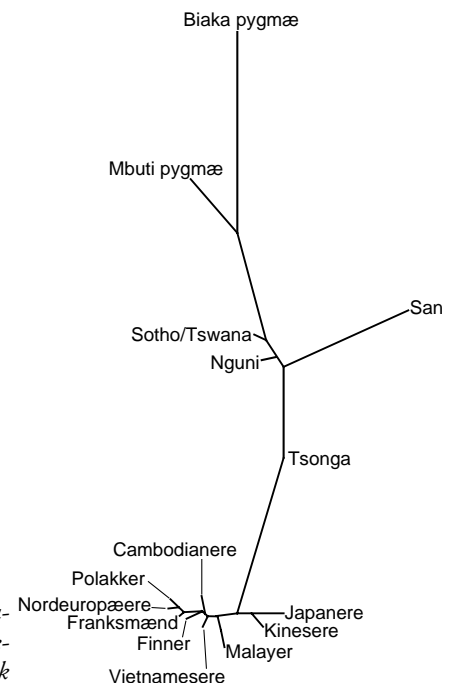


# Da mennesket blev til

## 2. del – genetiske undersøgelser

Nye molekylær-genetiske undersøgelser har kraftigt forøget vor viden om slægtskabet mellem de nulevende befolkningsgrupper og deres fælles stamform. (første del om det moderne menneskes oprindelse blev bragt i sidste nummer)



Figur 1: Et netværk af 15 befolkningsgrupper baseret på variationen i kontrolregionen af mtDNA. De afrikanske befolkningsgrupper har langt de største grene i netværket som udtryk for større variation mellem og inden for disse sammenlignet med de ikke-afrikanske befolkningsgrupper.

Af Peter K. A. Jensen

■ Et af de nyeste forsøg på at besvare spørgsmålet om oprindelsen af det moderne menneske (*Homo sapiens*) hidrører fra molekylær-genetiske undersøgelser af nulevende mennesker. Der er i de senere år foretaget meget omfattende undersøgelser af den genetiske variation blandt nulevende mennesker. Grundlaget for denne variation er den tilfældige, men meget hyppige optræden af ændringer i rækkefølgen af nukleotider (baser) i genomet, der er uden væsentlig indflydelse på organismen. Sådanne ændringer kaldes *polymorfier*.

Undersøgelser af polymorfier kan anvendes til at belyse slægtskabsforholdet mellem de i dag eksisterende befolkningsgrupper. Det vil herigennem også være muligt at indkredse den oprindelige stampopulation til alle nulevende mennesker samt at klarlægge udbredelses-

mønstret af de forskellige befolkningsgrupper fra denne oprindelige stampopulation. Resultatet af den genetiske analyse kan grafisk fremstilles som et såkaldt *fylogenetisk træ*, der søger at klarlægge de evolutionære relationer mellem de studerede populationer (figur 1).

De molekylær-genetiske undersøgelser har i meget høj grad bidraget til teorien om et afrikansk hjemland for det moderne menneske. De fleste genetiske undersøgelser støtter fortrængningsmodellen, og ingen taler den direkte imod.

### Mitokondrie-Eva

*Mitokondrie-DNA* (mtDNA) er et lille cirkulært DNA molekyle bestående af 16.569 nukleotidpar, hvis nøjagtige sekvens blev fastlagt allerede i 1981. mtDNA har to favorable egenskaber, der gør det særligt velegnet til evolutionsstudier: For det første er mutationsraten ca.

10 gange højere end i genomisk DNA (kerne-DNA), hvilket giver mtDNA tilstrækkelig stor opløselighed til at afklare nylige evolutionære begivenheder såsom oprindelsen af og udbredelsesmønstret af *Homo sapiens*. For det andet er nedarvningen af mtDNA enkel og direkte:

Modsat genomisk DNA nedarves mtDNA kun fra moderen; det er med andre ord ikke en blanding af begge forældres genetiske materiale, og det forandres kun af mutationer. Som en logisk konsekvens heraf må alt humant mtDNA i sidste ende nedstamme fra en enkelt kvinde *Mitokondrie-Eva* (figur 2).

