

# Molekulárne aspekty evolúcie človeka

Vladimír Ferák

# Molekulárna genetika a evolúcia

Jedna z možností ako využiť súčasné výsledky molekulárnej genetiky je použiť ich pri štúdiu evolúcie

Gény (resp. ich produkty – RNA a bielkoviny) – slúžia ako historické dokumenty

Táto možnosť využitia sa rýchlo rozširuje v dôsledku súčasného zjednodušenia metód (celogenómového) sekvenovania a možností hromadného stanovovania polymorfizmov DNA

## PATTERNS IN EVOLUTION *The New Molecular View*

Roger Lewin



# Porovnávacia analýza informačných makromolekúl

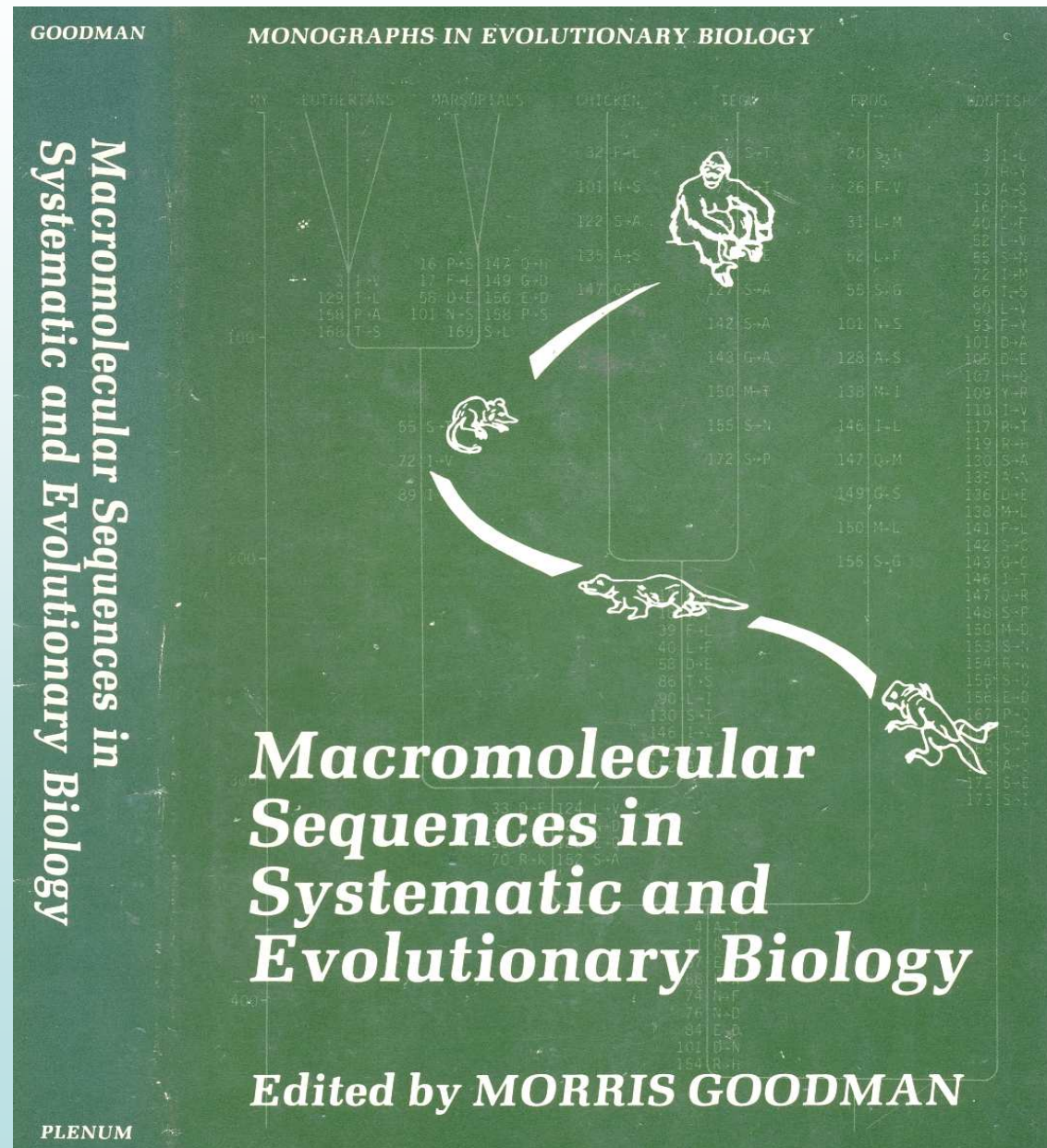
(nukleové kyseliny, bielkoviny)

kvantitatívna miera pre stanovenie  
evolučného vzťahu medzi súčasťami  
bunky, bunkami, organizmami,  
populáciami atď.

Zuckerlandl a Pauling (1965)

*"Molekuly ako dokumenty  
evolučnej histórie"*

– molekulárna revolúcia  
v (evolučnej) biológii.

