

Når man rækker genetikeren en lillefinger...

Fossilt DNA fra fortidsmennesker bidrager i dag med en guldgrube af information om menneskets fortid, bl.a. om Homo sapiens' slægtskab med arkaiske, nu uddøde menneskearter, og om Homo sapiens' kolonisering af verden.

Af Peter K. A. Jensen

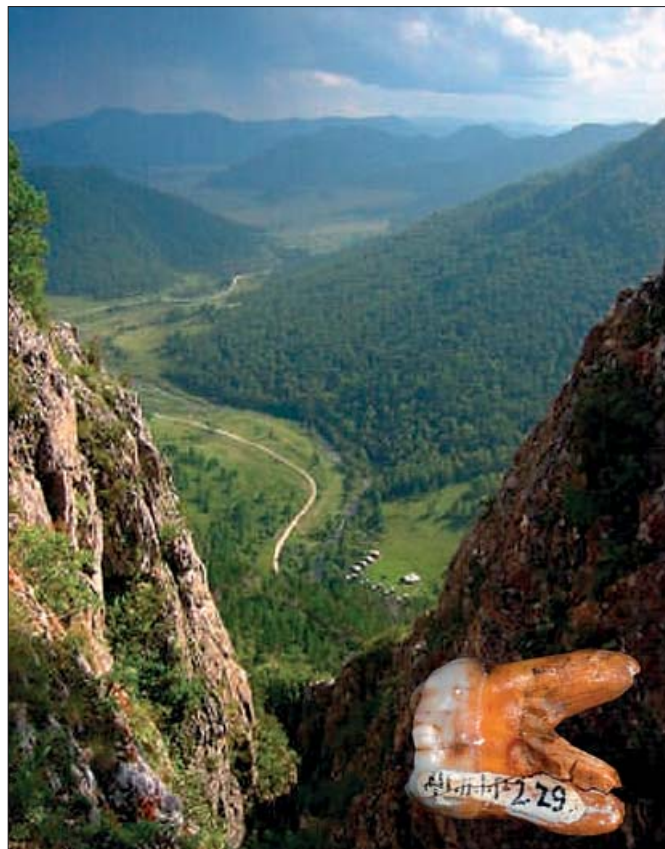
■ I 2010 lykkedes det for Svante Pääbo og medarbejdere fra Max Planck Institut for Evolutionær Antropologi i Leipzig helt sensationelt at identificere en ny menneskeform alene ud fra DNA-sekvenser.

Kilden var en lille stump af en fingerknogle fra en ung kvinde, som levede for ca. 50.000 år siden.

Knoglestumpen blev fundet i Denisova-hulen i det sydlige Sibirien i 2008. Hulen ligger i Altaibjergene på grænsen mellem Rusland, Kasakhstan, Kina og Mongoliet, og arkæologiske undersøgelser viser, at hulen har været beboet allerede for 280.000 år siden (figur 1).

Der er desuden fundet to mennesketænder af samme alder som fingerknoglen, men stammende fra andre individer.

I det samme område er der tidligere fundet fossiler af neandertalere. Men den nye lille knoglestump viste sig at være fuld af overraskelser.



Figur 1. Udsigt fra Denisova-hulen i Altai-bjergene i det sydlige Sibirien. Et af de fundne fossiler, en tand, er indsat.

I første omgang lykkedes det at udvinde og analysere såkaldt mitokondrie-DNA (mtDNA, se figur 2), der overraskende viste sig at være markant anderledes end mtDNA fra både *Homo sapiens* og neandertalerne. Det var derfor muligt, at man stod overfor en ny art af *Homo* (figur 3). Resultaterne blev publiceret i marts 2010.

I december 2010 blev hele kerne-genomet fra Denisova-fingerknoglen publiceret, og flere overraskelser kom for dagen.

Første menneskeform identificeret på dna

Kerne-genomet synes for det første at bekræfte, at man står overfor noget nyt, aldrig før set. Om det drejer sig om en ny art eller en underart af *Homo sapiens/Homo neanderthalensis* er dog uklart. Men det er første gang, at en ny menneskeform er blevet identificeret udelukkende på basis af DNA-sekvenser og ikke ved hjælp af fossiler. Indtil videre har man navngivet det nye fund Denisova-mennesket.



