



SVANTE PÄÄBO

DIE NEANDERTALER IN UNS
ODER
WIE UNSERE VORGÄNGER IN UNS
WEITERLEBEN

EINE ZUSAMMENFASSUNG

Wie Sie alle wissen, ist unser Erbgut, unser Genom, gespeichert auf Chromosomen in den Zellkernen aller Zellen in unserem Körper. Das Genom besteht aus DNA. Wenn eine Zelle sich teilt, aus der zwei neue Zellen entstehen sollen, werden die beiden Stränge der DNA auseinandergewunden und neue Stränge synthetisiert, mit den alten als Matrizen. Die Information ist in den DNA-Strängen gespeichert in der Abfolge von vier Buchstaben oder Basen, A, T, C und G. Diese Basen werden dann bei der Zellteilung verdoppelt. Gelegentlich entstehen Fehler, und wenn diese nicht schnell genug repariert werden und in der Keimbahn passieren, werden sie weitergegeben in die nächste Generation als Mutationen, die sich dann mit der Zeit im Genom anhäufen. Jedes Kind, das geboren wird, trägt größenordnungsmäßig 50 oder 100 solcher neuen Mutationen. Die Genome zweier menschlicher Individuen unterscheiden sich ungefähr bei jeder tausendsten Base. Zu einem Schimpansen gibt es etwa zehnmals so viele Unterschiede, also einen pro 100 Basen.

Im menschlichen Genom gibt es ungefähr drei Milliarden Basen. Es bestehen also ungefähr drei Millionen Unterschiede zwischen zwei menschlichen Genomen, also z. B. zwischen den Genomen, die man von der Mutter bzw. vom Vater geerbt hat.

Es gibt also eine Menge Information im Genom, anhand deren man die Geschichte des Genoms rekonstruieren kann. Bei der Untersuchung der genetischen Variabilität des Menschen war ein überraschendes Ergebnis, daß die größte genetische Variation in Afrika vorliegt. Die DNA-Sequenzen, die man außerhalb von Afrika findet, sind gewöhnlich mit DNA-Sequenzen aus Afrika ziemlich nah verwandt. Ein Teil der Variationen aus Afrika hat jedoch keine nahen Verwandten außerhalb Afrikas.

Diese Zusammenhänge lassen sich dahingehend interpretieren, daß der moderne Mensch in Afrika entstanden ist, wo sich genetische Variabilität angehäuft hat. Ein Teil dieser Variabilität hat Afrika dann später verlassen und sich im Rest der Welt verbreitet. Mit genetischen Tricks kann man abschätzen, daß dies auf jeden Fall vor weniger als 100.000 Jahren passierte.

Es gab aber davor andere Formen von Menschen, auch in Europa und Asien. In Europa gab es die Neandertaler – eine robuste Menschenform, die vor 400.000 oder 500.000 Jahren im westlichen Eurasien entstand, dort bis vor 40.000 Jahren existierte und im Zusammenhang mit dem Auftauchen des modernen Menschen verschwand.

Es gibt zwei Gründe für das große Interesse an Neandertalern: Erstens ist der Neandertaler der nächste Verwandte aller heute lebenden Menschen. Wenn wir uns als moderne Menschen definieren wollen, dann sind es also die Neandertaler, mit denen wir uns vergleichen sollten. Ein anderer Grund ist die Frage, wie wir moderne Menschen mit den Neandertalern verwandt sind und wie wir miteinander umgegangen sind, wenn wir aufeinanderstießen. Um diesen Fragen nachzugehen, muß man DNA-Sequenzen und Genome von Neandertalern untersuchen.

Das Hauptproblem dabei ist, daß diese Genome mindestens 40.000 Jahre alt sind. Es gibt deshalb technische Probleme zu überwinden. Eines davon ist, daß die alte DNA zum Großteil abgebaut ist und nur

kleine Bruchstücke davon noch vorhanden sind. Sie ist auch chemisch modifiziert und liegt in sehr kleinen Mengen vor – mit einer überwältigenden Mehrheit von DNA von Bakterien und Pilzen, die über Jahrtausende in den Knochen gelebt haben.