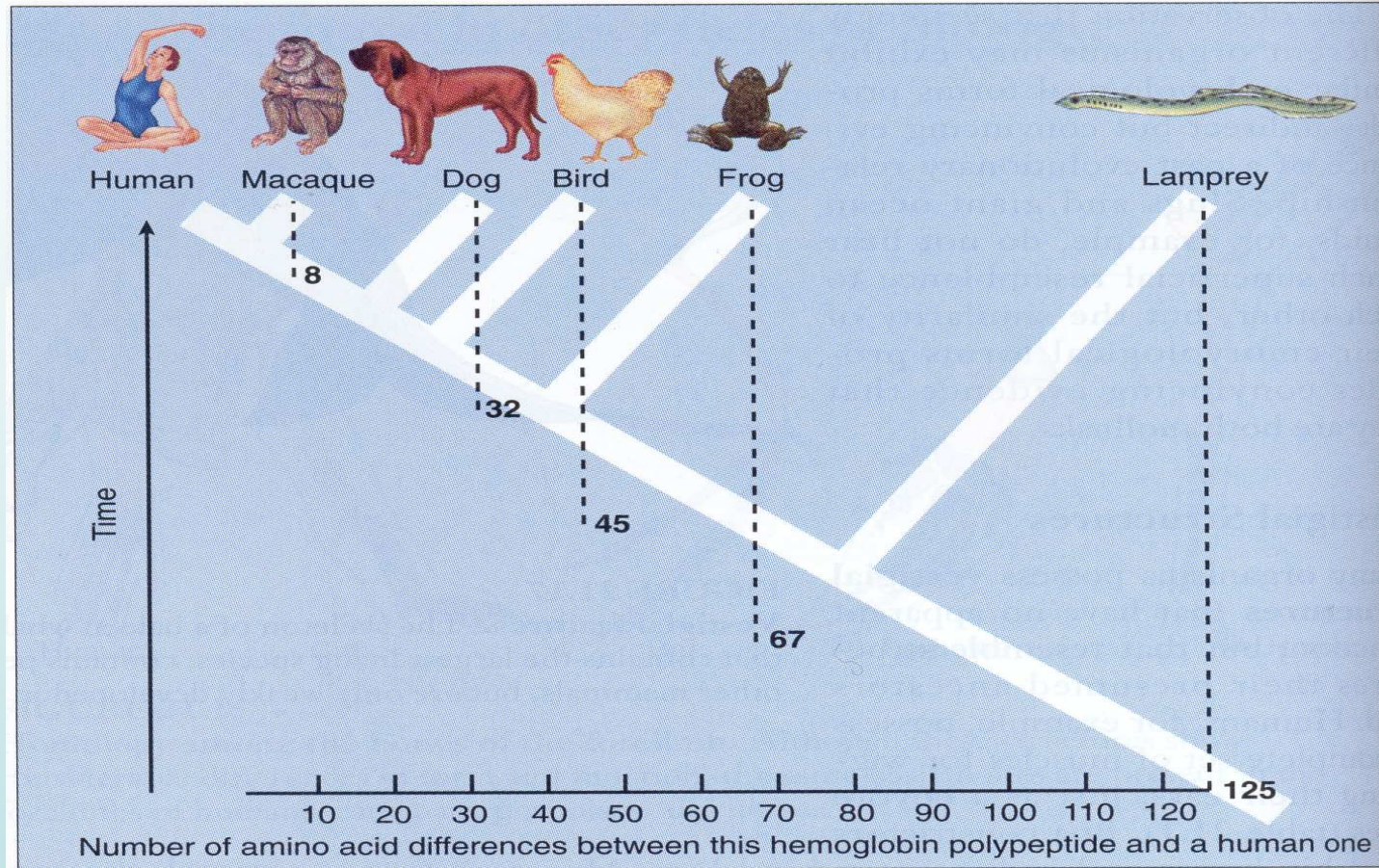




# Sekvence polypeptidov ako miera evolučnej príbuznosti organizmov – molekuly odrážajú evolučnú vzdialenosť

Počet odlišných aminokyselín v  $\beta$ -reťazci hemoglobínu vo vzťahu k hemoglobínu človeka (celková dĺžka reťazca je 146 aminokyselín)

<u>Druh</u>	<u>počet odlišností</u>
človek	0
gorila	1
gibon	2
makak	8
myš	27
žaba	67
mihuľa	125

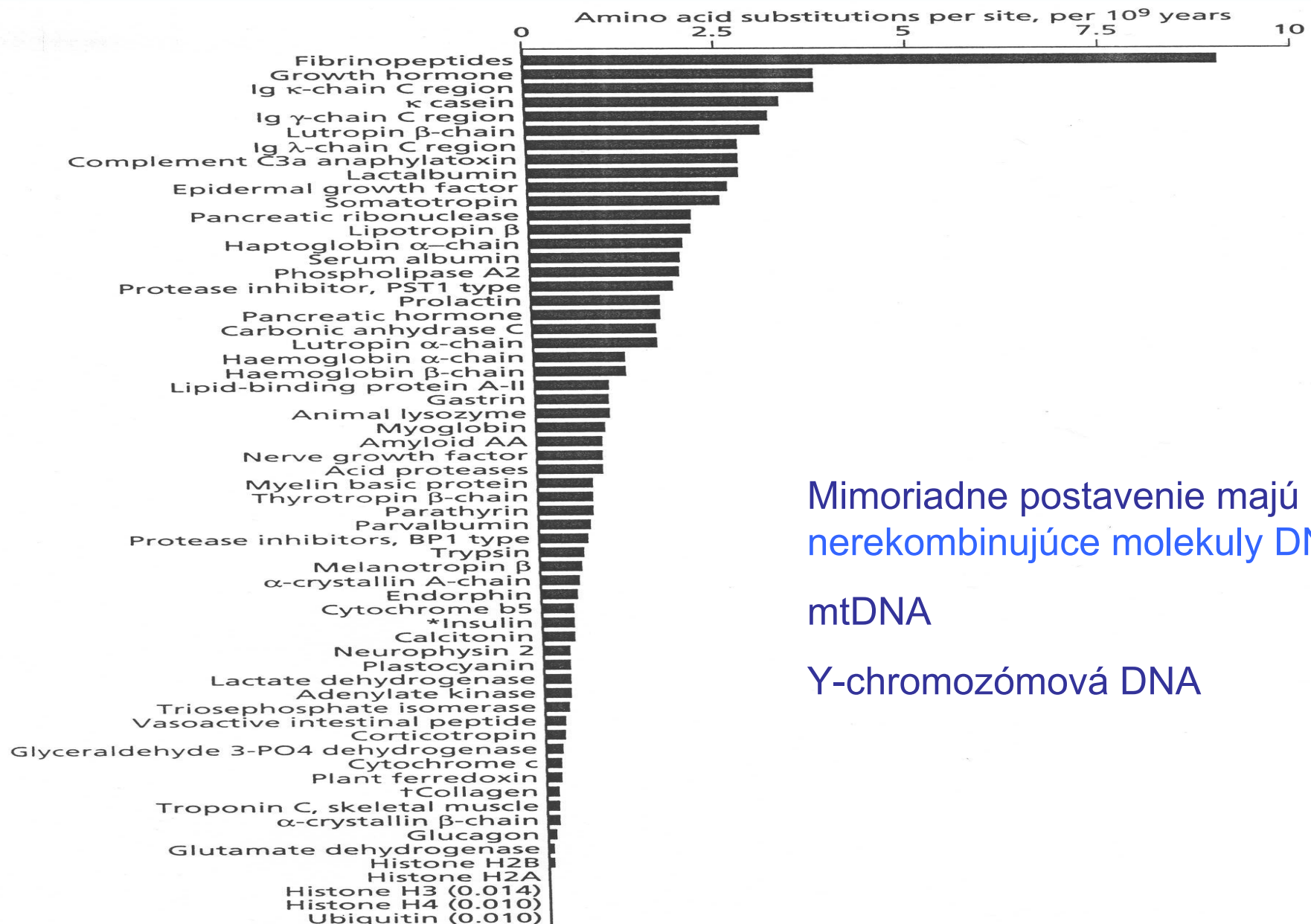


**FIGURE 21.18**

**Molecules reflect evolutionary divergence.** You can see that the greater the evolutionary distance from humans (white cladogram), the greater the number of amino acid differences in the vertebrate hemoglobin polypeptide.



# Molekulárne chronometre – konkrétne nástroje, ktoré merajú čas v molekulových hodinách



Mimoriadne postavenie majú nerekombinujúce molekuly DNA:

mtDNA

Y-chromozómová DNA

**Fig. 7.4** Rates of amino acid substitution for various mammalian proteins. \*Excluding guinea pig and coypu, the phylogenetic position of which has been debated (see section 7.4); † Excluding non-repetitive ends. Data from Nei (1987).

# „Molekulárny“ pohľad na evolúciu človeka (a ľudoopov)

Sarich, V., Wilson, A.:

