

Svante Pääbo

Neandertalmänniskan

På spaning efter försvunna gener

Översättning ELIN ISBERG

Fri Tanke

Innehåll

1. Neandertalare *ex machina* 9
2. Mumier och molekyler 34
3. Att amplifera det förflutna 50
4. Dinosaurier i labbet 64
5. Mänsklig frustration 79
6. Kroatien kopplas in 93
7. Ett nytt hem 99
8. Multiregionala kontroverser 112
9. Kärntest 122
10. Kärnforskning 129
11. Genomprojektet startar 144
12. Benhårt 158
13. Liten tuva... 173
14. Genompussel 184
15. Från ben till genom 191
16. Genflöde? 202
17. De första insikterna 213
18. Genflöde! 221
19. Nykomlingarna 235
20. Människans essens? 244
21. Genomet publiceras 255
22. Ett mycket ovanligt finger 268
23. En släkting till neandertalarna 283

Efterord 297

Tack 301

Noter 303

Bildkällor 309

Register 311

I. Neandertalare *ex machina*

EN SEN KVÄLL 1996, just som jag hade slumrat till i sängen, ringde telefonen. Det var Matthias Krings, en doktorand på mitt laboratorium på Zoologiska institutet vid Münchens universitet. Det enda han sa var: ”Det är inte en människa.”

”Jag kommer”, mumlade jag. Jag drog på mig kläder och körde till labbet i andra änden av staden. På eftermiddagen hade Matthias startat våra DNA-sekvenseringsmaskiner efter att ha matat in DNA-fragment amplifierade från DNA som han hade extraherat ur en liten bit av ett överarmsben från en neandertalare som befann sig i Rheinisches Landesmuseum i Bonn. Efter många år av resultat som oftast grusade våra förhoppningar hade jag lärt mig att inte vänta mig för mycket. Troligtvis var det vi hade extraherat bakteriellt eller mänskligt DNA som hade letat sig in i benet någon gång under de 140 år som gått sedan det grävts upp. Men Matthias hade låtit upprymd i telefon. Kunde han ha fått fram genetiskt material från en neandertalare, en nära släkting (kanske rentav en direkt föregångare) till den moderna människan – en varelse som varit utdöd i 30000 år? Det var för mycket att hoppas på.

Jag hittade Matthias i labbet tillsammans med Ralf Schmitz, en ung arkeolog som hade hjälpt oss få tillstånd att avlägsna den lilla biten ben från neandertalaren i Bonn. De höll på att bubbla över av förtjusning när de visade mig följderna av A:n, C:n, G:n och T:n på väg ut ur en av sekvenseringsmaskinerna. Varken de eller jag hade någonsin sett något liknande.

Vad som för den oinsatte ser ut som en slumpmässig följd av fyra olika bokstäver symboliserar i själva verket den kemiska strukturen hos DNA, arvsmassan som finns lagrad i nästan alla celler i

våra kroppar. Byggstenarna i den berömda dubbelspiralen DNA innehåller nukleotiderna adenin, tymin, guanin och cytosin, som förkortas A, T, G och C. Den genetiska information som behövs för att upprätthålla kroppens funktioner är lagrad i sekvensen eller ordningsföljden hos dessa nukleotider. Det DNA vi tittade på kom från det mitokondriella genomet, förkortat mtDNA. Flera hundra kopior av detta DNA lagras i mitokondrierna, små strukturer inuti våra celler, och det innehåller information som är nödvändig för att mitokondrierna ska kunna producera energi. Var och en av oss bär på bara en enda sorts mtDNA som vi fått från våra mödrar via den äggcell som en gång befruktades när vi blev till.

Fast mtDNA:t bara utgör 0,0005 procent av vårt totala DNA har det större chans att överleva i gamla skelett än resten av vårt DNA, som lagras i cellkärnan, eftersom varje cell innehåller hundratals kopior av mtDNA medan kärn-DNA:t bara finns i två uppsättningar (en från modern och en från fadern). Fram till 1996 hade man studerat mtDNA-sekvenser från många tusen människor i hela världen. Dessa sekvenser hade jämförts med varandra och vi hade listor över vilka förändringar man hade sett i vilka individer. I sekvensen från neandertals skelettet som vi just hade bestämt fanns det förändringar man inte hade sett hos någon enda av dessa tusentals människor. Jag kunde knappt tro mina ögon.

Som alltid när jag ställs inför spännande eller oväntade resultat hemsöktes jag snart av tvivel. Fanns det något som kunde innebära att det vi såg inte stämde? Om någon hade använt lim tillverkat av kohud för att behandla benen på något sätt, kunde det i så fall vara mtDNA från en ko vi såg? Vi jämförde genast vår DNA-sekvens med mtDNA från kor (som hade sekvenserats av andra forskare), och det såg helt annorlunda ut. Den här nya mtDNA-sekvensen var uppenbart lik sekvenserna från människor, så den verkade komma från någon sorts mänsklig varelse, men ingen som levde på jorden i dag. Jag började tro att vi faktiskt hade den första DNA-sekvensen från en utdöd människoform framför oss.

