

Zell- und Gewebekultur, der markergestützten Züchtung oder der molekularbiologischen Pathogendiagnostik. Daneben liegt uns die Bewahrung der genetischen Vielfalt am Herzen. Hierzu begleiten und bewerten wir Biologische Sicherheitsforschung und innovative biotech-

nologische Verfahren in der Pflanzenzüchtung.

Die Gesellschaft für Pflanzenbiotechnologie e. V. ist kooperierendes Mitglied im Verband Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin e. V. (VBIO) und Mitglied im Dachverband der IAPB (International Association

for Plant Tissue Culture & Biotechnology).

*Vom Vorstand der Gesellschaft für Pflanzenbiotechnologie
G. Krczal, G. Hensel, R. Boehm,
J. Streubel, R. Hoffie*

DOI:10.11576/biuz-5967

NOBELPREIS FÜR PHYSIOLOGIE ODER MEDIZIN 2022

Svante Pääbo, Begründer der Paläogenetik

Der diesjährige Laureat wird für die Entschlüsselung der Genome ausgestorbener Hominiden und bahnbrechende Beiträge zum Verständnis der Evolution des modernen Menschen ausgezeichnet.

Das Konzept, phylogenetische Stammbäume auf der Grundlage molekularer Informationen zu erstellen, ist fast so alt wie die Methodik der Sequenzierung von Proteinen und Nukleinsäuren. Dabei werden die Basensequenzen von Nukleinsäuren oder die Aminosäureabfolge von Proteinen zwischen Arten verglichen, um anhand der abgestuften Ähnlichkeiten die Verwandtschaftsverhältnisse aufzuklären und eine hypothetische Sequenz des gemeinsamen Vorfahren zu rekonstruieren. Je länger die Trennung zweier Arten zurückliegt, desto mehr Abweichungen in Form von Mutationen können sich im Genom anhäufen. Somit lässt sich auch der ungefähre Zeitpunkt abschätzen, an dem sich die Arten vermutlich getrennt haben. Allerdings ist die Methode fehleranfällig, da Mutationen nicht an jeder Stelle des Genoms gleichermaßen toleriert werden. Ein Teil von ihnen wird durch den stabilisierenden Selektionsdruck aussortiert, der für funktionsfähige Zellbausteine sorgt, und dieser kann für einzelne Gene unterschiedlich stark sein. Phylogenetische Stammbäume können deshalb unterschiedlich ausfallen, je nachdem, welches Gen oder Protein ihnen zugrunde liegt.

Bis vor kurzem waren derartige Analysen nur mit dem Erbgut rezenter Arten möglich; Gensequenzen von fossilem Material zu gewinnen, schien undenkbar. Die phylogenetische Einordnung ausgestorbener Arten erfolgte daher anhand morphologischer Kriterien. Erst Svante Pääbo (*1955, Stockholm, Schweden), der in diesem Jahr mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet wurde, leitete diesbezüglich eine neue Epoche ein: Er widmete seine gesamte wissenschaftliche Laufbahn dem Ziel, Nukleinsäuren aus Fossilien zu isolieren und zu sequenzieren, um die Erbinformation ausgestorbener Arten und speziell die

unserer Vorfahren zu entschlüsseln. Bereits als Doktorand an der Universität Uppsala (Schweden) stellte er sich neben seinem eigentlichen, virologisch-immunologischen Thema der Herausforderung, aus Mumien Desoxyribonukleinsäure (DNA) zu isolieren. Diese Zielsetzung ist bis heute alles andere als trivial – nicht nur deshalb, weil Nukleinsäuren mit der Zeit durch die allgegenwärtigen Hydrolasen zerstückelt oder ihre Basen oxidativ verändert werden, sondern auch wegen der unvermeidlichen Kontamination der Proben mit fremden Nukleinsäuren, sei es von Mikroorganismen aus der Umwelt oder von den Experimentatoren bei der Probenbearbeitung. Svante Pääbo ließ sich dadurch nicht abschrecken und arbeitete konsequent an der Ausschaltung von Fehlerquellen, der Optimierung von Arbeitsbedingungen und der Adaptation neuester molekularbiologischer Technologien an die Erfordernisse der Paläogenetik. Wegen seiner Pionierarbeit auf diesem Gebiet gilt er als Begründer dieser neuen Wissenschaftsdisziplin.