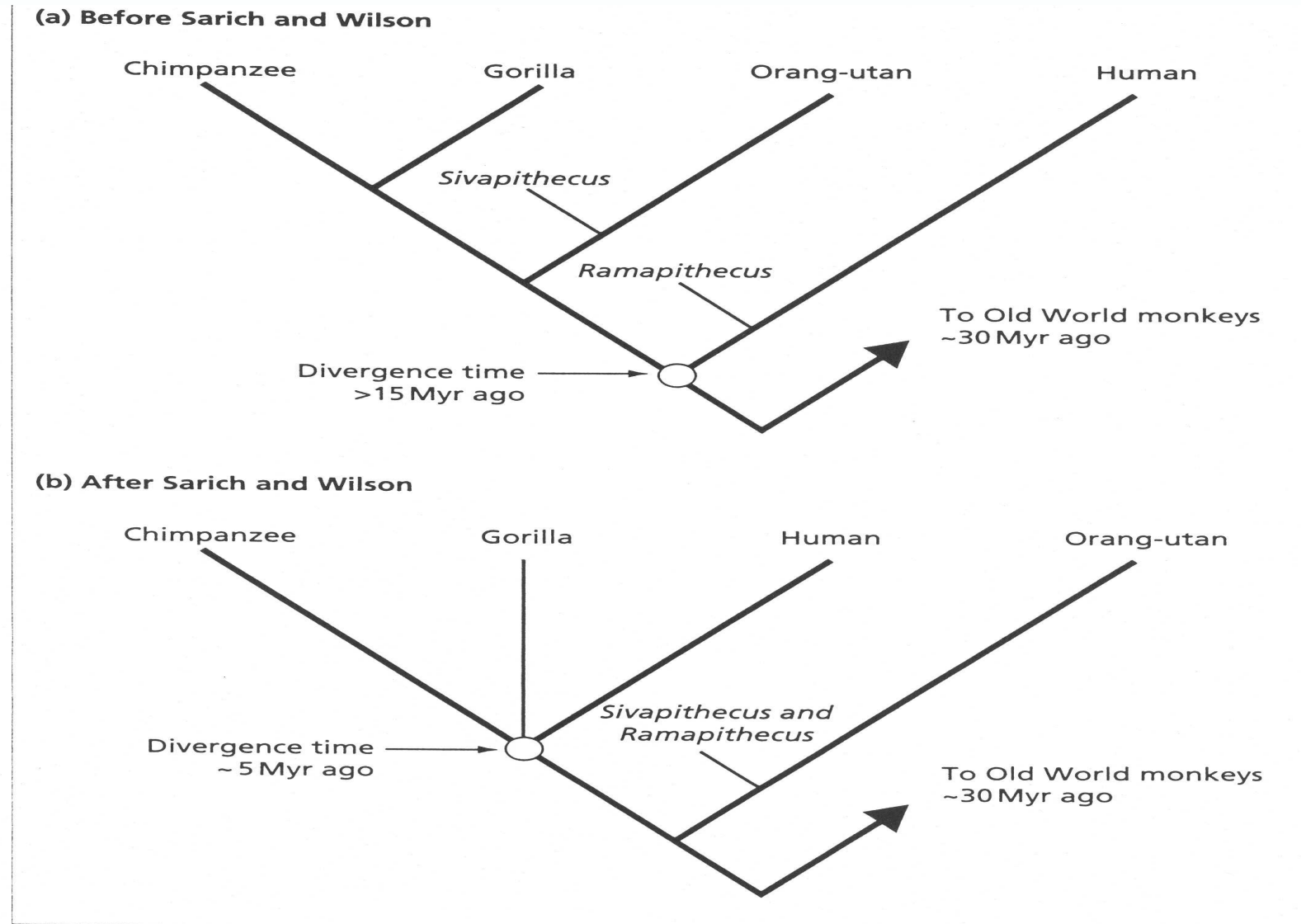
„*Genomic evolution in primates*“

Science, 179, 1973

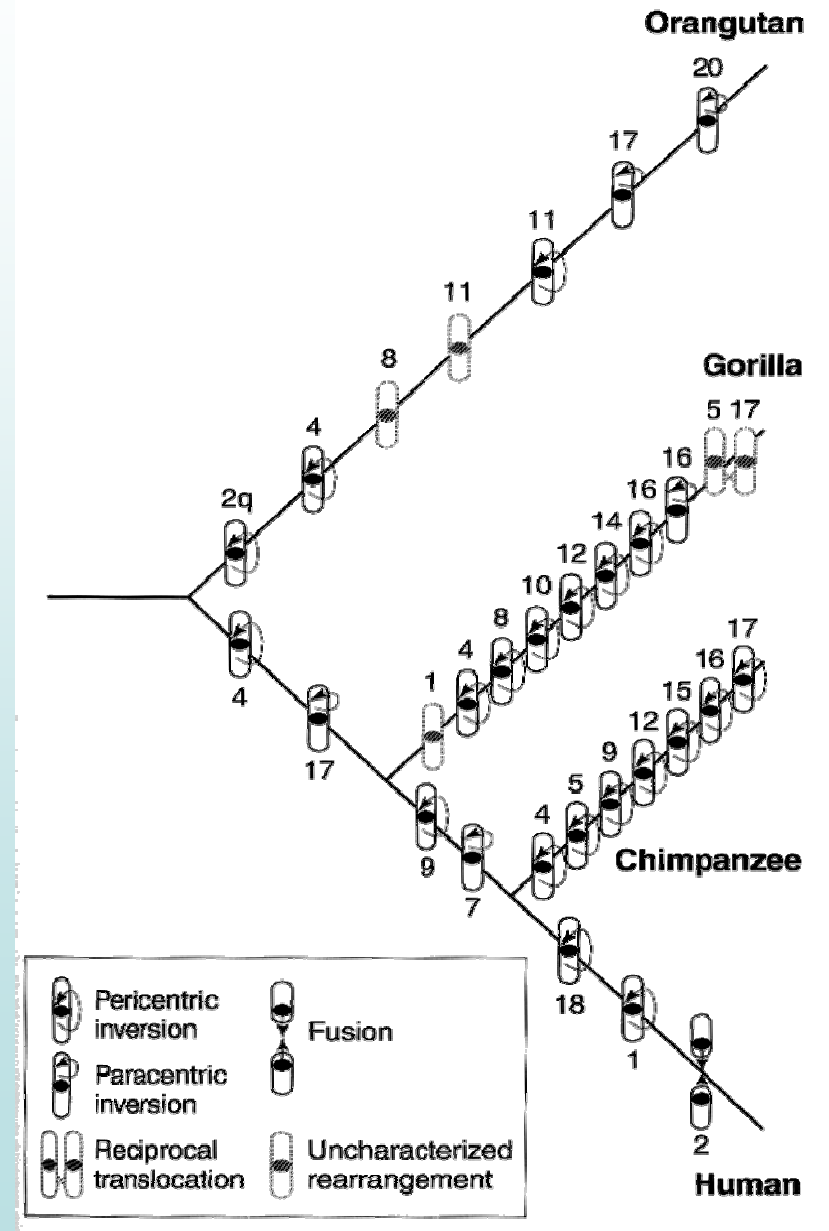
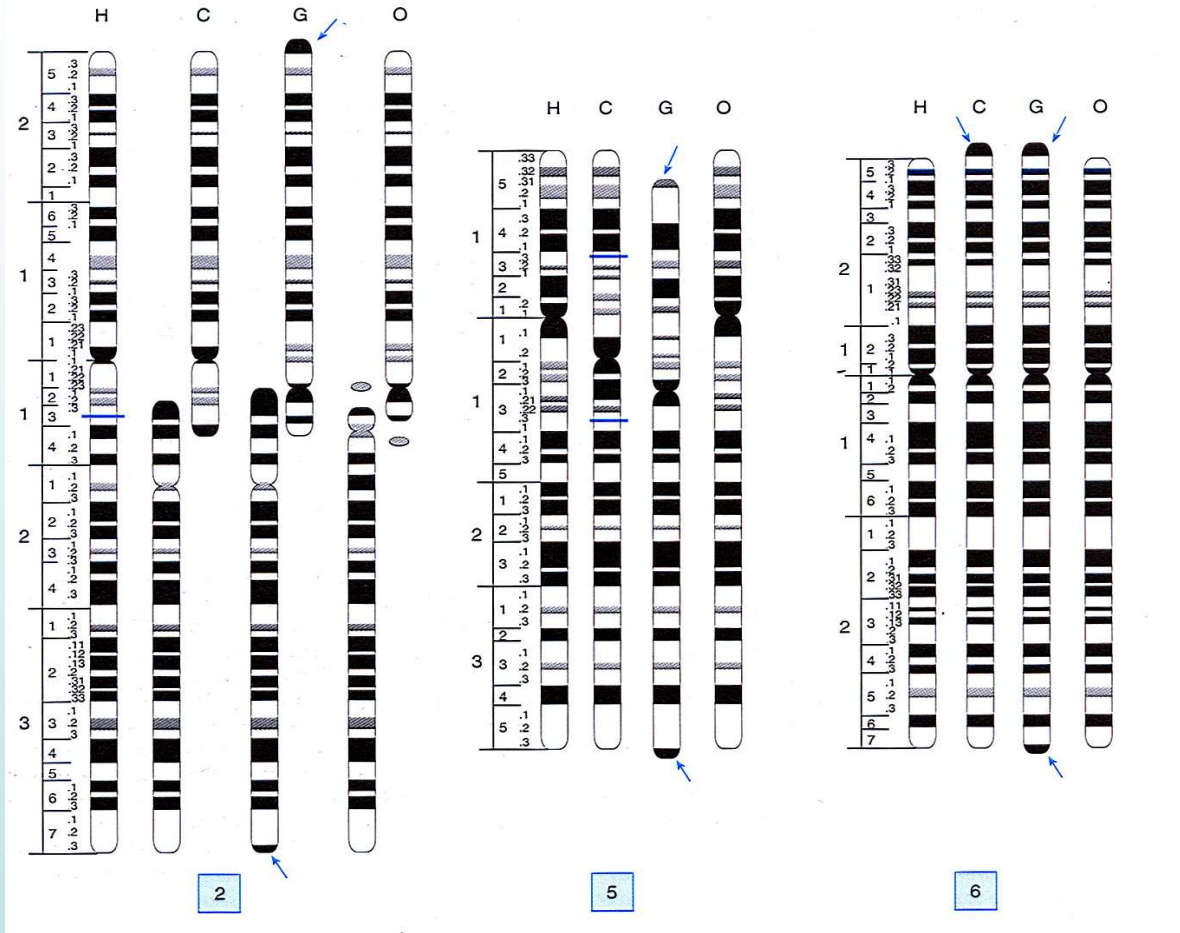
Porovnávali sekvencie polypeptidov; málo dát