Vi öppnade en flaska champagne som vi hittade i ett kylskåp i labbets fikarum. Vi visste att om det verkligen var neandertalar-DNA vi såg öppnade det enorma möjligheter. En dag skulle det kanske bli möjligt att jämföra hela gener från en neandertalare med motsvarande gener hos nu levande människor. När jag gick hem genom ett tyst och mörkt München (jag hade druckit för mycket champagne för att ta bilen) kunde jag knappt tro på det som just hade hänt. När jag väl hade lagt mig igen kunde jag inte sova. Jag tänkte på neandertalarna och på den individ vars mtDNA vi just hade sekvenserat.

År 1856, tre år innan Darwins *Om arternas uppkomst* gavs ut, rensade några arbetare upp i en liten grotta i ett stenbrott i Neanderdalen drygt en mil öster om Düsseldorf och hittade kalotten från ett kranium och några andra skelettdelar som de trodde kom från en björn. Men inom några år hade kvarlevorna identifierats och visat sig tillhöra en utdöd människotyp. Det satte biologernas värld i gungning, eftersom det var första gången sådana kvarlevor hade beskrivits. Ända sedan dess har forskare tvistat om vilka neandertalarna var, hur de levde, varför de försvann för omkring 30 000 år sedan och hur våra moderna föregångare interagerade med dem under de tusentals år då båda människoformerna levde i Europa. Spår av beteenden vi känner igen, som vård av skadade, ritualistiska begravningar och kanske till och med musikskapande, antyder att neandertalarna liknade oss mycket mer än någon nu levande apa gör. Men hur mycket? Kunde de tala? Ledde deras gen i homininernas familjetråd ingen vart, eller bär nutida människor på deras gener? Alla dessa frågor är hett omdiskuterade inom paleoantropologin, den akademiska disciplin som kan sägas ha sitt ursprung i fyndet av det skelett från Neanderdalen vi nu verkade kunna utvinna genetisk information ur.

Även om dessa frågor var intressanta, tänkte jag på att det kanske fanns ännu viktigare saker att lära om vi kunde utvinna



Ett rekonstruerat neandertalarskelett (till vänster) och ett skelett från en nutida människa (till höger).

DNA från neandertalaren. Neandertalarna är den nutida människans närmaste utdöda släktingar. Om vi kunde studera deras DNA skulle vi utan tvekan finna att deras gener var mycket lika våra. Några år tidigare hade min grupp sekvenserat ett stort antal DNA-fragment ur schimpansgenomet och visat att bara lite drygt en procent av nukleotiderna skilde sig åt i alla de DNA-sekvenser vi delade med schimpanserna. Och neandertalarna måste stå oss mycket närmare än så. Men – och det var det här som var så otroligt spännande – några av de få olikheter man skulle kunna

vänta sig att se mellan nutida människor och neandertalarna måste skilja oss från människans alla tidigare föregångare: inte bara neandertalarna, utan även Turkanpojken som levde för cirka 1,6 miljoner år sedan, Lucy för cirka 3,2 miljoner år sedan och Pekingmänniskan för mer än en halv miljon år sedan. Dessa få skillnader utgjorde den biologiska grunden till den nya riktning som historien tog i och med den moderna människans uppkomst: en otroligt snabb teknisk utveckling, avbildande konst i en form vi i dag genast känner igen som konst, kanske språk och kultur så som vi känner dem, och en enorm befolkningsökning jämfört med alla tidigare människoformer. Om vi kunde studera neandertalar-DNA skulle allt detta ligga inom räckhåll för oss. Drömmande sådana drömmar somnade jag slutligen framåt småtimmarna.

Både Matthias och jag kom sent till labbet nästa dag. Efter att ha kontrollerat DNA-sekvensen från natten innan för att försäkra oss om att vi inte hade gjort några misstag satte vi oss ner och planerade vad vi behövde göra därefter. Det var en sak att sekvensera en liten bit mtDNA som såg intressant ut, men en helt annan att övertyga oss, och resten av världen, om att mtDNA:t kom från en individ som levde för omkring 40 000 år sedan. Från min egen forskning under de föregående tolv åren visste vi vad som behövde göras. Först måste vi upprepa experimentet – inte bara det sista steget, utan alla steg, från en ny benbit. Detta var avgörande för att vi skulle kunna visa att sekvensen inte kom från en skadad och modifierad modern mtDNA-molekyl i benet. Sedan behövde vi utvidga den mtDNA-sekvens vi hade fått fram genom att sekvensera överlappande DNA-fragment och på så sätt rekonstruera en längre mtDNA-sekvens med vars hjälp vi skulle kunna beräkna hur mycket neandertalarens mtDNA skilde sig från dagens människors. Dessutom var ett tredje steg nödvändigt. Jag hade själv ofta hävdats att DNA-sekvenser från gamla skelett, åtminstone sådana som ledde till intressanta eller oväntade insikter, borde bestämmas inte bara av ett labb

