

Verborgen in het DNA

Aflevering 29: Het moederspoor van de genealoog

Maarten Larmuseau
Histories vzw & KU Leuven

In 2009 startte een grootschalig genetisch genealogisch onderzoek in Vlaanderen en omstreken, georganiseerd door Familiekunde Vlaanderen en de KU Leuven. Begin 2019 werden de genetische activiteiten van Familiekunde Vlaanderen overgedragen aan Histories vzw. Via deze column wordt de lezer op de hoogte gehouden van de allerlaatste bevindingen over Vlaamse DNA-stambomen. Daarnaast worden de resultaten vergeleken en uitgebreid met nieuwe informatie uit buitenlands wetenschappelijk onderzoek.

Geen enkele van de 28 vorige afleveringen van deze column stond in het kader van het mitochondriale DNA. Ik geef gerust toe dat dit volkomen onterecht is. Het mitochondriaal DNA (afgekort mtDNA) is een uniek hulpmiddel voor zowel mannelijke als vrouwelijke genealogen om verwantschappen in directe moederlijke lijn te bevestigen of uit te sluiten. MtDNA wordt immers enkel overgedragen van moeder op kind en wordt daarom het 'moederspoor van de genealoog' genoemd. Maar beter laat dan nooit: in deze aflevering wordt (eindelijk) het mtDNA uitgebreid voorgesteld.

En dit gebeurt met goede redenen! Rond het mitochondriaal DNA vindt er in september 2019 een symposium plaats in de Gelderlandse stad Tiel, georganiseerd door het NGV (Nederlandse Genealogische Vereniging). Hieronder krijgt u alvast de samenvatting van de lezing waarmee ik dit symposium mag inleiden. Toch is dit Nederlandse initiatief niet de enige aanleiding. Binnenkort starten wij in Vlaanderen met 'Mama-Mito', een *citizen science* project met als doel om zoveel mogelijk moederlijke stamlijnen en mtDNA gegevens in Vlaanderen te verzamelen. In dit project slaan Histories vzw, Familiekunde Vlaanderen vzw, KU Leuven en VUB de handen in elkaar, met de steun van de Vlaamse overheid. Eén van de voornaamste doelstellingen is om het brede publiek kennis te laten maken met genealogie, mitochondriën en mtDNA. Deze nieuwe aflevering draagt dus al aan deze missie bij.

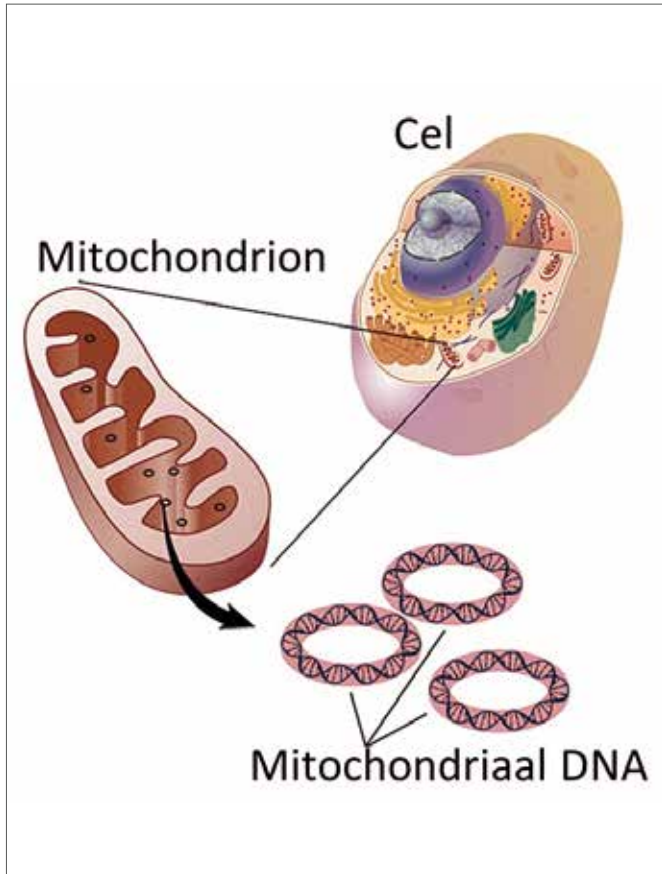
Mitochondriën als 'energiecentrales'