Skeptické prijatie...

Skepsa prekonaná až po potvrdení z porovnania chromozómov (Yunis a Prakash, 1982) ale najmä zo sekvencií DNA (90-te roky)



# Porovnávacia cytogenetika ľudoopov a človeka



- Šimpanz-C, gorila-G, orangutan-O:  $2n=48$  chrom.

*H. sapiens*:  $2n=46$  chrom.

- Ľudský chrom.č.2 vznikol Robertsonovou translokáciou

- Nezhody v niektorých C-prúžkoch + inverzie, recipročné translokácie, Robertsonova translok.

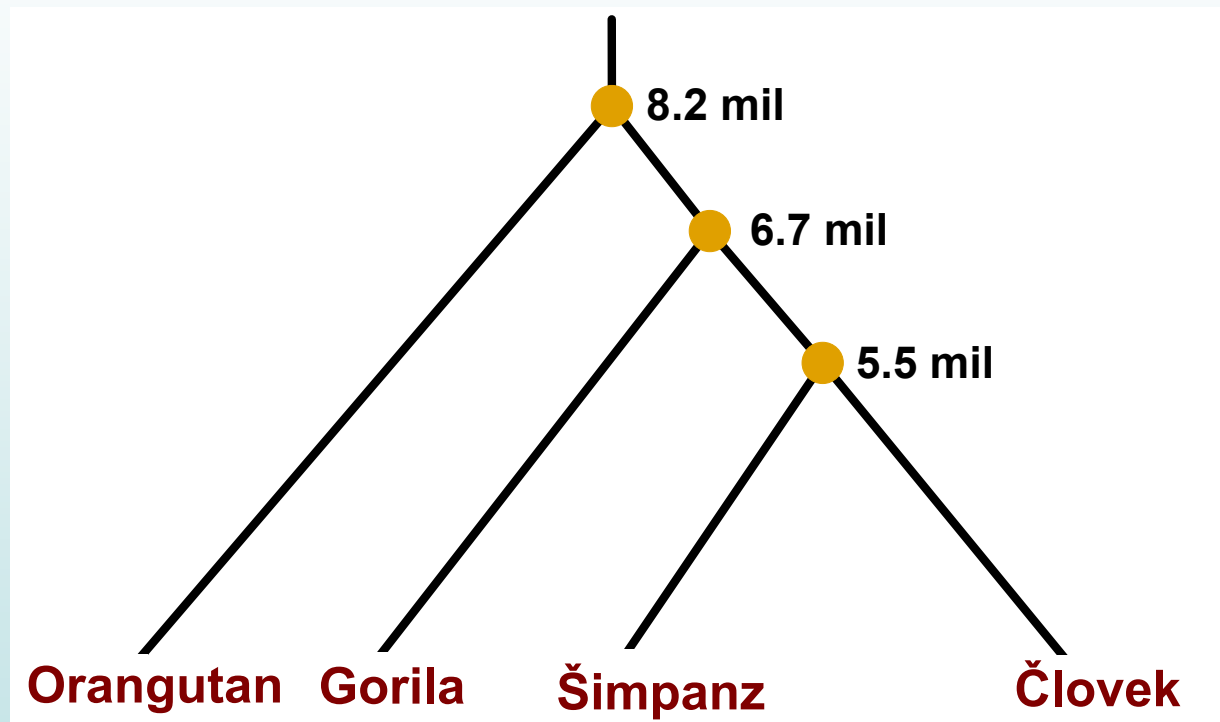
# Čím sa odlišujeme od ľudoopov?

➤ len veľmi málo génov človeka nemá ortológ v genóme šimpanza a gorily; **vysoká sekvenčná homológia**

➤ omnoho **menšia genetická variabilita u človeka** než u ostatných primátov (⇐ štúdie génov a sekvencií lokalizovaných v rôznych oblastiach genómu)

➤ ľudská populácia prešla relatívne nedávno **genetickým bottleneckom**, ktorým sa značná časť predtým existujúcej variability stratila

➤ „**Bottleneck**“ **nastal nedávno** (pred rádovo  $10^5$  rokmi (možno <200 000 r.) a prežilo ho len rádovo stovky až tisíce jedincov)



Dendrogram na báze veľkého množstva sekvencií DNA a odhad času od spoločného predka

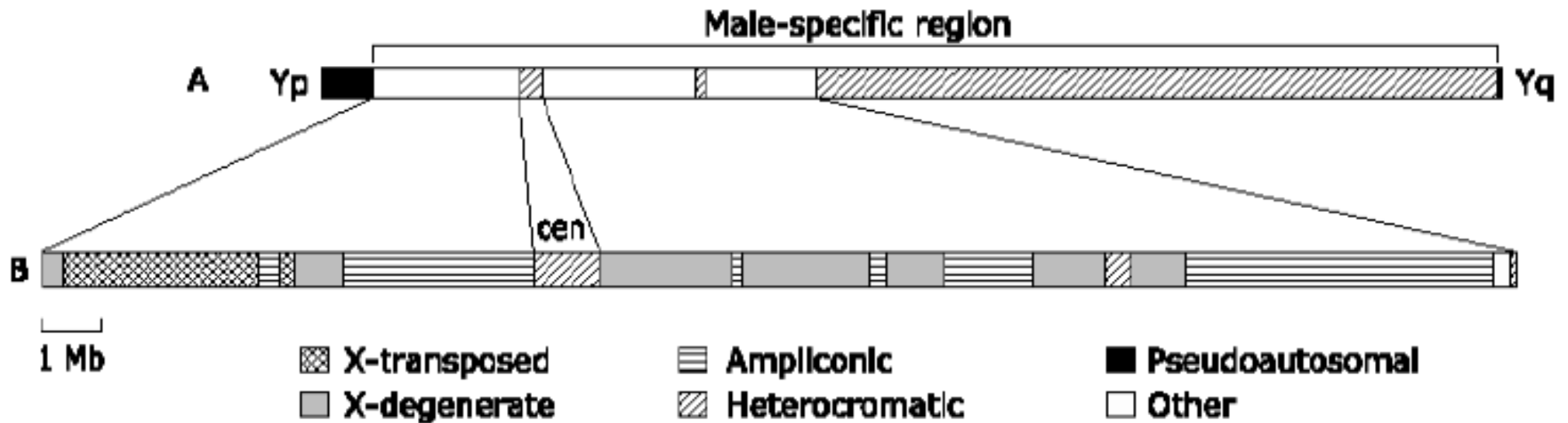


# Nástroje štúdia evolúcie *H. sapiens* -mtDNA a Y-DNA

- Nepodstupujú rekombináciu, polymorfizmy sú prenášané spolu a tvoria haplotyp so samostatnou históriou (majú v sebe zapísanú vlastnú genealógiu)
- Dedia sa uniparentálne, poskytujú možnosť sledovať individuálne maternálne/paternálne línie – migrácie ľudských skupín
- Vysoká mutačná rýchlosť - ideálna pre relatívne krátku evolúciu moderného človeka, umožňuje datovanie recentných udalostí, napr. osídľovania kontinentov a populačných migrácií
- Majú oblasti pomaly mutujúce aj rýchlo mutujúce