Homo sapiens (t.v.) og Homo neanderthalensis (t.h.).

Det har været foreslået, at Denisova-menneskene kan være beslægtet med det ca. 200.000 år gamle kranium fra Dali (Kina), der blev fundet i 1978. Den taksonomiske indplacering af Dali-kraniet har altid været usikker.

Før jeg vender tilbage til Denisova-menneskets genom, skal vi se på, hvad fossilt DNA har lært os om slægtskabet mellem moderne mennesker og neandertalere.

Neandertaleren i dig

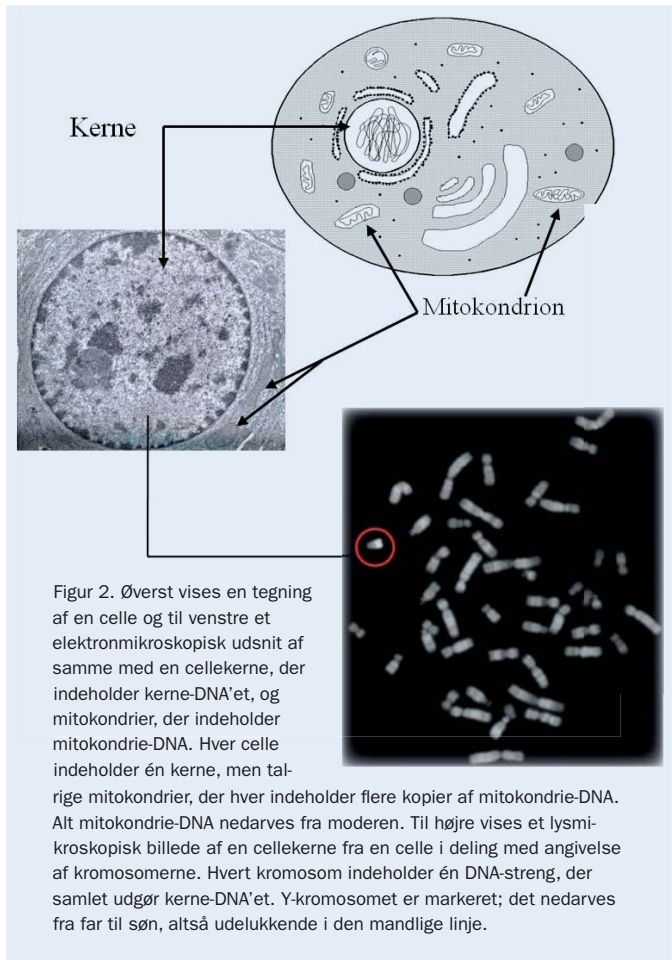
Fordi neandertalere morfologisk og adfærdsmæssigt på mange måder mindede om det moderne menneske, har det været antaget, at de i evolutionær henseende var direkte forløbere for det moderne menneske. Imidlertid har de senere års forskning vist, at samtidig med, at neandertalere levede i Europa og det vestlige Asien, levede der andre typer af mennesker i Fjernøsten og Afrika; og de mennesker, der levede i Afrika, var klart mere moderne end neandertalere. De afrikanske mennesker er således, alene på dette grundlag, mere sandsynlige forfædre til nutidige mennesker end neandertalere, og der er en stigende tendens til at opfatte sidstnævnte som en evolutionær blindgyde, der kun videregav lidt eller intet af deres arvemasse til det moderne menneske. Af denne grund mener mange i dag, at neandertalere bør klassificeres som en selvstændig art, *Homo neanderthalensis*.

Kortlægninger af neandertalernes arvemasse (kerne-DNA) skete i 2009 og viste til manges overraskelse, at der faktisk er spor af neandertalernes arvemasse i modernes menneskers arvemasse. Men tilsyneladende er det kun i arvemassen fra personer, der ikke har en afrikansk herkomst. Resultaterne peger således på, at opblandingen med DNA fra neandertalere er sket omkring tidspunktet for det moderne menneskes udvandring fra Afrika for 60.000 år siden, og at det er sket i Mellemøsten (inden vandringsvejene skiltes).

