



Nobelförsamlingen vid Karolinska Institutet har idag beslutat att

Nobelpriset i fysiologi eller medicin år 2022

skall tilldelas

Svante Pääbo

**för hans upptäckter rörande utdöda homininers arvsmassa och
människans evolution**

Mänskligheten har under alla tider fascinerats av sitt ursprung. Var kommer vi ifrån och hur ser vårt släktskap ut med människoformer som kom före oss? Vad gör oss, *Homo sapiens*, annorlunda jämfört med andra homininer?

Genom banbrytande forskning åstadkom Svante Pääbo vad ingen trodde var möjligt: kartläggning av arvsmassan från neandertalare, en utdöd släkting till nu levande människor. Han gjorde även den sensationella upptäckten av en tidigare okänd hominin, denisova. Pääbo gjorde också det viktiga fyndet att korsningar mellan *Homo sapiens* och våra utdöda släktingar skett efter migrationen ut ur Afrika för omkring 70 000 år sedan. Genflödet från utdöda människoformer som lämnat spår hos nu levande människor utanför Afrika har visats ha fysiologisk betydelse, bland annat för människors försvar mot infektioner.

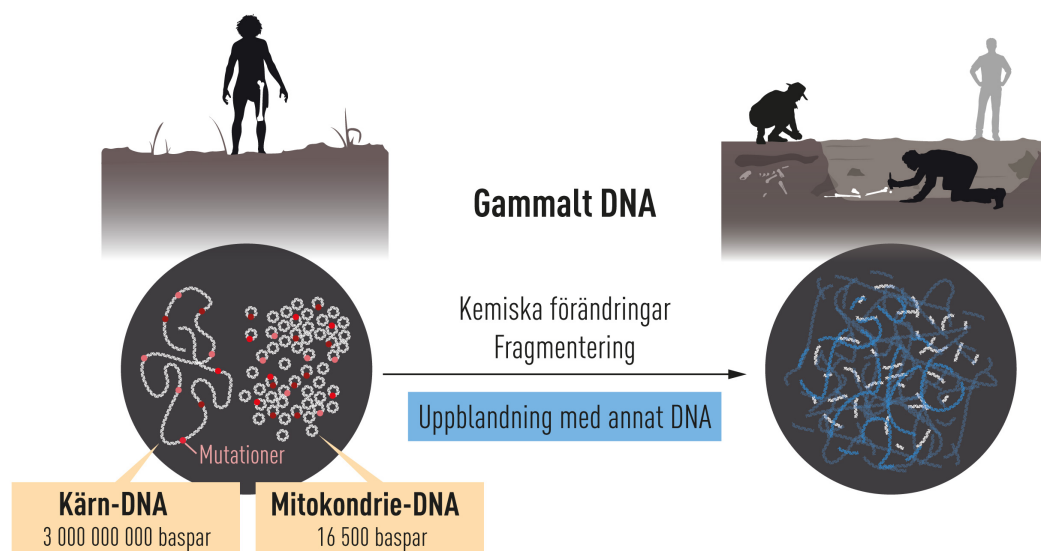
Pääbos banbrytande upptäckter har skapat ett helt nytt forskningsfält, paleogenomik. Hans kartläggning av arvsmassa från utdöda neandertalare och denisova har gett oss helt nya förutsättningar för att förstå den genetiska grunden för vad som gör oss alla unikt mänskliga.

Var kommer vi ifrån?

Frågan om människans ursprung och vad som gör oss unika har intresserat mänskligheten sedan urminnes tider. Paleontologi och arkeologi är viktiga för att studera människans evolution. Forskningen har visat att den anatomiskt moderna människan, *Homo sapiens*, uppstod i Afrika för omkring 300 000 år sedan medan våra närmaste kända släktingar, neandertalarna, utvecklades utanför Afrika och befolkade Europa och västra Asien under minst 400 000 år fram till för 30 000 år sedan. För omkring 70 000 år sedan utvandrade grupper av *Homo sapiens* från Afrika till Mellanöstern varifrån de sedan spreds till resten av världen. Under tiotusentals år levde därför *Homo sapiens* och neandertalare samtidigt i stora delar av Eurasien. Men vad känner vi till om vårt genetiska släktskap med de utdöda neandertalarna? Genetisk information kan ge ledtrådar. I slutet av 1990-talet hade nästan hela människans arvsmassa sekvenserats. Det var ett betydande framsteg som innebar att genetiskt släktskap mellan olika befolkningsgrupper kunde studeras och ge kunskap om människans evolution. Men att utreda nutida människors släktskap med de utdöda neandertalarna var en mycket stor utmaning.