# Ľudský Y-chromozóm



- 60 Mb dlhá lineárna molekula DNA
- 95% predstavuje NRY – non-recombining region of Y (zvyšných 5%:  $\psi$ -autozomálna oblasť, rekombinuje s X-chromozómom)
- Heterochromatín: 6 rôznych typov sekvencií v tandemových zoskupeniach
- Euchromatín: X-transponované, X-degenerované a amplikonické segmenty
- 156 transkripčných jednotiek, 27 proteínových rodín (12 vo všetkých tkanivách, 11 špecifických pre *testes*)
- Polymorfizmy: SNP (nízka mutačná rýchlosť) a STR (vysoká mutačná rýchlosť)



# Prenos mtDNA, Y-chromozálnej DNA a autozomálnej DNA

Pred **5** generáciami mal každý jedinec  $2^5 = 32$  predkov, z nich len od jedného zdedil Y, od jedného mtDNA, ale od všetkých autozomálnu DNA

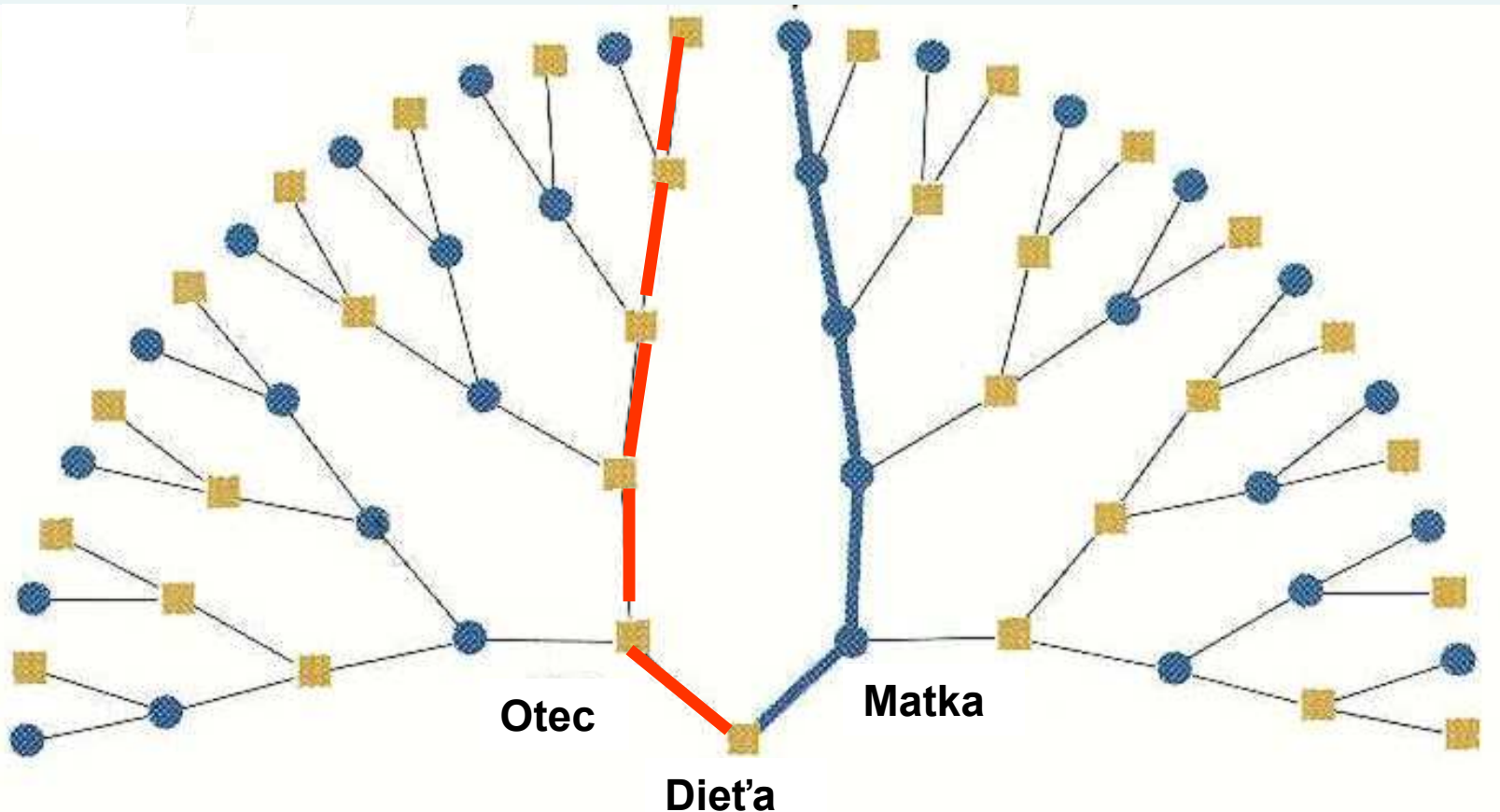
