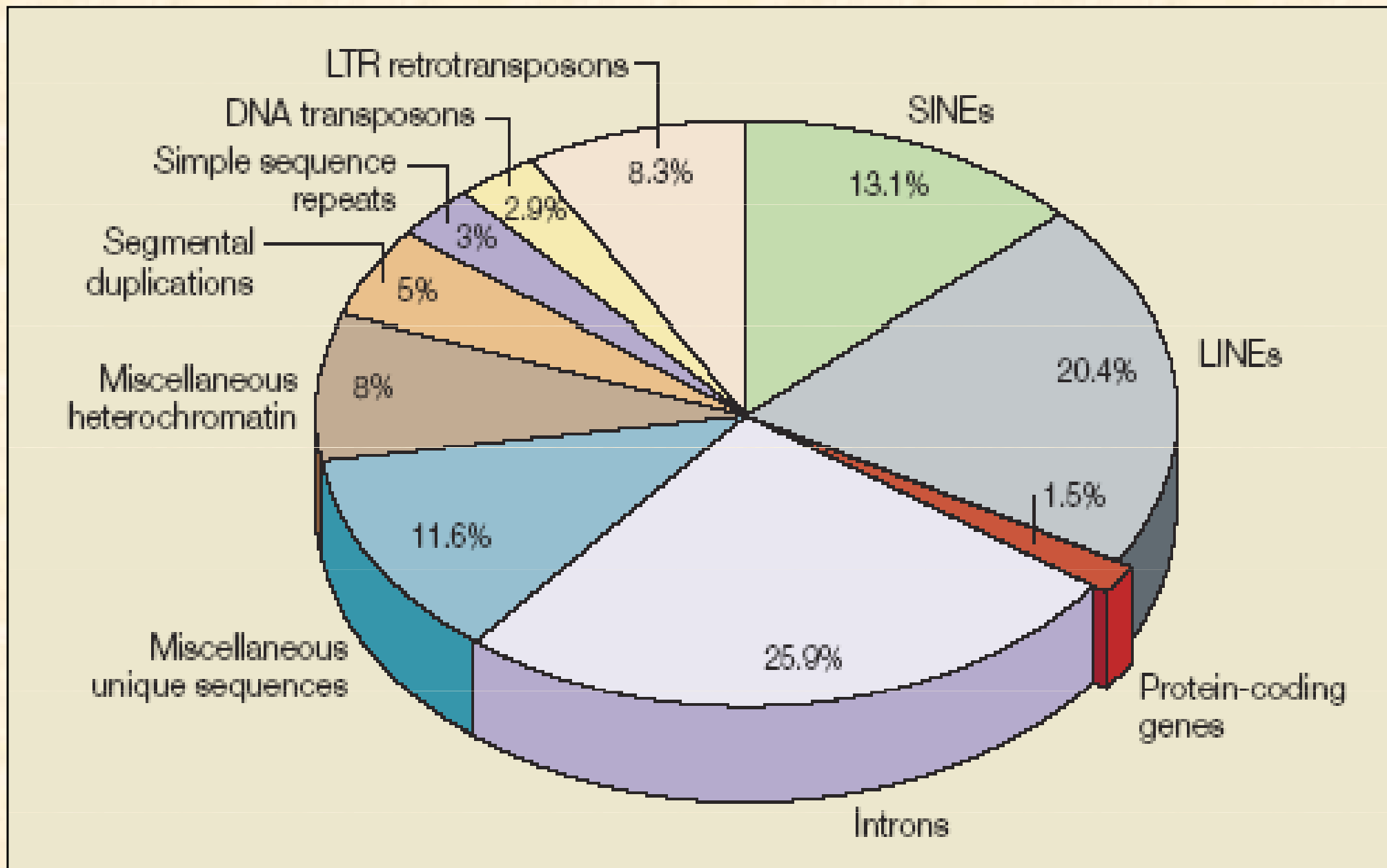


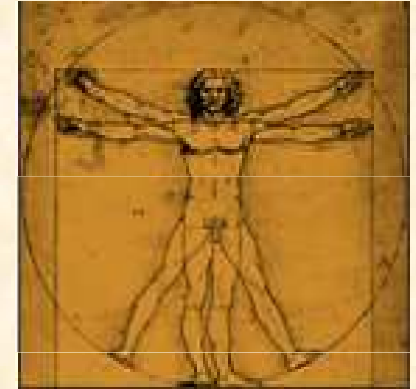
**Kapitola VI.**  
**LIDSKÝ GENOM A**  
**EVOLUCE ČLOVĚKA**

# Struktura genomu člověka



# Sekvenování lidského genomu

National Human Genome Research Institute (NHGRI), NIH  
 Human Genome Project (HGP)  
 1990-2003, pětileté plány



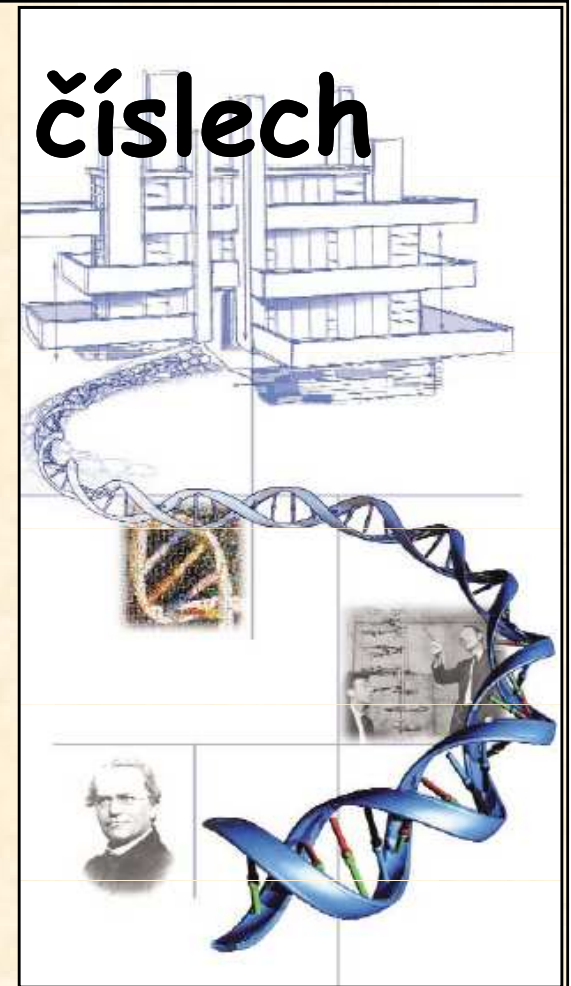
National Human Genome Research Institute  
 National Institutes of Health  
 Department of Health and Human Services  
 and  
 Office of Science  
 U.S. Department of Energy

## Human Genome Project Goals

Area	Goal	Achieved	Date
Genetic Map	2- to 5-cM resolution map (600 - 1,500 markers)	1-cM resolution map(3,000 markers)	September 1994
Physical Map	30,000 STSs	52,000 STSs	October 1998
DNA Sequence	95% of gene-containing part of human sequence finished to 99.99% accuracy	99% of gene-containing part of human sequence finished to 99.99% accuracy	April 2003
Capacity and Cost of Finished Sequence	Sequence 500 Mb/year at < \$0.25 per finished base	Sequence >1,400Mb/year at <\$0.09 per finished base	November 2002
Human Sequence Variation	100,000 mapped human SNPs	3.7 million mapped human SNPs	February 2003
Gene Identification	Full-length human cDNAs	15,000 full-length human cDNAs	March 2003
Model Organisms	Complete genome sequences of <i>E. coli</i> , <i>S. cerevisiae</i> , <i>C. elegans</i> , <i>D. melanogaster</i>	Finished genome sequences of <i>E. coli</i> , <i>S. cerevisiae</i> , <i>C. elegans</i> , <i>D. melanogaster</i> , plus whole-genome drafts of several others, including <i>C. briggsae</i> , <i>D. pseudoobscura</i> , mouse and rat	April 2003
Functional Analysis	Develop genomic-scale technologies	High-throughput oligonucleotide synthesis DNA microarrays Eukaryotic, whole-genome knockouts (yeast) Scale-up of two-hybrid system for protein-protein interaction	1994 1996 1999 2002

# Lidský genom ve faktech a číslech

- Velikost genomu ~ 3 164 700 kb
- Počet genů ~ 20-25 000
- Velikost průměrného genu ~ 3000bp
- Téměř všechny báze jsou stejné (~99.9%) u všech lidí
- Funkce u více než 50% genů není známá
- Méně než 2% genomu kóduje proteiny
- 50% genomu tvoří repetice
- Během posledních 50 mil let silný pokles aktivity TE
- Genově bohaté oblasti jsou GC-bohaté, repetice AT-bohaté
- Náhodná distribuce genově-bohatých oblastí, oddělené repeticemi
- Chrom.1 má nejvíce genů (2968) a chrom. Y nejméně (231)



## Srovnání lidského genomu s genomy jiných organismů

- Genové ostrovy u člověka versus homogenní distribuce genů u jiných organismů
- 3x více proteinů než D.m. nebo C.e. díky alternativnímu sestřihu (35-60% genů)
- Stejně genové rodiny jako u D.m., C.e., rostlin, ale počet členů rodin expandoval
- Větší podíl repeticí - C.e. (7%), D.m. (3%), A.t. (11%)

# Další rysy lidského genomu:

## Expanze genových rodin a rozdíly v negenových oblastech

### RNA nekódující proteiny:

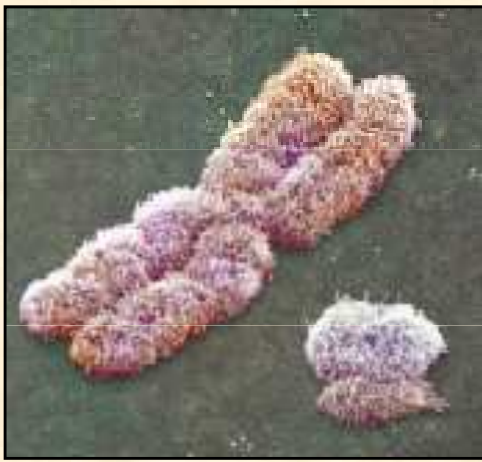
- mnoho transkriptů nekódujících proteiny a s neznámou funkcí
- „transfrags“ - transkribované fragmenty genů, role v reorganizaci chromatinu nebo regulace dostupnosti polymeráz či TF, role antisense transkriptů v regulaci genové exprese
- přes 800 miRNAs

### Ultrakonzervativní elementy:

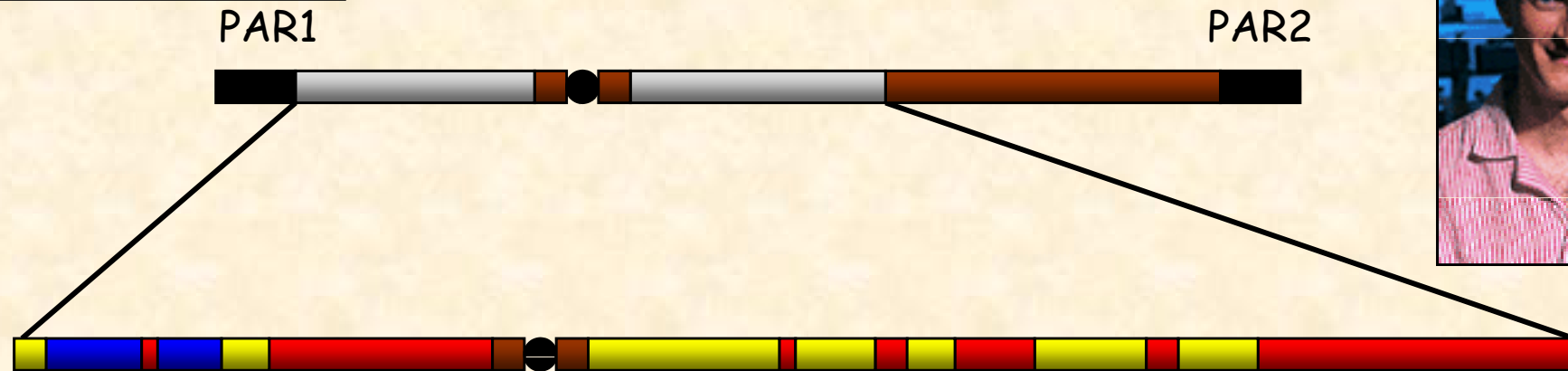
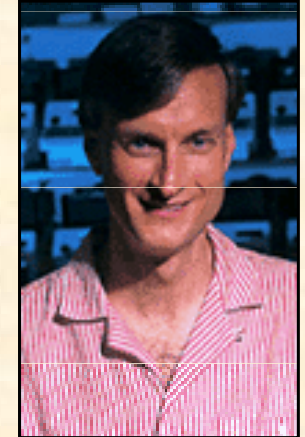
- 481 UCEs delších 200bp, 100% identita mezi člověkem, myší a potkanem
- UCE jsou enhancery genů

### Genomová struktura:

- nepotvrzena opakovaná polyploidizace v historii, 45% repeticí, duplikace






# Lidský chromosom Y: „Sál plný zrcadel“



## Palindromy:

- 3 000 000 bází dlouhé
- 99.9% identita

-  Homologní oblasti mezi X a Y
-  Duplikativní přenos z X
-  Palindromy

# Variabilita a mutace

- 99.9% identita mezi jedinci
- 1.4 milionů polymorfních míst (SNP) - vazba na choroby
- 2x více mutací v zárodečné linii muže než ženy

# Budoucnost výzkumu lidského genomu

*„Now this is not the end. It is not even the beginning of the end. But it is, perhaps, the end of the beginning.” Winston Churchill (1942)*

- Transkriptomika - exprese genů, za různých podmínek
- Proteomika - exprese a funkce proteinů, dopady pro design léčiv
- Komparativní genomika - srovnání s jinými organizmy
- Polymorfismus mezi jedinci (genetic variation program)
- ELSI - (ethical, legal and social implications)
- Zdraví, společnost, vzdělávání ...

