Über den Dächern von Shanghai: Philipp Khaitovich genießt die Skyline der Megacity. Seit vier Jahren forscht er dort am CAS-MPG Partner Institute for Computational Biology.

Foto: Patrick Wack

Dem Alter
auf den Nerv gefühlt

Philipp Khaitovich arbeitet in Shanghai, einer Stadt, die sich so rasant entwickelt wie sein Forschungsfeld. Das schafft eine inspirierende Atmosphäre. Am **CAS-MPG Partner Institute for Computational Biology** untersucht der Molekularbiologe, wie die unterschiedliche Gehirnentwicklung von Primaten mit ihrem Altern zusammenhängt.

TEXT **MARTIN PAETSCH**

Als Philipp Khaitovich die Tür aufmacht, strömt ihm ein frischer Luftzug entgegen. In dem kleinen Raum ist es deutlich kühler als draußen auf dem Gang, der an diesem schönen Frühlingstag in Sonnenlicht gebadet ist. Drinnen summen Aggregate. Der Raum ist vollgestellt mit weißen Schränken und Truhen. An den Kühlgeräten prangen digitale Anzeigen, ein Temperaturschreiber kontrolliert die Kälte. „Eigentlich ist das Platzverschwendung“, sagt der junge Forscher, der hier, in der chinesischen Metropole Shanghai, eine Arbeitsgruppe leitet. Gerne hätte er mehr Raum für seine Studenten oder das kleine Labor nebenan.

Doch in der Kammer lagern gut gekühlt die Schätze seines Forschungsteams. Es sind Dutzende Hirnproben von Menschen, Schimpansen und Rhesusaffen verschiedenen Alters, die Khaitovich in mühseliger Arbeit zusammengetragen hat. Mithilfe der hier gehüteten Gewebeteile wollen die Wissenschaftler mehr über die Unterschiede zwischen Menschen und Affen herausfinden. Indem das Team die Aktivität von Genen und die Konzentration verschiedener Moleküle in den Gehirnproben vergleicht, kann es bestimmen, wie schnell die Denkorgane bei den unterschiedlichen Arten heranreifen. Und damit auch, wie rasch die Entwicklung der jeweiligen Spezies voranschreitet, wie schnell diese altert.

WAS MACHT HOMO SAPIENS EIGENTLICH SO BESONDERS?

Die Forschungen sollen helfen, einige der grundlegenden Fragen der Biologie zu beantworten: Warum lebt der Homo sapiens so viel länger als nah verwandte Primaten? Was macht unsere Spezies so besonders? „Das sind natürlich große Fragen“, sagt Khaitovich in seinem Büro, einem hellen Raum, durch dessen Fenster er auf eine von Platanen gesäumte Straße blickt. „Und wir sind nur eine kleine Forschungsgruppe.“ Er lä-

» In der Gruppe des schwedischen Evolutionsgenetikers Svante Pääbo erhielt Khaitovich wichtige Impulse für seine spätere Arbeit.

chelt dabei ein wenig entschuldigend, fast so wie jemand, der sich an einem als unlösbar geltenden Rätsel versucht. Und der weiß, dass er dabei eigentlich nur gewinnen kann.

Mit leicht holprigem russischen Akzent erklärt Khaitovich sein Projekt, dabei beschreiben seine Hände weite Bögen durch die Luft. Er gestikuliert und lacht viel, verdreht die Augen, nimmt sich selbst nicht immer ganz ernst. Seine Arbeit allerdings schon. Seit fast vier Jahren forscht der Russe im Zentrum Shanghais, am CAS-MPG Partner Institute for Computational Biology. Es wird seit 2005 von der Chinesischen Akademie der Wissenschaften und der Max-Planck-Gesellschaft betrieben.

MIT ACHT JAHREN SIND SCHIMPANSEN IN DER PUBERTÄT

In dieser Zeit hat Khaitovich ein internationales Team aus Wissenschaftlern aufgebaut. Die Forscher sind jung und ehrgeizig, viele von ihnen kommen aus China. Es ist eine Gruppe, die vor schwierigen Problemen nicht zurückschreckt. Auch nicht vor solchen, an denen sich vorher schon viele große Geister vergeblich abgemüht haben.

Zum Beispiel eben die rätselhafte Langlebigkeit unserer eigenen Spezies. „Menschen können hundert Jahre alt werden, manchmal sogar älter“, erklärt Philipp Khaitovich. „Dagegen werden etwa Rhesusaffen höchstens 40 Jahre alt, selbst bei bester medizinischer Versorgung.“ Selbst von ihren nächsten lebenden Verwandten, den Schimpansen, unterscheiden sich Menschen nicht bloß durch ihre geistigen Fähigkeiten. Auch die körperliche Entwicklung verläuft bei beiden Arten anders: So beginnt etwa die weibliche Geschlechtsreife beim Schimpansen bereits im Alter von acht oder neun Jahren, beim Homo sapiens jedoch erst mit 13 oder 14 Jahren.