mtDNA a Y-DNA: žiadna rekombinácia



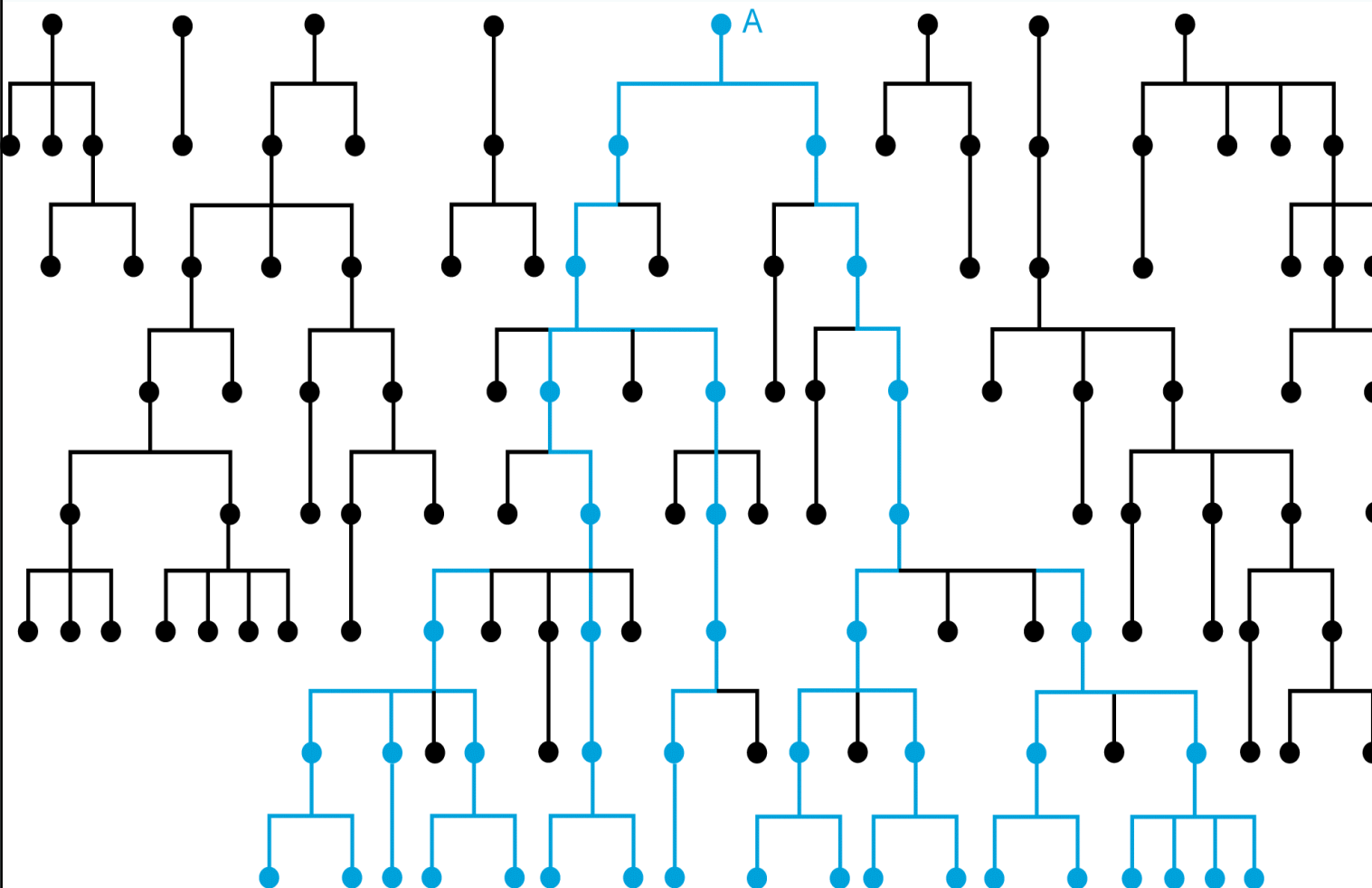
prenos „*en bloc*“ cez generácie



Každý má práve jedného Y-predka a jedného mt predka v ktorejkoľvek predošlej generácii

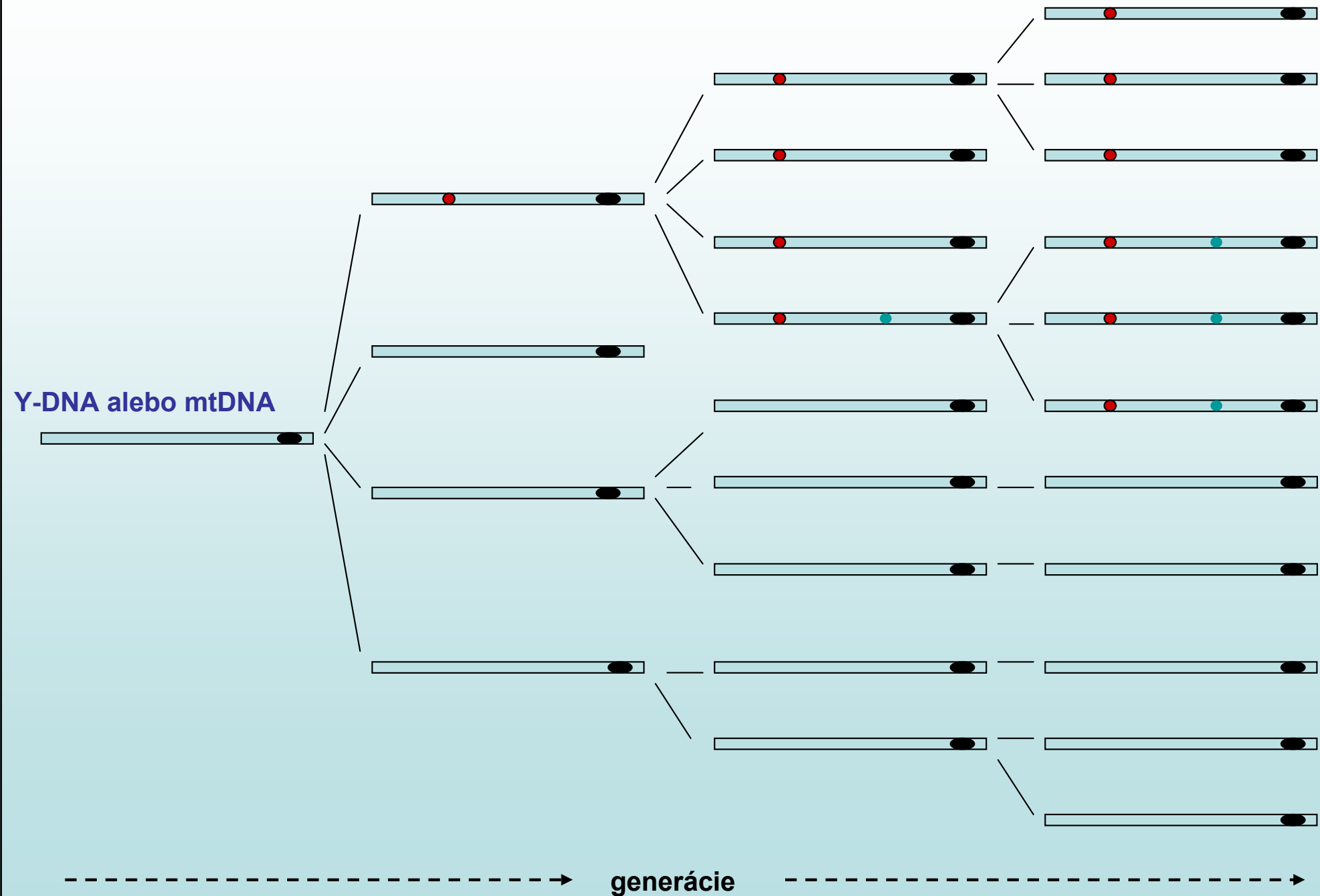


# Koalescencia línií mtDNA a Y-DNA



- Možno nájsť spoločného predka pre členov akejkolvek populácie/taxónu: **koalescencia**
- V každej generácii dôjde k zániku a naopak k zmnoženiu niektorých línií
- Po čase v rovnovážnej populácii prevládne mt/Y DNA od jediného spoločného predka

# Mutácie na mtDNA alebo Y-DNA a ich postupnosť



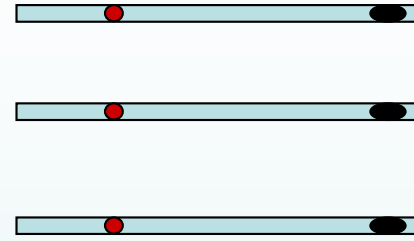


# Haplotypy a haploskupiny

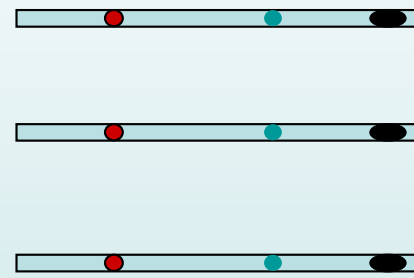
**Haplotyp:** súbor konkrétnych mutácií na jednej molekule DNA