Indem sich Pääbo als Postdoktorand Allan Wilson anschloss, dessen Arbeitsgruppe die Evolution der Primaten und des Menschen auf molekularer Ebene untersuchte, gelang ihm eine entscheidende Weichenstellung. Wilson ist bekannt für den Vergleich der mitochondrialen DNA von Menschen verschiedener Kontinente. Darauf gründet sich die so genannte *out-of-africa*-Hypothese, nach der sich der moderne Mensch in Afrika entwickelte und erst später nach Eurasien einwanderte. Pääbo etablierte Reinraumbedingungen, wie sie beispielsweise in der Halbleiterfertigung gängig sind, um fossile DNA möglichst frei von Kontaminationen zu isolieren. Die Extraktionsmethoden optimierte er zunächst an nicht-menschlicher DNA, deren Reinheit sich besser kontrollieren ließ.

Um aus dem fossilen Material geeignete Proben auszuwählen, erkannte er die Racemisierung der Aminosäuren Aspartat, Alanin und Leucin zur D-Form als Indikator für den Erhaltungszustand der endogenen DNA. Bei allem legte Pääbo Wert auf rigorose Kontrollen bis hin zur Reproduktion der Ergebnisse in einem zweiten, unabhängigen Labor.

Die ersten Sequenzierungen fossiler DNA Ende der 1980er Jahre mit der damals neuen PCR-Technik und Primern aus hypervariablen Regionen des Genoms zeigten, dass altersbedingte Schäden in der DNA Artefakte verursachen können, wenn die fossilen DNA-Fragmente mittels bakterieller Vektoren kloniert werden. Daher empfahlen Pääbo und Wilson die direkte Sequenzierung der amplifizierten PCR-Produkte [1]. Später kamen Hochdurchsatzmethoden zum Einsatz, bei denen einzelne Moleküle einer Einzelstrang-DNA amplifiziert werden, sowie die Pyrosequenzierung, bei welcher der Einbau von Nukleotiden durch eine Luciferase-Reaktion detektiert wird.

Als Professor an der Universität München (1990 bis 1998) und als Direktor des Max-Planck-Instituts für evolutionäre Anthropologie in Leipzig (seit 1997) trieb Pääbo die Isolierung und Sequenzierung von DNA fossiler Hominiden voran – zunächst die der Mitochondrien, da sie in jeder Zelle in zahlreichen Kopien vorliegt und daher relativ leicht anzureichern ist. 2008 gelang seinem Team der Durchbruch mit der Rekonstruktion der kompletten mitochondrialen DNA des Neandertalers, der bis vor etwa 30.000 Jahren in Eurasien lebte. Seine 16.565 Nukleotide lange mitochondriale DNA unterschied sich klar von der des *Homo sapiens* und noch stärker von der des Schimpansen [2]. 2010 folgte die Sequenz des Kerngenoms des Neandertalers, dessen Trennung vom heutigen Menschen auf circa 825.000 Jahren vor unserer Zeit datiert wurde [3]. Bezüglich der Genomsequenz steht der Neandertaler heutigen Menschen aus Eurasien näher als den Afrikanern. Das spricht für einen Genfluss zwischen Neandertaler und *Homo sapiens* während der Zeit ihrer Koexistenz im eurasischen Raum (Abbildung 1). Nach neusten Erkenntnissen erfolgte dieser bidirektional [4]. Infolgedessen finden sich nicht nur innerhalb der heutigen eurasischen Population ursprüngliche Genvarianten des Neandertalers, sondern umgekehrt bei einigen Neandertalern auch Genvarianten, die als Errungenschaften des modernen Menschen gelten.