En till synes omöjlig uppgift

Svante Pääbo var tidigt fascinerad av möjligheterna att använda moderna genetiska metoder för att studera neandertalarnas DNA. Han insåg snart de stora utmaningarna. Eftersom DNA med tiden förändras och bryts ner till allt kortare fragment finns ytterst lite kvar i mänskliga rester efter tusentals år (Figur 1). De små mängderna är dessutom uppblandade med stora mängder DNA från bakterier och nutida människor. Som postdoktor hos Allan Wilson, en framstående evolutionsbiolog, påbörjade Pääbo vad som skulle bli ett flera decennier långt arbete med att utveckla metoder för att möjliggöra analys av DNA från neandertalare.



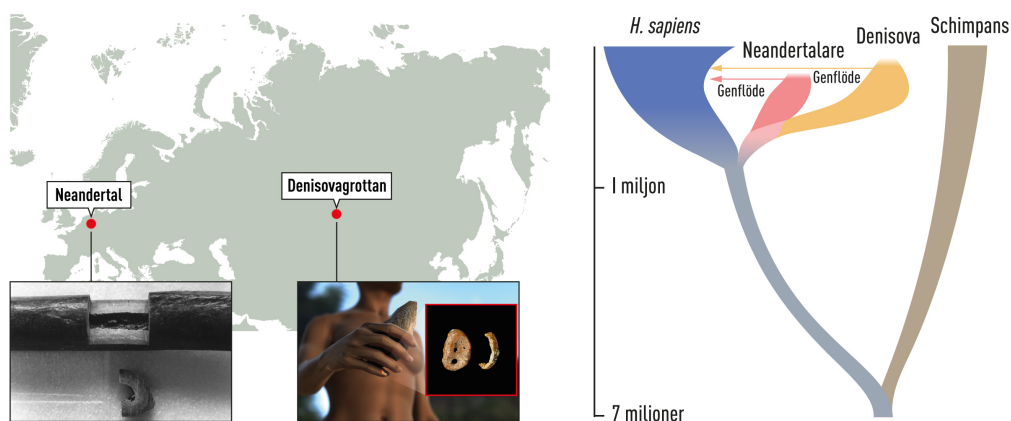
Figur 1. Två olika platser i cellen innehåller DNA. Cellkärnans DNA innehåller merparten av vår arvsmassa men mitokondriernas lilla arvsmassa finns i tusentals kopior. Efter döden bryts DNA ner och med tiden finns mycket lite kvar. Då är det uppblandat med DNA, från exempelvis bakterier och nutida människor.

1990 rekryterades Pääbo till Münchens universitet där han som nybliven professor fortsatte arbetet med att lösa den till synes omöjliga uppgiften. Han bestämde sig för att först analysera arkaiskt DNA från neandertalares mitokondrier, en organell i

cellen som innehåller eget DNA. Mitokondriens arvsmassa innehåller en mycket liten andel av cellens genetiska information, men finns i tusentals kopior vilket ökar chansen att lyckas. Med sina förfinade metoder lyckades Pääbo sekvensera en region av mitokondriens DNA från en 40 000 år gammal benbit. Nu hade man för första gången en sekvens från vår närmaste kända utdöda släkting. Jämförande DNA-analyser visade att neandertalare tydligt skilde sig från nu levande människor.

Neandertalarens hela arvsmassa kartläggs

Eftersom mitokondriegenomet innehåller mycket lite genetisk information, tog sig Pääbo nu an den gigantiska utmaningen att sekvensera neandertalares arvsmassa från cellkärnan. Vid den här tiden fick han erbjudandet att grunda ett Max Planckinstitut i Leipzig, Tyskland. Vid det nya institutet kunde Pääbo och hans grupp steg för steg förbättra metoderna för att isolera och analysera DNA från mycket gamla benfynd. Helt nya tekniska landvinningar som gjorde sekvensering av DNA betydligt mer effektiv var också avgörande och han inledde flera viktiga samarbeten, bland annat med populationsgenetiker och experter på avancerad sekvensanalys. Ansträngningarna gav resultat. 2010 publicerade Pääbo arbetet som beskrev det till synes omöjliga: neandertalarnas DNA-sekvens hade kartlagts. Jämförande analyser visade att den senaste gemensamma föregångaren till neandertalare och till den nutida människan levde för ungefär 800 000 år sedan.