Warum sich Mensch und Menschenaffe in ihrer Entwicklung so drastisch unterscheiden, beschäftigt die Forschung seit geraumer Zeit. „Schon sehr lange denken Wissenschaftler über dieses Phänomen nach, darunter Größen wie Konrad Lorenz oder Stephen Jay Gould“, sagt Khaitovich. „Jede nur vorstellbare Hypothese existiert bereits.“

Da ist etwa die Idee der Neotenie: Nach dieser seit Beginn des 19. Jahrhunderts immer wieder aufgebrachten Theorie läuft die menschliche Entwicklung im Vergleich zu jener anderer Primaten stark verzögert ab. Dadurch, so der Grundgedanke, ähnelt der erwachsene Mensch mit seiner spärlichen Behaarung, dem kleinen Gesicht und dem großen Kopf äußerlich einem Affenbaby. Zugleich bewahre sich das menschliche Gehirn länger seine Plastizität, was die besonderen kognitiven Fähigkeiten unserer Art erklären könnte. Bisher allerdings blieben solche Hypothesen nichts weiter als eben das: Hypothesen. Denn sie ließen sich schlichtweg nicht überprüfen. Erst seit wenigen Jahren macht es die rapide technische Entwicklung möglich, sie zu testen.

In den 1990er-Jahren, als Philipp Khaitovich Molekularbiologie an der Moskauer Staatsuniversität studierte, war an eine solche Forschung noch nicht zu denken. Damals dauerte es mehrere Jahre, um alleine die Struktur und Funktion eines Proteins zu untersuchen. Nach dem Studium in Moskau ging der Wissenschaftler zunächst nach Chicago, um dort seinen Doktor zu machen. Danach zog es ihn nach Deutschland, ans Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie in Leipzig.

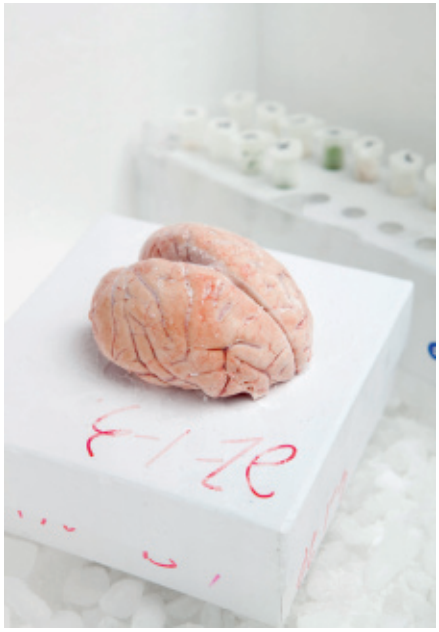
Dort, in der Gruppe des schwedischen Evolutionsgenetikers Svante Pääbo, erhielt er wichtige Impulse für seine spätere Arbeit. „Svante ist ein echter Pionier, er hat als einer der Ersten neue genetische Verfahren angewandt, um die menschliche Evolution zu erforschen“, sagt Khaitovich. „Mein jetziges Thema beruht zu einem großen Teil auf seinen Ideen.“

EINE STADT, DIE SICH IM ZEITRAFFER WANDELT

Nach sechs Jahren in Leipzig erhielt der junge Russe schließlich 2006 die Chance, in Shanghai eine eigene Forschungsgruppe aufzubauen. „China entwickelt sich sehr schnell, das hat mich gereizt“, sagt der Wissenschaftler. Doch auf Shanghai, die größte Stadt Chinas, die sich im Zeitraffer wandelt, war auch er nicht vorbereitet. Ständig wachsen neue glitzernde Hochhäuser empor, entstehen verschlungene Asphaltwege und bunt beleuchtete Brücken. Auch nach fast vier Jahren ist Khaitovich manchmal noch überrascht vom atemlosen Tempo der 19-Millionen-Stadt. Zum Beispiel, wenn innerhalb weniger Monate fünf neue U-Bahn-Linien eröffnet werden. Oder wenn es am Flughafen plötzlich ein neues Terminal gibt, das wenige Wochen vorher noch nicht existierte.

