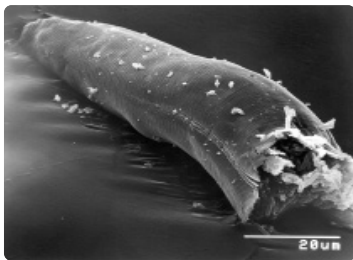


## Evolution im Labor

Kieler Wissenschaftler haben unter kontrollierten Bedingungen am Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* Evolution im Labor entstehen lassen. Sie konnten dabei zweifelsfrei beweisen, dass Evolution außerordentlich schnell stattfinden kann, bereits innerhalb von weniger als 6 Monaten. Für diesen Beweis hat das Team ein neues Modellsystem etabliert, das sich grundsätzlich hervorragend für Evolutionsexperimente eignet und hierfür auch in der Zukunft intensiv eingesetzt werden soll. Dieses Modellsystem besteht aus dem Fadenwurm *C. elegans* und seinen bakteriellen Krankheitserregern. Der Fadenwurm weist dabei eine Generationszeit von nur 3 Tagen auf und kann sehr einfach im Labor manipuliert werden. Das Experiment zeigt, dass das Auftreten von Infektionskrankheiten sowohl zu einer Beschleunigung der Evolution als auch zu einer erhöhten Biodiversität führen kann. Das heißt, dass Infektionskrankheiten ein wichtiger Motor der Evolution und auch entscheidend für den Erhalt der Biodiversität sein können. Dies wurde grundsätzlich bereits von Darwin vorhergesagt, konnte in diesem Umfang bisher allerdings nicht experimentell belegt wer-



Elektronenmikroskopische Aufnahme von einem Fadenwurm (*Caenorhabditis elegans*), der mit dem pathogenen Bakterium *Bacillus thuringiensis* infiziert ist (Foto: PNAS).

den. Schließlich geben die Ergebnisse einen wichtigen Hinweis darauf, warum Organismen, wie auch der Mensch, immer noch anfällig für Infektionskrankheiten sind. Zum einen können auch die Krankheitserreger sehr schnell evolvieren und stellen den Wirt damit vor immer neue Herausforderungen. Zum anderen wird gezeigt, dass die Evolution von hoher Immunität auch negative Konsequenzen hat. Individuen, die besonders vor Krankheitserregern geschützt sind, schneiden in anderen Merkmalen deutlich schlechter ab, wie zum Beispiel bei der Erzeugung von Nachkommen.

**Originalpublikation:** Schulte, RD et al. (2010) Multiple reciprocal adaptations and rapid genetic change upon experimental coevolution of an animal host and its microbial parasite. *PNAS*, Published online before print April 5, 2010. doi: 10.1073/pnas.1003113107

### Arbeitsaufträge

1. Wiederholen Sie Darwins Evolutionstheorie und vergleichen Sie diese mit der synthetischen Evolutionstheorie.
2. Beurteilen Sie die Aussage: „dass Infektionskrankheiten ein wichtiger Motor der Evolution und auch entscheidend für den Erhalt der Biodiversität sein können.“!

Interview mit Matthias Meyer vom Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie zu den neuen Analysen des Denisova-Genoms (30. August 2012; veröffentlicht auf den Internetseiten der MPG; Autoren: SB/HR)

## Die Evolution des Menschen ist bunt geworden

Ein winziger Fingerknochen und zwei Backenzähne in einer Höhle im Altai-Gebirge sind die einzigen bislang bekannten Überreste des Denisova-Menschen – einer Menschenform, die Forscher ausschließlich anhand ihres Erbguts identifiziert haben. Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für evolutionäre Anthropologie in Leipzig haben nun zusammen mit einem internationalen Forscherteam das Genom des Denisova-Menschen in bislang unerreichter Genauigkeit analysiert. Für Matthias Meyer vom Leipziger Max-Planck-Institut eröffnet sich damit eine Fülle neuer Einblicke in die Entstehungsgeschichte des Menschen.

### Herr Meyer, was ist das Außergewöhnliche an den jetzt veröffentlichten Ergebnissen?

Noch nie ist das Erbgut eines ausgestorbenen Organismus so detailliert entschlüsselt worden wie das des Denisova-Menschen. Und das, obwohl der Knochen mit der DNA über 50.000 Jahre in einer Höhle lag. Die Qualität der Daten ist so gut, als würden Sie heute Ihr eigenes Genom analysieren lassen. Wir können sogar zwi-

schen den mütterlichen und väterlichen Chromosomen unterscheiden. Ein Vergleich der beiden Chromosomensätze zeigt uns, dass die Eltern unseres Denisova-Menschen – obwohl nicht miteinander verwandt – genetisch sehr ähnlich waren. Daraus schließen wir, dass es nicht sehr viele dieser Menschen gegeben haben kann.