### Mitokondrie-Eva er fra Afrika

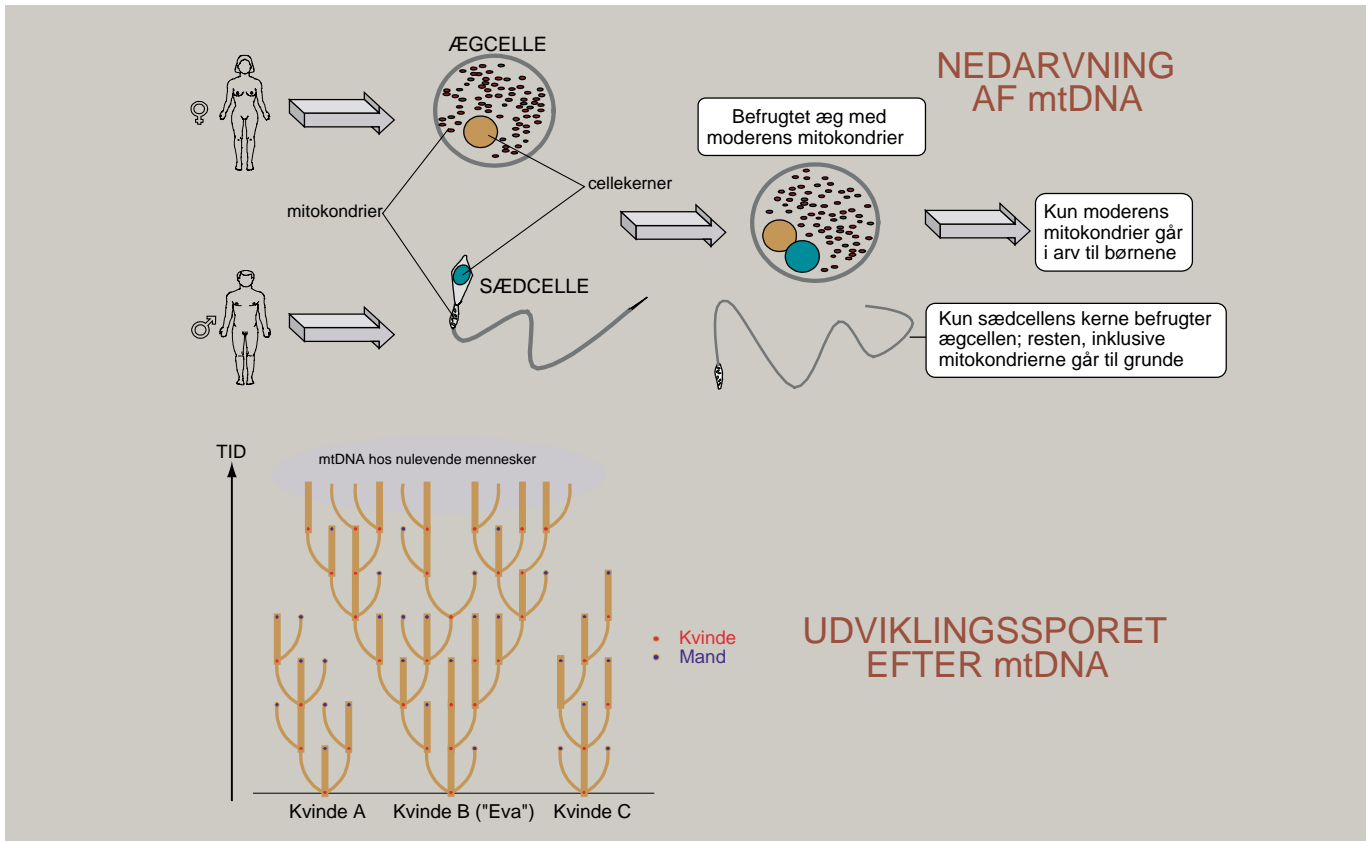
Analyse af mtDNA har været den mest anvendte genetiske analyse til belysning af det moderne menneskes oprindelse. I 1987 offentliggjorde tidsskriftet

## Resume

Hvornår og hvordan opstod det moderne menneske? I dag mener de fleste forskere, at svaret på dette spørgsmål, skal findes inden for en af to fremherskende teorier.