Dazu kommt, daß selbst jene winzigen Mengen von moderner menschlicher DNA, die etwa auf Staubpartikeln in der Luft vorkommen, Experimente an alter DNA dominieren können.

Die Methoden, alte DNA zu untersuchen, verbesserten sich stetig in den letzten 30 Jahren, und es wurde schon in den 90er Jahren beinahe Routine, mit zoologischen Sammlungen zu arbeiten, die 100 Jahre alt oder älter sind, mit ausgestorbenen Tieren, auch mit solchen, die vor der letzten Eiszeit ausgestorben sind.

Eine technische Entwicklung, die das Forschungsfeld in den letzten 15 Jahren revolutioniert hat, sind DNA-Sequenzier-Verfahren, die es erlauben, große Mengen an DNA-Molekülen schnell und ökonomisch zu sequenzieren. So kann man große Mengen von DNA-Molekülen, die von alten Knochen extrahiert werden, schnell sequenzieren und Vergleiche mit menschlichen Genomen und anderen Genomen anstellen.

In bezug auf den Neandertaler sind diese Methoden zum ersten Mal bei einem Knochen vom Fundort Vindija in Kroatien zum Tragen gekommen, in einer Kooperation des Max-Planck-Instituts für Evolutionäre Anthropologie mit der Kroatischen Akademie der Wissenschaften und Künste. Dabei wurde fast eine Milliarde von DNA-Molekülen sequenziert. Mit Hilfe von Computeralgorithmen, die typische Fehler in alten DNA-Sequenzen berücksichtigen, wurden im Jahr 2010 die gefundenen Moleküle zu einer ersten Version des Neandertaler-Genoms zusammengestellt.

Die erste Frage, die wir uns stellten, war: Was passierte, als der moderne Mensch nach Europa kam und den Neandertalern begegnete? Gab es eine Mischung der beiden Gruppen oder nicht? Wenn so eine Mischung stattgefunden hat, dann würde man erwarten, daß Europäer heute mehr genetische Varianten mit Neandertalern gemeinsam haben als Individuen in Afrika, wo Neandertaler nie existiert haben.

In einem ersten, einfachen Test wurden zwei afrikanische Genome verglichen und die Unterschiede gezählt. Dann wurde das Neandertaler-Genom hinzugezogen. Weil es Neandertaler in Afrika nie gab, gibt es keinen Grund anzunehmen, daß ein Afrikaner mehr Übereinstimmung mit dem Neandertaler habe als ein anderer Afrikaner. Dem entsprach auch das Ergebnis – die beiden afrikanischen Genome hatten statistisch gesehen gleich viele Übereinstimmungen und Unterschiede mit dem Genom des Neandertalers. Als wir nun ein europäisches Individuum und ein afrikanisches Individuum verglichen, fanden wir mehr Übereinstimmungen des Neandertalers mit dem europäischen Individuum als mit dem afrikanischen Individuum. Überraschenderweise jedoch hatten auch chinesische Individuen mehr Übereinstimmungen mit Neandertalern als die afrikanischen, obwohl man davon ausgehen würde, daß auch in China nie Neandertaler gelebt haben – auch wenn sich darüber vielleicht noch spekulieren ließe. Aber selbst wenn man das Genom eines Menschen aus Papua-Neuguinea heranzog, wo es sicherlich niemals Neandertaler gab, war die Übereinstimmung mit den Neandertalern größer als bei den Individuen aus Afrika.

Dies führte zu der Hypothese, die sich seitdem zum großen Teil bestätigt hat, daß der moderne Mensch, als er aus Afrika kam, wahrscheinlich den Mittleren Osten passierte, wo auch Neandertaler lebten. Wenn diese Neandertaler sich mit den modernen Menschen vermischt haben und diese modernen Menschen zu den Vorfahren aller Menschen außerhalb Afrikas geworden sind, haben sie einen genetischen Neandertaler-Beitrag mit sich geführt – auch in Teile der Welt, wo es Neandertaler nie gab. Im Endeffekt gehen ungefähr 1-2% des Genoms aller Menschen, deren Wurzeln außerhalb Afrikas liegen, auf Neandertaler zurück.