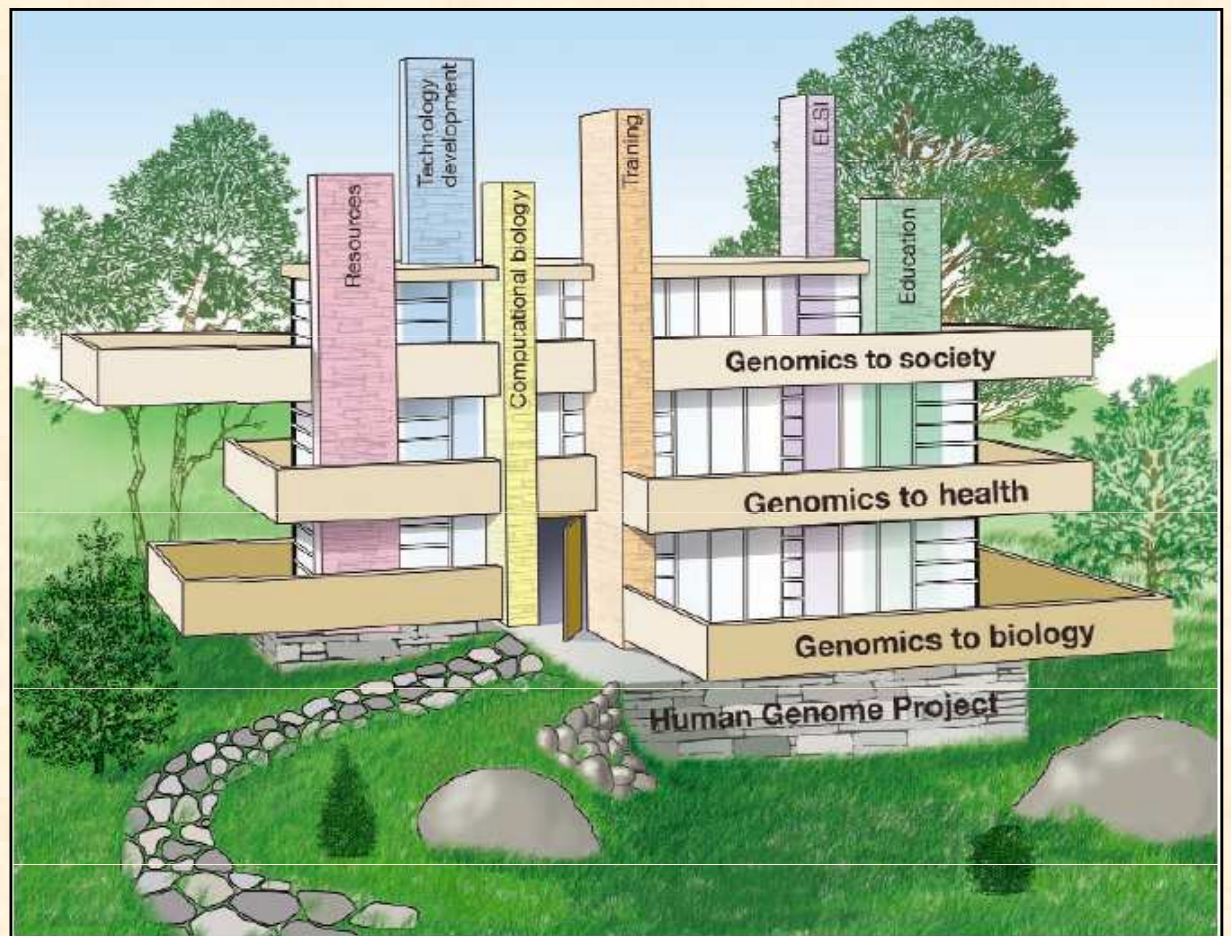
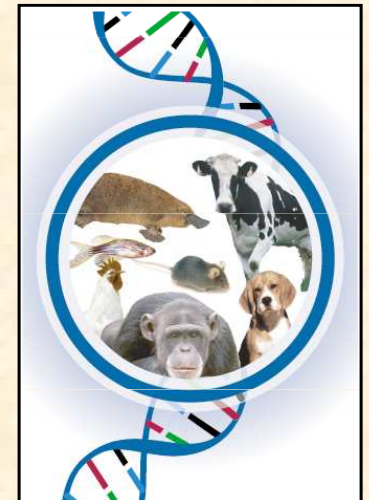
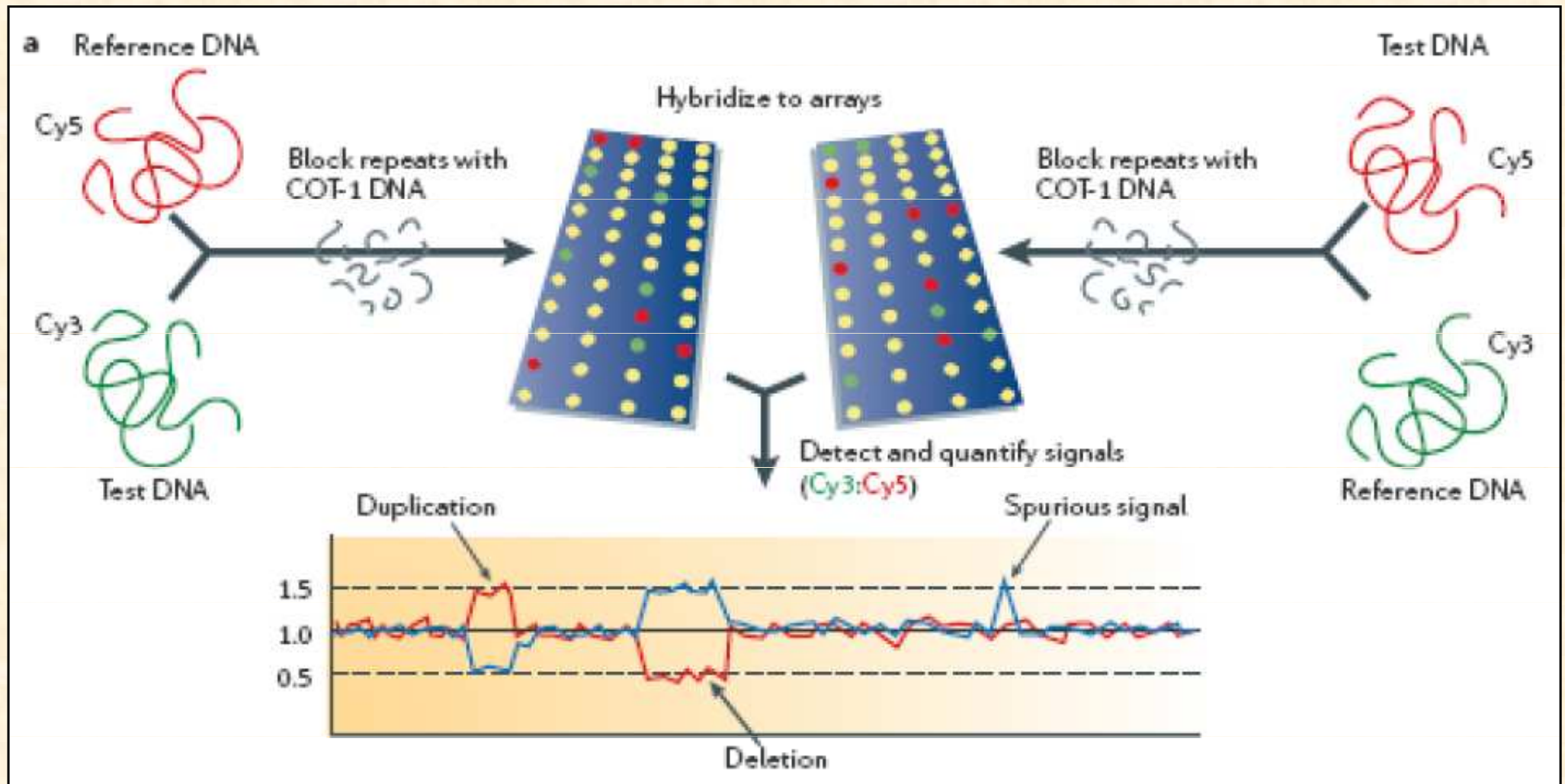


Fig 2 The future of genomics rests on the foundation of the Human Genome Project.



# Rozdíly mezi jedinci



Comparative genomic hybridization (CGH)



# Srovnání genomu člověka a šimpanze

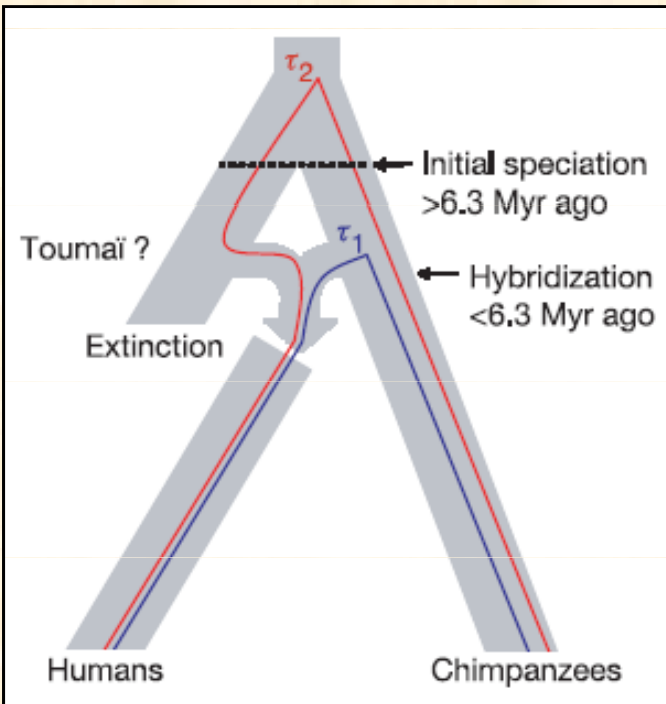
## Genetic evidence for complex speciation of humans and chimpanzees

Nick Patterson<sup>1</sup>, Daniel J. Richter<sup>1</sup>, Sante Gnerre<sup>1</sup>, Eric S. Lander<sup>1,2</sup> & David Reich<sup>1,3</sup>

The genetic divergence time between two species varies substantially across the genome, conveying important information about the timing and process of speciation. Here we develop a framework for studying this variation and apply it to about 20 million base pairs of aligned sequence from humans, chimpanzees, gorillas and more distantly related primates. Human-chimpanzee genetic divergence varies from less than 84% to more than 147% of the average, a range of more than 4 million years. Our analysis also shows that human-chimpanzee speciation occurred less than 6.3 million years ago and probably more recently, conflicting with some interpretations of ancient fossils. Most strikingly, chromosome X shows an extremely young genetic divergence time, close to the genome minimum along nearly its entire length. These unexpected features would be explained if the human and chimpanzee lineages initially diverged, then later exchanged genes before separating permanently.

## Conservation of Y-linked genes during human evolution revealed by comparative sequencing in chimpanzee

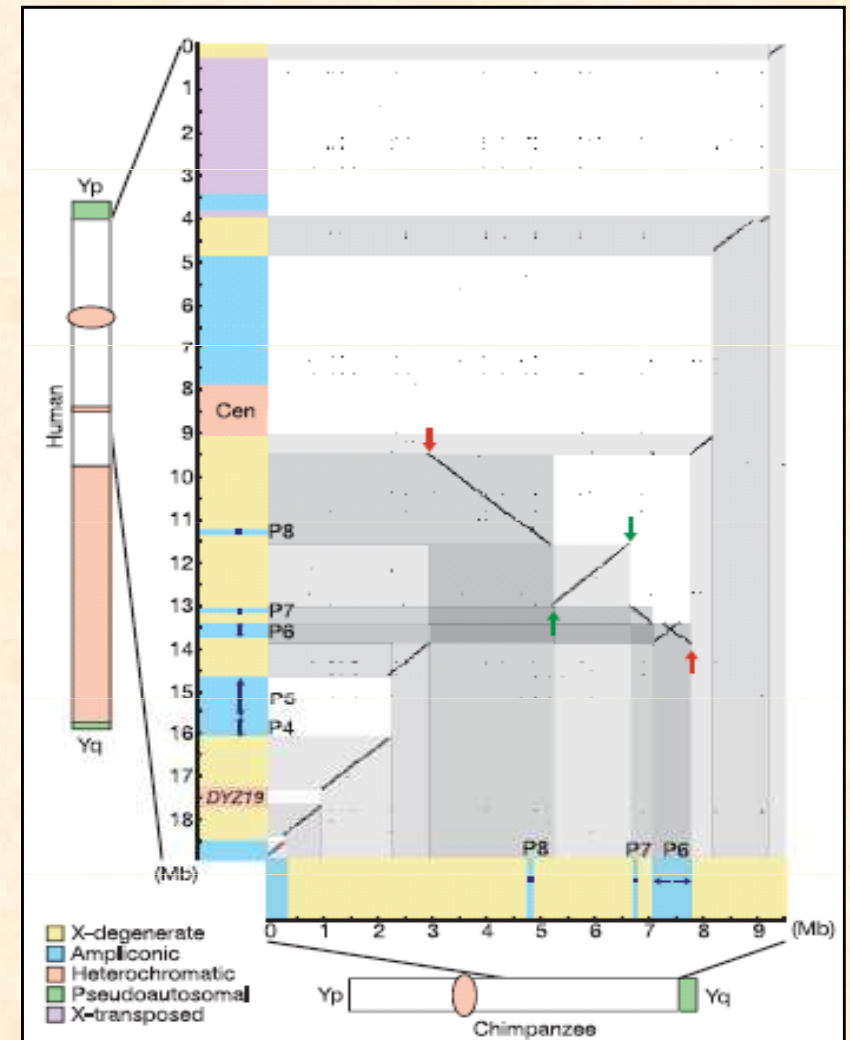
Jennifer F. Hughes<sup>1</sup>, Helen Skaletsky<sup>1</sup>, Tatyana Pyntikova<sup>1</sup>, Patrick J. Minx<sup>2</sup>, Tina Graves<sup>2</sup>, Steve Rozen<sup>1</sup>, Richard K. Wilson<sup>2</sup> & David C. Page<sup>1</sup>