Figur 2. A. Pääbo utvann DNA från benbitar från utdöda homininer. Först användes ett ben från Neandertal i Tyskland, platsen som gett namn åt neandertalarna. I ett senare arbete analyserade han DNA från ett fingerben från Denisovagrottan i södra Sibirien, platsen som gav namn åt denisovamänniskan. B. Stamträd som visar *Homo sapiens* och de utdöda homininerens utveckling och släktskap. Stamträdet illustrerar också de genflöden som Pääbo upptäckte.

Nu kunde Pääbo och hans medarbetare i detalj analysera vårt släktskap med neandertalare. Den kartlagda neandertalsekvensen jämfördes med sekvenser från nutida människor från olika delar av världen. Resultaten var tydliga: neandertalsekvensen var mer lik sekvenser från nutida människor i Europa och Asien jämfört med människor i Afrika. Detta visade att neandertalare och *Homo sapiens* fick barn med varandra under de tiotusentals år då de var samtida. Hos nutida människor med europeiskt eller asiatiskt ursprung fann han att i genomsnitt 1-4% av arvsmassan kommer från neandertalare (Figur 2).

En sensationell upptäckt: denisova

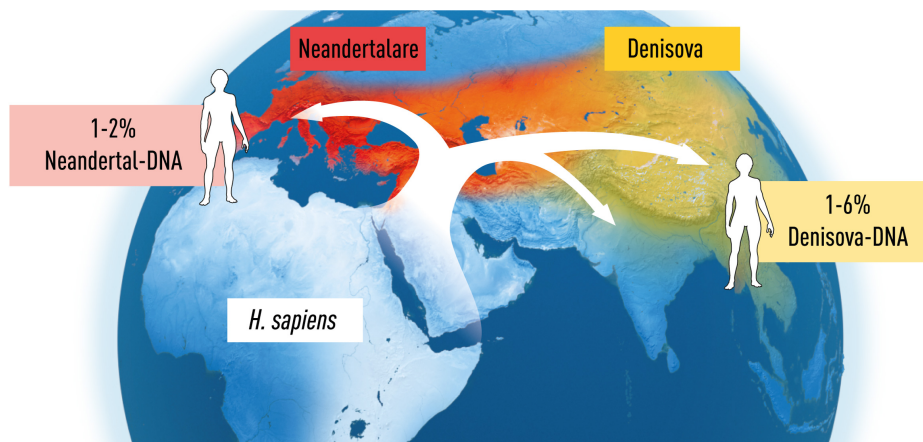
2008 upptäcktes en omkring 40 000 år gammal benbit i Denisovagrottan i södra Sibirien. Det var ett mänskligt lillfingerben som befanns innehålla förvånansvärt välbevarat DNA. Pääbos forskargrupp analyserade arvsmassan och gjorde en sensationell upptäckt: DNA-sekvensen var unik jämfört med kända sekvenser från neandertalare och *Homo sapiens*. Pääbo hade upptäckt en tidigare okänd människotyp som fick namnet denisova. Jämförelser med sekvenser från nu levande människor från olika delar av världen visade att genetiskt utbyte skett även mellan denisova och *Homo sapiens*, ett släktskap som först kunde ses bland folkgrupper i Melanesien och Sydostasien, där nutida människor bär på upp till 6% denisova-DNA (Figur 2).

Pääbos upptäckter har gett oss en ny förståelse för vår evolutionära historia. Vid tiden för *Homo sapiens* migration ut ur Afrika levde åtminstone två nu utdöda homininer i Eurasien. Neandertalare levde huvudsakligen i västra Eurasien, medan denisova levde i de östra delarna av kontinenten. Under expansionen utanför Afrika korsades *Homo sapiens* med neandertalare och under vandringen vidare österut, även med denisova (Figur 3).