Den ene teori kaldes *Fortrængningsmodellen*, og den siger, at det moderne menneske opstod i Afrika, hvorfra det spredte sig til den øvrige verden. Hvor det nåede frem fortrængte det de hidtidige populationer af arkaiske mennesker.

Den anden teori, *Den Multi-regionale model* siger derimod, at det moderne menneske har udviklet sig fra humane populationer mere eller mindre parallelt i alle regioner af den gamle verden – en udvikling, der er forløbet over den sidste million år.

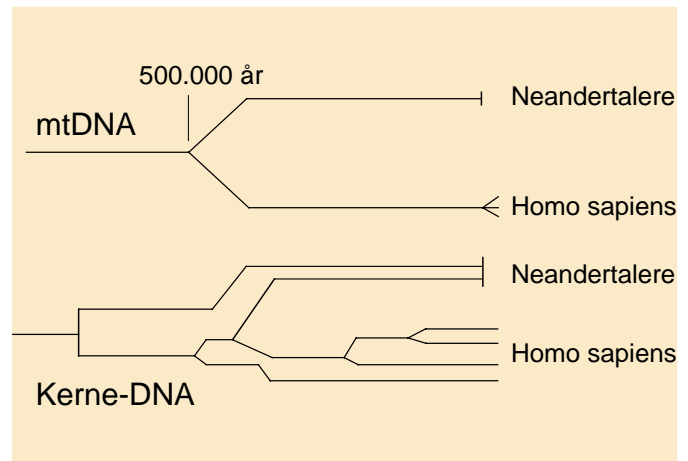


Figur 2. Modsat DNA i cellekernen, af hvilket vi arver halvdelen fra vores mor og den anden halvdel fra vores far, nedarver vi kun det mitokondrielle DNA (mtDNA) fra moderen. Når sædcellen befrugter ægcellen trænger kun det kerneholdige hoved ind gennem ægcellens membran; resten, inklusive mitokondrierne deltager ikke i selve befrugtningen, men går i stedet tabt. Derfor modtager fosteret kun mtDNA fra moderens ægcelle.

Nature en opsigtsvækkende artikel, der kædede variationen i mtDNA hos nulevende mennesker sammen med en afrikansk oprindelse af det moderne menneske. Forfatter-trioen var en meget kompetent gruppe af molekylær-genetikere og evolutionsforskere ved Californiens Berkeley Universitet: Rebecca Cann, Mark Stoneking og nu afdøde Allan Wilson. Cann og medarbejders undersøgelse har i årene efter offentliggørelsen givet anledning til en del røre og adskillige kontroverser, men også til en meget frugtbar diskussion af det fremlagte materiale.

Der har været mange misforståelser, især i den populære presse, omkring "Eva-begrebet". Mitokondrie-Eva er således blevet sammenlignet med den bibelske, hvilket har givet anledning til den udbredte misforståelse, at vi alle nedstammer fra ét og kun ét individ. Som ovenfor

anført er det logisk at opfatte vores mtDNA som hidrørende fra én oprindelig kvinde, men dette siger intet om bidragene til vores fælles genpulje fra tidligere mænd og kvinder, hvis mtDNA ikke har overlevet til dag. Det store flertal af vore forfædre har bidraget til vore gener i forskelligt omfang. Hvert eneste nulevende menneske bærer i sig genomisk DNA hidrørende fra mange forfædre og repræsenterer i virkeligheden en kombination af gener stammende fra ca. 2<sup>n</sup> forfædre, der levede for n generationer siden. Selvom alle nulevende mennesker er fælles om mtDNA, der kan spores tilbage til en enkelt kvinde, bærer vi alle genomisk DNA, der hidrører fra talløse andre forfædre, heraf mange der ikke nødvendigvis behøver at have været afrikanere. Udsagnet, at vi alle nedstammer fra et enkelt menneske, giver derfor ingen mening (figur 3). Det