Als 'mitochondriën' (enkelvoud: mitochondrion) voor u onvertrouwd in de oren klinkt, is dit helemaal niet

erg. Om mitochondriën te kunnen zien is immers al een vergroting van minimaal 400x nodig bij een gewone lichtmicroscop. Nochtans zijn ze talrijk aanwezig in bijna alle cellen van dieren, planten en schimmels. Ook bij de mens komen ze in elke cel van het lichaam voor, behalve in de rode bloedcellen. Door hun gemiddelde diameter van 1 micrometer (=0,001 mm) werden deze **organellen** of celcompartimenten pas voor het eerst gespot in het midden van de 19de eeuw. In 1898 gaf Carlos Benda deze organellen hun huidige naam, afgeleid van de Griekse woorden 'mitos' en 'khondros', die respectievelijk draad en korrel betekenen. Deze naam verwijst naar hun draadvormige uiterlijk in sommige cellen. Maar dat zijn uitzonderingen. In de meeste celtypes zijn ze staafvormig, ovaal of zelfs rond. In onze cellen zijn deze mitochondriën de grootste organellen, met uitzondering van de celkern (Figuur 1).

Om te weten hoe het mitochondrion in detail is opgebouwd, hebben we een elektronenmicroscop nodig. Hierbij merken we duidelijker de karakteristieke structuur van het mitochondrion op. Mitochondriën hebben namelijk twee membranen, waarvan de binnenste zodanig sterk geplooid is dat er talrijke ribbelvormige compartimenten gevormd worden, de *cristae*. Tussen de cristae bevindt zich de mitochondriale matrix, een eiwitrijke vloeistof. De typische cristae (enkelvoud: crista) maken het gemakkelijk om de mitochondriën te onderscheiden van alle andere celorganellen.

Hoe goed men ook de structuur van een mitochondrion onder een elektronenmicroscop kan bestuderen, daarmee begrijpen we nog niet waarvoor het organel dient. Nader onderzoek toonde aan wat de belangrijkste functie van de mitochondriën is: de energieopslag. Mitochondriën worden klassiek als '**energiecentrales**' of als de batterijen van de cel omschreven. Het zijn



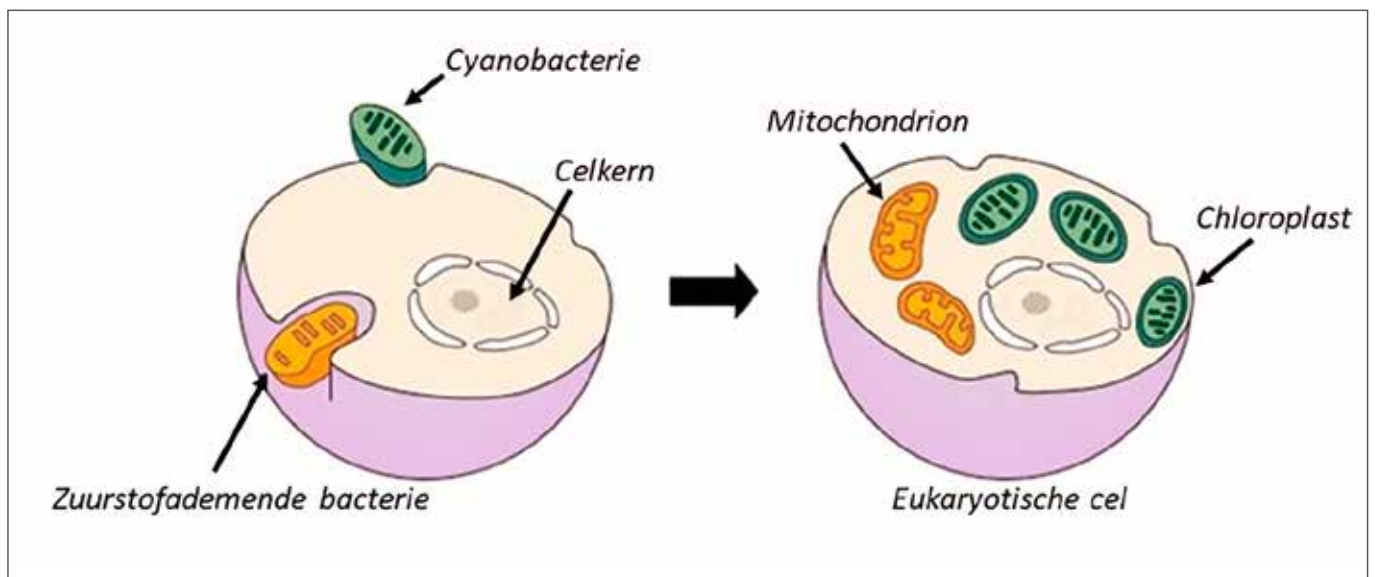
Figuur 1 Het boonvormige mitochondrion als organel of celcompartiment van een menselijke cel. Het mitochondrion bestaat uit een binnenste en buitenste membraan - alsmede de cristae die de plooiën zijn van de binnenste membraan (enkelvoud: crista) - en de vloeibare matrix. In deze vloeibare matrix tussen de cristae zijn verschillende ringvormige mtDNA-moleculen terug te vinden (Bron figuur: eigen adaptatie van Wikimedia).