1.23% rozdíl

- speciace ~ 6.3 mil
- následné křížení
- větší podobnost chromosomu X

- Genové duplikace
- Expanze transposonů
- Mutace
- Posttranskripční a translační modifikace
- Odlišné používání genů (alternativní promotory a alternativní sestřih)



# Mozaikovitá struktura genomu: Některé oblasti bližší šimpanzovi a jiné gorile

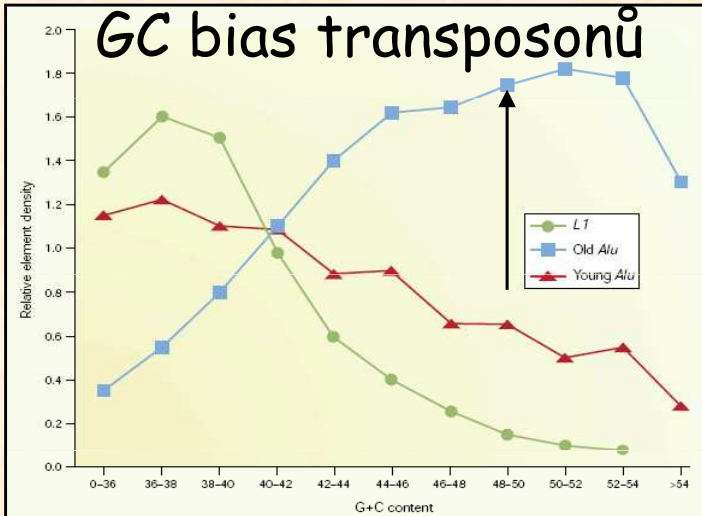
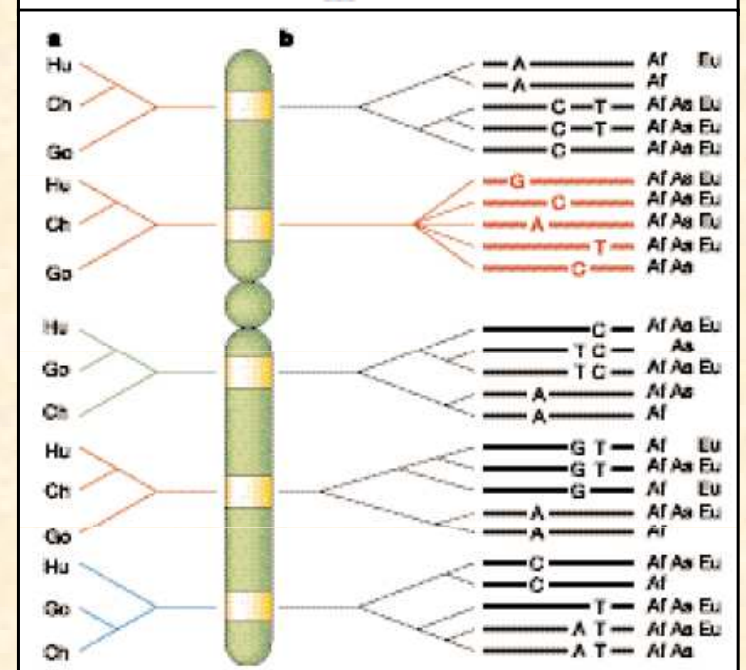
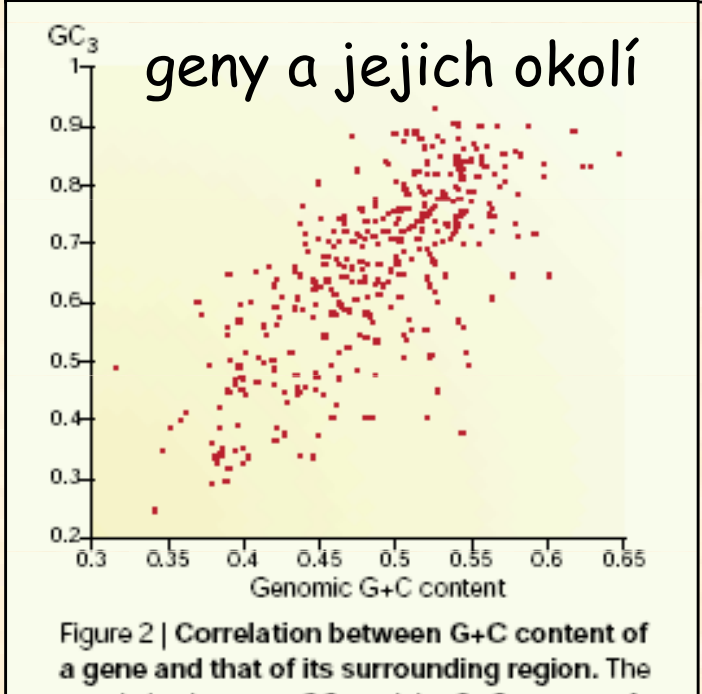
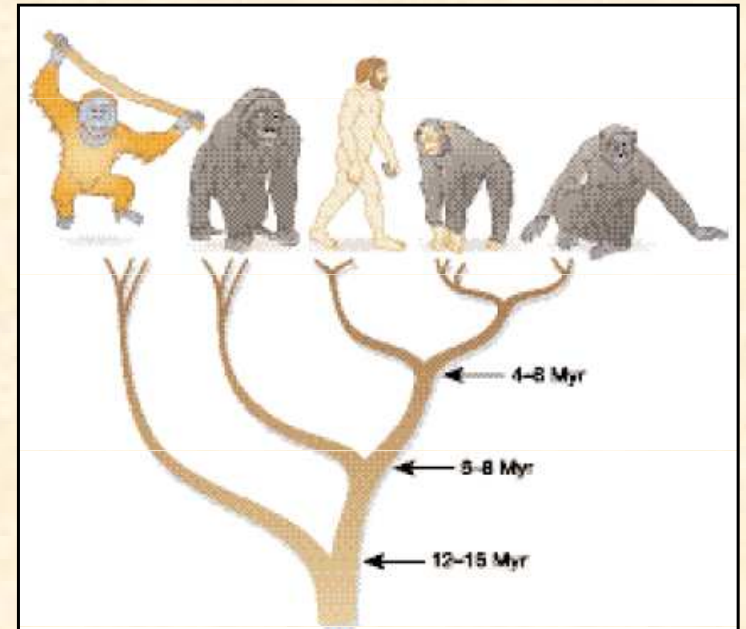


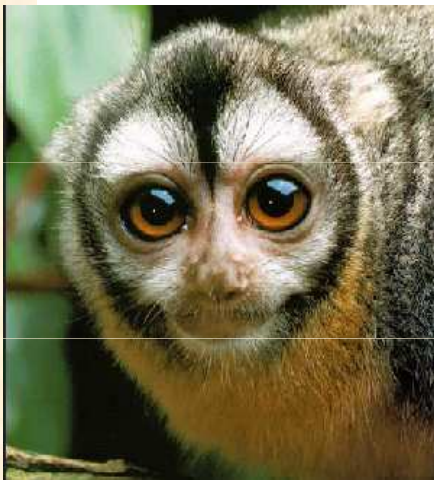
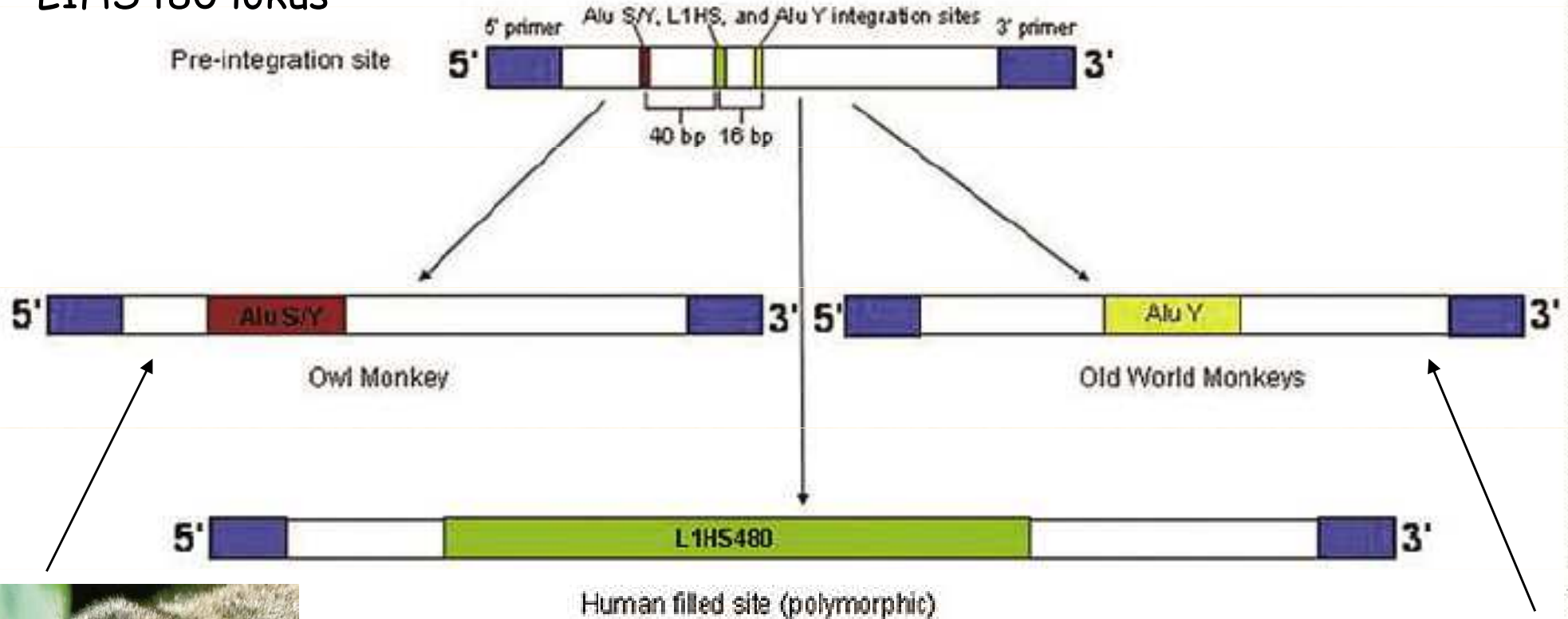
Figure 3 | The density of *Alu* and *L1* elements in the human genome. The density of young *Alu* (<1 million years (Myr) old), old *Alu* (60–100 Myr old) and *L1* (<65 Myr old) elements in the human genome, relative to the average density of *Alu* and *L1* elements, separated according to the G+C content of the 50 kb that surrounds each element. Data derived from REF. 1.

“...genomes, like organisms, have an anatomy. But is this anatomy the consequence of selection, or is it a by-product of another cellular process?”



# Různá místa včlenění retroelementů u různých větví primátů

L1HS480 lokus

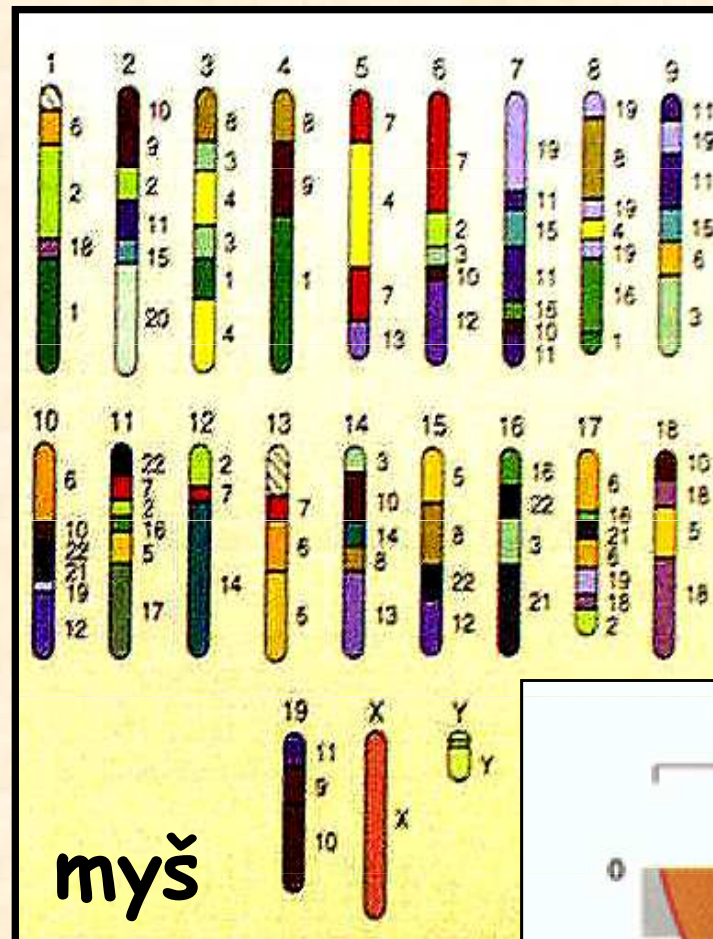
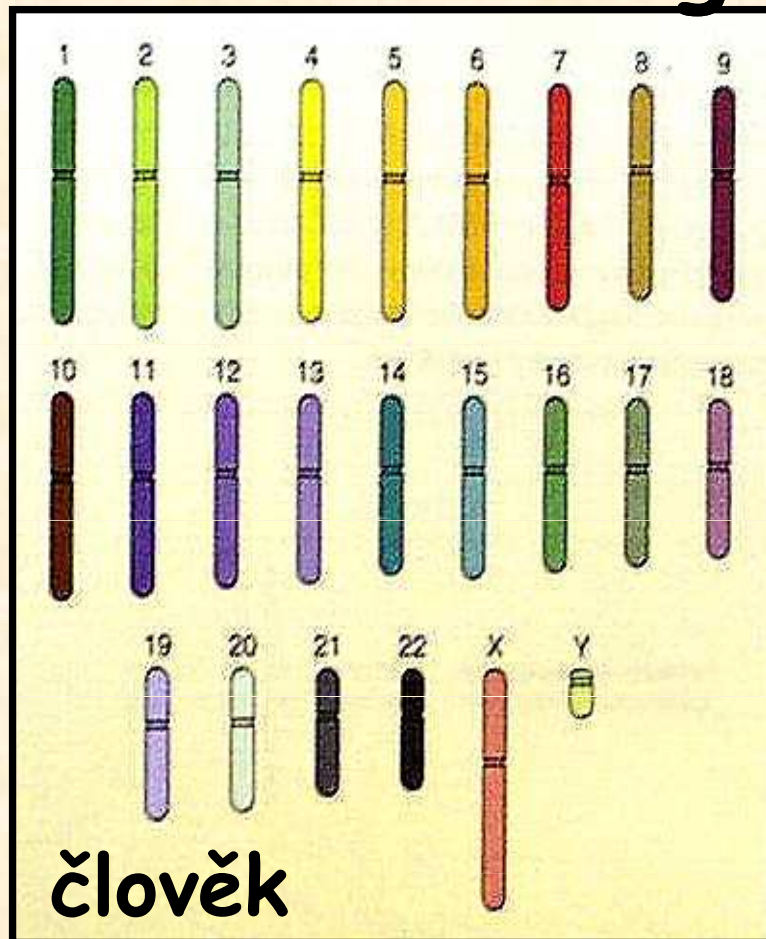