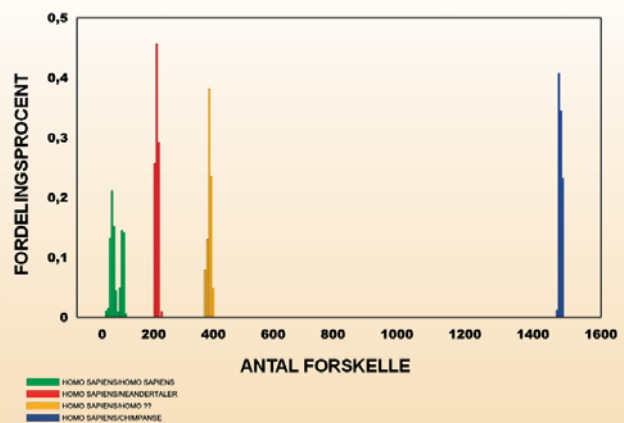
Opblandingen er tilsyneladende ringe, af størrelsesordenen 1-4 %, og kan forklares ved et meget lille antal parring. Der er indtil videre ingen afklaring af, om den pågældende del af neandertalernes arvemasse har nogen funktionel betydning i det moderne menneskes arvemasse. Så opblandingen gør indtil videre ikke ikke-afrikanere til særlige hulemennesker sammenlignet med afrikanere. Men afrikanere er måske den eneste "rene" gruppe af *Homo sapiens* (se også figur 4).

Parring eller ej

Det er påfaldende, at der bortset fra den ovennævnte opblandning mellem neandertalere med *Homo sapiens*, der skete for 60.000 år siden, tilsyneladende ikke er sket yderligere opblandning i Europa på et senere tidspunkt. Her sameksisterede de to arter trods alt i flere tusinde år,



Figur 2. Øverst vises en tegning af en celle og til venstre et elektronmikroskopisk udsnit af samme med en cellekerne, der indeholder kerne-DNA'et, og mitokondrier, der indeholder mitokondrie-DNA. Hver celle indeholder én kerne, men talrige mitokondrier, der hver indeholder flere kopier af mitokondrie-DNA. Alt mitokondrie-DNA nedarves fra moderen. Til højre vises et lysmikroskopisk billede af en cellekerne fra en celle i deling med angivelse af kromosomerne. Hvert kromosom indeholder én DNA-streng, der samlet udgør kerne-DNA'et. Y-kromosomet er markeret; det nedarves fra far til søn, altså udelukkende i den mandlige linje.



Figur 3. Sammenligning af en mtDNA-sekvens fra et moderne menneske med den tilsvarende mtDNA-sekvens udvundet fra en ca. 40.000 år gammel neandertalknogle og en ca. 50.000 år gammel knogle fra Denisova-mennesket. Det grønne histogram viser den variation, der findes mellem tilfældigt udvalgte, nulevende mennesker med hensyn til den undersøgte sekvens. I det røde histogram sammenlignes *Homo sapiens* og neandertalere, og i det gule histogram sammenlignes *Homo sapiens* med Denisova-mennesket. Det blå histogram repræsenterer sammenligningen mellem *Homo sapiens* og chimpansen, der tjener som reference.

Det ses, at de enkelte histogrammer grupperer sig uden overlap. Denisova-mennesket er en hidtil ukendt mennesketype, hvorfra der kun kendes tre fossiler: Et fragment af en fingerknogle samt to tænder, der alle er fundet i Denisova-hulen i Altai-bjergene, Sibirien. DNA-analyserne har vist, Denisova-mennesket adskiller sig fra både *Homo sapiens* og fra neandertalere, men er nærmest beslægtet med sidstnævnte.



Modificeret efter Hodgson et al. 2010.

Figur 4. To hypoteser om opblanding af det moderne menneskes DNA med neandertal-DNA: Til venstre, den hypotese, der støttes af flertallet, hvor opblandingen fandt sted i Mellemøsten kort efter udvandringen fra Afrika for 60.000 år siden. Til højre er vist en alternativ hypotese, hvor opblandingen er sket for 100.000+ år siden i Levanten, hvor tidlig, endnu ikke fuldmoden *Homo sapiens* kan have mødt og blandet sig med neandertalerne og efterfølgende er vendt tilbage til Østafrika. Dette scenario forudsiger, at der vil findes spor efter neandertal-DNA i østafrikanere, som ikke indgik i det oprindelige studie. Blå farve: *Homo sapiens*; rød farve: Neandertalere.

indtil neandertalerne forsvandt for lidt under 30.000 år siden. Men der er foreløbigt intet i de genetiske data, der tyder på, at dette skulle være tilfældet, og moderne europæere har ikke et større genetisk fællesskab med neandertalerne end andre ikke-afrikanere.