deze organellen die de ingeademde zuurstof en opgenomen nutriënten, waaronder glucose, omzetten en daarbij de vrijgekomen energie opslaan. Dit proces gebeurt voornamelijk in de cristae van het mitochondrion. Dat is ook de reden dat het aantal cristae gelinkt is aan de hoeveelheid energie die een mitochondrion levert. Daarbovenop is er ook een duidelijk verband tussen de energiebehoefte en het aantal mitochondriën van de cel.

De oorsprong van het mtDNA

Om een deel van de eiwitten te maken voor de voornaamste functies van het mitochondrion, bevinden zich in de vloeibare matrix verrassend genoeg ook verschillende ringvormige DNA-moleculen. Dit is het zogenaamde mitochondriale DNA of mtDNA. Afgezien van de celkern zijn mitochondriën de enige organellen in ons menselijk lichaam die eigen DNA hebben. In tegenstelling tot het DNA in de kern is het mtDNA niet verzameld in chromosomen, maar vormt het kleine, ringvormige verbindingen waarvan er per mitochondrion vier tot tien kopieën aanwezig zijn.

Toen deze extra DNA-moleculen buiten de celkern werden vastgesteld, vroegen biologen zich af hoe dit te verklaren was. Het antwoord bevestigde een vermoeden uit het begin van de 20e eeuw, namelijk dat de **eukaryotische cel** waaruit dieren, planten en schimmels bestaan, evolutionair ontstaan is door een symbiose of samenwerking van verschillende eencellige organismes. Mede door de ontdekking van mtDNA kon de biologe Lynn Margulis dit oude idee verfijnen tot de huidige algemeen aanvaarde **endosymbiontentheorie**. Het is dus correct om mitochondriën te beschouwen als



Figuur 2 De endosymbiontentheorie volgens Lynn Margulis verklaart waarom mitochondriën eigen ringvormig DNA hebben: het zijn van oorsprong (zuurstofademende) bacteriën. Enkel bij plantencellen zijn daarbovenop ook de chloroplasten - de celorganellen die instaan voor de fotosynthese - van oorsprong cyanobacteriën en bevatten zij eveneens nog eigen DNA (Bron figuur: eigen adaptatie van Wikimedia).

gevangen bacteriën die in onze cellen te werk zijn gesteld als energieleveranciers (Figuur 2).

Door de bacteriële oorsprong bezitten mitochondriën nog een eigen onafhankelijk ringvormig genoom. Uiteraard was het oorspronkelijke genoom van de bacterie veel groter dan het huidige mtDNA, aangezien heel wat genetische informatie ondertussen uitgewisseld werd met het DNA in de kern of in de loop van de evolutie gewoon verdwenen is.