## Retroviry PTERV1:

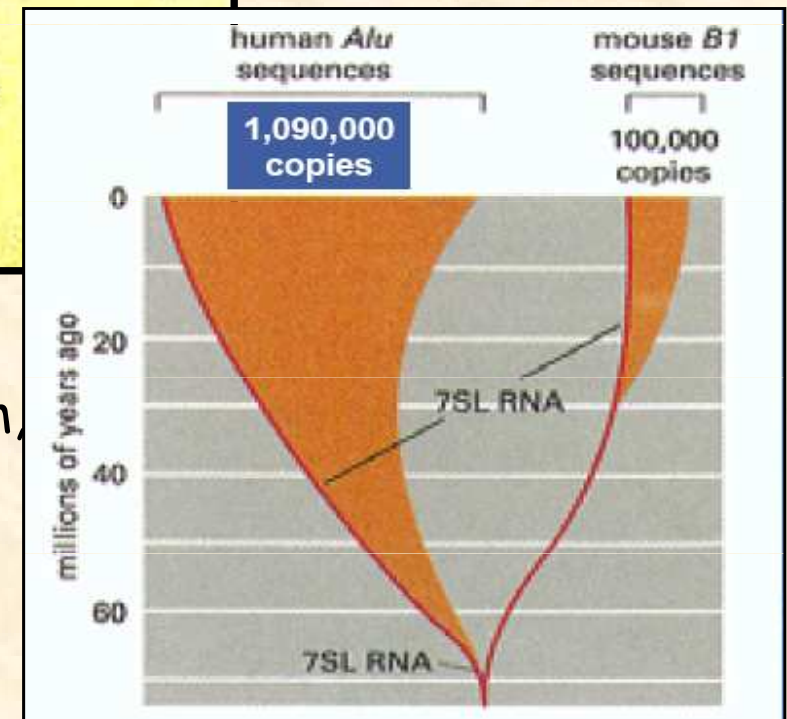
- u Afrických (šimpanz a gorila)
- chybí u člověka a Asijských (orangutan, gibbon)



# Srovnání genomu člověka a myši



- Od evoluční divergence došlo k četným přestavbám, které umístily bloky genů do různých kombinací.
- Konzervativita chromosomu X.



# Emergence of Young Human Genes after a Burst of Retroposition in Primates

Ana Claudia Marques<sup>1</sup>✉, Isabelle Dupanloup<sup>1</sup>✉, Nicolas Vinckenbosch<sup>1</sup>, Alexandre Reymond<sup>1,2</sup>, Henrik Kaessmann<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Center for Integrative Genomics, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland, <sup>2</sup> Department of Genetic Medicine and Development, University of Geneva Medical School, Geneva, Switzerland

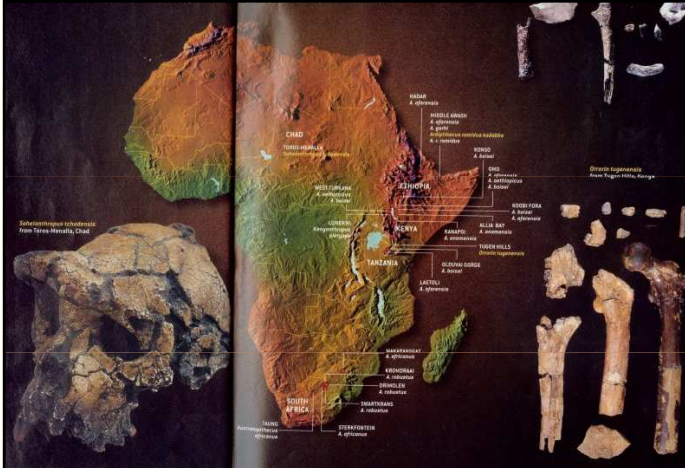
The origin of new genes through gene duplication is fundamental to the evolution of lineage- or species-specific phenotypic traits. In this report, we estimate the number of functional retrogenes on the lineage leading to humans generated by the high rate of retroposition (retroduplication) in primates. Extensive comparative sequencing and expression studies coupled with evolutionary analyses and simulations suggest that a significant proportion of recent retrocopies represent bona fide human genes. We estimate that at least one new retrogene per million years emerged on the human lineage during the past ~63 million years of primate evolution. Detailed analysis of a subset of the data shows that the majority of retrogenes are specifically expressed in testis, whereas their parental genes show broad expression patterns. Consistently, most retrogenes evolved functional roles in spermatogenesis. Proteins encoded by X chromosome-derived retrogenes were strongly preserved by purifying selection following the duplication event, supporting the view that they may act as functional autosomal substitutes during X-inactivation of late spermatogenesis genes. Also, some retrogenes acquired a new or more adapted function driven by positive selection. We conclude that retroduplication significantly contributed to the formation of recent human genes and that most new retrogenes were progressively recruited during primate evolution by natural and/or sexual selection to enhance male germline function.

Citation: Marques AC, Dupanloup I, Vinckenbosch N, Reymond A, Kaessmann H (2005) Emergence of young human genes after a burst of retroposition in primates. PLoS Biol 3(11): e357.

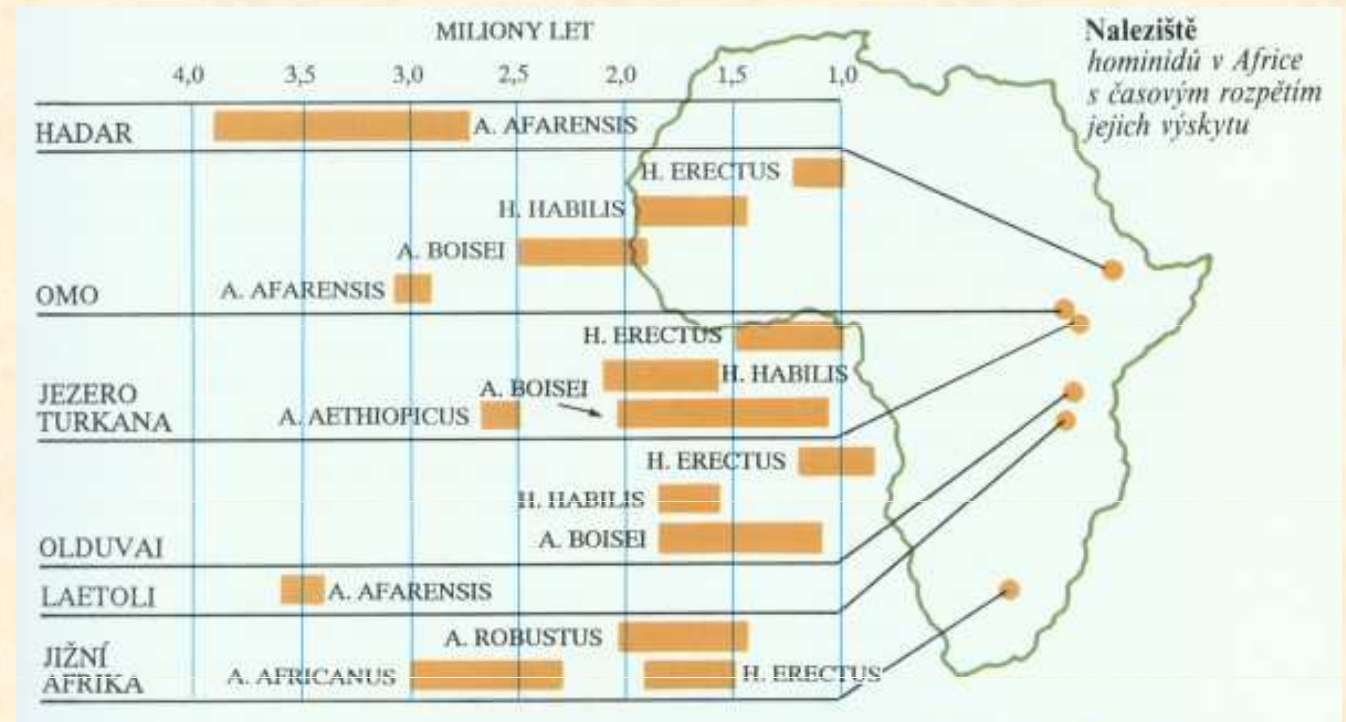
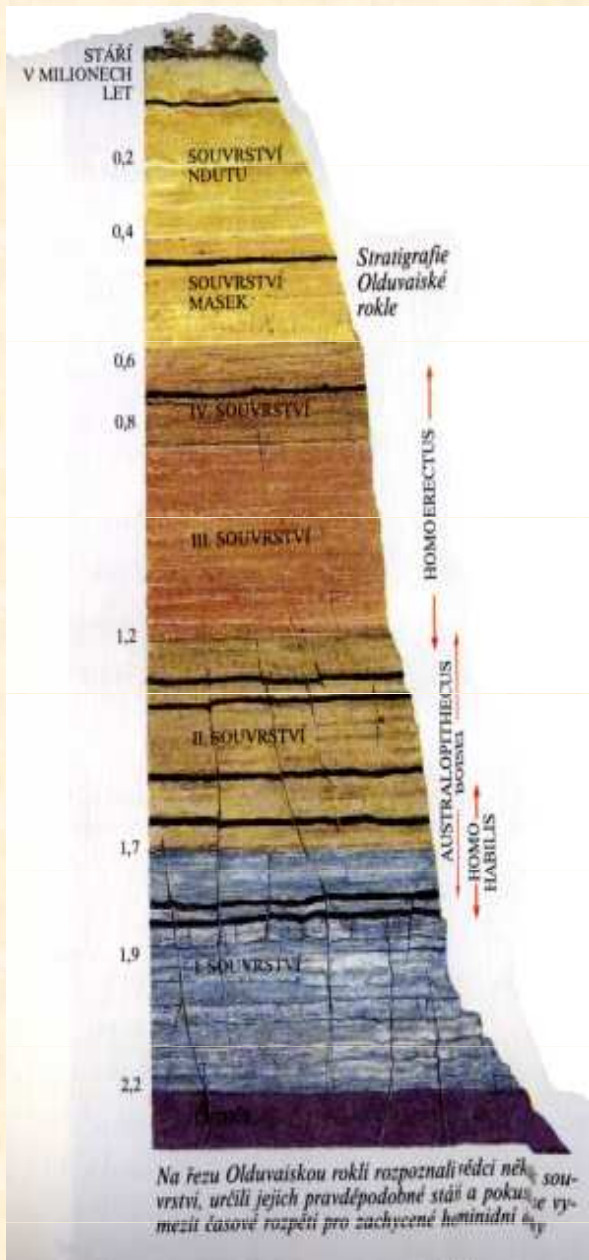


