

Alte DNA

Der Neandertaler in uns

MICHAEL DANNEMANN

MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR EVOLUTIONÄRE ANTHROPOLOGIE, LEIPZIG

When modern humans left Africa and started their endeavor to conquer the world ca. 60,000 years ago, they have met and admixed with other archaic humans such as Neandertals and Denisovans. The results of these admixtures can still be found in the genomes of present-day non-Africans, who carry about two percent of DNA in their genomes that is of Neandertal ancestry, and people in Oceania who carry additional about five percent of Denisovan DNA. These archaic remains still influence immunity, skin and hair morphology and behavioral phenotypes in present-day people.

DOI: 10.1007/s12268-019-1082-2
© Der Autor 2019

Open Access

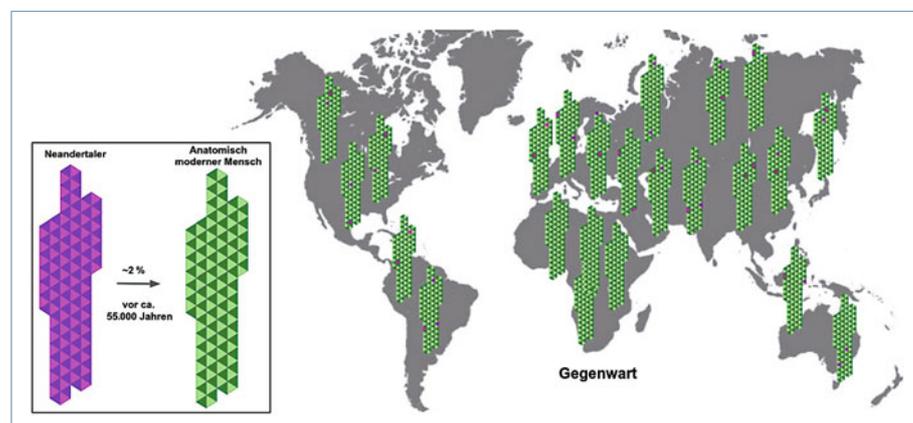
■ Anatomisch moderne Menschen und deren bereits ausgestorbener Verwandter, der Neandertaler, entwickelten sich aus einem gemeinsamen Vorfahren in den letzten 200.000 bis 300.000 Jahren. Beide Gruppen lebten weitestgehend isoliert voneinander: Der moderne Mensch verbrachte den Großteil dieser Zeit in Afrika, der Neandertaler war hingegen in Europa und Asien zu finden. Während fossile Funde einen ersten Einblick über die Vergangenheit des modernen Menschen und des Neandertalers brachten, waren aufgrund des fehlenden genetischen Materials die genauen Verwandtschaftsverhältnisse beider Gruppen über lange Zeit unklar. Die enormen Fortschritte der Sequenzieretechnologie in den letzten 20 Jahren und die Entwicklung von Methoden, um alte DNA aus fossilen Materialien zu extrahieren, haben es 2010 erstmals erlaubt, den Großteil eines Neandertalergenoms zu entschlüsseln [1]. Als Grundlage für die Entschlüsselung dieses Genoms dienten drei Knochen von drei Neandertalern, die vor mehr als 38.000 Jahren gelebt hatten und in der kroatischen Vindija-Höhle gefunden wurden. Basierend auf diesen genomischen Daten konnte erstmals quantifiziert werden, in welchen genetischen Merkmalen sich Neandertaler und moderne Menschen unterscheiden, und es konnten erste Hinweise gewonnen werden, welchen Einfluss diese genetischen Unterschiede auf

potenzielle humanspezifische Eigenschaften haben.

