

Die Zeit – Wissen : Zurück aus der Steinzeit

Die Zeit, Hamburg, Germany
Die Zeit, Hamburg, Germany

DIE ZEIT

28/2005

Zurück aus der Steinzeit

Der Neandertaler soll auferstehen. Paläogenetiker rekonstruieren sein Genom. Auch das erste Säugetier wird im Rechner wiederbelebt

Von Ulrich Bahnsen

Sie waren lange Zeit der große Wurf der Schöpfung. Über 200000 Jahre herrschten sie in Europa und Asien, in einem Reich, so groß wie das römische Imperium auf der Höhe seiner Macht. Dann kam der moderne Mensch, und die Neandertaler fielen dem ersten Genozid der Geschichte zum Opfer. Gegen den Eindringling aus Afrika hatten Europas Ureinwohner keine Chance. Dezimiert durch Hunger und Kriegszüge, womöglich geschwächt durch eingeschleppte Seuchen, retteten sich versprengte Horden in entlegene Refugien beim heutigen Gibraltar. Dort verlieren sich ihre Spuren. Homo neanderthalensis hörte auf zu sein. Homo sapiens blieb der einzige Überlebende der Gattung Homo.

Knapp 30000 Jahre später, am Montag dieser Woche, sitzen drei Nachkommen der steinzeitlichen Invasoren in einem Leipziger Labor beisammen. Bei Kaffee und Plätzchen feilen Svante Pääbo, Direktor am Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie (EVA), sein Abteilungsleiter Michael Hofreiter und ihr amerikanischer Gast, der Genomforscher Edward »Eddie« Rubin, an einem kühnen Projekt: Der erschlagene Bruder aus der Steinzeit soll auferstehen. Gewissermaßen.

Im Verbund mit Rubins Expertengruppe am Lawrence Berkeley National Laboratory in Berkeley, Kalifornien, haben die Leipziger Max-Planck-Forscher damit begonnen, die Erbanlagen des Neandertalers zu sichten. Ihr Ziel ist die Rekonstruktion seines Genoms. Der aufwändige Forschungsfeldzug sei mehr als nur ein wissenschaftliches Muskelspiel, versichert Rubin. »Erstens: Wir werden eine Menge über den Neandertaler lernen. Zweitens: Wir werden eine Menge über die Einzigartigkeit des Menschen lernen. Und drittens: Es ist einfach cool.«

Das kann man nicht bestreiten, denn noch vor wenigen Jahren wäre das Vorhaben zu Recht in das Reich zweitklassiger Hollywood-Szenarien verwiesen worden. Doch nun, seit Paläontologen, Informatiker und Molekulargenetiker ihre Kräfte in dem brandneuen Forschungsfeld der Paläogenomik bündeln, rücken die genetischen Baupläne längst ausgestorbener Kreaturen in Griffweite der Forscher. Zwar bleibt die Auferstehung von Dinosauriern wie im Film *Jurassic Park* vorerst Science-Fiction. »Das ist derzeit nicht realistisch«, sagt der Berliner Genomforscher Hans Lehrach. Theoretisch aber sei nun die Neuerschaffung ausgestorbener Kreaturen immerhin vorstellbar, meint der Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik.

Vor allem rasante Fortschritte der Bioinformatiker und die neueste Generation computergestützter Analyseautomaten in den Genlabors ermöglichen den Forschern jetzt Zeitreisen in die evolutionäre Vergangenheit. Seither hoffen sie, die Entwicklung des Lebens bis zu seinen molekularen Bausteinen, ihrer Abfolge in den DNA-Sequenzen der Erbmoleküle rekonstruieren zu können. Endlich würden harte Fakten über das Wirken der Schöpfung geschaffen, sagt Lehrach.