Dette har givet overvejelser om, hvorvidt der rent faktisk har fundet parring sted mellem neandertalere og *Homo sapiens* sted som ovenfor beskrevet,

eller om der kan være andre forklaringer på de genetiske data. Der er også andre undersøgelser, der kan være svære at forene med en "parringsmodel".

Opblandingsmodellen

En forklaring, der i nogen grad støttes af palæontologiske og arkæologiske data, kunne være, at *Homo sapiens* og neandertalerne mødte hinanden i Levanten for ca. 100.000 år siden under sidste mellemis-

tid, hvor den afrikanske fauna midlertidigt var spredt til Mellemøsten. På dette tidspunkt var *Homo sapiens* ikke "fuldt moderne", idet adfærden i det væsentlige fortsat var arkaisk. Derfor havde de to mennesketyper på daværende tidspunkt visse fællestræk, der måske nemmere befordrede en parring end 40.000 år senere, hvor *Homo sapiens* var blevet "fuldmoden", også i adfærdsmæssig henseende (figur 4). Man må

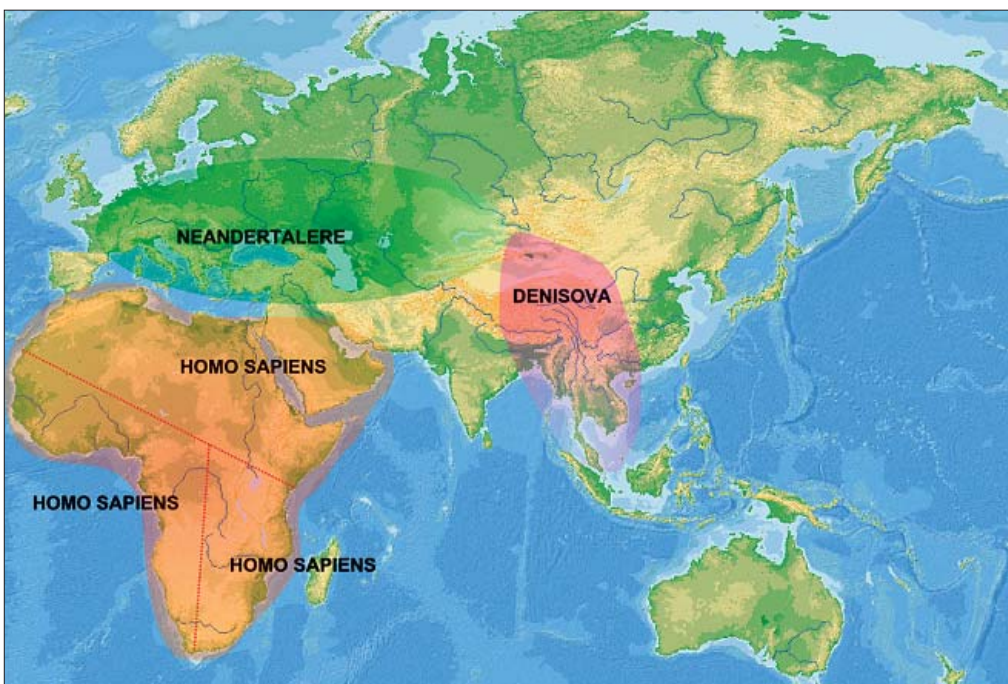
herefter forestille sig, at de nu opblandede, tidligt moderne mennesker efterfølgende vendte tilbage til Afrika.