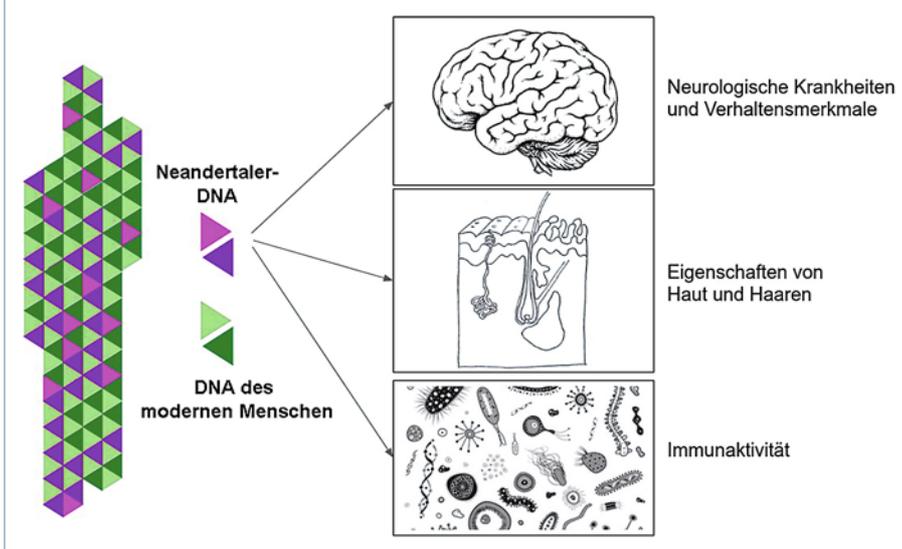
Moderner Mensch und Neandertaler

Der Genomvergleich zwischen dem Neandertaler und heutigen Menschen ermöglichte Einblicke in die Vergangenheit beider Gruppen. Die Genome heutiger Menschen, die außerhalb Afrikas leben, zeigen eine stärkere Ähnlichkeit mit dem Neandertalergenom als die Genome von Menschen, die in Afrika leben. Dieses Ergebnis war das erste

Indiz dafür, dass ein Genaustausch zwischen den Vorfahren des modernen Menschen, die vor ca. 60.000 Jahren Afrika verlassen haben und darauffolgend die ganze Welt besiedelten, und Neandertalern, denen diese Menschen auf ihrem Weg in das neue Territorium begegneten, stattgefunden hat (**Abb. 1**). 2014 und 2017 wurden zwei weitere Neandertalergenome sequenziert: Das eine stammt von einem Individuum, das vor mehr als 100.000 Jahren lebte und in der Denisova-Höhle im sibirischen Altai-Gebirge gefunden wurde; das andere stammt von einem weiteren Individuum aus der Vindija-Höhle, das zu einer ähnlichen Zeit lebte wie die drei bereits erwähnten Knochenfunde [2, 3]. Diese und auch weitere im Jahr 2018 veröffentlichte Neandertalergenome waren eine wichtige Grundlage, um die Neandertaler-DNA in Menschen außerhalb Afrikas zu quantifizieren [4]. Basierend auf diesen Daten konnte gezeigt werden, dass Nicht-Afrikaner in ihren Genomen etwa zwei Prozent Neandertaler-DNA tragen. Dabei ist die Ähnlichkeit der identifizierten Neandertalerfragmente zu den Genomen der Neandertaler aus Westeuropa größer als zu dem des Neandertalers aus dem Altai-Gebirge – ein potenzieller Hinweis darauf, in welcher geografischen Region der Genaustausch stattgefunden haben könnte.



▲ **Abb. 1:** Nachdem die Vorfahren des modernen Menschen vor 60.000 Jahren Afrika verließen, trafen sie vor ca. 55.000 Jahren auf Neandertaler, und es kam zum Genaustausch zwischen beiden Gruppen. Der Austausch zwischen Neandertalern und anatomisch modernen Menschen hatte weitreichende Folgen, die bis zum heutigen Tag zu beobachten sind: Menschen außerhalb Afrikas tragen noch immer ungefähr zwei Prozent Neandertaler-DNA in ihren Genomen.



▲ **Abb. 2:** Ungefähr 40 Prozent des Neandertalergenoms kann in den Genomen heutiger Menschen rekonstruiert werden. Diese Neandertaler-DNA beeinflusst weiterhin das Immunsystem, neurologische Merkmale und die Eigenschaften von Haut und Haaren.