# EVOLUCE ČLOVĚKA

# Nálezy nejstarších hominidů:



# Naleziště hominidů v Africe

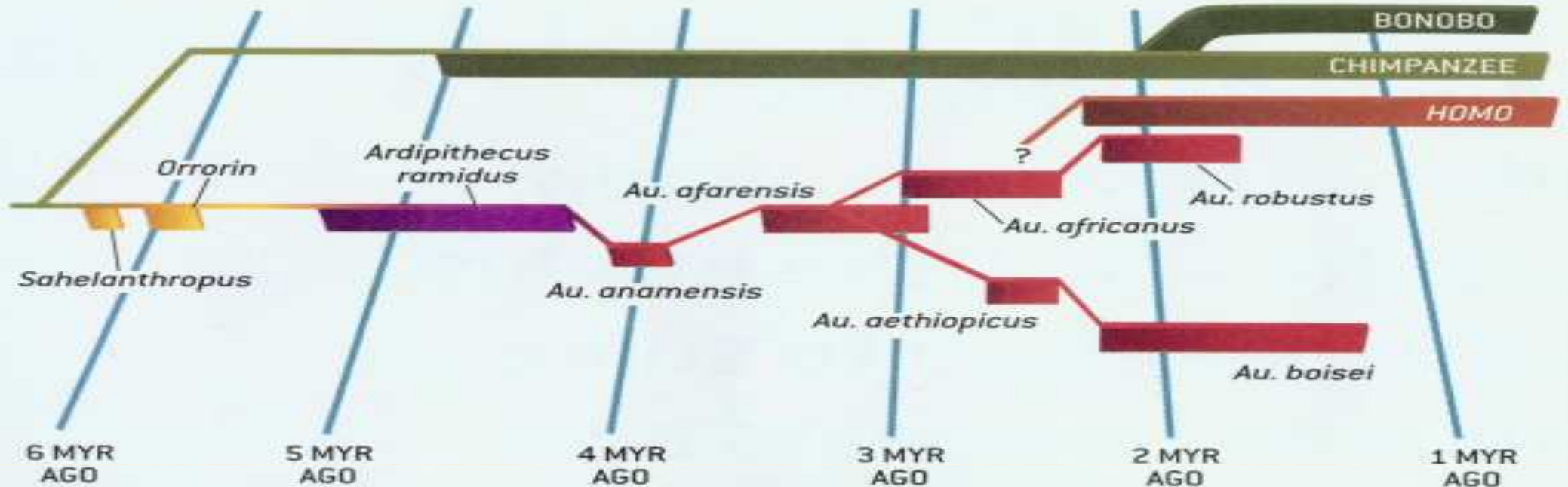
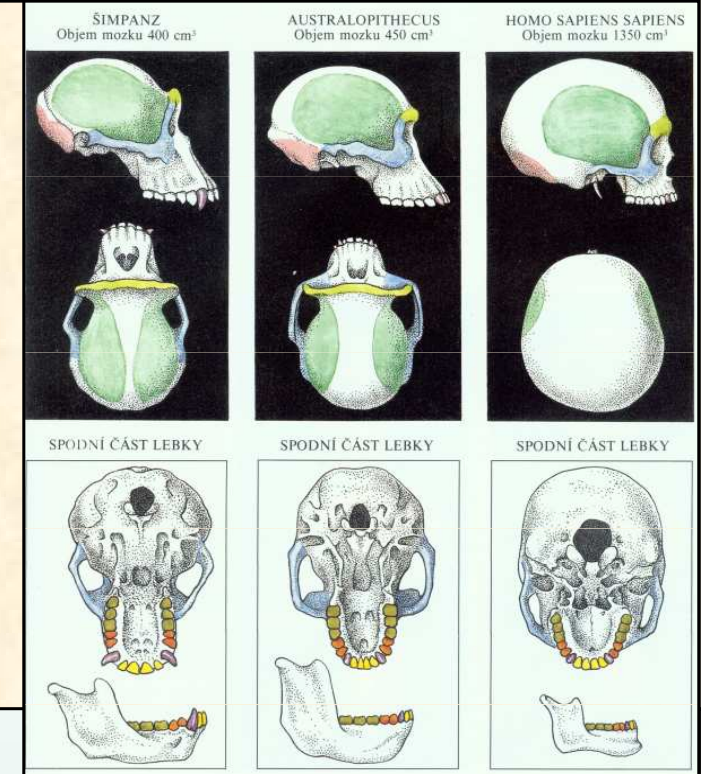


- \* Olduvajská rokly (Tanzanie)
- \* Hadar (Etiopie)
- \* jezero Turkana (Kenya)
  - **současně** zde žily **4 druhy hominidů!!!**
- \* řeka Omo (Etiopie)
- \* Laetoli (Tanzánie)



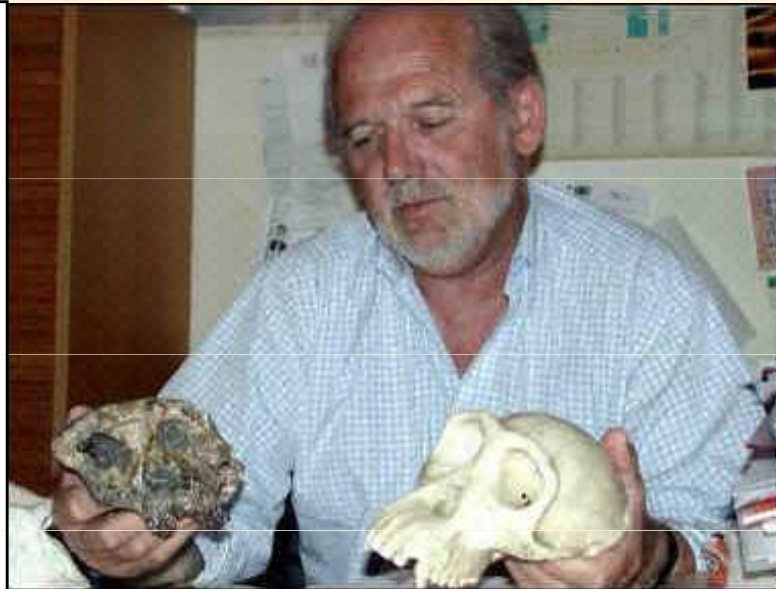
# Oddělení větví hominidů a šimpanzů: před 6-7 miliony let

Za 35 mil. let vzniklo 84 druhů hominidů  
Za 8 mil. let vzniklo 16 druhů hominidů



FAMILY TREE of the hominid *Australopithecus* (red) includes a number of species that lived between roughly 4 million and 1.25 million years (Myr) ago. Just over 2 Myr ago a new genus, *Homo* (which includes our own species, *H. sapiens*), evolved from one of the species of *Australopithecus*.

# Sahelanthropus (Toumai): stáří 6-7 mil.let



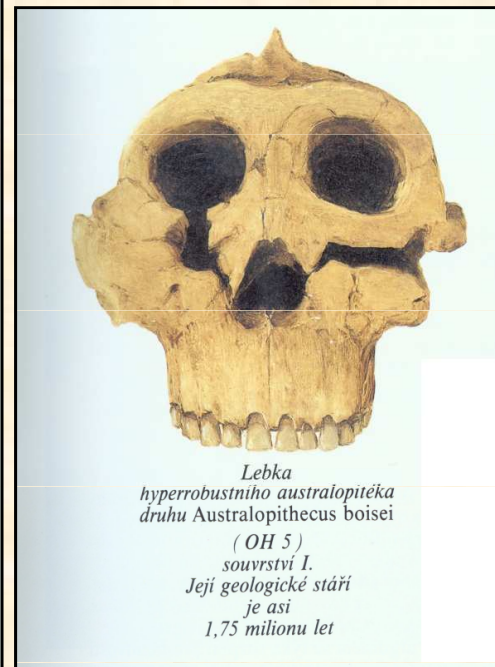
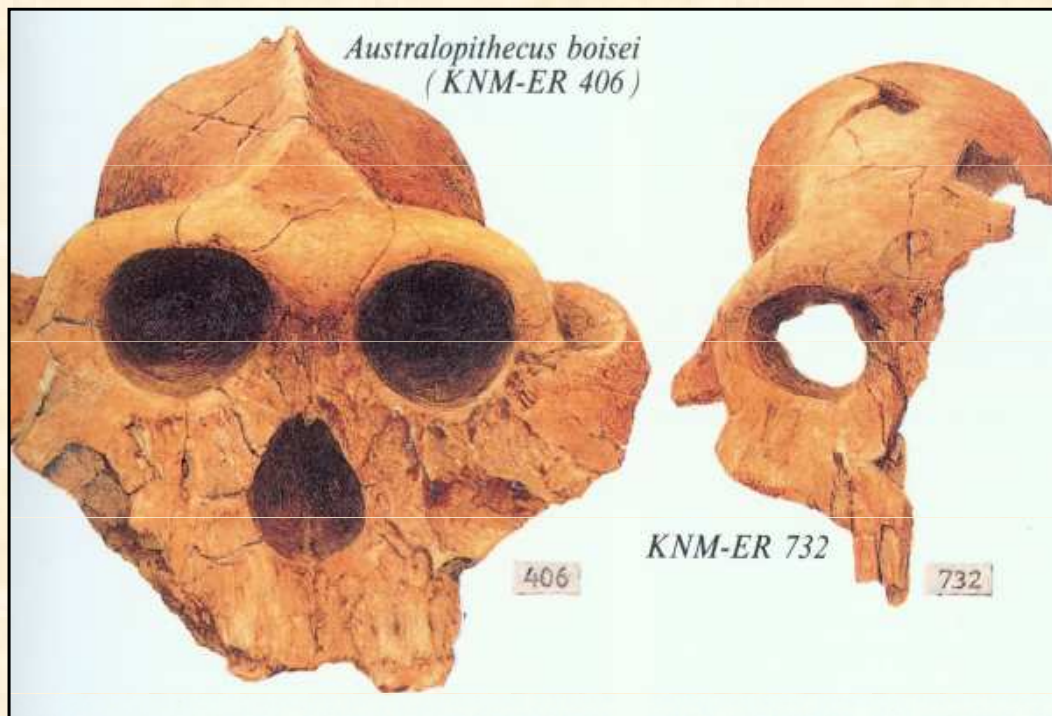
- Mozkována 340-360cm<sup>3</sup>
- Bipedie
- Nejstarší předek člověka po oddělení větví vedoucích k šimpanzům a člověku

*Sahelanthropus tchadensis*: 6 mil. let  
(Čad, Michel Brunet, 2002 Nature)

*Orrorin tugenensis*: 5.8 mil let

*Ardipithecus kadabba*: 5.6-5.8 mil let

# Australopithecus: 4 mil. - 1 mil.

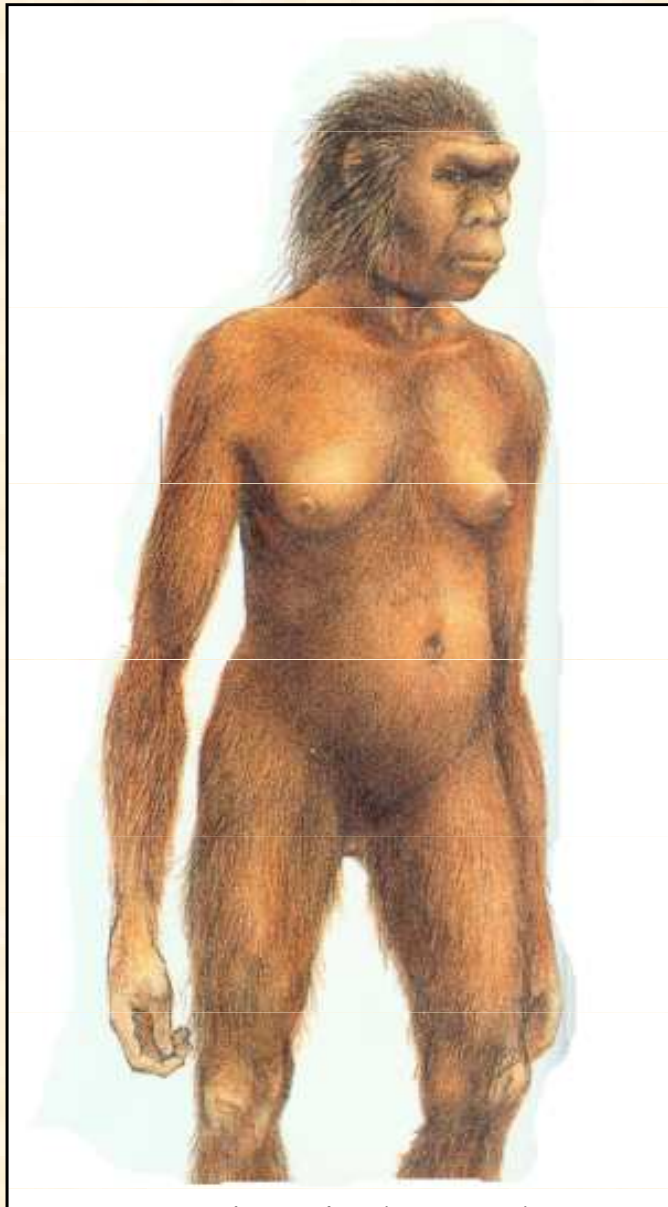


Lucy = *A. afarensis*  
(3.5-3 mil)

- mozková 35% moderního člověka
- výška 120-140cm, pohlavní dimorfismus (až 50% rozdíl)
- frugivorní (pojídal ovoce), možná omnivorní (všežravec), žil v savanách

robustní - *A. robustus* ..... 1-2 mil  
          *A. boisei* ..... 1-2 mil  
gracilní - *A. afarensis* = Lucy ... 3.5-3 mil  
          *A. africanus* ..... 2-3 mil