Ein weiterer Höhepunkt war die Sequenzierung der DNA eines fossilen Fingerknochens aus der Denisova-Höhle im sibirischen Altai-Gebirge. Allein anhand der Basensequenz aus diesem Fund – ohne verfügbare morphologische Informationen – wurde der

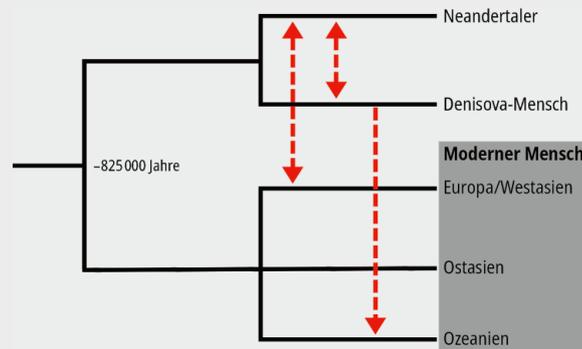


ABB. 1 Stark vereinfachter Stammbaum der Hominiden. Die roten Pfeile zeigen schematisch, zwischen welchen Gruppen Genfluss nachgewiesen wurde; ihre Position sagt nichts über den Zeitpunkt dieser Ereignisse aus. Es sind nur die im Kontext relevanten Gruppen gezeigt. Grafik: A. Hille-Rehfeld.

Denisova-Mensch als distinkte Spezies eingeordnet. Im Stammbaum der Hominiden steht er als Schwestergruppe neben dem Neandertaler, der zeitgleich lebte. Durch ausgedehnte Wanderungen kam es offenbar auch zwischen diesen beiden Spezies zu Kontakten, die nach paläogenetischen Befunden zum Genaustausch führten [5] (Abbildung 1). Das Verbreitungsgebiet des Denisova-Menschen muss bis weit nach Südostasien gereicht haben, denn im Genom der heutigen Melanesier finden sich bemerkenswert viele von ihm stammende Genvarianten [6].

Mit der Isolierung und Sequenzierung fossiler Hominiden-DNA hat die Arbeitsgruppe um Svante Pääbo grundlegende Beiträge zur phylogenetischen Systematik geleistet. Die langfristige Perspektive geht über das Katalogisieren und Vergleichen hinaus, gemäß der Zielsetzung aller Genomikprojekte die Physiologie der Organismen auf Basis ihrer genetischen Information zu erklären. In funktionellen Studien die Genvarianten des modernen Menschen nicht nur mit denen nicht-menschlicher Primaten zu vergleichen, sondern auch mit denen ausgestorbener Hominiden könnte helfen, den evolutionären Erfolg des modernen Menschen zu verstehen.

Literatur

- [1] S. Pääbo, A.C. Wilson (1988). *Nature* 334, 387–388.
- [2] R. E. Green et al. (2008). *Cell* 134, 416–426.
- [3] R. E. Green et al. (2010). *Science* 328, 710–722.
- [4] S. Peyrégne et al. (2022) *Elife* 11, e75464.
- [5] V. Slon et al. (2018). *Nature* 561, 113–116.
- [6] D. Reich et al. (2010) *Nature* 468, 1053–1060.

Annette Hille-Rehfeld,
Stuttgart



Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland

**GEMEINSAM
FÜR DIE**

BIEWISSENSCHAFTEN

Gute Gründe, dem VBIO beizutreten:

- Werden Sie Teil des größten Netzwerks von Biowissenschaftlern in Deutschland
- Unterstützen Sie uns, die Interessen der Biowissenschaften zu vertreten
- Nutzen Sie Vorteile im Beruf
- Bleiben Sie auf dem Laufenden – mit dem VBIO-Newsletter und dem Verbandsjournal „Biologie in unserer Zeit“
- Treten Sie ein für die Zukunft der Biologie



www.vbio.de

Jetzt beitreten!