„Es gibt nicht viele Städte, die so groß sind und sich mit einer solch unglaublichen Geschwindigkeit verändern“, sagt Khaitovich. Doch der junge Forscher genießt das Leben in der modernen Metropole: Mit Freunden streift er durch die lebhaften Viertel der Stadt, erkundet neue Cafés oder Kunstgalerien. Von Shanghai aus kann er zudem Vorstöße in den Rest des Landes mit seinen Wüsten und Gebirgen unternehmen, historische Stätten wie alte buddhistische Klöster besichtigen. Auf seinen Reisen abseits der üblichen Routen übernachtet Khaitovich auch schon einmal in einfachen Bauernhäusern.

Seit zwei Jahren lernt der Forscher Chinesisch, doch seine Sprachkenntnisse sind immer noch „ziemlich schlecht“, wie er meint. Mit seinen chinesischen Freunden, die er in Shang-



Das Gehirn als Gegenstand der Alternsforschung: Philipp Khaitovich (im unteren Bild gemeinsam mit seiner Mitarbeiterin Zhang Xiaoyu) untersucht Gewebeproben von Menschen und Affen, um herauszufinden, warum die verschiedenen Arten unterschiedlich lange leben.

hai kennengelernt hat, unterhält er sich deshalb in einem Mischmasch aus Mandarin und Englisch. Gemeinsam gehen sie der wohl größten chinesischen Leidenschaft nach: dem Essen. Sie besuchen Restaurants, in die sich nur selten Ausländer verirren, probieren Delikatessen aus allen Landesteilen, darunter etwa „stinkenden Tofu" – eine fermentierte Sojamasse, die einen durchdringenden Geruch verbreitet. Khaitovich schwärmt von einem „ganzen Universum an Speisen", das sich in den Straßen und Gassen der Großstadt verbirgt.

Doch nicht nur für kulinarische Erkundungsreisen, auch für sein Forschungsprojekt ist Shanghai ein nahezu idealer Standort. Die sich rasant verändernde Metropole gleicht ein wenig der modernen Biologie, findet Khaitovich. Denn auch in seiner Disziplin haben sich in den vergangenen Jahren die Entwicklungen überschlagen, hat der technische Fortschritt laufend neue Perspektiven eröffnet. Es ist deshalb nur folgerichtig, dass Khaitovich seine Forschungsgruppe ausgerechnet hier aufgebaut hat.

INFORMATIKER UND BIOLOGEN ARBEITEN IN EINER GRUPPE

Und der Standort Shanghai hat viele Vorteile: „In Deutschland ist es schwer, Studenten mit guten Informatikkenntnissen für eine solche Gruppe zu begeistern", sagt der Russe. „Hier ist das sehr viel einfacher." Denn ungefähr 70 Prozent der Arbeit leistet sein Team am Computer. Aber für seine Forschung braucht Khaitovich nicht nur exzellente Informatiker, sondern auch talentierte Biologen – beide findet er in Shanghai. In seiner Gruppe muss er die Experten aus beiden Fachbereichen dann zusammenführen und für die jeweils andere Disziplin begeistern.

Auch die Förderungspolitik Chinas kommt seinen Forschungen zugute. Denn das Land investiert gerade in weniger etablierte Bereiche der Wissenschaft: „Es unterstützt auch eher ungewöhnliche Projekte, die aber zugleich sehr erfolgversprechend sind", erklärt Khaitovich. „Ich hoffe natürlich, unsere Arbeit gehört dazu", sagt er mit einem Lächeln.

Wer wie Philipp Khaitovich Forschung in Shanghai betreibt, muss sich allerdings auf eine andere Mentalität einlassen können. „Wer davon überzeugt ist, die eigene Art der Problemlösung sei die einzig richtige, wird damit in China große Schwierigkeiten haben." Stattdessen brauche man Flexibilität und Einfühlungsvermögen, müsse bereit sein, sich auf die andere Kultur einzustellen. Worin genau die subtilen Benimmregeln, die feinen Unterschiede im Denken bestehen, darüber traut sich Khaitovich noch kein

Fotos: Patrick Wack (3)

Internationaler Arbeitskreis: Seit 2006 forscht Philipp Khaitovich im Zentrum Shanghais. Das CAS-MPG Partner Institute for Computational Biology wird gemeinsam von der Chinesischen Akademie der Wissenschaften und der Max-Planck-Gesellschaft betrieben.

Urteil zu: „Vier Jahre in China sind zu wenig, um das zu verstehen."