## Interview

## Fächerübergreifendes Thema – Evolution

**Die Entstehungsgeschichte des Menschen wird durch Ihre Befunde immer komplizierter: Denisova-Mensch, Neandertaler, moderner Mensch. Wer stammt eigentlich von wem ab?**

Wir stammen weder vom Denisova-Menschen noch vom Neandertaler ab. Unsere Erbgut-Analysen dieser drei Menschen-Formen haben ergeben, dass unser letzter gemeinsamer Vorfahr grob geschätzt vor rund 500.000 Jahren gelebt hat. Der Vorfahr von Denisova-Mensch und Neandertaler hat sich dann getrennt vom modernen Menschen entwickelt und diese beiden Menschenformen hervorgebracht – sie sind also Geschwisterarten. *Homo sapiens* ist erst vor 120.000 bis 200.000 Jahren entstanden. Die Entwicklungsgeschichte des Menschen ist also in der Tat recht bunt geworden.

**Die Out-of-Africa-Theorie besagt, dass die Ursprünge der Menschheit in Afrika liegen. Wie haben sich denn unsere Vorfahren von dort ausgebreitet?**

Das im Moment plausibelste Szenario ist, dass es mindestens zwei Auswanderungswellen aus Afrika gegeben hat: Vor etwa einer halben Million Jahren ist die Gruppe von Urmenschen aus Afrika ausgewandert, aus der Neandertaler und Denisova-Mensch entstanden sind. Der Neandertaler siedelte sich vor allem in Europa bis nach Zentralasien an, der Denisova-Mensch lebte in Ostasien.

Während einer zweiten Wanderungswelle vor fünfzig bis hunderttausend Jahren hat erstmals *Homo sapiens*, also der moderne Mensch, den afrikanischen Kontinent verlassen und ist nach Eurasien gezogen.

**Wie wahrscheinlich ist es, dass es noch weitere Menschenformen gab und unser Stammbaum erneut überarbeitet werden muss?**

Das ist durchaus möglich. Der Fund eines kleinen Fingerknochens des Denisova-Menschen war reiner Zufall. Äußerlich unterscheidet er sich überhaupt nicht von einem Finger des modernen Menschen oder des Neandertalers. Erst die genetische Untersuchung hat gezeigt, was für einen außergewöhnlichen Fund wir in den Händen halten. Je mehr Fundstücke wir also molekularbiologisch untersuchen, desto größer ist natürlich auch die Wahrscheinlichkeit, eine weitere Menschenform zu entdecken.

Wir kennen aber neben Neandertalern und Denisovanern auch schon jetzt eine vierte Form, die zeitgleich mit modernen Menschen lebte, den *Homo floresiensis*, der 2004 auf der indonesischen Insel Flores gefunden wurde. Bisher ist noch unklar, wie er in den Stammbaum einzuordnen ist. Leider sind die tropischen Klimabedingungen auf Flores für die Erhaltung von DNA sehr ungünstig. Deshalb habe ich wenig Hoffnung, dass wir das Genom analysieren können.

**Großes Aufsehen hat der Befund erregt, dass sich die verschiedenen Menschenformen miteinander vermischt haben. Wie viel Neandertaler oder Denisova stecken heute noch in uns?**

Das ist davon abhängig, aus welchem Teil der Erde man stammt. Wir haben festgestellt, dass ein Prozent der DNA eines Europäers mit der DNA des Neandertalers übereinstimmt. Überraschenderweise liegt die Übereinstimmung beim Ostasiaten mit 1,8% wesentlich höher, obwohl das Besiedlungszentrum des Neandertalers hauptsächlich in Europa lag. Möglicherweise haben sich also *Homo sapiens* und

Neandertaler in Asien häufiger vermischt als in Europa.

Der Denisova-Mensch dagegen hat seine Spuren nur im Erbgut verschiedener Volksgruppen in Südostasien hinterlassen. So stammen beispielsweise rund 3 Prozent des Genoms von Menschen auf Papua-Neuguinea oder der Aborigines vom Denisova-Menschen.

**Bedeutet diese Zahlen, dass es nur selten zu solchen Vermischungen gekommen ist?**

Sie waren sicher die Ausnahme. Es ist aber durchaus möglich, dass der Anteil fremder DNA in unserem Erbgut ursprünglich höher war und dass Teile davon wieder verloren gingen, beispielsweise durch natürliche Selektion.