De maternale overdracht van mtDNA

Eén van de bewijzen dat mitochondriën afstammen van vrijlevende bacteriën, is dat nieuwe exemplaren enkel door een deling in tweeën van een moeder-mitochondrion ontstaan. Dit is de normale vorm van celdeling bij eencelligen. Door een dergelijke deling kunnen deze organellen uitsluitend aan de volgende generatie doorgegeven worden wanneer ze in de geslachtscellen aanwezig zijn. In de praktijk zullen enkel de mitochondriën die aanwezig zijn in de eicel overgedragen worden aan een nieuw individu. Dat komt omdat spermacellen relatief veel minder mitochondriën bevatten en deze bevinden zich daarbovenop voornamelijk in de staart van de zaadcel, de energieverwendende motor van de cel. Wanneer vervolgens de spermacel de eicel bevrucht, zal enkel de kop van de spermacel versmelten en de staart in het celkapsel van de eicel blijven steken. Er worden dus (nagenoeg) geen mitochondriën van de zaadcel overgedragen aan de bevruchte eicel. Als er toch enkele mitochondriën van de spermacel overgedragen worden, ruimt de eicel deze onmiddellijk op. Bijgevolg heeft zowel het mannelijk als het vrouwelijk individu dat uit de bevruchte eicel ontstaat enkel mitochondriën die van de moeder afkomstig zijn.

Het alom gekende dogma dat mtDNA enkel via de moeder wordt doorgegeven, staat beschreven in elk genetisch handboek. Nochtans kwam dit dogma eind vorig jaar plots onder druk te staan. De media berichtte gretig over nieuw Chinees onderzoek waarin vaderlijke mtDNA-overdracht was vastgesteld. Op sociale media en internetforums interpreteerden vele (genetisch) genealogen dit nieuws als de doodsteek van het moederspoor. Maar ondanks de grote ruchtbaarheid waren de meeste internationale mtDNA experts allesbehalve overtuigd. Er was immers helemaal niet gecontroleerd of men wel effectief naar het mtDNA had gekeken, dan wel naar kopieën die verzeild zijn geraakt in het DNA van de celkern. Dat fenomeen is al veel eerder vastgesteld en heeft niets te maken met vaderlijke overdracht van mitochondriën. Hoe dan ook, indien de Chinese studie alsnog klopt, zou een vaderlijke overdracht zo uitzonderlijk zijn dat we mtDNA nog steeds als een exclusief matернаal overgeërfde merker mogen beschouwen.

Het kneusje van de klas

Elke menselijke cel bevat in de chromosomen in de kern twee kopieën van het genoom met elk drie miljard nucleotiden of DNA-bouwstenen, één kopie van de moeder en de andere van de vader. Daartegenover is het DNA in het mitochondrion echt wel het kneusje met slechts 16.569 nucleotiden of DNA-bouwstenen. Het mtDNA verzorgt dan ook maar de informatie van slechts 37 genen, een peulschil in vergelijking met de meer dan 20.000 genen in de chromosomen in de celkern.