Das Lob gilt nicht allein Pääbos Paläotruppe. Auch jenseits des Atlantiks, in Webb Millers Computerlaboren, rechnen Programme weit zurück in die Vergangenheit des Lebens. Bei 125 Millionen Jahren vor unserer Zeit sollen die Rechner an der Penn State University stehen bleiben und ein gleichsam biblisches Wunder vollziehen, versichern der Bioinformatiker Miller und seine Mitstreiter David Haussler und Mathieu Blanchette. Auch sie wollen eine Auferstehung ins Werk setzen. Noch dieses Jahr soll in ihren Datenbanken

Eomalia scansoria zu virtuellem Leben erwachen eine Kreatur aus der Kreidezeit.

Damals, vor 125 Millionen Jahren, war das Erdklima feucht und warm. In den subtropischen Wäldern herrschten die Dinosaurier, erste Blütenpflanzen entstanden. Und in den Bäumen lebte *Eomalia*. »Das waren kleine, kaum zehn Zentimeter lange pelzige Tierchen«, sagt der Paläontologe Thomas Martin vom Forschungsinstitut Senckenberg in Frankfurt am Main. Mit ihren spitzen Zähnen fingen sie Insekten. Und doch war der unscheinbare Käferfresser ein besonderes Tier. »*Eomalia* ist das älteste bekannte Fossil eines plazentalen Säugers«, sagt der Mammalia-Experte Martin. Es ist das erste echte Säugetier der Erdgeschichte.

Eomalia starb schon bald aus. Vor drei Jahren fanden Grabungstrupps seine versteinerten Knochen in alten Sedimentschichten in der chinesischen Provinz Liaoning. Sein großes Geheimnis ist verloren: das Genom. Nur in abgewandelter Form überlebte sein Erbgut in den Verwandten, die ihm folgten. Schließlich gingen aus dem Insektenfresser die großen Säugetierlinien hervor, wie Huftiere, Nager, Primaten. Sie haben, in zahlreichen Details verändert, umgebaut, ergänzt oder teilweise verstümmelt, die Gene des Winzlings aus der Kreidezeit in die Gegenwart getragen. Auch in jedem menschlichen Genom steckt das Vermächtnis des Ursäugers. Der Konstruktionsplan des Menschen ist, 125 Millionen Jahre nach *Eomalia*, nur eine De-luxe-Version jenes ancestralen Protogenoms.

Die Gene des Urviechs stecken uns noch immer in den Knochen

Nun soll der Vorfahre *Eomalia* auferstehen. Nicht als lebendige Kreatur. Das Team von David Haussler, Direktor des Center for Biomolecular Science and Engineering an der University of California in Santa Cruz, rekonstruiert seine Erbanlagen. In Großrechnern entsteht *resurrectio in silico* die gesamte Erbinformation des Ursäugers. »Ich will wissen, wie wir Menschen aus diesem kleinen, nachtaktiven Pelztier entstanden sind, bis in jedes molekulare Detail«, erklärt Haussler, »jetzt ist die Zeit gekommen, es herauszufinden.«

Gelingt das spektakuläre Projekt, so können die Forscher durch die Jahrtausende Schritt für Schritt die Wandlungen der Urerbinformation en détail verfolgen. Auf noch wertvollere Beute hoffen die Forscher beim Vergleich mit Mensch, Neandertaler und Schimpanse. Der Abgleich, so spekulieren die Gelehrten, könnte beantworten, warum der Mensch so anfällig ist für Malaria, Alzheimer und Krebs.

Doch Hausslers Forscherteam hat ein Problem. Jeder Versuch, aus Millionen Jahre alten Fossilien verwertbare Erbmoleküle zu isolieren, wäre illusorisch. DNA-Moleküle überdauern bestenfalls 60000 Jahre in versteinerten Knochen. Selbst dann sind sie angegriffen, klein gehackt, von chemischen Prozessen verändert. Wie aber erforscht man ein Erbgut, wenn überhaupt keine Erbmoleküle mehr vorhanden sind?