Figur 3. Skematisk fremstilling af den genetiske forskel af Homo neanderthalensis-linien og Homo sapiens-linien baseret på henholdsvis mtDNA og kerne-DNA.

bedste bud på størrelsen af den oprindelige population af anatomisk moderne mennesker er ca. 10.000 individer. Det er også klart, at kvinden, der var bærer af vores fælles mtDNA,

ikke var den første kvinde på Jorden. Som enhver anden havde også hun forfædre, men hun repræsenterer det punkt, hvortil alt moderne mtDNA kan føres tilbage.

### Mitokondrie-DNA støtter fortrængningsmodellen

Siden Cann og medarbejders oprindelige arbejde er der publiceret talrige genetiske studier til belysning af det moderne menneskes oprindelse, og mange af disse er baseret på analyse af mtDNA. mtDNA-analyserne støtter alle i større eller mindre udstrækning de oprindelige resultater. Det mest omfattende arbejde, hvor man analyserede den globale mtDNA variation baseret på analyse af den komplette mtDNA-sekvens, blev publice-

ret i december 2000; resultaterne udgør et vægtigt argument for fortrængningsmodellen.

Sammenfattende kan der om mtDNA-analyserne siges, at de forholdsvist klart støtter fortrængningsmodellen om oprindelsen af det moderne menneske. Det er et faktum, at den største variation i mtDNA findes blandt afrikanere (mere specifikt afrikanere syd for Sahara). Dette har alle undersøgelser klart demonstreret, og det er af de stærkeste enkeltstående indikatorer for et afrikansk hjemland

for det moderne menneske.

Hvad angår alderen af den oprindelige stamform af mtDNA (dvs. Mitokondrie-Eva) ligger denne mest sandsynligt mellem 150.000 og 250.000 år, selvom det må medgives, at der er en betydelig usikkerhed på estimaterne. Hvis vi inkluderer aldersestimaterne beregnet ud fra analyse af genomisk DNA og tager et gennemsnit af dem alle fås en alder på ca. 150.000 år. Der er intet, der taler for, at alderen er så høj som 1-2 millioner år.

Det skal nævnes, at man i lig-

hed med mtDNA undersøgelserne har forsøgt at følge Y-kromosomets nedarvning bagud til en fælles forfader (Y-kromosomet nedarves udelukkende fra faderen). Resultaterne passer i forbavsende grad med resultaterne af mtDNA-analyserne.

### Analyse af fossilt DNA

I 1997 lykkedes det for første gang nogensinde at udvinde DNA fra fossile neandertal-knogler (tilhørende det oprindelige fund fra 1856). Alderen på knoglerne kan ikke bestem-

## Sammenligning af mtDNA - sekvenser

Sammenligning af en mtDNA-sekvens fra et moderne menneske (*Homo sapiens*) med den tilsvarende +mtDNA-sekvens udvundet fra en ca. 40.000 år gammel neandertal-knogle.

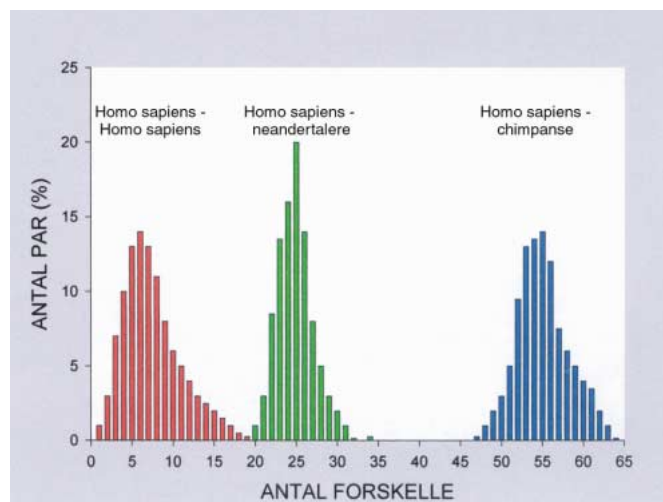
Øverst illustrerer histogramgruppen HS-HS den variation, der findes mellem tilfældige nulevende mennesker med hensyn til den undersøgte sekvens (8 forskelle i gennemsnit).