Heute liegen Genomsequenzen von ungefähr zehn Neandertalern vor. Im Zuge der Rekonstruktion der Geschichte der Neandertaler konnte herausgefunden werden, daß die Neandertaler sehr geringe genetische Variation hatten, etwa drei- bis fünfmal weniger Variation als heutige Individuen in Europa oder in Asien. Dies deutet darauf hin, daß sie in sehr kleinen Populationen gelebt haben, viel-

leicht auch, daß sie Perioden durchlebt haben, in denen sehr wenige Individuen existiert haben. Darüber wird in den nächsten Jahren sicherlich noch mehr herausgefunden werden.

In jüngster Zeit haben wir auch zwei Neandertaler-Genome in sehr hoher Qualität sequenziert, eines aus Kroatien und eines aus Südsibirien. Diese beiden Genome kann man sehr gut mit denen heute lebender Menschen vergleichen. Es zeigt sich dabei, daß viele von uns unterschiedliche Teile des Neandertaler-Genoms in sich tragen. Wenn man beispielsweise in diesem Festsaal von Individuum zu Individuum geht und die Teile des Neandertaler-Genoms zusammenträgt, die wir in uns tragen, dann kommt man auf größenordnungsmäßig 40-50 % des Neandertaler-Genoms, das also immer noch auf zwei Beinen herumläuft.

Aber russische Forscher/innen haben in einer Höhle in Südsibirien, an der Grenze zur Mongolei und zu China, nicht nur Neandertaler-Funde gemacht. Sie haben auch ein winziges Knochenstück gefunden, ein kleines Stück vom letzten Glied des kleinen Fingers eines Mädchens. Das Genom von diesem Knochen wurde in hoher Qualität sequenziert. Wir waren sehr überrascht, als wir dabei herausfanden, daß es sich dabei weder um einen modernen Menschen noch um einen Neandertaler handelte, sondern um ein Individuum, das von einer anderen, bisher unbekanntem ausgestorbenen Menschengruppe stammte. Wenn die tiefste Populationsverzweigung des modernen Menschen etwa 100.000 Jahre alt ist, dann ist die Verzweigung zwischen Neandertalern und der Population, von der dieses Individuum stammte, etwa viermal so alt.

Anhand dieser Genomsequenz wurde also eine neue Menschenform entdeckt. Nach vielen Überlegungen mit den russischen Kollegen einigten wir uns darauf, sie nach ihrer Fundstätte die Denisovaner oder Denisova-Menschen zu nennen. Inzwischen gibt es auch drei Zähne von den Denisovanern und ein sehr kleines Bruchstück von einer Schädeldecke aus dieser Denisova-Höhle.

Vergleiche der Genome haben ergeben, daß die Denisovaner auch zum Genom der heute lebenden Menschen beigetragen haben. In Europa konnte man keinen Beitrag der Denisovaner zum Genom

heute lebender Menschen nachweisen, zu allen Menschen in Asien gibt es aber einen Beitrag, und die Aborigines in Australien und Papua-Neuguinea haben bis zu 5 % ihres Genoms von den Denisovanern, zusätzlich zum Beitrag der Neandertaler.

Sehr interessant ist der genetische Beitrag zu den Denisovanern von einer unbekanntem Gruppe, die sich vor mehr als einer Million Jahren von der menschlichen Linie abgespalten hat. Es ist sehr verlockend zu spekulieren, daß dies der *Homo erectus* in Asien ist, der sich mit den Denisovanern vermischt hat. Das wissen wir aber im Moment noch nicht.

Inzwischen wurden auch direkte Nachweise für diese Mischungen zwischen unterschiedlichen Menschenformen erbracht, insbesondere in einer Fundstätte in Rumänien. In einer Höhle hat man einen Kiefer gefunden, der auf etwa 40.000 Jahre vor unserer Zeit datiert wurde. Es handelt sich um einen Kiefer von einem der frühesten modernen Menschen aus Europa. Im Genom, das aus diesem Kiefer gewonnen wurde, haben wir sieben Bereiche entdeckt, von denen große Stücke der Chromosomen direkt von den Neandertalern stammen. Anhand der Anzahl und Ausdehnung dieser Bereiche können wir abschätzen, daß das Individuum, von dem dieser Kiefer kommt, in seiner Familiengeschichte vier bis sechs Generationen zurückliegend einen Neandertaler-Vorfahren hatte. Wir wissen also, daß es lokale Mischungen an diesem, aber wahrscheinlich auch an anderen Orten gab. Eine Schlußfolgerung ist: Unterschiedliche Populationen und unterschiedliche Menschenformen haben sich immer vermischt, wenn sie einander getroffen haben.