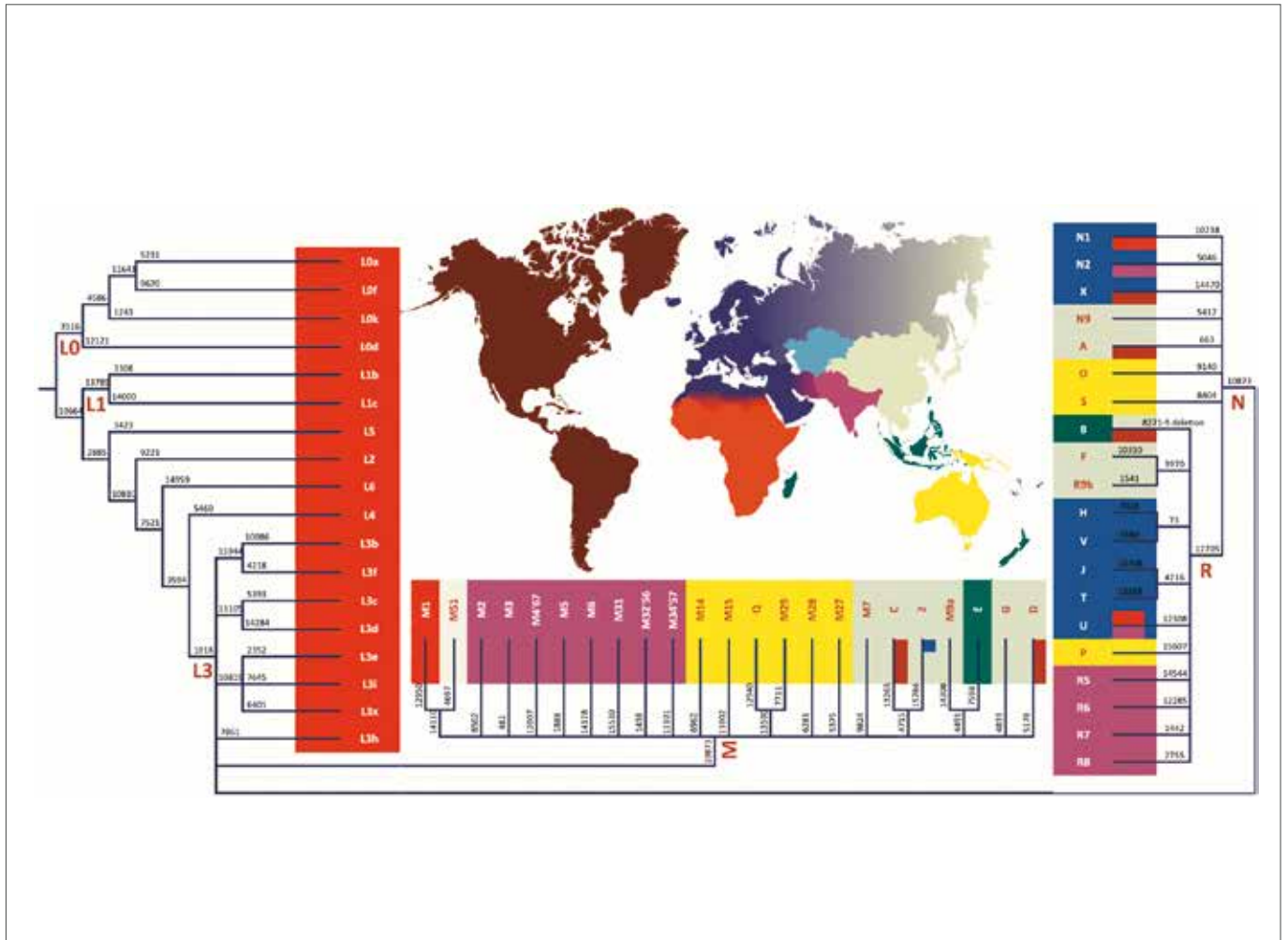
Vergeleken met het volledige menselijk genoom is het mtDNA dus maar een extreem klein fragment. Het grote voordeel daarvan is dat het technisch relatief eenvoudig is om de DNA-sequentie van het gehele mtDNA uit te lezen. Vanwege zijn kleine omvang en de talrijke kopieën in iedere cel was het mtDNA het eerste genoom dat volledig uitgelezen werd. De volgorde van alle nucleotiden in het mtDNA werd al in 1981 gerealiseerd door de onderzoeksgroep van Fred Sanger aan de University of Cambridge, een pionier in het achterhalen van DNA-sequenties. Deze allereerste sequentie van het mtDNA genoom wordt de 'Cambridge Reference Sequence' (CRS) genoemd. Later is deze sequentie gecorrigeerd en heet het nu de 'rCRS' (revised CRS).

De stamboom van het mtDNA

Het mtDNA wordt enkel van moeder op kind overgedragen. Door deze strikt rechtlijnige overdracht kunnen alle genetische mtDNA varianten die aanwezig zijn in de humane populatie weergegeven en gecatalogiseerd worden in één grote evolutionaire stamboom of **fylogenie**. Elke genetische variant van het mtDNA wordt een **haplogroep** genoemd. Aan de hand van de fylogenie stelt men vast dat bepaalde haplogroepen eerder in de tijd een gemeenschappelijke voorouder hebben gehad dan andere combinaties (Figuur 3).

De naamgeving van elke haplogroep in de fylogenie volgt een alfanumeriek systeem, dus via een opeenvolging van letters en getallen. De hoofdhaplogroep krijgt een enkele hoofdletter. Aan de ondergroepen geeft men in volgorde een getal, een kleine letter, een getal, enz. Bijvoorbeeld, 'M15a1' is een ondergroep van 'M15a', dat zelf weer een subgroep is van 'M15' en behoort tot hoofdhaplogroep 'M'. Het volledige overzicht van alle reeds waargenomen haplogroepen binnen de huidige menselijke populatie wordt weergegeven op de website www.phylotree.com.