Ein unbekannter Verwandter

Es blieb in der Geschichte des modernen Menschen allerdings nicht nur bei dem Genaustausch mit den Neandertalern. Ein weiteres Genom, das bereits im Jahr 2012 entschlüsselt wurde, brachte einige weitere Erkenntnisse zum Vorschein [5]. Die DNA stammte aus einem Fragment des Fingerknochens eines Individuums, das vor ca. 100.000 Jahren lebte. Und während es mehr Übereinstimmungen dieses Genoms mit dem Neandertalergenom gab als mit den Genomen von Menschen aus der heutigen Zeit, hat es sich doch so substantiell vom Neandertalergenom unterschieden, dass das sequenzierte Individuum einer eigenen, vorher unbekannt Gruppe zugeordnet wurde. Sie wurde nach der Höhle benannt, in der es gefunden wurde: der Denisova-Mensch. Bis zum heutigen Zeitpunkt sind nur wenige Knochen und Zähne von dieser Gruppe genetisch zugeordnet, und alle Funde wurden in der gleichen Höhle im Altai-Gebirge in Sibirien gemacht. Hinweise darauf, dass Denisova-Menschen allerdings weiter verbreitet sein mussten, konnten sich wiederum aus den Genomen von heute lebenden Menschen ableiten lassen. Ein Vergleich von Genomen verschiedener heutiger Menschen weltweit zeigte, dass speziell Populationen in Ozeanien und Australien etwa fünf Prozent DNA-Fragmente in ihren Genomen tragen, die ein Überbleibsel von der Vermischung ihrer Vorfahren und Denisova-Menschen sind.

Zusätzlich zum Genaustausch zwischen modernen Menschen und diesen ausgestorbenen Gruppen gibt es direkte Beweise dafür, dass es auch Kontakte zwischen Neander-

talern und Denisova-Menschen gab. Die Knochen eines jungen Mädchens, das ebenfalls in der Denisova-Höhle gefunden wurde, und das im Jahr 2018 daraus sequenzierte Genom zeigten, dass sie der Nachwuchs einer Neandertaler-Mutter und eines Denisova-Vaters ist [6]. Diese Ergebnisse sind ein Hinweis darauf, dass Nachwuchs zwischen verschiedenen Menschengruppen keine Ausnahme war. Die Genome unserer ausgestorbenen Verwandten wiesen eine größere Ähnlichkeit zueinander auf als die Genome heutiger Menschen untereinander [2, 3]. Diese erhöhte Ähnlichkeit findet sich gerade in kleinen Gruppen, die oft isoliert leben. Möglicherweise war es die fehlende genetische Diversität und geografische Isolation der Neandertaler und Denisova-Menschen, die letztendlich zu ihrem Aussterben beigetragen haben.

Wie viel Neandertaler steckt noch in uns?

Die Vermischung zwischen modernem Mensch und Neandertaler hat zu einem gewissen Grad den größten Einfluss in heutigen Menschen hinterlassen, da es außerhalb Afrikas fast alle Menschen betrifft. Allerdings findet sich nicht in allen chromosomalen Regionen der Genome dieser Menschen die gleiche Menge Neandertaler-DNA. Regionen gänzlich ohne Neandertaler-DNA und andere Regionen, in denen überproportional viele Menschen heutzutage Neandertaler-DNA aufweisen, deuten darauf hin, dass sowohl negative als auch positive Selektion dazu beigetragen haben, die Verteilung der Neandertaler-DNA in Menschen zu bilden. Etwa

40 Prozent des Neandertalergenoms kann in Menschen heutzutage rekonstruiert werden (**Abb. 2**, [7, 8]).

Die Teile der Genome heutiger Menschen ohne Neandertaler-DNA enthalten Gene, die überproportional oft im Gehirn und in den Hoden aktiv sind [7, 9]. Sie geben einen ersten Einblick in potenzielle Unterschiede bei Prozessen im Gehirn oder der Reproduktion zwischen Neandertalern und modernen Menschen, die negative Selektion nach der Vermischung aktiv aus dem Genpool des modernen Menschen entfernt hat. Da diese Regionen allerdings Hunderte von Genen umfassen, ist es immer noch unklar, welche Effekte genau für diese Unterschiede verantwortlich sind.