HS-HN: Sammenligning mellem *H. sapiens* og *H. neanderthalensis* (27,2 forskelle i gennemsnit).

HS-P: Sammenligning mellem *H. sapiens* og chimpans (*Pan*, 55 forskelle i gennemsnit).

Det ses, at HS-HS histogrammerne grupperer sig for sig selv uden overlap med HS-HN histogrammerne.

I tabellen nederst ses de gennemsnitlige forskelle mellem mtDNA-sekvensen fra neandertal-knoglen og fra nulevende, oprindelige befolkningsgrupper.

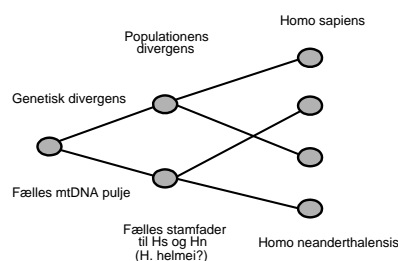


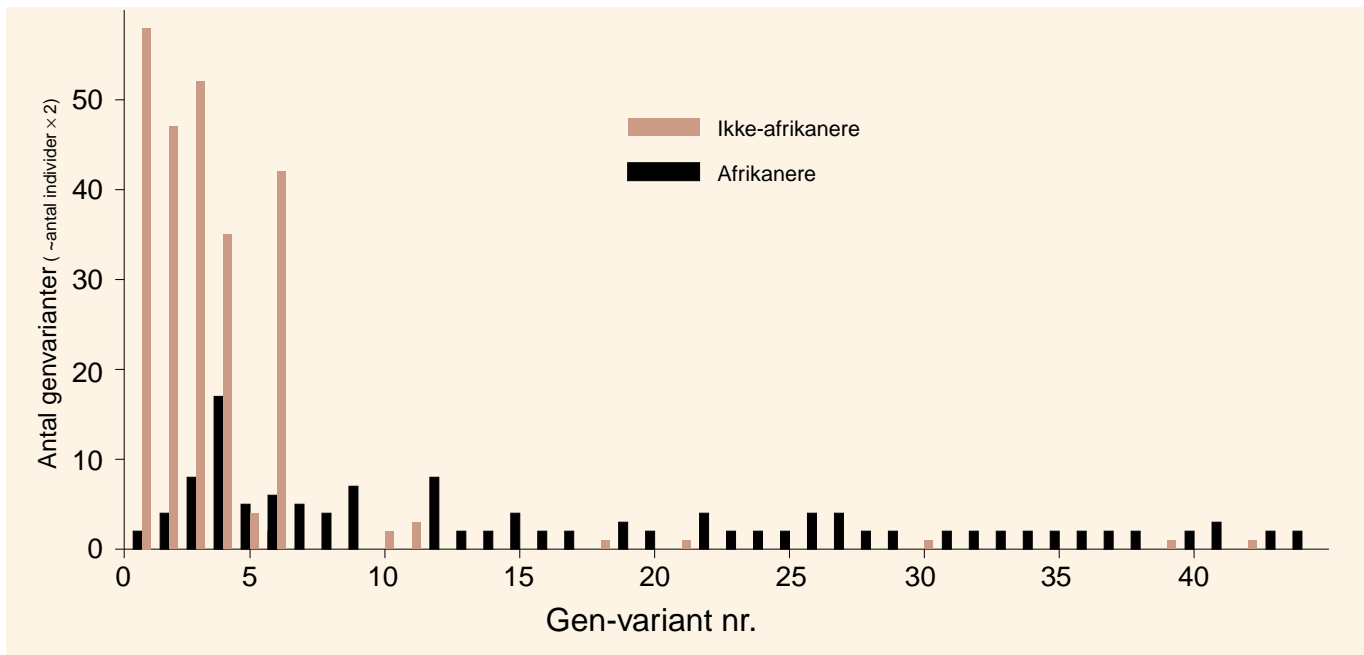
Homo sapiens – Homo sapiens	8,0
Homo sapiens (gn.snit) – neandertalere	27,2
Homo sapiens <sub>europa</sub> – neandertalere	28,2
Homo sapiens <sub>afrika</sub> – neandertalere	27,1
Homo sapiens <sub>asien</sub> – neandertalere	27,7
Homo sapiens <sub>amerika</sub> – neandertalere	27,4
Homo sapiens <sub>oceanien</sub> – neandertalere	28,3
Homo sapiens – chimpans	55,0