**Haben sich auch Neandertaler und Denisova-Mensch miteinander vermischt?**

Das wissen wir noch nicht. Dazu müssen wir auch das Neandertaler-Genom so genau analysieren, wie uns das jetzt im Fall des Denisova-Menschen gelungen ist.

**Wie stark unterscheidet sich der Denisova-Mensch von uns?**

Wir haben rund 100.000 Stellen im Genom gefunden, an denen die Mehrheit der lebenden Menschen sich vom Denisova-Mensch unterscheidet. Das ist aber gar nicht so viel, wie es klingt, denn nur 260 davon befinden sich in Regionen, die Informationen für Proteine liefern. Auffällig ist, dass die Veränderungen verstärkt in Genen stattgefunden haben, die die Entwicklung des Nervensystems, die Funktionsweise des Gehirns sowie die Beschaffenheit von Augen und Haut betreffen.

Ein Beispiel für eine Veränderung von Genbereichen zwischen zwei Arten ist das EVC2-Gen, das beim modernen Menschen, wenn es mutiert, das Ellis-Van-Creveld-Syndrom auslöst – eine seltene Krankheit, bei der die Patienten unter anderem veränderte Zähne besitzen. Ob dies der Grund für eine veränderte Zahnform beim Denisova-Menschen ist, wird erst zukünftige Forschung klären können. Bereiche wie diese werden wir deshalb in Zukunft noch genauer untersuchen. In jedem Fall können wir durch den Vergleich der Genome sehr viel darüber lernen, was uns von unseren nächsten Verwandten unterscheidet.

**Der Abdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung durch die Max-Planck-Gesellschaft.**

## Arbeitsaufträge

1. Lesen Sie das Interview und diskutieren Sie darüber im Kurs.
2. Fassen Sie die neuen Erkenntnisse aus den genetischen Analysen der Fossilienfunde des Neandertalers, Denisova-Menschen und *Homo sapiens* zusammen.
3. Vergleichen Sie die Aussagen zur Abstammung und Verwandtschaft der Hominiden aus früheren Forschungsergebnissen mit den Erkenntnissen aus den vorliegenden DNA-Analysen fossiler Hominidenfunde.

**Interview mit Detlev Ganten – Professor für Pharmakologie und Molekulare Medizin und Gründungsdirektor des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin in Berlin-Buch - anlässlich der Bekanntgabe der Nobelpreisträger für Medizin 2012.** Das Interview führte Anke Brodmerkel (Berliner Zeitung, 09.10.2012, S. 12). Der Abdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung durch die Berliner Zeitung.

## Echte Durchbrüche

**Medizin-Nobelpreis 2012 - Der britische Klonpionier John Gurdon und der japanische Stammzellenforscher Shinya Yamanaka zeigten, dass spezialisierte Zellen wieder zu Alleskönnern werden können. Das lässt auf neue Therapien hoffen.**



*Detlev Ganten (72) ist Facharzt für Pharmakologie und war von 1991 bis 2004 der Gründungsdirektor des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin in Berlin-Buch. Zwischen 2004 und 2008 war er Vorstandsvorsitzender der Berliner Charité. Darüber hinaus ist Ganten der Initiator und Präsident des World Health Summit. Foto: HELIOS Klinikum Berlin-Buch/Thomas Oberländer*

**Herr Professor Ganten, hat das Komitee die richtige Wahl getroffen?**

Ich finde die Entscheidung ganz hervorragend. Für die Zukunft der Medizin ist die Stammzelltechnologie von immenser Bedeutung. Und die Arbeiten der ausgezeichneten Forscher waren echte wissenschaftliche Durchbrüche. John Gurdon gilt als Vater dieses Forschungsgebiets. Und Shinya Yamanaka ist es gelungen, die wissenschaftlichen und auch die ethischen Probleme, die sich um die Stammzellenforschung ranken, zu lösen.

**Werden deutsche Forscher wie Hans Schöler oder Rudolf Jaenisch nicht enttäuscht sein?**

Wer hätte nicht gerne den Nobelpreis? Sie alle wissen aber um die Verdienste von Gurdon und Yamanaka. Und sie werden sich sicherlich freuen, dass ihr Thema ausgezeichnet worden ist. Das wird der Stammzellenforschung auch in Deutschland weiteren Aufwind verleihen.