Es war jedoch bei Weitem nicht alles negativ, was Neandertaler in uns hinterlassen haben. Es gibt eine Vielzahl von Regionen im Genom, in denen mehr Menschen heutzutage Neandertaler-DNA tragen, als man von den zwei Prozent pro Person erwarten würde – ein Indiz dafür, dass diese in einigen Fällen einen positiven Effekt hatte. Gene in Regionen mit einem hohen Anteil an Neandertaler-DNA sind assoziiert mit der Immunaktivität und der Morphologie von Haut und Haaren [10]. Zu diesen zählen unter anderem Gene, die für Toll-like-Rezeptoren (TLR1, TLR6, TLR10) und die Familie der Oligoadenylatsynthetase (OAS1, OAS2, OAS3) codieren, die beide eine wichtige Rolle in der Abwehr von Keimen spielen. Die Neandertalervarianten modifizieren in beiden Fällen diesen Abwehrmechanismus. Im Fall von Basonuclin 2 (BNC2) ist die Neandertaler-DNA mit einer verringerten Bräunungsfähigkeit assoziiert [8, 10]. Diese Prozesse deuten auf eine Anpassung des Neandertalers an seine Umweltverhältnisse in Europa und Asien hin, die für den modernen Menschen, der neu in dieses Territorium kam, zum Teil von Vorteil waren und die Vermehrung der verantwortlichen Neandertalervarianten im modernen Menschen unterstützt haben. Die Regionen mit erhöhter Frequenz an Neandertaler-DNA beeinflussen oft einzelne Gene, die meist nur ein Teil komplexer Prozesse sind, wie z. B. der Immunaktivität. Große Datensätze wie Biobanken, die Genomdaten mit Informationen zu multiplen Merkmalen in Individuen zusammentragen, haben es ermöglicht, neue Ansätze zu verfolgen, wie man den genomweiten Einfluss von Neandertaler-DNA auf verschiedene Erkennungsmerkmale im modernen Menschen quantifizieren kann. Eine Studie im Jahr 2016 testete hierfür in ca.

28.000 Patienten die Korrelation zwischen medizinischen Merkmalen, die aus elektronischen Krankenakten entnommen wurden, und Neandertaler-DNA [11]. Für die Mehrzahl der Krankheitsbilder war die Anzahl signifikanter Assoziationen zwischen Neandertalervarianten und Krankheitsmerkmalen vergleichbar mit signifikanten Assoziationen anderer Varianten im Genom, die nicht vom Neandertaler stammen. Eine Ausnahme bildete allerdings die Gruppe der neurologischen Erkrankungen, die eine signifikant höhere Anzahl an assoziierter Neandertaler-DNA vorwies. Dieses Ergebnis gewann ein Jahr später noch mehr an Gewicht, als eine zweite Studie, die sich primär auf nicht-medizinische Merkmale (wie unter anderem Essenspräferenzen, Stimmungsempfinden, Schlaf, Bewegung, Körpermaße und -merkmale) fokussierte, ähnliche Resultate erzielen konnte [12]. Während auch in dieser Studie fast alle getesteten Merkmale keinen Unterschied in signifikanten Assoziationen zwischen Neandertalervarianten und anderen genomischen Varianten vorweisen konnte, gab es auch hier ein paar Ausnahmen. Diese Ausnahmen bildeten der Raucherstatus, der Chronotyp (Morgen- oder Abendmensch) und zwei Stimmungsmerkmale. Diese Merkmale waren öfter mit Neandertaler-DNA assoziiert, als erwartet, und konnten Kategorien zugeordnet werden, die den neurologischen Krankheitsmerkmalen in der ersten Studie am nächsten sind.