# Homo habilis: 2.5 mil. - 1.5 mil.



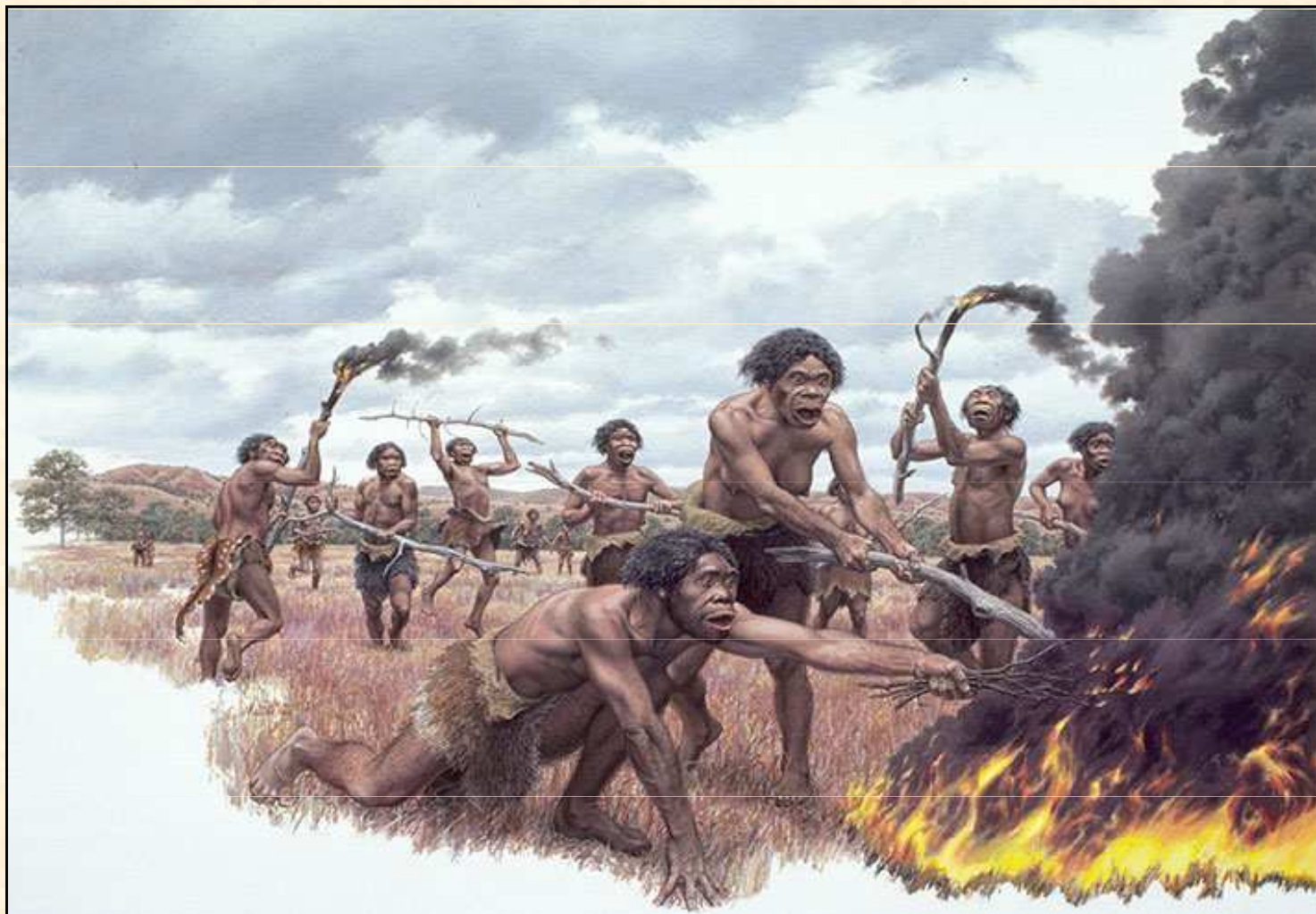
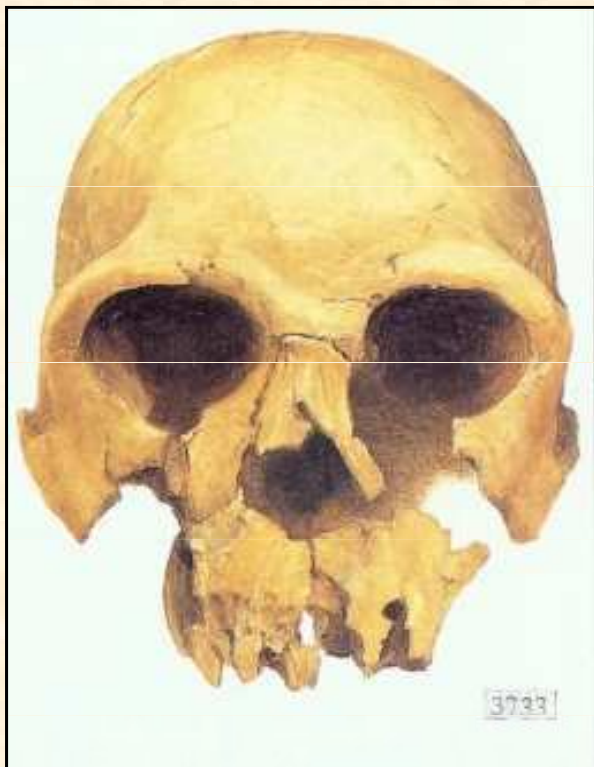
*H. habilis* (OH62):  
„Žena roku 1987“, 1.8 mil let

- Olduvajská rokle (Tanzánie, Mary a Louis Leakey)
- Jezero Turkana (Kenya)
- poloviční mozkovna
- primitivní nástroje, lovec, sběrač



# Homo erectus: 2 mil. - 0.3 mil.

- Velká mozkovna (850-1100cm<sup>3</sup>)
- Vysoký (180cm), pohlavní dimorfismus (30% rozdíl)
- Používal oheň, plaval na vorech, primitivní „řeč“, poprvé malé rovnostářské skupiny, složitější nástroje, lov ve velkém měřítku
- Jezero Turkana, Java, Čína

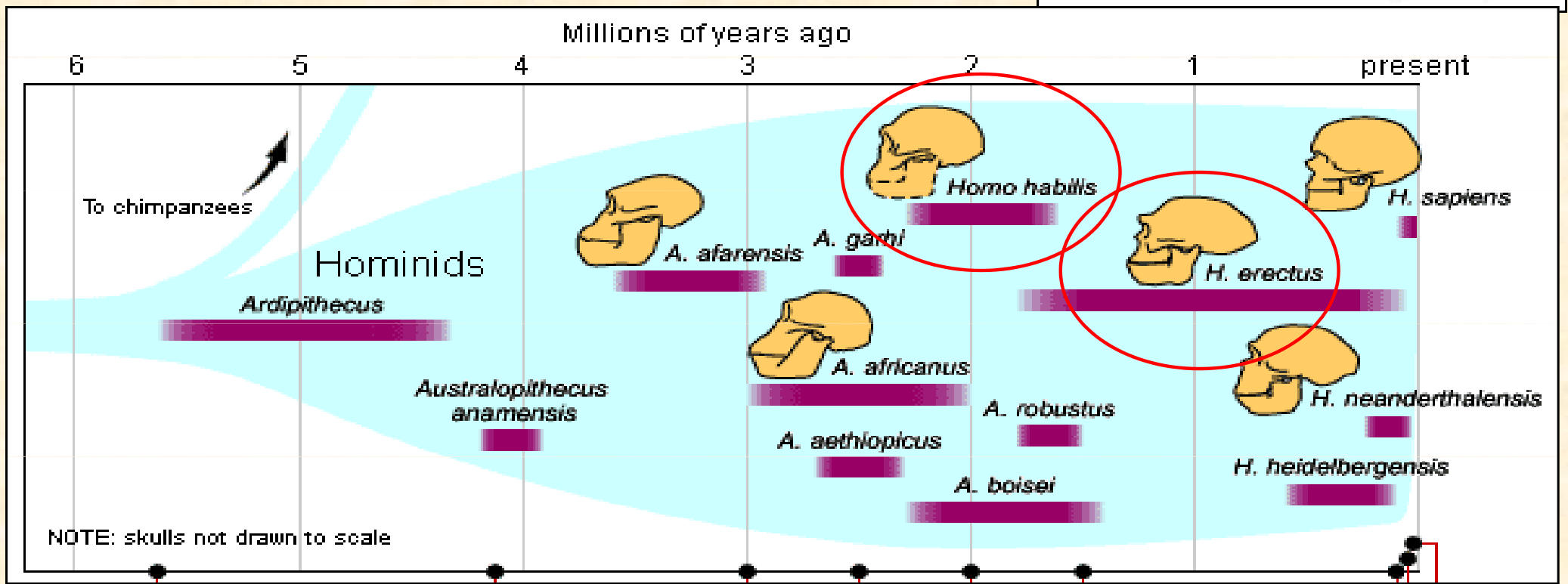
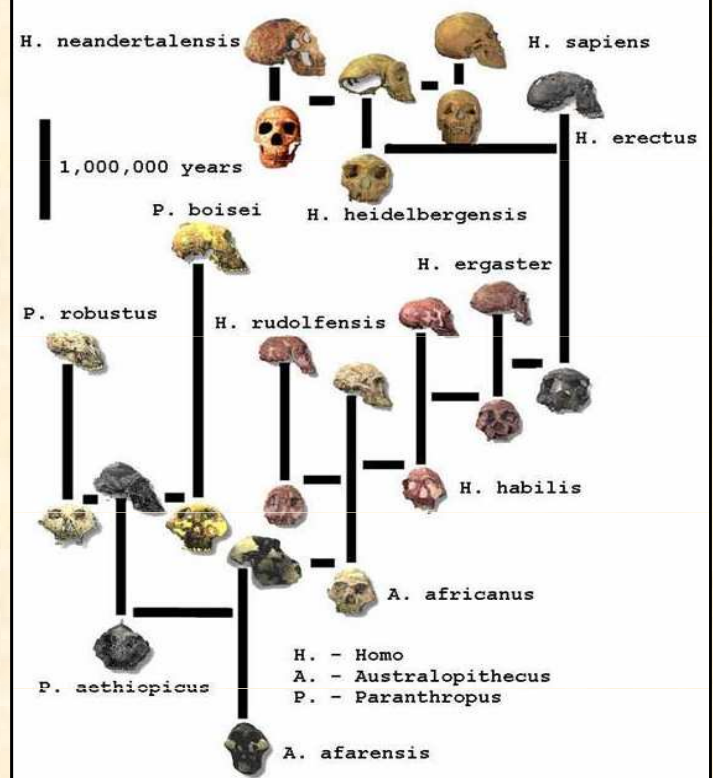


*Ve svrchní části souvrství II se našly acheulské nástroje. Jde o dvoulucí nástroje, které předcházely pěstním klinům. Jejich geologické stáří se odhaduje na 1,2–1,1 milionu let. Zhotovovaly se obíjením jader. Některé sloužily jako řeznické nástroje, jiné možná k drčení tuhých plodů a hlíz*

# *Homo habilis* and *Homo erectus* žili vedle sebe v Africe po dobu 500 000 let!!!

(Nature 448, p688, 2007)

- evolution ze společného předka
- rozdíly v potravě
- *H. habilis* - boční větev, přežíval déle
- *H. erectus* - životní styl podobný gorilám

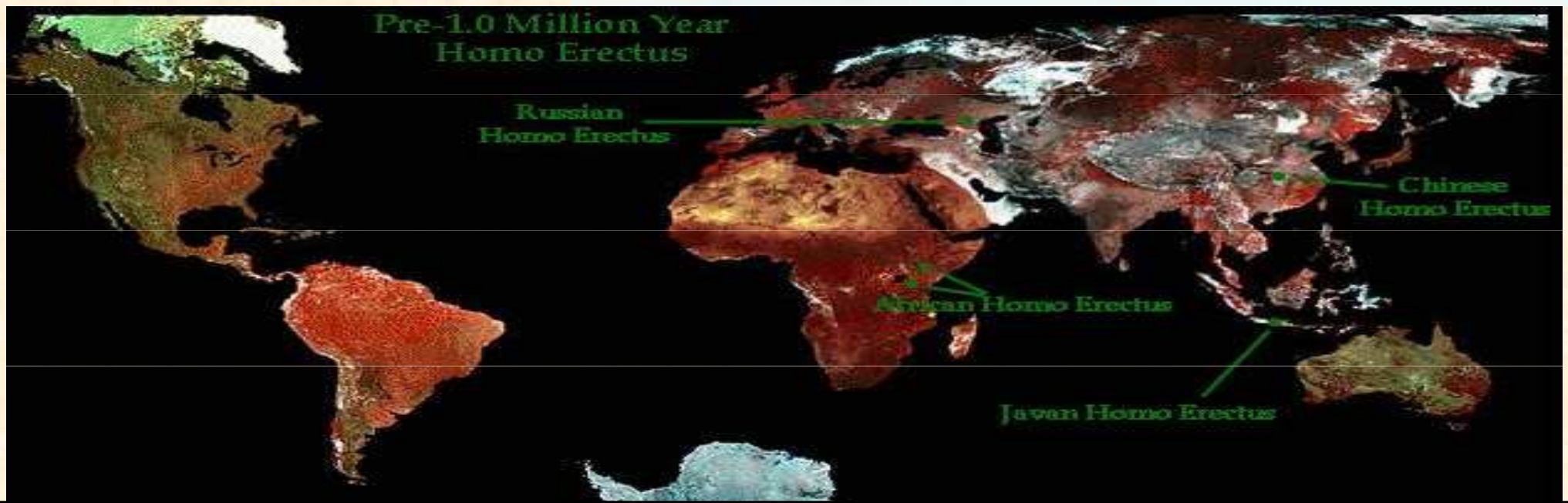


# Homo erectus: první expanze člověka (1.8 mil)

- první překročil hranice afrického kontinentu
- používal oheň



AFRICAN EXODUS began as soon as *H. erectus* evolved, around 1.8 million years ago, probably in part because it needed a larger home range than that of its smaller-bodied predecessors.

