

## Hochdurchsatzsequenzierung in der Paläoanthropologie

# Die lieben Verwandten

**Dank rasanter Fortschritte in der Genomforschung kann jetzt unsere Beziehung zu bereits ausgestorbenen Homininen genauer geklärt werden. Seit 2010 steht fest: Der Neanderthaler ist einer unserer nächsten Verwandten; noch heute tragen wir einige Prozent seiner Gene in uns.**



Nachbildung einer Neanderthaler-Familie im Krapina-Museum in Kroatien. In dieser Gegend wurde mit knapp 30 Individuen die bislang größte Neanderthalerpopulation entdeckt.

Nach jahrelangen Bemühungen und Forschungskosten in Milliardenhöhe präsentierte uns die Wissenschaft im Juni 2000 eine erste Rohfassung des menschlichen Genoms. Die Begeisterung war groß, denn von der Entschlüsselung des Humangenoms erhoffte man sich sowohl ein Verständnis unserer spezifisch menschlichen Natur als auch Einblicke in bislang schwer zugängliche Krankheiten.

Aber was damals wie ein gigantischer Meilenstein erschien, verblasste schon bald im helleren Licht neuer, effizienterer Techniken. Durch das sogenannte *Next Generation Sequencing* fielen innerhalb weniger Jahre die Kosten für die Ablesung eines kompletten Genoms um sechs Zehnerpotenzen, und zugleich sank der Zeitbedarf von Jahren auf Tage. Bei den nun folgenden Massenuntersuchungen stellte

sich heraus, dass es „das Humangenom“ genau genommen gar nicht gibt. Vielmehr unterscheiden sich auf der einen Seite Zahl und Struktur der Gene zwischen Menschen und Schimpansen, ja sogar zwischen Menschen und Fadenwürmern so wenig, dass man daraus keine Schlüsse über unsere Einmaligkeit als Krone der Schöpfung ziehen kann. Auf der anderen Seite fand man in den Genomen von Einzelindividuen Millionen von Unterschieden, deren medizinische Deutung eine Herkulesaufgabe mit unsicherem Ausgang ist.

### Paläoanthropologie

Doch deshalb sind die neuen Hochleistungstechniken der Gensequenzierung natürlich keineswegs überflüssig. Im Gegenteil: Sie erlauben es, jede einzelne Base zehn bis hundert Mal zu überprüfen (man spricht von Mehrfachabdeckung) und so auch seltene Mutationen, d. h. winzige Unterschiede zwischen sehr ähnlichen Genomen, zu entdecken. Das hilft Forschern und Ärzten nicht nur, seltene Erbkrankheiten zu entdecken oder personalisierte Medikamente zu entwickeln, sondern ermöglicht beispielsweise Paläoanthropologen, die Menschheitsgeschichte besser zu verstehen.

So konnten mit dieser Technik die Verwandtschaftsverhältnisse zwischen dem modernen Menschen (*homo sapiens*) und dem in der Nähe von Mettmann bei Düsseldorf entdeckten *homo neanderthalensis* aufgeklärt werden. Die Herausforderung, das Neanderthaler-Genom zu sequenzie-

ren, war allein schon aus Gründen der Materialverfügbarkeit groß. Vom modernen Menschen laufen immerhin einige Milliarden Exemplare als DNA-Quelle herum,

### Die Homininen im Neander-T(h)al

Nein, der Vorspann dieses Beitrags ist nicht voller Druckfehler – auch wenn Sie es gewöhnt sind, von „Hominiden“ zu sprechen und das Neandertal lieber ohne th schreiben würden. Erklärungsbedürftig ist die Orthografie aber allemal. Fangen wir mit dem einfacheren zweiten Teil an:

Bis zur Rechtschreibreform im Jahr 1901 schrieb man das Wort „Thal“ mit „h“, weshalb der Steinzeitmensch, dessen Knochenreste man hier gefunden hatte, den wissenschaftlichen Namen *Homo neanderthalensis* erhielt. Auch wenn der Duden empfiehlt, beim Neandertaler das „h“ wegzulassen, haben wir uns entschieden, in diesem Beitrag keine Verwirrung aufkommen zu lassen: Wir benutzen deshalb im Deutschen wie im Lateinischen die alte Schreibweise. So hält es auch das sehenswerte Neanderthal Museum in Mettmann, dem wir die Rekonstruktion des Neanderthaler-Gesichts im Autorückspiegel auf S. 79 verdanken (Quellen: [www.neanderthal.de](http://www.neanderthal.de), [www.mettmann.de/neandertal/schreibweise.php](http://www.mettmann.de/neandertal/schreibweise.php)).

während die Neanderthaler vor rund 30.000 Jahren ausstarben. Zudem umfasste ihre gesamte von Spanien bis Russland verstreute Population selbst in den Blütezeiten nur etwa 20.000 Individuen – halb so viele, wie Mettmann Einwohner hat. Ob man nach so langer Zeit noch einen einzigen Knochen finden würde, der ausreichende Mengen

einigermaßen gut erhaltener Nukleinsäuren enthielt, stand anfangs in den Sternen. Und so beruhte denn auch die erste im Jahr 2010 veröffentlichte Genomsequenz auf weniger als einem halben Gramm Knochenpulver, das Forscher des Max-Planck-Instituts für Evolutionäre Anthropologie (EVA) in Leipzig in mühsamer Kleinarbeit aus Fossilien unterschiedlicher Fundorte zusammengetragen hatten.