Hat dieser genetische Beitrag von jetzt ausgestorbenen Menschenformen irgendeine Bedeutung für Menschen, die heute leben? Man kann zum Beispiel über das gesamte Genom gehen und Bereiche des Genoms finden, in denen es genetische Beiträge der Neandertaler gibt, die bei Europäern in hoher Frequenz vorkommen. Manche von diesen Bereichen teilen die Europäer mit Menschen in Asien, andere Bereiche sind spezifisch für Asien oder spezifisch für Europa. Was aber versteckt sich hinter diesen Bereichen, die von den Neandertalern stammen und die mit einer hohen Häufigkeit vorkommen?

Eine erste Entdeckung auf diesem Gebiet war eine Genvariante, die mit Hilfe des Neandertaler-Genoms gefunden wurde, die einen Risikofaktor für Diabetes Typ 2 darstellt. Das ist ein Typ von Zuckerkrankheit, der meistens im hohen Alter auftritt. Diese Risikovariante des Gens kommt in Afrika nicht vor, weil sie von den Neandertalern her stammt. Man kann natürlich fragen: Wieso ist etwas, das uns heute Probleme macht, von Neandertalern gekommen, und warum kommt es sogar relativ häufig vor? Dies ist wahrscheinlich ein Beispiel dafür, daß genetische Varianten mit der Umwelt interagieren und deshalb manchmal vorteilhaft, manchmal von Nachteil sein können – abhängig von der Umwelt. So gibt es gute Gründe zu spekulieren, daß genetische Varianten, die heute, wenn wir fast unser ganzes Leben lang zu viel essen, bei uns Diabetes verursachen, Varianten sind, die in der Vergangenheit, wenn man gehungert hat, von Vorteil waren, weil man mit ihnen mehr Energie konservieren konnte. Wahrscheinlich handelt es sich bei der Genvariante also um eine Neandertaler-Adaptation an Hunger.

Haben denn auch die Denisovaner dem modernen Menschen nützliche genetische Beiträge geliefert? Eines der interessantesten Beispiele dafür ist eine Adaptation an das Leben in großen Höhenlagen. In Tibet leben Menschen auf über 3000 Metern Höhe, und die einheimische Bevölkerung ist daran angepaßt. Andere Menschen, die dorthin ziehen, haben oft medizinische Probleme. Man wusste bereits, daß ein Faktor dabei eine Genvariante ist, die beeinflußt, wie viel Sauerstoff man im Blut aufnehmen kann, ohne viele rote Blutkörperchen zu erzeugen. Diese Genvariante ist heute sehr häufig bei der einheimischen Population in Tibet. Eine Forschergruppe in den USA hat jetzt gezeigt, daß diese Variante von den Denisovanern zu den Vorfahren der Menschen in Tibet kam. Mindestens eine Kopie dieser Variante ist heute in fast allen Menschen in Tibet vorhanden.

Das sind nur zwei von vielen Beispielen von Genen, die von Neandertalern und Denisovanern kommen und wahrscheinlich positive Auswirkungen für die modernen Menschen hatten. Andere solche Genvarianten haben mit Immunverteidigung oder mit Haut und Pigmentierung zu tun.

