Mit KI die Evolution genetischer Kontrollelemente im Gehirn nachverfolgen

Mithilfe Künstlicher Intelligenz ist es möglich, die Evolution genetischer Kontrollelemente in dem sich entwickelnden Kleinhirn von Säugetieren nachzuverfolgen. Ein internationales Forschungsteam unter Leitung von Biologinnen und Biologen der Universität Heidelberg sowie des Vlaams Instituut voor Biotechnologie und der KU Leuven (Belgien) hat dafür fortschrittliche KI-Modelle entwickelt. Sie sind in der Lage, die Aktivität dieser Elemente allein anhand ihrer DNA-Sequenz vorherzusagen. So konnten die Wissenschaftler die evolutionären Veränderungen in den Kontrollprogrammen nachvollziehen und dabei auch jene Elemente identifizieren, die spezifisch für die menschliche Entwicklungslinie sind.

Genetische Kontrollelemente sind DNA-Sequenzen, die bestimmen, wo und wann Gene aktiviert werden. Veränderungen in der Aktivität dieser Elemente können evolutionäre Innovationen vorantreiben – etwa die Vergrößerung des Gehirns. Eine Hirnregion, die sich im Verlauf der menschlichen Evolution besonders stark vergrößert hat, ist das Kleinhirn. Über seine Funktionen bei Bewegung und Gleichgewicht hinaus ist das Kleinhirn auch an Kognition, Emotion und Sprache beteiligt. „Die evolutionäre Entwicklung genetischer Kontrollelemente nachzuvollziehen war lange Zeit schwierig, da sich diese Elemente rasch verändern und wir bislang nur unzureichend verstanden haben, wie ihre Aktivität in der DNA-Sequenz kodiert ist“, erklärt Prof. Dr. Henrik Kaessmann, Forschungsgruppenleiter am Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH).

Um diese Wissenslücke zu schließen, haben sich die Forscherinnen und Forscher Fortschritte auf dem Gebiet der Künstlichen Intelligenz zunutze gemacht. „Maßgeschneiderte Tools für die KI-basierte Auswertung umfangreicher und komplexer Datensätze in den Lebenswissenschaften haben es uns ermöglicht, die Sequenzgrammatik und damit die genetisch kodierten Aktivitätsprofile dieser Kontrollelemente zu entschlüsseln“, so Prof. Dr. Stein Aerts, Bioinformatiker am Vlaams Instituut voor Biotechnologie und der KU Leuven, der die Forschungsarbeiten zusammen mit Prof. Kaessmann geleitet hat.

Die Wissenschaftler kartierten dazu mit modernen Sequenzierungstechnologien die Aktivität dieser Elemente in einzelnen Zellen des sich entwickelnden Kleinhirns von Mensch, Bonobo, Makake, Weißbüschelaffe, Maus und Beuteltier. Mit diesem einzigartigen Datensatz trainierten sie die auf Maschinellem Lernen basierenden Modelle mit dem Ziel, direkt aus der jeweiligen DNA-Sequenz Vorhersagen über die Aktivität der genetischen Kontrollelemente zu machen. Mit diesen KI-Modellen ließ sich nicht nur die Aktivität dieser Elemente innerhalb der sechs untersuchten Arten modellieren, sondern auch über Säugetierarten hinweg zuverlässig vorhersagen. „Daran zeigt sich, dass die Sequenzregeln, die genetische Kontrollelemente in Zelltypen des Kleinhirns definieren, während der Säugetierevolution weitgehend erhalten geblieben sind“, erläutert Dr. Ioannis Sarropoulos, der als Doktorand in der Forschungsgruppe von Henrik Kaessmann an den Arbeiten beteiligt war. Er gehört zu den Erstautoren eines Papers, das zu den aktuellen Forschungsergebnissen erschienen ist – zusammen mit Dr. Mari Sepp, vormals Postdoktorandin im Kaessmann-Team, und Doktorand Tetsuya Yamada.

Aufbauend auf diesen Erkenntnissen nutzten die Forscherinnen und Forscher die Fähigkeit der KI-Modelle, konservierte Sequenzregeln zu erkennen, um die Aktivität von genetischen Kontrollelementen in 240 Säugetierarten vorherzusagen. Damit gelang es den Wissenschaftlern, für jedes menschliche Element zu beurteilen, ob die entsprechende Sequenz auch in anderen Säugetieren aktiv ist. Auf diese Weise konnten sie die evolutionäre Geschichte der Regulationsprogramme beim Menschen mit hoher Auflösung rekonstruieren und diejenigen identifizieren, die wahrscheinlich zu wichtigen Neuerungen im menschlichen Kleinhirn beigetragen haben. Sie entdeckten zum Beispiel ein neues Kontrollelement in der Nähe des Gens *THRB*, das für einen bei allen Wirbeltieren vorkommenden Schilddrüsenhormonrezeptor kodiert. Dieses neue Kontrollelement hat es diesem Gen ermöglicht, auch in den Stammzellen des Kleinhirns aktiv zu werden. Nach Angaben von Prof. Kaessmann könnte dies zur evolutionären Vergrößerung des menschlichen Kleinhirns beigetragen haben. „Dass ein evolutionär altes Gen für neue Funktionen umgewidmet wird, ist ein zentraler Mechanismus, durch den Evolution Innovationen hervorbringt“, betont der Heidelberger Molekularbiologe.

Neben den Teams aus Heidelberg und Leuven waren auch Forscherinnen und Forscher aus Göttingen und Leipzig sowie aus Ungarn und Großbritannien an der Studie beteiligt. Gefördert wurde das Projekt von verschiedenen Organisationen und Stiftungen, darunter der European Research Council, die European Molecular Biology Organization und die Simons Foundation. Die Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift „Science“ veröffentlicht.

Originalpublikation

I. Sarropoulos, M. Sepp, T. Yamada, P.S.L. Schäfer, N. Trost, J. Schmidt, C. Schneider, C. Drummer, S. Mißbach, I.I. Taskiran, N. Hecker, C. Bravo González-Blas, R. Frömel, P. Joshi, E. Leushkin, F. Arnskötter, K. Leiss, K. Okonechnikov, S. Lisgo, M. Palkovits, S. Pääbo, M. Cardoso-Moreira, L.M. Kutscher, R. Behr, S.M. Pfister, S. Aerts, and H. Kaessmann: The evolution of gene regulation in mammalian cerebellum development. Science (published online 29 January 2026).
DOI: 10.1126/science.adw9154

Pressemitteilung

27.01.2026
Quelle: Universität Heidelberg

Weitere Informationen

- Universität Heidelberg