Eine der Fragen, auf die sich Prof. Svante Pääbo, der Leiter des Projekts, eine Antwort erhoffte, war: Tragen wir modernen Menschen Neanderthaler-Gene in uns,



Fundort des „Desinovamenschen“ (2011)

Die Umstellung von *d* auf *n* bei den Hominiden ist dagegen ganz neu: Durch die Fortschritte der Gensequenzierung musste die Linné'sche Taxonomie, die sich an körperlichen Merkmalen ausrichtete, neu geordnet werden. *Homo sapiens* und seine Vorfahren, bisher im Gegensatz zu Menschenaffen als Hominiden bezeichnet, sind Schimpansen und Gorillas näher verwandt als Orang Utans. So wurden die Hominiden zu Homininen, und die Menschenaffen erhielten neue „Familiennamen“. 2011 wurde in der sibirischen Höhle von Desinova eine völlig neue Homininen-Art entdeckt, deren Nachkommen in Papua-Neuguinea leben.

gh

oder publikumswirksamer ausgedrückt: Haben sich *homo sapiens* und *neanderthalensis* gepaart und gemeinsame, lebensfähige Nachkommen hinterlassen?

Mit den traditionellen Genomsequenzierern auf der Basis der *Polymerase Chain Reaction* (PCR) konnte das Team anfangs nur die sogenannte mitochondriale DNA

analysieren. Diese war in größerer Menge verfügbar, da jede Zelle zahlreiche Mitochondrien besitzt. Aufgrund der ersten publizierten Sequenzen dieses – nur mütterlicherseits vererbaren – Genoms kamen die Leipziger zu dem klaren Schluss, dass es zwischen den beiden steinzeitlichen Menschenarten keine genetische Vermischung gegeben haben konnte – ein Irrtum, wie sich herausstellen sollte.

In einer 2006 erschienen Publikation der ersten Million von Neanderthaler-Basenfolgen äußerte sich Pääbos Gruppe zuversichtlich, auch das Genom des von Vater und Mutter stammenden, viel wichtigeren Zellkerns innerhalb von zwei Jahren sequenzieren zu können. Doch dann ergab sich ein mit damaligen Methoden nicht lösbares Problem: Die DNA aus den Fundstücken war mit derjenigen moderner Menschen, also der „Finder und Forscher“, stark kontaminiert. Die Leipziger Gruppe musste komplizierte Methoden zur Kennzeichnung von Verunreinigungen entwickeln und wieder von vorn anfangen.

### Überraschendes Ergebnis

Im Mai 2010 lag dann endlich eine erste Genomsequenz des Neanderthalers in der Entwurffassung vor, wobei die Basen im Durchschnitt nur 1,3 mal abgedeckt waren (Science 2010, 328, 710-722). Das für alle überraschende Ergebnis: Unser Genom enthält in ein bis vier Prozent der Basenpaare Neanderthaler-Sequenzen.

Um dieses Ergebnis nach allen Regeln der molekularbiologischen Kunst abzusichern, muss jede Base noch viele dutzend Mal sequenziert werden; doch für die Evolutionsforschung war der 2010 publizierte Entwurf bereits enorm wichtig. Als Vergleich standen immerhin zahlreiche Genome von modernen Menschen verschiedener ethnischer Herkunft zur Verfügung, sowie das Genom des Schimpansen als externer Bezugspunkt. Wenn also zum

Beispiel ein Gen beim Neanderthaler und Schimpansen übereinstimmte, aber beim modernen Menschen in der Basenfolge abwich, konnte man vermuten, dass es sich bei uns um eine Mutation handelt, die erst nach der Trennung von *homo sapiens* und *neanderthalensis* auftrat.

### Wo könnte es passiert sein?

Die gemeinsame Wiege beider Menschenarten liegt in Afrika. Von dort wanderten die Neanderthaler bereits vor über 300.000, unsere eigenen Vorfahren aber erst vor rund 80.000 Jahren in den Nahen Osten aus. Von dort ging es weiter nach Vorderasien und Europa. Interessant ist nun, dass in Menschen rein afrikanischer Abstammung keinerlei Neanderthaler-Erbgut gefunden wurde, ansonsten der Prozentsatz aber weltweit identisch zu sein scheint.

Dieser Befund grenzt den Zeitraum, in dem die beiden Menschenarten zusammentrafen, recht genau ein: einerseits nach der Auswanderung aus Afrika, andererseits aber, bevor sie sich in alle Winde zerstreuten. Dafür kommen nur die ersten Stationen der Wanderung, also gerade noch in Nordafrika oder im Nahen Osten, infrage. Der konstant kleine Neanderthaler-Anteil in unserem Genom spricht ferner dafür, dass nur eine geringe Vermischung stattfand, die sich auf die Frühphase der Wanderung beschränkte.

Nach eigener Aussage ist es übrigens Pääbos Ziel, diejenigen Genmutationen zu finden, die *homo sapiens* in die Lage versetzten, im Gegensatz zu anderen Urmenschen große Kulturen aufzubauen und die Welt zu erobern – noch so eine Herkulesaufgabe mit unsicherem Ausgang! 🌸



Dr. Michael Groß  
Mitglied der Redaktion