**Haploskupina:** súbor podobných haplotypov, odvodených od spoločného predka; majú spoločnú mutáciu

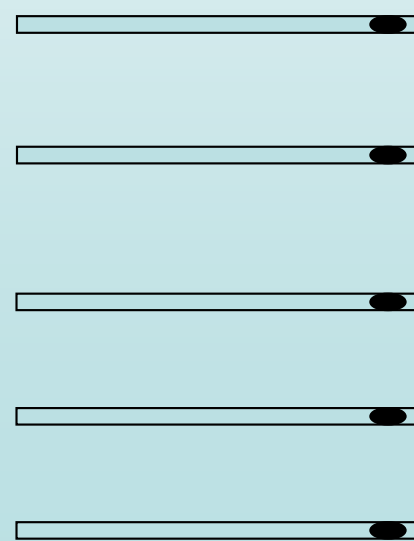
haplotyp C



haplotyp B

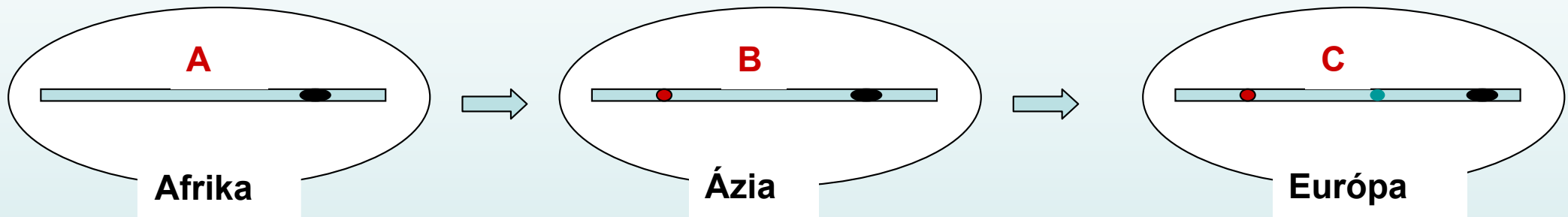


haplotyp A



haploskupina

# Mutácie a migrácia

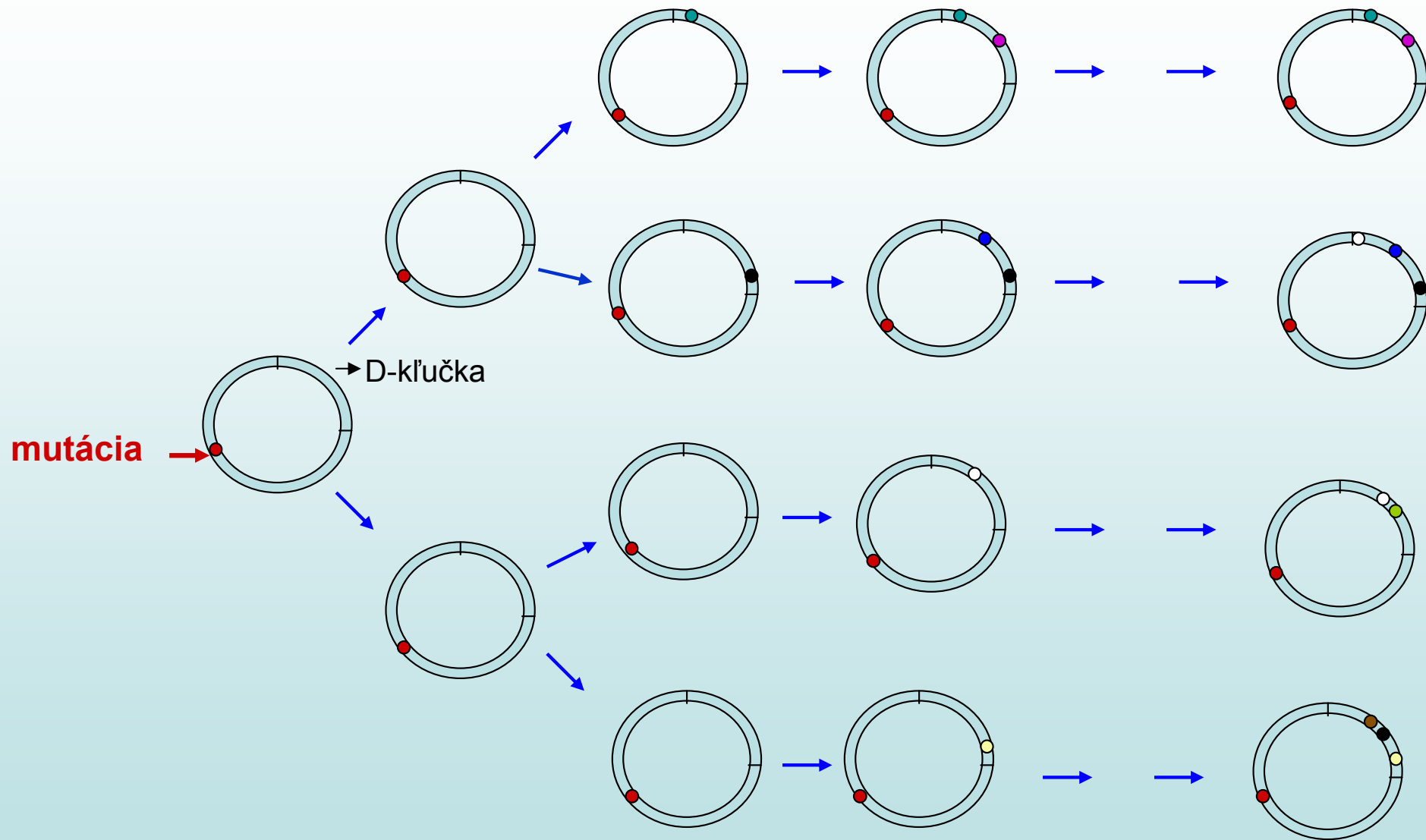


- Ak vieme, že haplotyp **B** je odvodený od **A** a haplotyp **C** od **B**, pričom jednotlivé haplotypy sa nachádzajú na uvedených kontinentoch, migrácia populácií prebiehala v smere, znázornenom šípkami
- V praxi sa častejšie sleduje migrácia haploskupín ako migrácia haplotypov
- Možné problémy: spätné mutácie; spätná migrácia



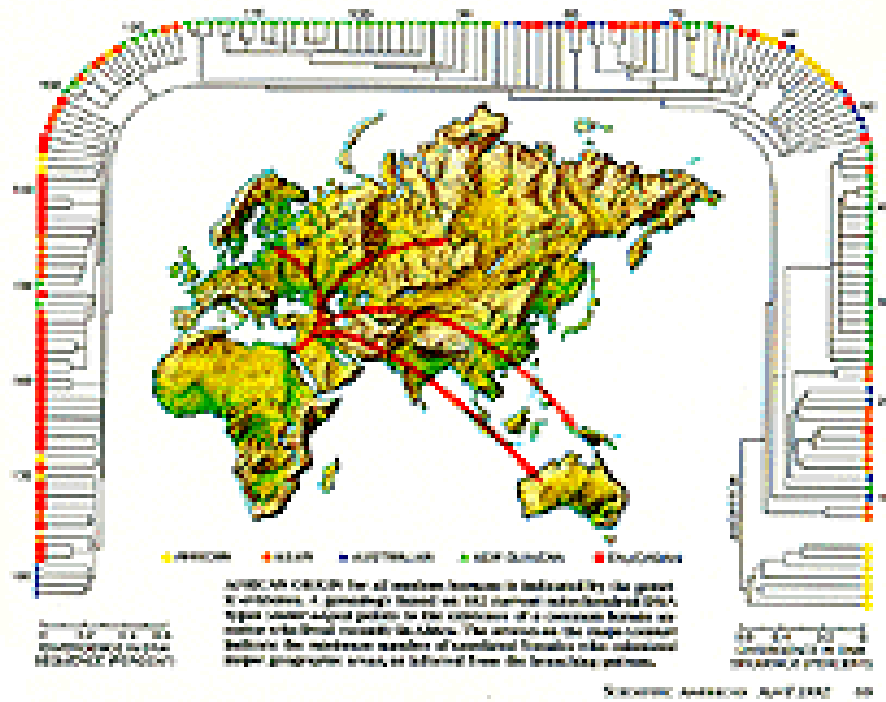


# Odhad veku mutácie na mtDNA



S pribúdajúcimi generáciami od mutácie • vzrastá variabilita v sekvencii mitochondriálnej D-kľučky medzi nositeľmi tejto mutácie