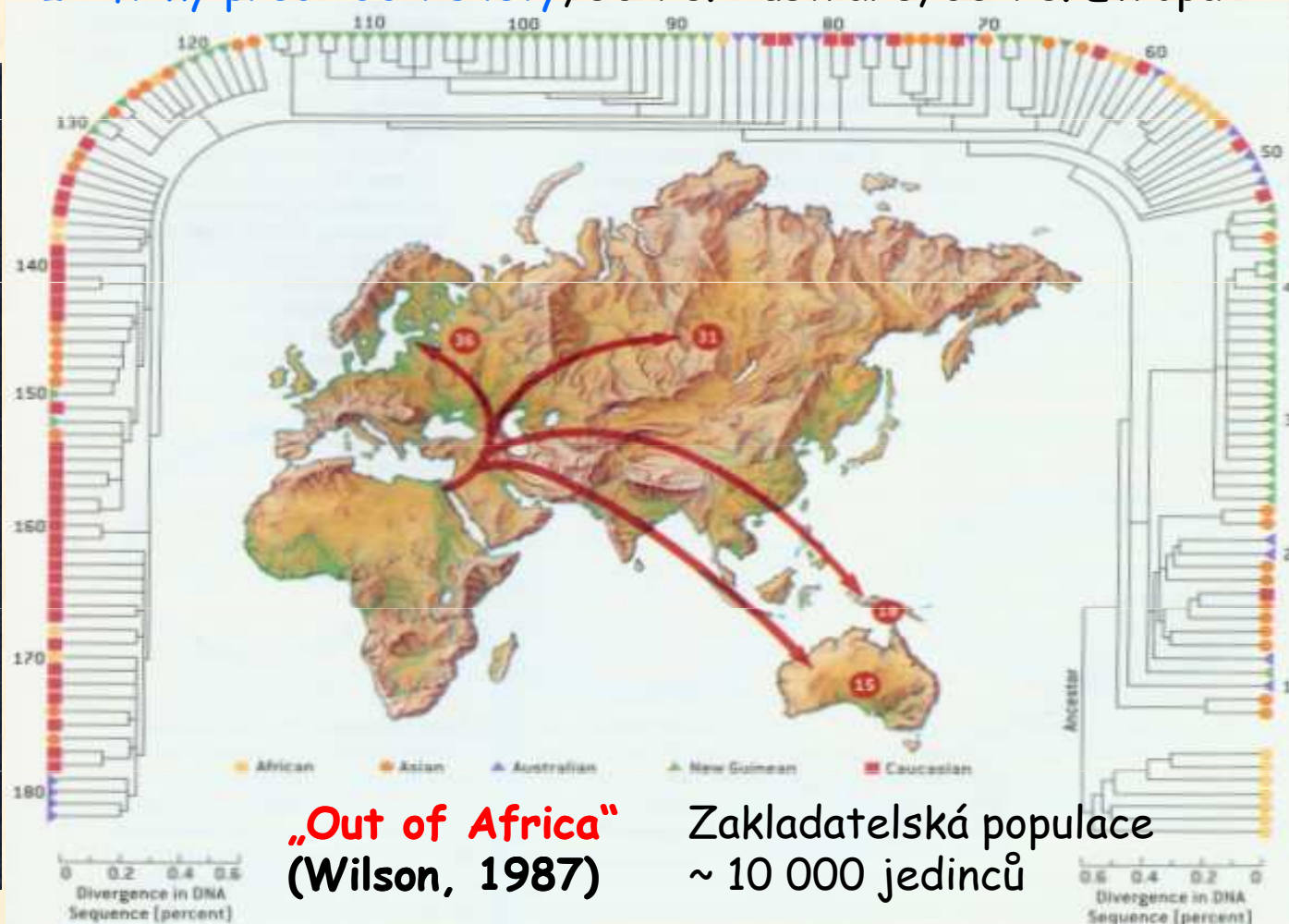
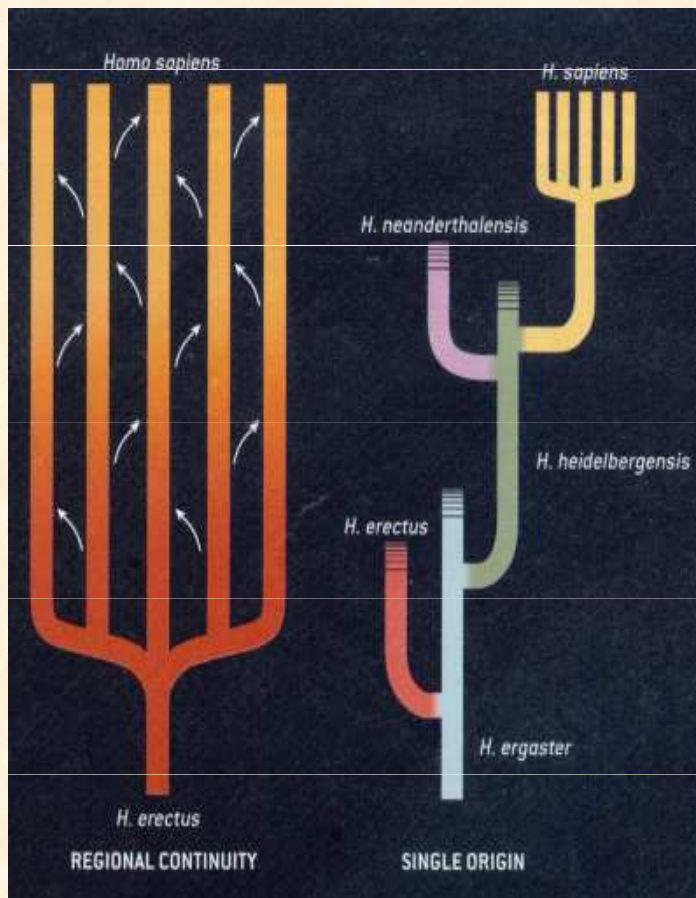
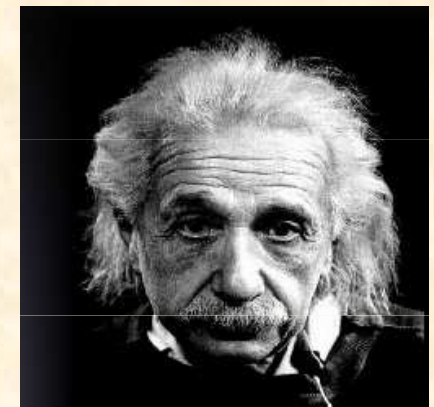


# Homo sapiens: vznik před 500 000 - 250 000 lety

## Hypotézy: „multiregionální“ a „Out of Africa“

**Multiregionální hypotéza**  
(teorie svícnu, polycentrická hypotéza) (Wolpoff)

- mtDNA 182 lidí
- 2 větve - africká a neafrická
- max 0.6% rozdíly, 3 mutace/500bp, 1 rozdíl ~ 10 000 let
- z Afriky před 100 tis lety, 50 tis. Austrálie, 35 tis. Evropa



**„Out of Africa“  
(Wilson, 1987)**

Zakladatelská populace  
~ 10 000 jedinců



# Homo sapiens: vznik před 500 000 - 250 000 lety

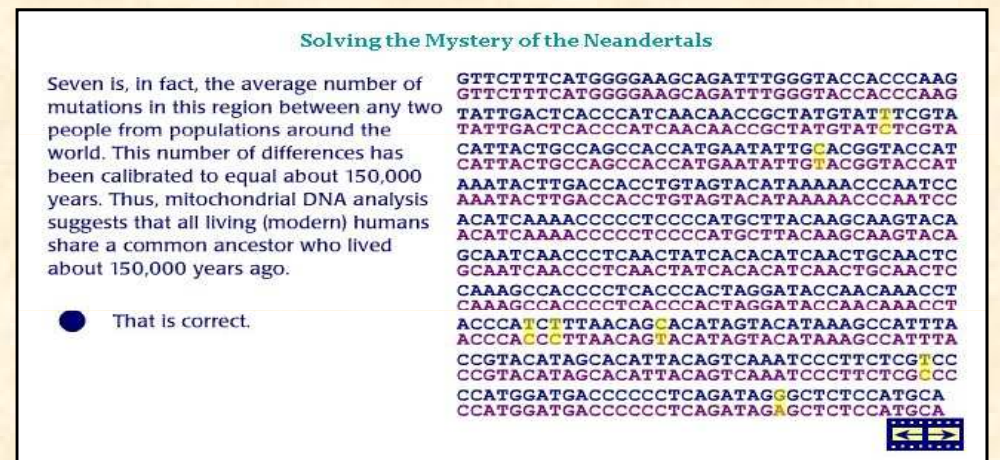
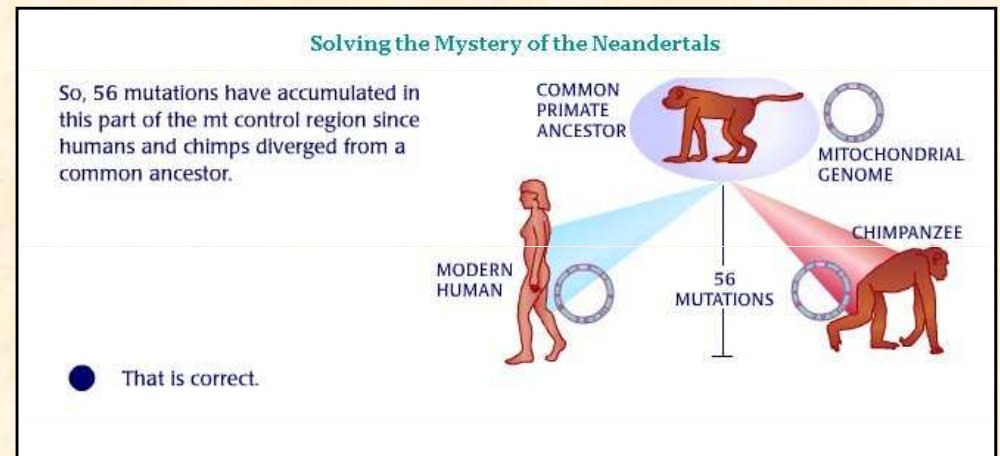
## Teorie:

1. multiregionální (polycentrická, teorie svícnu, Howells, Harvard; M. Wolpoff):
  - H. erectus se vyvinul v H. sapiens v různých částech světa nezávisle, tok genů mezi větvemi
2. "Out of Africa" (Noemova archa, Willson, Cal. Univ. Berkley):
  - H. erectus nahrazen moderním člověkem, který se rozšířil z Afriky před 100 000 lety
3. Hybridní model (Stringer):
  - mísení starousedlíků a příchozích

## Rozdíly v mtDNA jako měřítko evoluční divergence

### mtDNA:

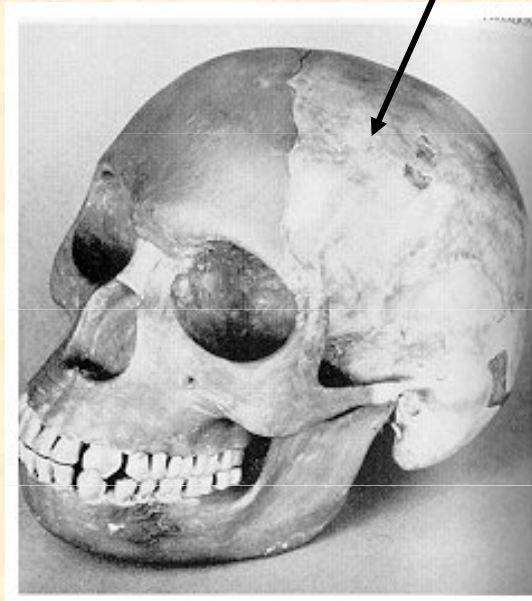
- vyšší rychlost mutací
- nemá reparační systémy
- nepodléhá rekombinacím



# Nejstaší Evropan: Eoanthropus a podvod z Piltdownu

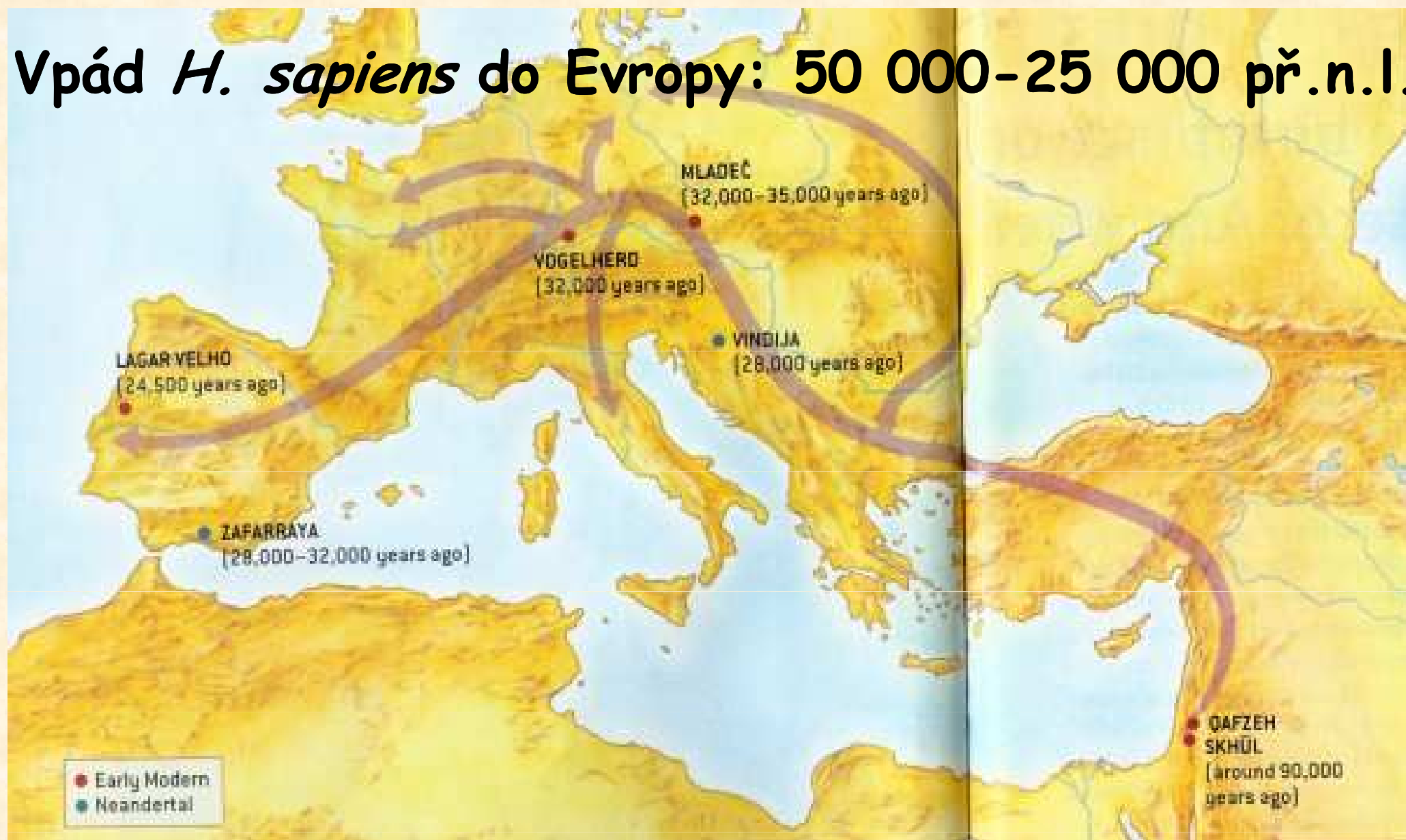
- lidská mozkovna a opičí čelist, nejstarší Evropan?
- 1915 - Ch. Dawson - *Eoanthropus dawsonii*
- 1953 - Kenneth P. Oakley - odhalení podvodu
  - fluorová metoda (starší kosti - více fluoru)