Herover: Billede af Lagar Velho 1 fossilet fra Portugal. Er det en hybrid mellem en neandertal og et moderne menneske, eller er skelettet fuldt moderne?

Til højre herfor er vist tidspunktet for den genetiske divergens og for populationsdivergensen.





Figur 4. Analyse af variationen i et bestemt gen på kromosom 16. Der blev observeret over 40 varianter (alleler) af dette gen, og det fremgår, at variationen er langt større blandt afrikanere end blandt ikke-afrikanere (hver top omfatter kun relativt få individer, idet hvert individ har to varianter af hvert gen - et fra moderen og et fra faderen). Endvidere ses det, at variationen blandt ikke-afrikanere omfatter en undergruppe af den afrikanske.

mes med sikkerhed, men formodes at være omkring 40.000 år. Ikke overraskende drejede det sig om mtDNA, af hvilket der er langt flere kopier end genomisk DNA i cellen. Det udvundne DNA var stærkt fragmenteret, men det lykkedes alligevel at opformere det til mængder, der muliggjorde sekvensanalyse. Ud af 0,4 g knoglevæv udvandt man 1.000-1.500 fragmenter af mtDNA, og det lykkedes at bestemme en samlet sekvens på i alt 379 nukleotider. Man sammenlignede herefter den fastlagte sekvens med den tilsvarende sekvens fra nulevende mennesker og fandt, at de to sekvenser afveg så stærkt fra hinanden, at de måtte hidrøre fra to separate populationer (se boksen). Forskellene var så store, at de ikke kunne rummes inden for den variation, der findes blandt nutidige mennesker.

Man nøjedes ikke kun med at sammenligne mtDNA-sekvensen fra neandertaleren med mtDNA fra nutidige europæere; man sammenlignede også med mtDNA, der stammede

fra nutidige mennesker fra andre kontinenter og fandt hver gang den samme forskel (se boksen): Nutidigt europæisk mtDNA ligner ikke neandertal-mtDNA mere end f.eks. nutidigt asiatisk eller afrikansk mtDNA gør.

Ud fra sekvensforskellene kunne det endvidere estimeres, at de udviklingslinier, der førte frem til henholdsvis neandertal-erne og *Homo sapiens* adskiltes for mere end 500.000 år siden (figur 3).

Det er siden lykkedes at udvinde mtDNA fra yderligere to neandertal-fossiler, stammende fra henholdsvis det nordlige Kaukasus og Kroatien; begge fossiler er ca. 30.000 år gamle. Disse nye undersøgelser bekræfter de oprindelige resultater, og samlet set er resultaterne et godt argument for fortrængningsmodellen. Det er meget usandsynligt, at neandertal-erne kan have givet ophav til den moderne europæer. Man kan naturligvis ikke med sikkerhed udelukke en vis opblanding; blot må man så konstatere, at neandertalernes gener atter er

forsvundet (f.eks. ved genetisk drift). Men så har de jo heller ikke bidraget til den genetiske udrustning af nulevende europæere.