Vor wichtigen Gesprächen berät er sich mit chinesischen Freunden, fragt sie nach der richtigen Strategie, dem richtigen Verhalten. Wirkliche Probleme bereiten die kulturellen Unterschiede jedoch nicht. „So etwas wie eine unsichtbare Barriere gibt es nicht", betont Khaitovich. Auch das Klischee vom kollektiv denkenden Asiaten, der sein Wohl stets dem der Gemeinschaft unterordnet, kann der Forscher nicht bestätigen. „Meine Studenten haben alle eine sehr starke Persönlichkeit, manchmal stärker, als mir lieb ist", sagt Khaitovich und lacht.

Was das junge Team trotz aller möglichen kulturellen und charakterlichen Besonderheiten zusammenhält, ist die Art des Arbeitens. Denn geforscht wird in China auch nicht anders als anderswo auf der Welt. „Wissenschaft ist eine universelle Sprache", sagt er: „Man erhebt Daten, bekommt Resultate, dann interpretiert man sie – das ist hier genauso wie in Europa oder Amerika." Vielleicht eint die Wissenschaftler darüber hinaus auch ihr Forschungsobjekt: der Mensch selbst. Denn grundsätzlicher geht es kaum. Das Rätsel unserer Langlebigkeit, der Ursprung unserer intellektuellen Fähigkeiten – das sind Themen, die uns alle angehen.

NEUGEBORENE UND ALTE LIEFERN DIE ANTWORT

Um diesen menschlichen Eigenheiten auf den Grund zu gehen, vergleichen Khaitovich und seine Studenten die Gehirnproben von Menschen, Schimpansen und Rhesusaffen – und zwar jeweils verschiedenen Alters. Denn damit es Erkenntnisse über die Entwicklung des Gehirns gewinnen kann, benötigt das Team Gewebestücke sowohl von Neugeborenen als auch von Methusalems. Und von Individuen vieler anderer Altersstufen.

Die passenden Gewebsstücke zu finden, ist eine echte Herausforderung: Immer wieder muss Khaitovich Überzeugungsarbeit leisten, muss andere Institute zur Kooperation bewegen. Denn die Proben müssen nicht nur zu einem Menschen oder Tier bestimmten Alters gehören. Sie müssen auch aus einer fest definierten Hirnregion stammen. Zum Beispiel aus dem präfrontalen Cortex – jenem Bereich hinter der Stirn, in dem ureigene menschliche Fähigkeiten wie das rationale Denken verortet werden.

Die menschlichen Proben bereiten Philipp Khaitovich noch am wenigsten Probleme: Er beantragt sie bei sogenannten Hirnbanken – Einrichtungen, in denen Hirngewebe verschiedener Spender für Forschungszwecke archiviert wird. Wenn es um Schimpansenproben geht, kommen ihm die guten Beziehungen zu seinem früheren Professor in Leipzig zugute. Dort hat Svante Pääbo schon vor Jahren begonnen, das Hirngewebe von verschieden alten Menschenaffen zu archivieren. Schwer ist es dagegen, brauchbare Gehirnproben von alten Makaken aufzutreiben. „Rhesusaffen können etwa 35 Jahre alt werden, aber es gibt auf der ganzen Welt vielleicht nur ein paar Dutzend Tiere in diesem Alter."

Die Proben der verschieden alten Menschen und Affen schicken die Wissenschaftler anschließend zur Analyse in Partnerlabore, lassen Genexpressionen und andere Werte bestimmen. Dabei vernachlässigen sie den komplizierten Aufbau des Gehirngewebes – die Proben enthalten unterschiedliche Arten von Neuronen, Gliazellen, graue Substanz. „Das ist so, als würde man zwei Ökosysteme miteinander vergleichen, mitsamt aller darin lebenden Tiere und Pflanzen."

Khaitovich ist der Erste, der die Schwächen dieses Vorgehens einräumt. „Das ist alles noch sehr primitiv", gibt er zu. Doch im Moment existiert einfach noch nicht die Technik, um das Gehirn umfassend zu untersuchen und alle verschiedenen Zelltypen separat zu betrachten. Allerdings ist Khaitovich stolz darauf, unbetretene Pfade zu gehen: „Wenigstens kann ich sagen, dass wir uns an der vordersten Front der Forschung bewegen."

EINEN ELEFANTEN MIT DEN HÄNDEN ERTASTEN

Für den Wissenschaftler kann die technische Entwicklung der Biologie nicht schnell genug voranschreiten. Manchmal kommt er sich vor wie ein Blinder, der einen Elefanten mit den Händen zu ertasten versucht – und statt des Rüssels eine Schlange, statt des Beines einen Baum zu erkennen glaubt. Immerhin kann er modernste Messverfahren nutzen, um seine Fragen zur Entwicklung des menschlichen Gehirns zu beantworten. „Das ist so, als würde man Dinge, die man vorher nur mit einer Lupe betrachten konnte, zum ersten Mal in einem Mikroskop sehen", schwärmt der Forscher. Und kann den Tag nicht erwarten, an dem er das Mikroskop gegen ein Elektronenmikroskop tauschen kann.