Die Wissenschaftler nutzen den Umstand, dass die Urgene noch immer in jedem neuzeitlichen Genom stecken. Durch Vergleiche lassen sich die Verwandtschaftsverhältnisse von verschiedenen Säugetiergenomen und die zeitliche Abfolge der Genentstehung entschlüsseln. Diese gewaltige Rechenarbeit bewältigen die machtvollen Analyseprogramme auf Webb Millers Großrechnern. Die von ihm und seinem Kollegen Mathieu Blanchette geschaffenen Rekonstruktionsprogramme können nicht nur die riesige Datenmenge ganzer Genome verarbeiten und sie miteinander vergleichen. Sie besitzen zudem die Fähigkeit, die natürlichen Veränderungen ganzer Genome im Verlauf der Evolution zu simulieren: den Austausch einzelner Bausteine, aber auch die gewaltigen Umbauprozesse im Erbgut, bei denen ganze Chromosomenblöcke in andere Chromosomen verschoben werden, sich in anderen Fällen verdoppeln oder ganz verloren gehen.

Haussler und Miller füttern ihre Programme mit den riesigen Datensätzen der bereits entzifferten Genome verschiedener Säugetiere. Aus diesem Datenmeer, versichern die Forscher, können die Rechner schließlich *Eomalias* gesamten Genbestand zurückverfolgen, jene Kollektion von Erbanlagen, der auch der Mensch über 100 Millionen Jahre später seine Existenz verdankt.

Mit Bewunderung und Neid blicken die deutschen Kollegen auf das Unternehmen. »Toll«, sagt Matthias Platzer vom Jenaer Institut für Molekulare Biotechnologie, »eine frappierende Idee, und sie wird funktionieren.« Leider seien solche Vorhaben hierzulande nicht realistisch. »Die USA sind noch immer das

Paradies.«

Den Testlauf hat der Evolutionsrechner bestanden. Die Forscher speisten ihr Programm mit dem so genannten CFTR–Locus von 20 Säugetieren, darunter auch dem des Menschen. Nachdem der Rechner die mehr als eine Million DNA–Bausteine lange Chromosomenregion analysiert hatte, lieferte er prompt *Eomalias* Ur–CFTR–Locus ab. Zwar entspricht das nicht einmal einem Promille des gesamten Genoms des Ursäugers, doch nach Kontrollrechnungen bescheinigten die Genarchäologen ihrem Ergebnis im Fachblatt *Genome Research* 98 Prozent Akkuratess.

Millers Doktoranden Jian Ma liegt inzwischen eine grobe Version des Urchromosoms 15 vor. Im Erbgut manch moderner Art liegen alle Informationen dieses Chromosoms noch dicht beieinander, bei anderen hat die Evolution die Erbmodule verstreut: Bei Ratten und Mäusen verteilen sich die Gene vom Urchromosom 15 auf fünf Chromosomen, beim Hund auf zwei, während sie beim Menschen zum größten Teil auf dem Chromosom 13 landeten (siehe Grafik). Zum Jahresende soll das komplette Urgenom berechnet sein allerdings nur mit 90–prozentiger Genauigkeit.

Von den Daten erhoffen sich Wissenschaftler vieler Fachrichtungen neue Erkenntnisse, von der Evolution bis hin zur Krebsbekämpfung. Doch bis sie mit Hausslers Ergebnissen wirklich arbeiten können, wird es eine Weile dauern. »Die brauchen präzise Genomdaten von 20 heutigen Säugetieren, um das Urgenom akkurat zu berechnen«, erklärt der Genomanalytiker Matthias Patzer. »Und die gibt es noch nicht.« Nur acht Säuger–Genomprojekte listet das U. S. National Genome Research Institute als beendet auf: Mensch, Ratte, Katze, Elefant, Kaninchen, Spitzmaus, Gürteltier und Igel. Millers Doktorand Jian Ma ist gleichwohl zuversichtlich: »Je mehr Daten hinzukommen, desto besser werden wir.«

Für die Zukunft hat Hausslers Team ein Vorhaben parat, das wirklich an *Jurassic Park* erinnert: Um die Funktion des errechneten Urgenoms zu testen, so spekulieren die US–Forscher, könne man große Abschnitte von *Eomalias* errechneter Erbinformation chemisch synthetisieren und mit gentechnischen Verfahren in Mäuse verfrachten. Im einfachsten Fall würden die Mäuse einen veränderten Stoffwechsel haben, im spektakuläreren Fall anders aussehen. Nicht undenkbar, dass so, Schritt für Schritt, dereinst der Ursäuger leibhaftig wiederaufersteht. »Das ist eine aufregend neue Art, unsere Ursprünge zu erforschen«, begeistert sich der Forscher, »eine DNA–basierte Archäologie.«