#### Kunne neandertalere og *Homo sapiens* parre sig?

Vanskelighederne ved at afgrænse arter ud fra rene morfologiske karakterer kan ikke understreges nok (tænk blot på hunderacer!). Derfor kan man heller ikke med absolut sikkerhed vide, om neandertalere og moderne mennesker er to forskellige arter. Men de er i hvert tilfælde to forskellige udviklingslinier, hvor den genetiske adskillelse startede for 500.000 år siden. Hvorvidt hybridisering mellem neandertalere og de tidlige *Homo sapiens* i Europa (Cro-Magnon-menneskerne) har været muligt kan for nærværende ikke afklares. I foråret 1999 annoncerede man fundet af skelettet af et ca. 4-årigt barn, der blev begravet for 24.500 år siden i Lapedo-dalen ca. 90 km nord for Lissabon, Portugal (Lagar Velho 1 fossilet, figur 4). Efter nogles mening

frembyder skelettet en blanding af træk karakteristiske for henholdsvis neandertalere og moderne mennesker. Mange antropologer er dog meget skeptiske overfor denne udlægning.

Selv om neandertalere og Cro-Magnon mennesker repræsenterer forskellige arter, har de jo alligevel været nært beslægtede; derfor har de måske kunnet få infertilt eller endog fertilt afkom. Hvis hybridisering vitterligt har fundet sted, er det dog ikke ensbetydende med, at neandertal-DNA har overlevet til i dag. I givet fald er det nemlig tænkeligt, at hybriderne ligesom de rene neandertalere er uddøde. Uanset om hybridisering har fundet sted eller ej ændrer det ikke på synet af det moderne menneskes opståen i Afrika, og at dets udvikling frem til i dag i øvrigt intet har med neandertal-erne at gøre.

#### Analyse af genomisk DNA

Der er efterhånden foretaget talrige undersøgelser af polymorfier baseret på variation i genomisk DNA. Sammenfattende kan man om disse under-

søgelse siger, at de endnu mere klart end mtDNA-undersøgelserne peger på Afrika som oprindelsesstedet for det moderne menneske.

I tre undersøgelser er polymorfier i tre forskellige gener på hver sit kromosom blevet analyseret. En fjerde undersøgelse omfatter et bredere udsnit af såkaldte mikrosatelliter (små repetitive DNA-sekvenser) spændende over flere kromosomer. Alle fire undersøgelser viser, at den variation, der findes hos nuclevende ikke-afrikanere, er en lille fraktion af den variation, der findes i den nuclevende afrikanske befolkning (figur 4). Sammen med de to undersøgelser, der omtales nedenfor, udgør disse undersøgelser det stærkeste genetiske argument for oprindelsen af det moderne menneske i Afrika.

To meget omfattende undersøgelser er udgået fra forskergrupper på henholdsvis Stanford Universitetet i Californien, og fra universitetet i Pennsylvania. Begge undersøgelser, der involverer talrige befolkningsgrupper verden over, er baseret på mere end 100 polymorfier i proteiner og DNA, og de viser samstemmende, at den største genetiske variation findes blandt afrikanere, og at europæere og asiater er klart nærmere beslægtede med hinanden end nogen af dem er med afrikanerne. Undersøgelserne peger ydermere på, at opsplitningen af afrikanere og ikke-afrikanere snarere skete for omkring 100.000 år siden end for én million år siden. Resultaterne er statistisk set meget holdbare.

### Fortrængningsmodellen vinder terræn

Selvom der for nærværende ikke eksisterer nogen model, der på overbevisende måde kan redegøre for alle tilgængelige data vedrørende oprindelsen af det moderne menneske, er det dog et faktum, at fortrængningsmodellen i stigende grad vinder terræn. Den helt overvældende tendens de allerseneeste år har været en forøgelse af den empiriske viden til støtte for fortrængningsmodellen;

samme evidens har i stigende grad undermineret den teoretiske og empiriske basis for den multiregionale model. Alt bevismateriale peger på Afrika syd for Sahara som oprindelsessted for *Homo sapiens*. Ud fra et genetisk synspunkt er det da også logisk at forestille sig, at de forandringer, der fandt sted i genomet og som slutteligt gav ophav til *Homo sapiens*, kun fandt sted én gang.