Bei manchen seiner Analysen geht er auch eher ungewöhnliche Wege. So arbeitet er mit einer Forschungseinrichtung zusammen, die auf den ersten Blick nichts mit dem menschlichen Gehirn zu tun hat: dem Max-Planck-Institut für molekulare Pflanzenphysiologie in Golm. Um zu ermitteln, wie viel Öl und andere Stoffwechselprodukte verschiedene Pflanzen herstellen, hat man dort ein neuartiges Messverfahren entwickelt. Genauso gut lassen sich damit aber auch die verschiedenen Moleküle in den Gehirnproben messen, etwa Neurotransmitter oder Lipide.

Von den Partnerinstituten erhält Khaitovich gewaltige Datenmengen, die es auszuwerten gilt. „Dazu braucht man Studenten, die nicht nur sehr be-

Foto: Patrick Wack

Zeichen an der Wand: Seit zwei Jahren lernt Philipp Khaitovich Chinesisch, doch seine Sprachkenntnisse sind immer noch „ziemlich schlecht", wie er sagt. Mit seinen chinesischen Freunden unterhält er sich in einem Mischmasch aus Mandarin und Englisch.

gabt sind, sondern auch von ihrer Arbeit besessen", sagt der Molekularbiologe. Es ist nur halb im Scherz gemeint. In der Informationsfülle versuchen die Wissenschaftler biologische Signale zu erkennen – bestimmte Muster in den Daten, die auf Eigenheiten in der Entwicklung der verschiedenen Arten hindeuten. „Manchmal scheitern wir kläglich", gibt Khaitovich zu. „Und zwar ganz einfach deshalb, weil es keine etablierte Vorgehensweise gibt, an der wir uns orientieren können."

ANSPORN UND KRITIK VON DER MUTTER IN MOSKAU

Die ersten Ergebnisse jedoch machen Mut. Zwar sind die Daten noch nicht vollständig ausgewertet. „Doch man kann bereits sehr deutliche molekulare Unterschiede zwischen den Gehirnen von Menschen und Menschenaffen erkennen." Eines der Resultate bestätigt die alte Idee von der Neotenie – jedoch nur teilweise. Nach jener Theorie sollte die Genexpression im Gehirn eines jugendlichen Menschen in etwa der eines wenige Jahre alten Schimpansen gleichen. Für einige Erbmerkmale trifft das tatsächlich zu. „Doch für andere Gene ergibt sich ein völlig anderes Bild", sagt Khaitovich. Sein Zwischenfazit: „Die Wirklichkeit ist sehr viel komplizierter, als wir uns das jemals vorgestellt haben."

Nur Schritt für Schritt, These für These können sich die jungen Forscher einer Antwort annähern. Das ist nicht nur für den Wissenschaftler selbst gelegentlich frustrierend. Auch seine Mutter in Moskau, sagt Philipp Khaitovich, sei sehr an seinen Forschungen interessiert. Von den Fortschritten sei sie bislang jedoch enttäuscht: „Sie glaubt, dass es so viel Interessantes über das Gehirn und die Langlebigkeit des Menschen herauszufinden gibt", sagt Khaitovich mit breitem Grinsen: „Und sie wirft uns vor, dass wir uns einem viel zu kleinen Bereich widmen. Aber wir sind eben nur eine sehr kleine Forschungsgruppe." ◂

GLOSSAR

Neotenie
Behalten Pflanzen oder Tiere äußerlich jugendliche Merkmale bei, sprechen Biologen von Neotenie. Im Zusammenhang mit dem Menschen soll sie unter anderem die fehlende Körperbehaarung und das lange Leben erklären. Demnach handelt es sich beim Menschen um einen Affen, dessen Entwicklung sich stark verzögert.

Gliazellen
Galten lange als Zellen des Gehirns, die Neuronen stützen, elektrisch gegeneinander isolieren und mit Nährstoffen versorgen. Neueren Ergebnissen zufolge sind sie aber auch aktiv an der Verarbeitung von Nervenimpulsen beteiligt (Vergleiche MaxPlanckForschung 1/2006, Seite 42 ff.).

Graue Substanz
bildet vor allem das äußere Gehirngewebe und ist *in natura* eher rosafarben, verfärbt sich in Formalin aber grau. In ihr liegen die Zellkörper der Neuronen. Die Nervenfasern bilden dagegen die weiße Substanz, die sich im Inneren des Gehirngewebes befindet.

Foto: Patrick Wack