Paleogenomik och dess betydelse

Med sina banbrytande studier har Svante Pääbo etablerat ett nytt forskningsfält, paleogenomik. Efter de inledande upptäckterna har hans grupp kartlagt ett flertal genom från de utdöda homininerna. Den omfattande kartläggningen utgör en unik resurs som används intensivt av forskare i jämförande studier för att förstå människans evolution och migration. Med kraftfulla metoder för dataanalys har man kunnat se tecken på att arkaiska människoformer har blandat sig med *Homo sapiens* även i Afrika. Dock har DNA från utdöda homininer ännu inte påvisats i Afrika, eftersom betingelserna för att bevara DNA är sämre i tropiska klimat.

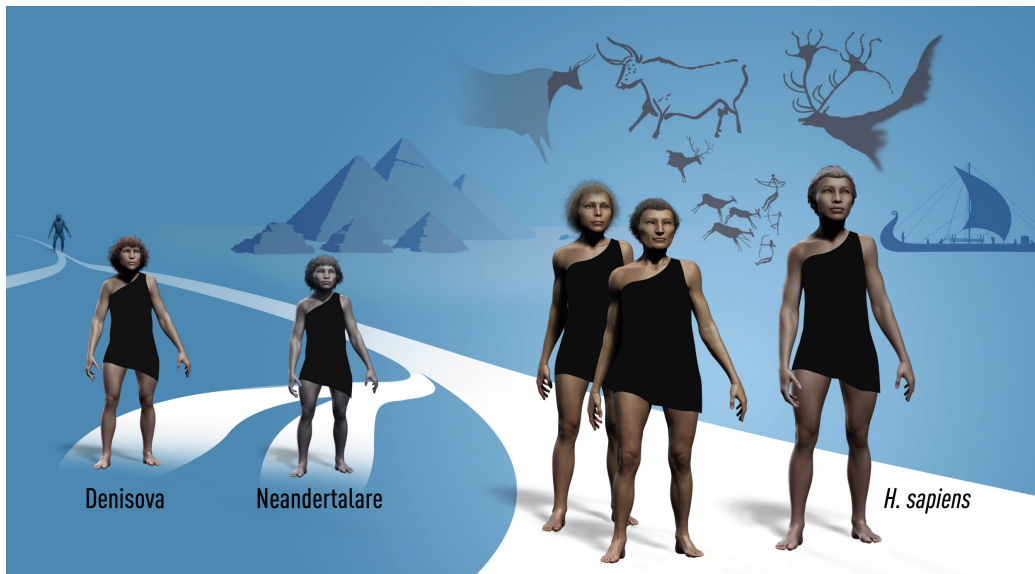
Tack vare Svante Pääbos upptäckter förstår vi nu att arkaiska sekvenser från våra utdöda släktingar påverkar vår fysiologi. Ett exempel är en denisova-version av genen EPAS1, som ger en fördel vid vistelse på hög höjd och som är vanlig hos nu levande människor i Tibet. Andra exempel är gener från neandertalare som påverkar immunförsvaret vid olika typer av infektioner.



Figur 3. Pääbos upptäckter har lärt oss hur världen var befolkad vid den tidpunkt då grupper av *Homo sapiens* lämnade Afrika och spred sig över världen. Neandertalare levde i väster och denisova i öster på den Eurasiatiska kontinenten. När *Homo sapiens* spred sig över kontinenten skedde möten som än idag kan spåras i vårt DNA.

Vad gör oss unikt mänskliga?

Homo sapiens är unik genom sin komplexa kultur, innovationsförmåga, skapandet av figurativ konst och sin förmåga att korsa öppet vatten och sprida sig till alla beboeliga delar av vår planet (Figur 4). Även neandertalare levde i grupper och hade stora hjärnor. De använde också verktyg, men dessa utvecklades mycket lite under hundratusentals år. De genetiska olikheterna mellan *Homo sapiens* och våra närmaste utdöda släktingar var okända tills de identifierades genom Pääbos banbrytande upptäckter. Intensiv forskning inriktar sig nu på att förstå den funktionella betydelsen av dessa olikheter med det slutgiltiga målet att förklara vad som gör oss unikt mänskliga.



Figur 4. Pääbos banbrytande arbete har skapat en grund för att förklara vad som gör oss unikt mänskliga.