Woodwardova rekonstrukce  
mezičlánku mezi člověkem a  
opicí (stáří asi 500,000 let)



**Skutečný první evropan:  
1993 - Boxgrove (Sussex)  
stáří 500 000 let**

# Vpád *H. sapiens* do Evropy: 50 000-25 000 př.n.l.





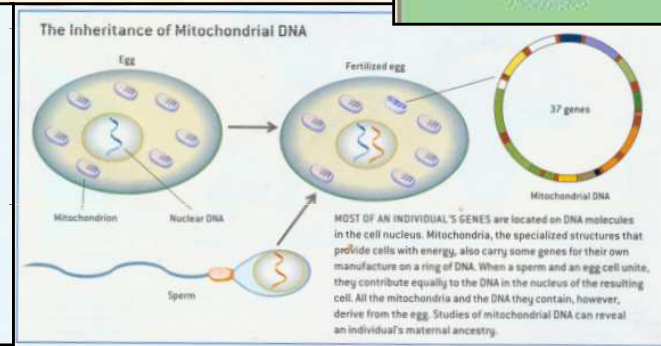
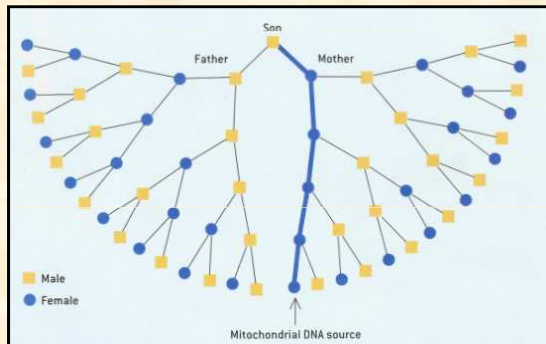
# Svante Paabo: „Neandertálci nejsou našimi předky“

Krings et al. 1997: Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell* 90, 19-30.

- sekvenována mtDNA neandertálce, 454
- rozdíly mezi mtDNA dnešních lidí a neandertálců jsou větší než mezi dnešními populacemi (26 rozdílů vs. 3 rozdíly v 500 bp mtDNA)

Křížení *H. neanderthalensis* s *H. sapiens*?  
Různý počet chromosomů (46x48) a tudíž neplodné potomstvo?

- šimpanz a gorila má 24 párů,
- fúze po oddělení neandertálce?
- kůň a osel - 64x62 chromosomů



# Svante Paabo: Sekvenování Neandertálce - 454 sekvenování

nature

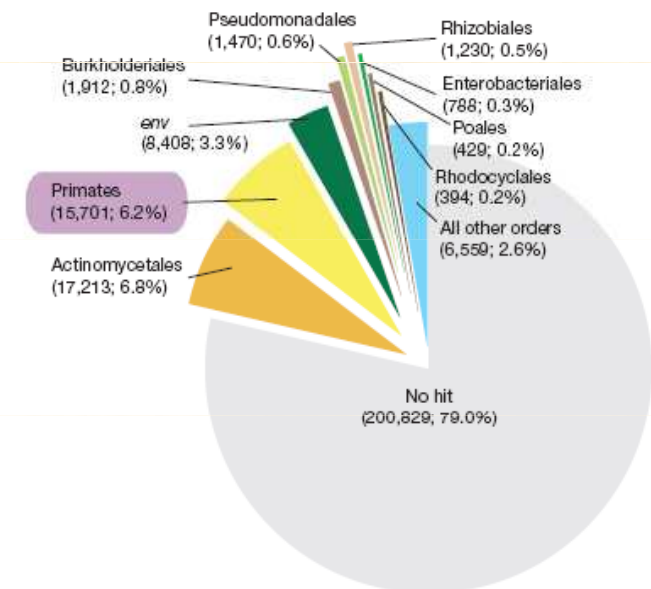
Vol 444 | 16 November 2006 | doi:10.1038/nature05336

## ARTICLES

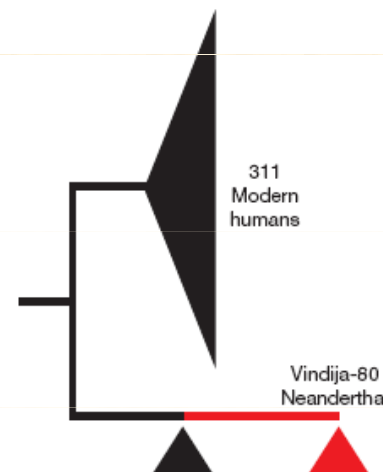
### Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA

Richard E. Green<sup>1</sup>, Johannes Krause<sup>1</sup>, Susan E. Ptak<sup>1</sup>, Adrian W. Briggs<sup>1</sup>, Michael T. Ronan<sup>2</sup>, Jan F. Simons<sup>2</sup>, Lei Du<sup>2</sup>, Michael Egholm<sup>2</sup>, Jonathan M. Rothberg<sup>2</sup>, Maja Paunovic<sup>3,†</sup> & Svante Pääbo<sup>1</sup>

Neanderthals are the extinct hominid group most closely related to contemporary humans, so their genome offers a unique opportunity to identify genetic changes specific to anatomically fully modern humans. We have identified a 38,000-year-old Neanderthal fossil that is exceptionally free of contamination from modern human DNA. Direct high-throughput sequencing of a DNA extract from this fossil has thus far yielded over one million base pairs of hominoid nuclear DNA sequences. Comparison with the human and chimpanzee genomes reveals that modern human and Neanderthal DNA sequences diverged on average about 500,000 years ago. Existing technology and fossil resources are now sufficient to initiate a Neanderthal genome-sequencing effort.



**Figure 2 | Taxonomic distribution of DNA sequences from the Vi-80 extract.** The taxonomic order of the database sequence giving the best alignment for each unique sequence read was determined. The most populous taxonomic orders are shown.



**Figure 3 | Schematic tree relating the Vi-80 Neanderthal mtDNA sequences to 311 human mtDNA sequences.** The Neanderthal branch length is given with uncorrected sequences (red triangle) and after correction of sequences via independent PCRs (black triangle). Chimpanzee and bonobo sequences (not shown) were used to root the neighbour-joining tree. Several substitution models (Kimura 2-parameter, Tajima-Nei, and Tamura 3-parameter with uniform or gamma-distributed ( $\gamma = 0.5-1.1$ ) rates) yielded bootstrap support values for the human branch from 72–83%.

## Neanderthals help to tell our story

The availability of Neanderthal genomic sequence data is allowing us to date key events in our own evolution.

So far, only one gene has been convincingly associated with human language and speech — forkhead box P2 (FOXP2). Despite being a highly conserved gene, the human and chimpanzee versions differ at two positions in exon 7, and these substitutions have been implicated in our unique ability for speech.

Krause et al. found both substitutions in two Spanish Neanderthal samples. Further, they concluded that, for both substitutions, at least one of the individuals was homozygous for the derived allele that is predominant in modern populations.

Next, the authors analysed the Neanderthal samples for evidence of a selective sweep close to exon 7 of FOXP2 that, from modern human genetic diversity data, was previously proposed to have occurred within the past 200,000 years. Seven polymorphic regions from the intronic region upstream of exon 7 were successfully amplified from the Neanderthal samples and, for six of these, all products from both Neanderthals represented the derived allele. These results suggest that the selective sweep in the FOXP2 region began before the split from the human-Neanderthal common ancestor, which existed 300,000 to 400,000 years ago — much earlier than previously thought.

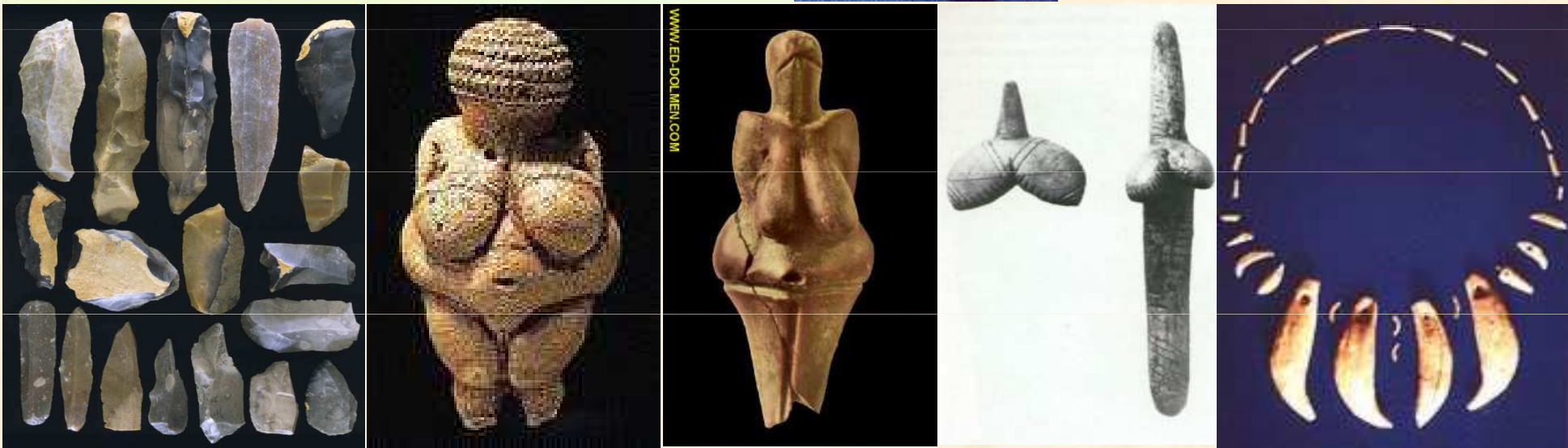
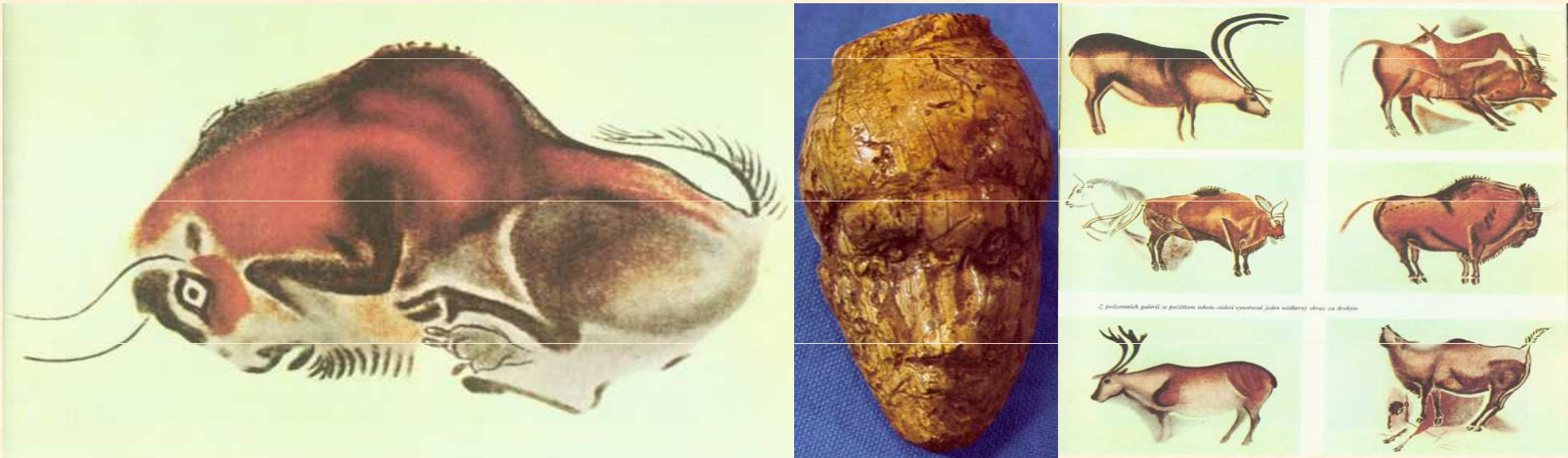
So, Neanderthal sequences can provide a useful tool to investigate our own evolution, making the extreme care that must be taken when retrieving genetic information from ancient samples worthwhile.

Carrie Patis

# Moderní člověk-umělec: Paleolit-mousterian, aurignacian ...

## „Velký skok vpřed“ (před 50 000 let):

- abstraktní myšlení, plánování, inovace, symbolické chování
- oblékání, pohřbívání, skalní kresby, rafinované pasti a lov



# Floreský člověk - Hobit

## Nálezy v jeskyni Liang Bua:

- 2003 (LB1), později 8 jedinců
- mezi nejstarší a nejmladší kostrou 80 000 let
- nejmladší jen 12 000 let

## Nový druh nebo nemoc:

- mozek jen 380 cm<sup>3</sup>,
- nejde o patologické jedince (microcephalus)
- velikost mozku a inteligence, nástroje a oheň
- ostrovní fenomén

## Rodokmen:

- *H. sapiens* do Austrálie před 45 000 lety
- střet s *H. sapiens* (jako neandertálci)
- živé legendy - Ebu Gogo, poslední setkání před 100 lety, mýty o malých lidech u indiánů, australanů