**Hierzulande ist das Forschungsfeld bislang eher auf Ablehnung gestoßen. Wird sich das nun ändern?**

Das ist gut möglich und ich würde mir wünschen, dass die Diskussion um das, was erlaubt sein sollte oder nicht, neu belebt wird. Der Nobelpreis hat ja stets auch eine große symbolische Bedeutung. Insofern könnte ich es mir gut vorstellen, dass die Öffentlichkeit die Stammzellenforschung künftig positiver wahrnimmt als bisher.

**Dank der iPS-Zellen\*, die Yamanaka geschaffen hat, müssen nun ja auch keine Embryos mehr zerstört werden.**

Das ist richtig. Ich hoffe aber trotzdem nicht, dass sich nun diejenigen lautstark zu Wort melden werden, die schon immer fanden, dass die Forschung an embryonalen Stammzellen überflüssig ist. Denn sie

haben schlicht unrecht: Ohne die Erforschung embryonaler Stammzellen hätte man iPS-Zellen niemals entwickeln können.

**Worin sehen Sie das größte Potenzial dieser Zellen?**

Schon jetzt ist es möglich, an iPS-Zellen von Patienten die Mechanismen, die zu der Krankheit geführt haben, sehr spezifisch und personalisiert zu erforschen. Auch Medikamente lassen sich an den Zellen testen. Künftig wird es vielleicht möglich sein, zum Beispiel Diabetikern Insulin produzierende Zellen zu transplantieren, die aus ihren eigenen Zellen gewonnen worden sind – und die der Körper daher auch nicht abstößt. Ich sehe da unglaublich viele tolle neue Möglichkeiten.

**Welches sind die größten Hindernisse auf dem Weg zu solch maßgeschneiderten Therapien?**

Stammzellen haben aufgrund ihrer hohen Teilungsgeschwindigkeit stets das Potenzial zu entarten. Sind die Zellen erst einmal in den Körper eingepflanzt, lassen sie sich schwer kontrollieren. Es muss daher sichergestellt werden, dass von ihnen kein Tumorrisiko ausgeht. Ebenso wichtig ist es herauszufinden, ob und wie lange die im Labor gezüchteten Zellen im Körper überhaupt arbeiten. Allein wegen des Nobelpreises kann man leider noch nicht auf eine baldige Rettung bislang unheilbar kranker Patienten hoffen.

**Originalartikel**

*Brodmerkel, Anke: Echte Durchbrüche. In: Berliner Zeitung (2012-10-09), S. 12*

**Ergänzende Frage der GENOMXPRESS SCHOLÆ Redaktion an Detlev Ganten: Kann die Stammzellforschung uns auch helfen, die Evolution des Menschen besser zu verstehen?**

Ganz eindeutig – ja! Die jetzt mit dem Nobelpreis ausgezeichnete Forschung hat ja dazu geführt, dass wir besser verstehen, wie aus einer Eizelle der Frau, nach der Befruchtung mit der männlichen Samenzelle, ein vielzelliger Organismus, ein Embryo und schließlich ein Mensch entsteht. Die Differenzierung des „Alles-Könners“ Stammzelle zu den etwa 200 verschiedenen Körperzellen, Haut, Muskel, Knochen, Leber, Herz, Hirn usw. vollzieht sich ja im Mutterleib beim Menschen natürlicherweise während der Schwangerschaft. So entsteht das neue Baby aus einer befruchteten Eizelle.

In ganz ähnlicher Weise können wir uns vorstellen, dass vor 3,5 Milliarden Jahren, als das Leben auf der Erde entstand, aus den damaligen ersten Einzellern zunächst vielzellige Lebewesen entstanden sind. Diese haben sich dann ebenfalls in der Evolution des Lebens weiter differenziert zu den vielen Arten die zum Beispiel wie wir eine Wirbelsäule, ein Herz-Kreislauf-System und ein Gehirn haben. Die gesamte Organisation vom Einzeller zum Vielzeller und dann zum komplexen Lebewesen und Mensch mit den spezialisierten Zellen und Organen ist im Prinzip im Genom der Stammzelle angelegt. Die Entwicklung eines Menschen im Mutterleib aus einer Zelle vollzieht also in den Grundzügen die Evolution des Lebens aus den ersten Einzellern nach. Die Stammzellforschung hat uns hierfür die grundlegenden Erkenntnisse geliefert.

*\* Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) sind pluripotente (noch auf keinen Zelltyp festgelegte) Stammzellen, die durch künstliche Reprogrammierung von nicht-pluripotenten somatischen Zellen entstanden sind (Anm. der GenomXpress Redaktion)*