Om te bepalen tot welke haplogroep iemand behoort en waar deze zich op de fylogenie positioneert, is het noodzakelijk om het volledige mtDNA genoom te laten analyseren. Vroeger testte men nog enkel de drie meest hypervariable regio's van het mtDNA, de zogenaamde HV-I, HV-II, HV-III regio's. In deze drie fragmenten komen de meeste verschillen voor tussen individuen. Maar deze aanpak is sinds enkele jaren onvoldoende



Figuur 3 De evolutionaire stamboom of fylogenie van het mitochondriale DNA met de globale verdeling over de wereld van de hoofdhaplogroepen van de mens. De haplogroepen zijn georganiseerd in een afstammingsboom of fylogenie die links begint. Bij iedere splitsing is het nummer aangegeven van de positie in het mitochondriale genoom waar de mutatie heeft plaatsgevonden. Aan het einde van de laatste korte lijntjes van de fylogenie staat de uiteindelijke naam van de haplogroep zoals L3e, M9a of N9 (Bron figuur: Toomas Kivisild, met toestemming).

gebleken om de haplogroep te bepalen en kan ook voor genealogische doeleinden beperkt gebruikt worden.

Wanneer men de distributie van alle hoofdhaplogroepen op een wereldkaart bekijkt (Figuur 3), merkt men onmiddellijk op dat er tussen de continenten verschillen bestaan. Deze verspreiding is uiteraard te wijten aan de migratieroutes die de moderne mens gekozen heeft na zijn ontstaan in Afrika. De haplogroepen die zich het eerst in de mtDNA fylogenie afsplitsen - waaronder L0, L1 en L5 - zal men (virtueel) uitsluitend in Afrika aantreffen. Dit is een logisch gevolg van het feit dat onze soort, *Homo sapiens*, ontstaan is in Afrika. Het feit dat (virtueel) alle niet-Afrikaanse mtDNA lijnen afstammen van juist één van de twee subgroepen van de Afrikaanse hoofdhaplogroep L3, wordt geïnterpreteerd als een bewijs voor de grote flessenhals van mtDNA variatie toen een relatief kleine groep personen vanuit Afrika de rest van de wereld koloniseerde. Aangezien Noord- en Zuid-Amerika door de mens als laatste continenten werden bevolkt, is de diversiteit aan mtDNA variatie dan ook het laagst in de autochtone bevolking

van deze beide continenten, dit in vergelijking met de rest van de wereld.

Ook in Europa treffen we zeer specifieke (hoofd)haplogroepen aan, waaronder U, HV, J, T, N1, N2 en X. Door deze specifieke geografische verspreiding van haplogroepen kan er op basis van iemands mtDNA een uitspraak worden gedaan over de verre (continentale) afkomst van zijn of haar maternale lijn.

Met de huidige kennis over de snelheid waarin mutaties op het mtDNA ontstaan en doorgegeven worden, is het mogelijk om de evolutionaire stamboom of fylogenie te koppelen aan een tijdschaal. Dit kan met behulp van een zogenaamde **moleculaire klok**. Hierdoor worden de afsplitsingen in de evolutionaire lijnen of haplogroepen gedateerd. De meest recente gemeenschappelijke voormoeder van alle vandaag levende mensen in de wereld wordt met de moleculaire klok voor mtDNA gedateerd tussen 100.000 en 200.000 jaar geleden. De 'out of Africa' of uittocht uit Afrika wordt op basis van mtDNA geschat tussen 45.000 en 95.000 jaar terug in

de tijd, wat overeenkomt met dateringen op basis van fossielen en archeologische studies.

Het nut van het mtDNA voor de genealoog

Aangezien mtDNA enkel via de moeder doorgegeven wordt, is zij gekoppeld aan de maternale stamreeks. Hierdoor is het mtDNA het 'moederspoor voor de genealoog' en een unieke merker om biologische verwantschappen in directe moederlijke lijn te verifiëren of uit te sluiten. Om dit te gebruiken voor genealogisch onderzoek bestaan er ondertussen al heel wat commerciële mtDNA-testen. Bij een dergelijke test wordt iemands volledige mtDNA uitgelezen en vergeleken met de gecorrigeerde Cambridge Reference Sequence (rCRS). Hierna krijgt men een lijst met alle verschillen t.o.v. de rCRS en de specifieke mtDNA haplogroep waartoe men behoort.

