hersendood, levensbeëindiging en de daarbij behorende dilemma's. De ethische discussies zijn nogal toegespitst op het Amerikaanse systeem, ook al is één van de voorbeelden, de zaak van Karen Quinlan uit 1975, wereldberoemd geworden.

Clark introduceert necrose aan de hand van het lot van de hartspiercellen in het ischaemische (= niet doorbloede) deel van het hart, die necrotisch ster-ven door het acuut wegvallen van de zuurstofvoorziening. Apoptose wordt geïllustreerd met de ontwikkeling van een foetus, waarbij regelmatig cellen moeten verdwijnen. Het organisme legt namelijk soms weefsel aan dat later overbodig is - denk aan de vliezen die zich in een vroeg stadium nog bevinden tussen de vingers van een foetus - of laat, zoals bij de ontwikkeling van het zenuwstelsel, teveel zenuwcellen ontstaan om zeker te weten dat er genoeg zijn voor succesvolle zenuwverbindingen door competitie tussen die cellen onderling. Zou het lichaam kiezen cellen te laten verdwijnen via necrose, dan zou die ontwikkeling gepaard gaan met

ontsteking, een ongewenst neven-effect, dat bij apoptose niet optreedt. Niet verbazingwekkend dat deze competitie-strategie vooral bij de ontwikkeling van het zenuwstelsel wordt toegepast. Het organisme kan zich immers niet permitteren om bepaalde connecties niet aan te leggen: zenuwcellen delen niet meer in het volgroeide stadium en dus zou het organisme levenslang een deficiëntie hebben. Wanneer eenmaal die connecties gemaakt zijn en er dus cellen over zijn die de wedstrijd verloren hebben, moeten deze op een elegante en niet-schadelijke manier verdwijnen. Typisch een toepassing van apoptose: door overtollige cellen een essentiële groeifactor te onthouden (afgegeven door de cel waarmee contact gemaakt had moeten worden) worden ze gedwongen er zelf een einde aan te maken. Aan één van de modelsystemen uit het laboratorium is goed te zien dat vooral het zenuwstelsel van deze strategie (?liever even te veel, dan voor altijd te weinig?) gebruikmaakt. Een volwassen *C. elegans* bestaat uit 959 cellen, waarvan 302 zenuwcellen. Een jong wurmpje bestaat uit 1090 cellen, en in de eerste levensuren leggen dus (precies)131 cellen, voornamelijk zenuwcellen, zelfmoord.

### **De introductie van seks**

Clark is immunoloog, en laat *en passant* zien dat het zenuwstelsel en afweersysteem veel gemeen hebben: overproductie van cellen, celselectie op basis van beloning (groeifactoren die het zelfmoordprogramma uitschakelen), zelfmoord van de stompers die de race verloren hebben, en geheugen. Apoptose functioneert als biologische afvloeiingsregeling: na afbraak van DNA worden restanten (DNA en andere macromoleculen) netjes verpakt aangeboden aan de omgeving. Macrofagen, maar ook buurcellen kunnen deze pakketjes opnemen en de inhoud hergebruiken. Zo gaat er niets verloren, en is de afvloeiingsregeling ook nog eens milieuvriendelijk. Menig bedrijf kan aan deze vorm van eervol ontslag een voorbeeld nemen.

Het boek behandelt nogal wat, maar doet dat op zeer leesbare manier, geïllustreerd met talloze voorbeelden, variërend van bacteriesporen die in diepe rust verkeren en praktisch dood zijn maar tot leven geroepen kunnen worden, tot de onsterfelijke, gekweekte HeLa cellen afkomstig van een borst-tumor uit 1951, die het laboratorium soms letterlijk veroverd hebben. Kern van het boek is de koppeling die gelegd wordt tussen twee evolutionaire experimenten en hun gevolgen: de introductie van geslachtelijke voortplanting (seks) en die van meercelligheid. Beide concepten zijn in de evolutie succesvol gebleken, ook al zijn er nog steeds eencelligen en is er nog steeds ongeslachtelijke voortplanting. In grote eencelligen ontstond onderscheid tussen huishoud-DNA (nodig voor cellulaire processen), en voortplantings-DNA (werd apart gehouden om het te vrijwaren van beschadigingen) in twee aparte kernen. Als het voortplant-DNA van twee zulke individuen werd gemengd, bleef ongemengd huishoud-DNA over in het nieuwe individu, en omdat de aanwezigheid van twee bouwplannen in één cel verwarrend is, werd het oude huishoud-DNA vernietigd en een nieuwe set instructies van het gemengde DNA gekopieerd. In meercellige organismen is dat niet wezenlijk anders: ons voortplant-DNA zit veilig weggeborgen in de gameten (ei- en zaadcellen), het huishoud-DNA in alle andere lichaamscellen. Anders gezegd: het lichaam is er slechts om onze gameten in stand te houden en te brengen tot voortplanting. Daarna is het overbodig, waarmee veroudering zijn intrede doet. Veroudering - en dood - zijn daarmee een consequentie van de introductie van seks.

### Noten

- 1 W.B. Clark, oorspronkelijke titel *Sex & the Origins of Death*.
- 2 P.R. Bär, *Apoptosis, the Cell's Silent Exit*. Life Sci 1996, 31:193-201.
- 3 P.R. Bär, *Onder Zoekers*. Oratie Universiteit Utrecht, 1997.

**P.R. Bär** is hoogleraar experimentele neurologie aan de Faculteit Geneeskunde van de Universiteit Utrecht.

### **Besproken boeken:**

**W.R. Clark**, *Seks, dood en DNA*. Utrecht: Uitgeverij Van der Wees 1999, 203 p.