Det beskrevne scenario kræver ydermere, at den afrikanske *Homo sapiens* population var struktureret, dvs. opdelt i flere mindre grupper. Dette støttes faktisk af flere undersøgelser og er da også ganske logisk set i lyset af et enormt og økologisk set meget varieret kontinent med mange potentielle geografiske barrierer i form af ørkener, bjergkæder, store floder osv. Den gruppe, der udgjordes af de tilbagevendende individer fra Levanten (eller den gruppe, de blandede sig med), skulle i givet fald også være den gruppe, hvorfra den senere, definitive udvandring fra Afrika udgik (se figur 5).

Sekventering af genomet fra en eller flere østafrikanere vil kunne belyse dette scenario, idet man i givet fald måtte forvente, at nogle østafrikanere (de der ikke deltog i udvandringen) burde udvise svage tegn på opblanding med neandertal-DNA.

Fælles forfader-modellen

Der er også den mulighed, at DNA fra neandertalerne i *Homo sapiens*-DNA i virkeligheden er udtryk for en fælles arv fra den fælles forfar (*Homo heidelbergensis*?), som de to har delt med hinanden i Afrika inden opsplitningen af de to udviklingslinjer



Figur 5. Kortet viser den omtrentlige udbredelse af *Homo sapiens*, neandertalerne og Denisova-mennesket umiddelbart før *Homo sapiens*' udvandring fra Østafrika og 60.000 år siden. De stiplede linjer antyder en opdeling af den afrikanske *Homo sapiens* population.

for omkring 500.000 år siden. Også dette scenario vil kræve, at den afrikanske population i fortiden har været opsplittet i mindre grupper, da den fælles forfar ikke har repræsenteret hele den afrikanske population på det pågældende tidspunkt, men kun den population, der langt senere også gav ophav til migrationen ud af Afrika for 60.000 år siden.

Dette scenario støttes faktisk af en hel ny undersøgelse publiceret i august 2012, hvor en statistisk analyse af Pääbos data indikerer, at disse er lige så forenelige med en fortidig opdelt afrikansk befolkning som med parring i forbindelse med udvandringen fra Afrika.

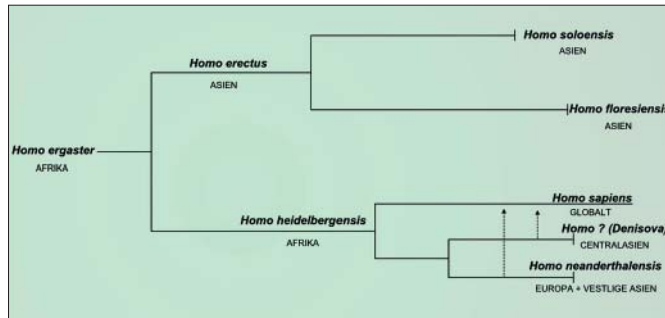
Spørgsmålet om der har fundet parring sted eller ej må indtil videre betragtes om værende helt åbent.

Denisova-genomet

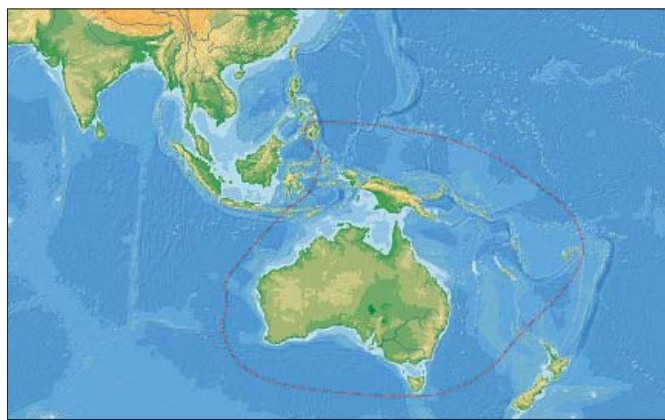
De videre undersøgelser af Denisova-menneskets genom viser, at dette ligner neandertalgenomet mere end det ligner *Homo sapiens*-genomet. Det ligner dog ikke neandertalgenomet så meget, at man kan sige, at de to genomer stammer fra samme genpulje. Det mest sandsynlige er, at Denisova-mennesket og neandertalerne er søsterarter.

På grundlag af antallet af forskelle i mtDNA er det estimeret, at den fælles forfar til *Homo sapiens* og den nyfundne *Homo Denisova* har levet for omtrent en million år siden, dvs. dobbelt så langt tilbage i tiden som forfaderen til *Homo sapiens* og neandertalerne formodes at have levet.