Voor genealogisch onderzoek zijn de regels vrij eenvoudig. Biologische verwantschap in directe maternale lijn tussen twee personen wordt onmiddellijk uitgesloten wanneer zij onderling tot een andere mtDNA haplogroep behoren. Een exacte match (of met maximum twee verschillen voor het volledige mtDNA) is de bevestiging van een verwantschap wanneer deze verwacht werd op basis van archivale documenten. Wanneer er een exacte match wordt gevonden met onbekende families via grote internationale databanken, is het echter wel erg moeilijk om de verwantschap te interpreteren. Een exacte mtDNA match tussen twee personen kan zowel een zeer nabije verwantschap betekenen als een verre gemeenschappelijke voormoeder die vele honderden jaren geleden tot zelfs in het begin van onze tijdrekening leefde. Omdat het aantal baseparen van het mtDNA klein is, slechts 16.569, zijn de mogelijkheden voor mutaties immers ook beperkt. Hierdoor kan het tientallen generaties duren vooraleer er een verschil wordt waargenomen tussen verwanten in moederlijke lijn. Dit is het grote verschil met het Y-chromosoom. Doordat het mannelijke Y-chromosoom veel meer nucleotiden of DNA-bouwstenen heeft en diverse types van variatie met verschillende mutatiesnelheden, kunnen bij paternale verwanten meer recentere familiebetrekkingen onderzocht worden. Bovendien kan de verwantschap bij elke gevonden match veel exacter in de tijd bepaald worden.

Slotbeschouwing

Zowel mannen als vrouwen kunnen via hun mtDNA biologische verwantschappen in directe moederlijke lijn bevestigen of uitsluiten. Een mtDNA-test is daarom een uniek hulpmiddel voor de genealoog. Al moet men wel bekennen dat het aantal genealogische vraagstukken dat enkel met mtDNA kunnen

beantwoord worden, altijd bescheiden zal blijven. Dit geldt zeker in vergelijking met het mannelijk Y-chromosoom en DNA-testen met merkers verspreid over het ganse genoom. Maar een algemene herwaardering van het mtDNA is relevant, al was het vooral om extra aandacht te geven aan de maternale stamreeks. Nog veel te vaak wordt de eigen afkomst voornamelijk vanuit mannelijk oogpunt benaderd en wordt de maternale stamreeks over het hoofd gezien, zelfs onder vrouwelijke genealogen. Meer focus op het mtDNA kan daarom niet anders dan leiden tot een meer inclusieve familiegeschiedenis.

Met grote dank aan Emerita Prof. Annelies van Bronswijk en haar leescommissie voor hun opmerkingen op een vorige en veel uitgebreidere versie van deze tekst.

Geïnteresseerd in genetisch onderzoek?

Het volledig themanummer van Gens Nostra over het mtDNA, naar aanleiding van het NGV symposium, is te verkrijgen via de contactinformatie op <https://ontdekjouwverhaal.nl>. Hierin staat onder andere een veel uitgebreidere versie van mijn inleidende lezing op het symposium alsook enkele genealogische casussen met mtDNA als hulpmiddel.

Meer informatie over genetisch genealogisch onderzoek in Vlaanderen kan steeds bij Histories vzw verkregen worden via het emailadres 'DNA@historiesvzw.be'.

Hou zeker onze website (<https://historiesvzw.be>) in het oog om meer te weten over het *citizen science* project 'MamaMito' dat binnenkort van start gaat. Van zodra dit project gelanceerd is, zal gekoppeld hieraan ook aan elke geïnteresseerde (tijdelijk) de mogelijkheid gegeven worden om hun volledige mtDNA te laten bepalen.

Gezocht: verhalen over Vlaamse voormoeders

Veel te vaak is genealogie nog een mannenaangelegenheid en spelen vooral voorvaders de hoofdrol in de geschreven familiegeschiedenis. Ter voorbereiding van het MamaMito-project zijn we op zoek naar interessante verhalen over Vlaamse voormoeders. Vond je tijdens je genealogisch onderzoek een voormoeder met een onverwacht levensverhaal of heb je archiefsporen gevonden die een verrassend licht brachten over het leven van jouw vrouwelijke verwanten? Elke tip is meer dan welkom via maite.de.beukeleer@hotmail.com of maarten.larmuseau@kuleuven.be