Es kristallisiert sich ein Bild heraus, wonach der moderne Mensch aus Afrika kam und auf diese frühen Menschenformen traf, die über Hunderttausende von Jahren in Eurasien gelebt hatten und an die dortigen Umweltbedingungen angepaßt waren. Man hat sich dabei miteinander gemischt, und der moderne Mensch hat genetische Varianten von den Neandertalern und den Denisovanern aufgenommen. Manche davon waren vorteilhaft und sind in der Folge häufiger geworden. Allerdings sind die meisten heute bekannten Varianten von Neandertalern mit Krankheiten assoziiert und scheinen deshalb nicht vorteilhaft gewesen zu sein, zum Beispiel mit Hyperkoagulation, Nierenproblemen, vielen Hautkrankheiten, aber auch z. B. Depression.

Ebenso interessant ist jedoch die Frage, was wir von den Neandertalern *nicht* aufgenommen haben. Man kann das gesamte menschliche Genom dahingehend untersuchen, was von den Neandertalern übernommen wurde. Man findet dann Bereiche, wo man statistisch gesehen erwarten würde, daß wir dort etwas vom Neandertaler übernommen haben, aber wo man bei keinem oder fast keinem Menschen heute Neandertalbeiträge findet. Interessant ist dies deshalb, weil diese Bereiche die genetische Grundlage für Funktionen beinhalten könnten, die den modernen Menschen einzigartig machen: genetische Veränderungen, die stattgefunden haben, seit die Menschen sich von den Neandertalern getrennt haben, und die heute in allen Menschen vorhanden sind.

Denn der moderne Mensch ist meines Erachtens in mancherlei Hinsicht einzigartig im Vergleich zu Neandertalern und anderen ausgestorbenen Menschenformen. Mit dem modernen Menschen kommt Technik, die sich seit 70.000 bis 80.000 Jahren sehr schnell verändert, aber auch z. B. abbildende Kunst. Der moderne Mensch ist auch die erste Menschenform, die sich über die ganze Erde verbreitet hat. Es scheint plausibel, daß eine biologische Voraussetzung für diese kulturellen Errungenschaften erst mit dem modernen Menschen entstanden ist. Mit Hilfe des Neandertalergenoms kann man nun einen Katalog aller genetischen Veränderungen erstellen, die bei allen heutigen Menschen vorhanden sind, aber bei den Ne-

andertalern nicht vorhanden waren. Diese Liste ist nicht besonders lang. Insgesamt umfaßt sie etwa 30.000 genetische Veränderungen in jenen Teilen des Genoms, die wir mit den Genomen des Neandertalers vergleichen können. Diese Veränderungen betreffen zum Beispiel Aminosäuren in nur etwa 100 Proteinen.

Welche davon wichtig sein könnten, weiß man noch nicht. Tendenziell würden wir denken, daß sie etwas mit Gehirnentwicklung oder Gehirnfunktion zu tun haben müßten, weil wir meinen, daß das, was am modernen Menschen einzigartig ist, mit Kognition zu tun hat. Im Moment stehen besonders Gene für einige Enzyme, die im Gehirn aktiv sind, im Zentrum unseres Interesses, ebenso wie einige Gene, die bei der Zellteilung – besonders der Teilung von Stammzellen im Gehirn – aktiv sind. Zurzeit laufen Versuche, die modernen menschlichen Veränderungen bei Mäusen einzuführen, um dann die Entwicklung der Mäuse zu studieren. Auch werden neandertalerähnliche Veränderungen in menschliche Stammzellen eingefügt, um daraus Nervenzellen oder Gehirn-Organoiden zu erzeugen – kleine Strukturen, die frühen Stadien von sich entwickelnden Gehirnen ähneln. Vielleicht können so eines Tages einige der Eigenschaften erklärt werden, die die einzigartige Geschichte des modernen Menschen ermöglicht haben.

Svante Pääbo dankt den vielen Paläontolog/inn/en und Archäolog/inn/en, die seine Arbeit ermöglicht haben. Stellvertretend für die vielen jetzigen und früheren Mitarbeiter/innen seiner Arbeitsgruppe dankt er Matthias Meyer, Janet Kelso und Kay Prüfer sowie der Max-Planck-Gesellschaft für hervorragende Unterstützung und Arbeitsbedingungen.

Diese Zusammenfassung ist in Anlehnung an eine Zusammenfassung eines ähnlichen Vortrags bei der Feierlichen Sitzung der Österreichischen Akademie der Wissenschaften im Mai 2018 entstanden.