Sammenligning af Denisova-genomet med genomet fra *Homo sapiens* viser ydermere, at der tilsyneladende er sket et genflow fra Denisova-genomet ind i nulevende melanesieres (Ny Guinea og omliggende øer) og aboriginale australieres genom, men ikke ind i andre nulevende menneskers genom (figur 6 og 7). Genflowet svarer i omfang til, at ca. 5 % af de nulevende melanesieres genom stammer fra Denisova-genomet.



Figur 6. Et slægtsdiagram over menneskets senere udvikling. Diagrammet viser den formodede opsplitning (og opblanding) på Homo-linjen. Alle ikke-afrikanere har et lille genetisk bidrag fra neandertalerne, mens melanesiere og australiere desuden har et lille genetisk bidrag fra Denisova-mennesket.



Figur 7. Kortet viser den omtrentlige afgrænsning af det område, hvor mennesker opblandet med Denisova-DNA, lever i dag. Stort set alle (bortset fra Mamanwa negritos fra Filippinerne) lever øst for Wallace-linjen.

Formentlig er opblandingen sket i forbindelse med *Homo sapiens* udvandring fra Afrika for ca. 60.000 år siden, hvor første bølge gik til Sydøstasien. Så måske var Denisova-mennesket på dette tidspunkt midlertidigt udbredt over store dele af Sydøstasien, mens neandertalerne levede i Europa og det vestlige Asien. Dette kunne forklare opblandingen med melanesierne og ikke med *Homo sapiens* populationer, der i dag lever meget tættere på Altaibjergene (mongoler og Han-kinesere).

Under alle omstændigheder må Denisova-menneskene på det pågældende tidspunkt have været i et område, hvor de kunne få kontakt med forfædrene til de nulevende melanesiere (såfremt "parrings-scenariet" er korrekt, jf. ovenfor), og dette var meget sandsynligt ikke det sydlige Sibirien.

Mere viden i vente

Til sidst skal det nævnes at et nyt studium tyder på, at den nuværende afrikanske arvmasse også viser spor af DNA fra arkaiske mennesker. Dette kan forklares ved, at den afrikanske population i fortiden var opdelt i mindre grupper (jf. ovenfor), hvor der så må have fundet et genflow sted mellem mere arkaiske grupper og den gruppe, der i sidste ende blev til *Homo sapiens*. Data er dog endnu meget sparsomme.

Uden tvivl vil de nye teknologiske landvindinger betyde, at vi i de kommende år vil se kortlægning af arvmassen fra et væld af fortidige mennesker, både tidlige *Homo sapiens* og arkaiske menneskearter. Vi kan derfor forvente at få en langt mere detaljeret viden om f.eks. *Homo sapiens*' kolonisering af verden og om slægtskabsforholdene mellem de forskellige arter af mennesker. ■

Om forfatteren



Peter K.A. Jensen er overlæge og klinisk lektor på Klinisk Genetisk afd., Skejby Sygehus, Aarhus Universitetshospital pkaj@dadlnet.dk www.pkaj.dk

Videre læsning:

Erikson, A., Manica, A. (2012). Effect of ancient population structure on the degree of polymorphism shared between modern human populations and ancient hominins. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA early edition*, August 14.

Green, R.E., Krause, J., Briggs, A.W., Maricic, T., Stenzel, U., Kircher, M., Patterson, N., Li, H., Zhai, W., Fritz, M.H.-Y., et al (2010). A draft sequence of the neandertal genome. *Science* 328, 710-722.

Hodgson, J.A., Bergey, C.M., and Disotell, T.R. (2010). *Current Biology* 20, R517-R519.

Lalueza, C. and Gilbert, M.T.P. (2011). *Paleogenomics of archaic Hominins. Current Biology* 21, R1002-R1009.

Reich, D., Green, R.E., Kircher, M., Krause, J., Patterson, N., Durand, E.Y., Viola, B., Briggs, A.W., Stenzel, U., Johnson, P.L., et al (2010). Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. *Nature* 468, 1053-1060.

Stringer, C. (2012). What makes a modern human? *Nature* 485, 33-35.