Das Bild über den Einfluss von Neandertaler-DNA in uns wird zunehmend klarer, ist aber immer noch weit davon entfernt, komplett zu sein. Neandertaler-DNA beeinflusst weiterhin die Immunaktivität, Haut- und Haarmerkmale sowie Verhaltensprozesse in heutigen Menschen und lässt uns potenziell auch etwas über unsere ausgestorbenen Ver-

wandten lernen. Während diese Merkmale auf den ersten Blick keinen offensichtlichen Zusammenhang zeigen, ist es doch interessant, dass man sie alle mit unterschiedlichen Umweltbedingungen, wie z. B. die Unterschiede der Sonnenlichteinstrahlung zwischen Afrika und Eurasien, assoziieren kann – Unterschiede, an die der Neandertaler angepasst war und die dem modernen Menschen in seinem neuen Territorium möglicherweise geholfen haben. In gewisser Weise leben diese Teile des Neandertalers in uns weiter, und es stellt sich damit die Frage, ob der Neandertaler wirklich ausgestorben ist.

Danksagung

Ich bedanke mich bei der Multimedia-Abteilung des Max-Planck-Instituts für evolutionäre Anthropologie für die Hilfe bei der Aufbereitung der Abbildungen. ■

Literatur

- [1] Green RE, Krause J, Briggs AW et al. (2010) A draft sequence of the Neandertal genome. *Science* 328:710–722
- [2] Prüfer K, Racimo F, Patterson N et al. (2014) The complete genome sequence of a Neandertal from the Altai Mountains. *Nature* 505:43–49
- [3] Prüfer K, de Filippo C, Grote S et al. (2017) A high-coverage Neandertal genome from Vindija Cave in Croatia. *Science* 358:655–658
- [4] Hajdinjak M, Fu Q, Hübner A et al. (2018) Reconstructing the genetic history of late Neandertals. *Nature* 555:652–656
- [5] Meyer M, Kircher M, Gansauge M-T et al. (2012) A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual. *Science* 338:222–226
- [6] Slon V, Mafessoni F, Vernot B et al. (2018) The genome of the offspring of a Neandertal mother and a Denisovan father. *Nature* 561:113–116
- [7] Sankararaman S, Mallick S, Dannemann M et al. (2014) The genomic landscape of Neandertal ancestry in present-day humans. *Nature* 507:354–357
- [8] Vernot B, Akey JM (2014) Resurrecting surviving Neandertal lineages from modern human genomes. *Science* 343:1017–1021
- [9] Vernot B, Tucci S, Kelso J et al. (2016) Excavating Neandertal and Denisovan DNA from the genomes of Melanesian individuals. *Science* 352:235–239
- [10] Dannemann M, Racimo F (2018) Something old, something borrowed: admixture and adaptation in human evolution. *Curr Opin Genet Dev* 53:1–8
- [11] Simonti CN, Vernot B, Bastarache L et al. (2016) The phenotypic legacy of admixture between modern humans and Neandertals. *Science* 351:737–741
- [12] Dannemann M, Kelso J (2017) The contribution of Neandertals to phenotypic variation in modern humans. *Am J Hum Genet* 101:578–589

[12] Dannemann M, Kelso J (2017) The contribution of Neandertals to phenotypic variation in modern humans. *Am J Hum Genet* 101:578–589

Open Access:

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits use, duplication, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Open access funding provided by Max Planck Society.

Korrespondenzadresse:

Dr. Michael Dannemann
Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie
Deutscher Platz 6
D-04103 Leipzig
Tel.: 0341-3550-514
michael_dannemann@eva.mpg.de

AUTOR



Michael Dannemann

Statistikstudium in Magdeburg. 2007 Diplom in Statistik (FH). 2014 Promotion an der Universität Leipzig. Seit 2014 Postdoc am Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie, Leipzig.