Mit solchen Unwägbarkeiten müssen sich Rubin, Pääbo und Hofreiter in ihrem Neandertaler–Projekt nicht herumschlagen. Sie können auf echte Erbmodule aus der Steinzeit hoffen verborgen in den fossilen Knochen des europäischen Urvolks. Denn die sind viel jünger als *Eomalias* Skelett. Hunderte dieser nur einige zehntausend Jahre alten Fossilien lagern in den Stahlschränken der Museen und paläontologischen Institute.

Die Fahndung soll uns auf die Spur des menschlichen Geistes bringen

Pääbos Paläogenetiker haben bereits damit begonnen, ein Bröckchen eines Fossils zu zermahlen, um dessen Erbmodule mit chemischen Verfahren herauszulösen. Der Rest, die Entzifferung der Geninformation, ist Routine. Für diese Aufgabe hat das Team eine neue Generation von Laborrobotern auserkoren, eine Entwicklung der US–Company 454 Life Sciences. Die 454–Sequencer, so verspricht das Unternehmen, sollen demnächst die Entzifferung eines ganzen Säuger-genoms für weniger als 100000 Euro ermöglichen.

Erst Anfang Juni präsentierte das Rubin/Pääbo–Team in *Science* einen Vorgeschmack auf die Leistungsfähigkeit der Technik: Aus einem Zahn und einem Stück versteinerten Knochens des vor 40000 Jahren ausgestorbenen Höhlenbären isolierten die Forscher auf Anhieb mengenweise uralte DNA–Bruchstücke genug Puzzlesteine, um das Erbgut des riesigen Höhlenbewohners wieder zusammenzusetzen. Nur je rund hundert Genbausteine umfassten die Bruchstücke, die das Team aus dem Knochenmaterial herauspressen konnte. Etwa 200000 dieser Fragmente ließen die Forscher von den Maschinen entziffern.

Aber das Bärenexperiment sei nur *proof of principle* gewesen, sagt Rubin, um die Geldgeber von der Machbarkeit des Neandertaler–Genomprojektes zu überzeugen. »Die Technologie ist da«, sagt der Genomforscher, »jetzt ist die Zeit gekommen, den Neandertaler zu machen.«

Die Forscher können das fertig entzifferte Genom des Menschen als Vorlage nutzen. Stück für Stück werden sie die winzigen Genfragmente aus den fossilen Knochen mit Hilfe der menschlichen Blaupause positionieren. Bis zu 100 Millionen von ihnen werden sie brauchen, bis das Genpuzzle Neandertaler komplett ist. »Wir kennen das Menschengenom und bald auch das des Schimpansen. Daher können wir jetzt solide Vorhersagen über das Neandertaler–Genom machen«, prophezeit Rubin, »das wird einfach.«

Die Ergebnisse erwarten nicht nur die Paläontologen mit Spannung. Mancher Wissenschaftler hofft, aus den steinzeitlichen Erbanlagen Rückschlüsse auf biologische Eigenschaften der Neandertaler zu ziehen bis hin zu seinen intellektuellen Kapazitäten, seiner Sprachbegabung. Und sollte sich dessen Erbgut doch in grundlegenden Punkten, etwa bei der Zahl seiner Chromosomen, vom Menschen unterscheiden, wäre auch gesichert, dass er kein direkter Vorfahr des Menschen war. Ebenso erwiesen wäre dann, dass sich beide Menschentypen nie vermischen konnten.

Die Rasterfahndung soll endlich auch enthüllen, wo im komplexen Geflecht der Gene das Elixier des Menschlichen zu suchen ist, die biologische Basis für unseren Geist. Jene Waffe, mit der der moderne Mensch einst den Neandertaler bezwang.