Nyckelpublikationer:

Krings M, Stone A, Schmitz RW, Krainitzki H, Stoneking M, **Pääbo S**. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell*. 1997;90:19-30.

Green RE, Krause J, Briggs AW, Maricic T, Stenzel U, Kircher M, Patterson N, Li H, Zhai W, Fritz MH, Hansen NF, Durand EY, Malaspinas AS, Jensen JD, Marques-Bonet T, Alkan C, Prüfer K, Meyer M, Burbano HA, Good JM, Schultz R, Aximu-Petri A, Butthof A, Höber B, Höffner B, Siegemund M, Weihmann A, Nusbaum C, Lander ES, Russ C, Novod N, Affourtit J, Egholm M, Verna C, Rudan P, Brajkovic D, Kucan Ž, Gušić I, Doronichev VB, Golovanova LV, Lalueza-Fox C, de la Rasilla M, Fortea J, Rosas A, Schmitz RW, Johnson PLF, Eichler EE, Falush D, Birney E, Mullikin JC, Slatkin M, Nielsen R, Kelso J, Lachmann M, Reich D, **Pääbo S**. A draft sequence of the Neandertal genome. *Science*. 2010;328:710-722.

Krause J, Fu Q, Good JM, Viola B, Shunkov MV, Derevianko AP, **Pääbo S**. The complete mitochondrial DNA genome of an unknown hominin from southern Siberia. *Nature*. 2010;464:894-897.

Reich D, Green RE, Kircher M, Krause J, Patterson N, Durand EY, Viola B, Briggs AW, Stenzel U, Johnson PL, Maricic T, Good JM, Marques-Bonet T, Alkan C, Fu Q, Mallick S, Li H, Meyer M, Eichler EE, Stoneking M, Richards M, Talamo S, Shunkov MV, Derevianko AP, Hublin JJ, Kelso J, Slatkin M, **Pääbo S**. Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. *Nature*. 2010;468:1053-1060.

Meyer M, Kircher M, Gansauge MT, Li H, Racimo F, Mallick S, Schraiber JG, Jay F, Prüfer K, de Filippo C, Sudmant PH, Alkan C, Fu Q, Do R, Rohland N, Tandon A, Siebauer M, Green RE, Bryc K, Briggs AW, Stenzel U, Dabney J, Shendure J, Kitzman J, Hammer MF, Shunkov MV, Derevianko AP, Patterson N, Andrés AM, Eichler EE, Slatkin M, Reich D, Kelso J, **Pääbo S**. A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual. *Science*. 2012;338:222-226.

Prüfer K, Racimo F, Patterson N, Jay F, Sankararaman S, Sawyer S, Heinze A, Renaud G, Sudmant PH, de Filippo C, Li H, Mallick S, Dannemann M, Fu Q, Kircher M, Kuhlwilm M, Lachmann M, Meyer M, Ongyerth M, Siebauer M, Theunert C, Tandon A, Moorjani P, Pickrell J, Mullikin JC, Vohr SH, Green RE, Hellmann I, Johnson PL, Blanche H, Cann H, Kitzman JO, Shendure J, Eichler EE, Lein ES, Bakken TE, Golovanova LV, Doronichev VB, Shunkov MV, Derevianko AP, Viola B, Slatkin M, Reich D, Kelso J, **Pääbo S**. The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature*. 2014;505: 43-49.



Svante Pääbo föddes 1955 i Stockholm. Han doktorerade 1986 vid Uppsala universitet och genomförde därefter postdoktoral utbildning vid Zürich universitet och senare vid University of California, Berkeley. Han blev utnämnd till professor vid Münchens universitet 1990. 1999 grundade Pääbo Max Planckinstitutet för evolutionär antropologi, Leipzig, där han fortfarande är aktiv. Sedan 2020 är han även verksam som adjungerad professor vid Okinawa Institute of Science and Technology, Japan.

Nobelförsamlingen, som består av 50 professorer vid Karolinska Institutet, utser Nobelpristagare i fysiologi eller medicin. Utredningsarbetet genomförs av dess Nobelkommitté. Nobelpriset har sedan 1901 belönat de forskare som gjort de viktigaste upptäckterna till mänsklighetens nytta. Nobelpriset® är Nobelstiftelsens registrerade varumärke