utan att resultaten borde upprepas av en annan labbgrupp innan de publiceras, ett ovanligt steg inom vetenskapen som ju ofta är starkt konkurrensinriktad. Påståendet att vi hade sekvenserat neandertalar-DNA måste utan tvekan räknas som både intressant och oväntat. För att utesluta okända felkällor i vårt laboratorium måste vi alltså dela med oss av en del av det dyrbara benmaterialet till ett annat, oberoende labb och hoppas att de kunde upprepa vårt resultat. Allt detta diskuterade jag med Matthias och Ralf. Vi planerade arbetet och lovade varandra att inte andas ett ord om våra resultat till någon utanför våra respektive forskargrupper. Vi ville inte ha någon uppmärksamhet innan vi var säkra på att det vi hade verkligen var vad vi trodde att det var. Matthias skred genast till verket, stimulerad av möjligheten till framgång efter nästan tre år av fruktlösa försök att utvinna DNA ur egyptiska mumier. Ralf verkade frustrerad över att behöva återvända till Bonn och inte kunna göra annat än att vänta på nyheter från oss. Jag försökte koncentrera mig på mina andra projekt, men det var svårt att hålla tankarna borta från Matthias arbete.

Det Matthias försökte göra var inte enkelt. Det vi hade att arbeta med var inte det intakta DNA man kan extrahera från ett blodprov från en levande människa. Den prydliga dubbelsträngade, spiralformade DNA-molekyl man ser i läroböcker – där nukleotiderna A, T, G och C sitter i komplementära par (adenin mitt emot tymin, guanin mitt emot cytosin) i två strängar uppbyggda av socker och fosfat – är långt ifrån en statisk kemisk struktur när den lagras i våra cellkärnor och mitokondrier. DNA utsätts ständigt för kemiska skador, som upptäcks och repareras av en mångfald cellulära mekanismer. Dessutom är DNA-molekyler extremt långa. Var och en av de fyrtiosex kromosomerna i cellkärnan består av en enda lång DNA-molekyl. Tillsammans utgör de två kopior av genomet, två gånger 3,2 miljarder nukleotidpar. Det ena genomet har vi från våra mammor och det andra från våra pappor. Det

mitokondriella DNA:t består i jämförelse av bara drygt 16 500 nukleotidpar. Den vanligaste typen av spontan skada på DNA-molekyler, både i cellkärnan och i mitokondrien, är förlusten av en kemisk byggsten – en aminogrupp – i nukleotiden cytosin (C), så att den omvandlas till nukleotiden uracil, förkortat U. Det finns enzymsystem i cellerna som avlägsnar dessa U:n och ersätter dem med den riktiga nukleotiden, C. De avlägsnade U:na har utsöndrats i urinen och analyser av urinprover har visat att cirka 10 000 C:n per cell omvandlas till U:n och avlägsnas och ersätts varje dag. Och detta är bara en av många sorters kemiska angrepp som vårt genom utsätts för. Nukleotider kan till exempel försvinna så att det bildas tomrum som snabbt leder till brott på DNA-molekylens strängar. Detta motverkas av enzymer som bygger in nya nukleotider i stället för sådana som saknas innan ett brott i molekylen uppstår. Om DNA-molekylen trots allt går sönder fogar andra enzymer ihop den igen. Genomen i våra celler skulle inte överleva ens en timme om de här reparationssystemen inte höll dem i skick.

För att reparationssystemen ska fungera krävs det förstås energi. När vi dör slutar vi andas och cellerna i kroppen börjar lida brist på syre, vilket i sin tur leder till att cellernas energi tar slut. Då kan DNA:t inte längre repareras, och skador av olika slag ansamlas snabbt. Utöver de spontana kemiska skador som ständigt uppstår i levande celler uppstår också andra sorters skador när cellerna börjar brytas ner efter döden. En av de viktigaste funktionerna i levande celler är att hålla olika cellkomponenter skilda från varandra i olika membranomslutna rum. En del av dessa rum innehåller enzymer som kan klippa av DNA-strängar och som behövs för vissa typer av reparationer. Andra rum innehåller enzymer som bryter ner DNA från mikroorganismer som cellen kan stöta på och uppsluka. Så snart en organism dör och får slut på energi försvagas membranen omkring dessa rum, och enzymer läcker ut och börjar bryta ner cellernas DNA. Under några få timmar eller dagar efter döden bryts därför DNA-strängarna i kroppen ner till mindre och mindre bitar.