Det er dog vigtigt at forstå, at selvom den større genetiske variation i den afrikanske befolkning syd for Sahara er forenelig med oprindelsen af det moderne menneske i Afrika, er det ikke nødvendigvis noget bevis herfor. Det er muligt, at det moderne menneske er opstået andetsteds (f.eks. i Asien), men at en efterfølgende genetisk "flaskehals" har reduceret den asiatiske variation, så den i dag er mindre end den afrikanske. Det er også muligt, at den større variation i Afrika hænger sammen med, at befolkningen dér altid har været større end andre steder. Men supplerende information om fordelingen af den genetiske variation i forskellige befolkninger kan give svaret.

Studier, der analyserer fordelingen af variationen, viser næsten uden undtagelse større variation i Afrika end andre steder. Men mere vigtigt er, at variationen i ikke-afrikanske befolkninger er en undergruppe af den, der findes i Afrika. Den eneste logiske forklaring på dette er, at det moderne menneske er opstået i Afrika og ved den efterfølgende udvandring til de øvrige kontinenter, har det taget en del af den afrikanske variation med sig. Hvis det moderne menneske var opstået i f.eks. Asien efterfulgt af en "flaskehals" på dette kontinent, ville man stadig forvente at finde overlevende genetiske polymorfier af asiatiske oprindelse, der ikke ville udgøre en undergruppe af de afrikanske.

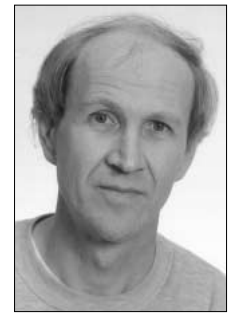
### Opblanding tvivlsom

Hvis den multiregionale model er korrekt, er det nødvendigt at antage, at en meget betydelig

udveksling af gener har fundet sted henover kontinenterne i løbet af den sidste million år. Kun derved er det muligt at forestille sig, at de vidt spredte populationer kunne opretholdes som én art. Oven i købet en art, der udviser en bemærkelsesværdig lille genetisk variation. Den multiregionale model forudsætter, at vidtstrakte områder af Europa, Afrika og Asien – måske 80 millioner km<sup>2</sup> i alt – til stadighed var beboet siden *Homo ergasters* udvandring fra Afrika. Forskellige beregninger tyder på, at den totale population i hele denne periode sjældent har oversteget 10.000 individer. Det er derfor mere end tvivlsomt, at der kan være foregået nogen særlig opblanding (og derfor et "meget betydeligt gen flow") i en så spredt befolkning.

### Er en endelig afklaring mulig?

Den moderne genteknologi rummer som vi har set heldigvis et potentiale, der giver os et begrundet håb om at nå til en afklaring om oprindelsen af *Homo sapiens*. Såfremt det lykkes at udvinde og analysere DNA fra fossile mennesker i større omfang end hidtil, vil dette sætte os i stand til at konstruere langt bedre stamtræer end de, der er baseret på DNA fra nuclevende mennesker. Hvis det bliver muligt at udvinde DNA fra *Homo erectus*-fossiler fra Kina og Java vil det formentlig være muligt at skelne mellem den multiregionale teori og fortrængningsmodellen her: Hvis *Homo erectus*-DNA ligner moderne *Homo sapiens*-DNA fra samme geografiske område støtter dette teorien om, at *Homo sapiens* er udviklet lokalt; hvis derimod alt *Homo erectus*-DNA er meget forskelligt fra alt *Homo sapiens*-DNA støtter dette teorien om, at *Homo sapiens* kun er udviklet én gang, selvom det ikke kan fortælle os noget om, hvor og hvornår dette skete. ☺



### Om forfatteren

Peter K.A. Jensen er adm. overlæge ved Klinisk Genetisk Afdeling, Århus Universitetshospital Universitetsparken, Bartholinbyggn. 8000 Århus C

Tlf.: 8949 4361

e-mail: pkaje.mail.akb@aaa.dk

### Yderligere læsning

Peter K.A. Jensen. *Menneskets oprindelse og udvikling. Gads forlag, 1996.* (Ny opdateret udgave udkommer efteråret 2001.)

Johanson D, & Edgar, B. *From Lucy to language.* Simon & Schuster, 1996.