# „Mitochondrial Eve“/ „Out of Africa“



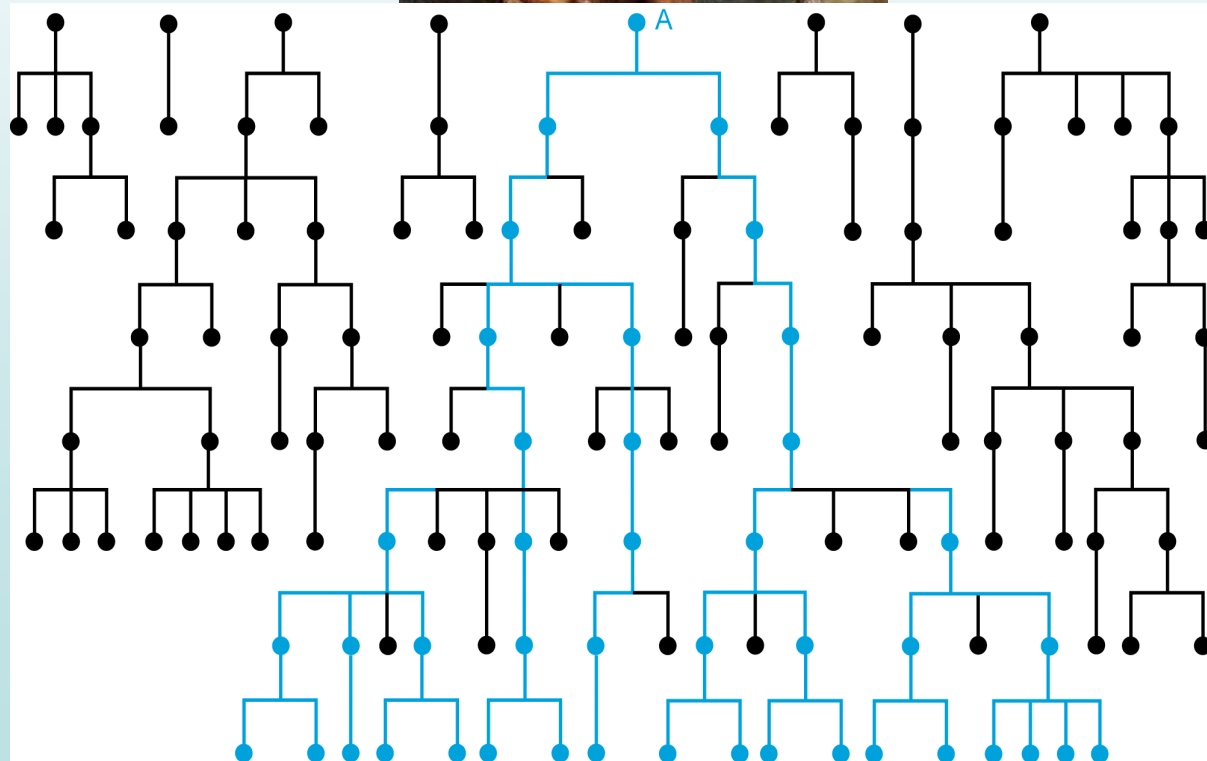
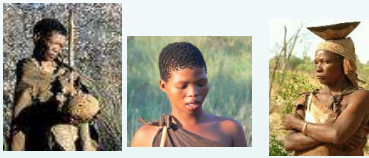
Rebecca L. Cann, Mark Stoneking & Allan C. Wilson  
"Mitochondrial DNA and Human Evolution" Nature,  
325 (1987), 31-6

Allan C. Wilson & Rebecca L. Cann  
„The Recent African Genesis of Humans“ Scientific  
American (April 1992), 22-27

**„...all humans today can be traced along maternal lines of descent to a woman who lived about 200,000 years ago, probably in Africa. Modern humans arose in one place and spread elsewhere.“**

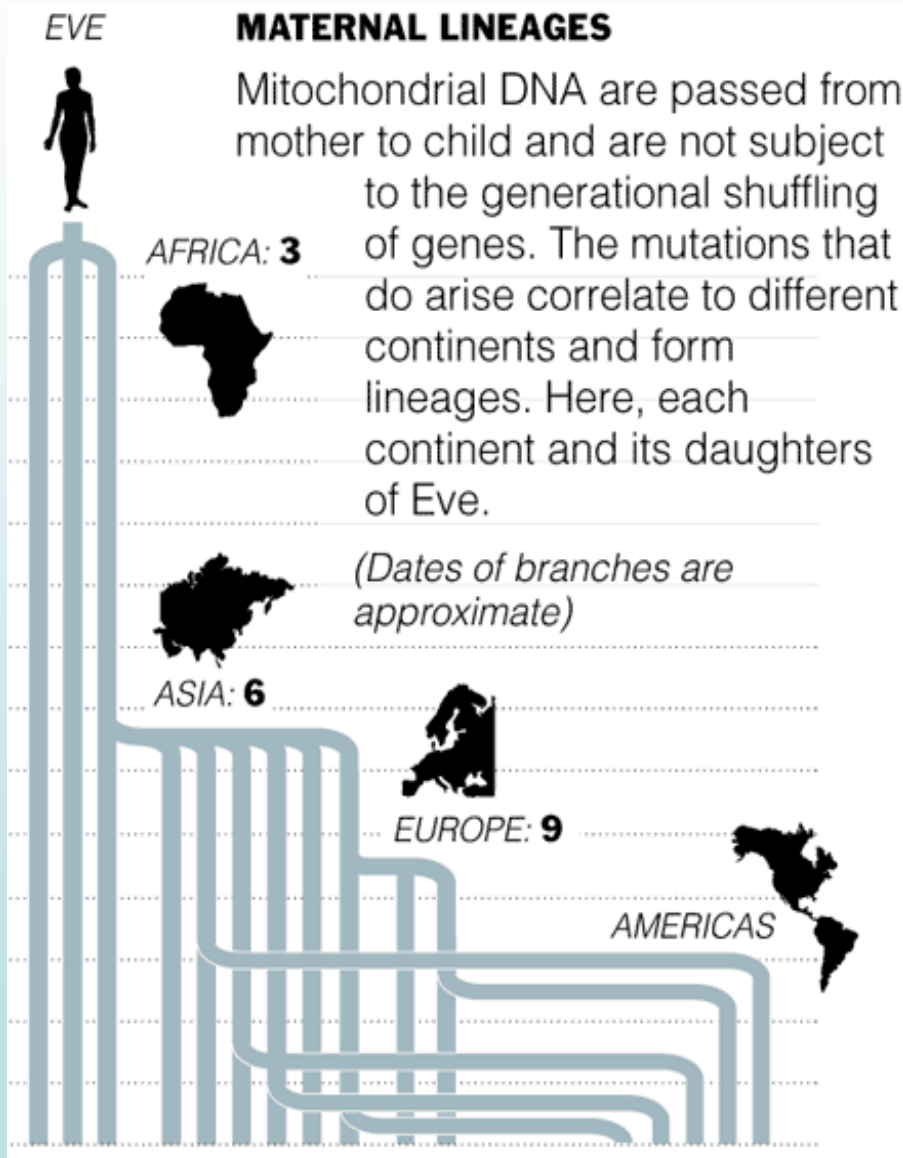
- súčasná variabilita mtDNA je najväčšia medzi africkými populáciami
- všetky ostatné mtDNA typy sú odvodené od pôvodných haploskupín nájdených v Afrike
- za predpokladu rovnomernej mutačnej rýchlosti došlo k rozdeleniu hlavných línií približne pred 140 000 – 200 000 r.

# mtDNA a „mitochondriálna Eva“



- línie sa smerom dozadu (v čase) zbiehajú: **koalescencia**
- to umožňuje sledovať mtDNA línie ďaleko do minulosti až k spoločnej mtDNA „pramatke“ - žila pred cca 150 000 rokmi v Afrike: **„mitochondriálna Eva“**
- **len jej mtDNA sa zachovala dodnes**, hoci to samozrejme nebola jediná žena, ktorá vtedy žila
- štúdium mtDNA umožňuje rekonštruovať osídľovanie kontinentov

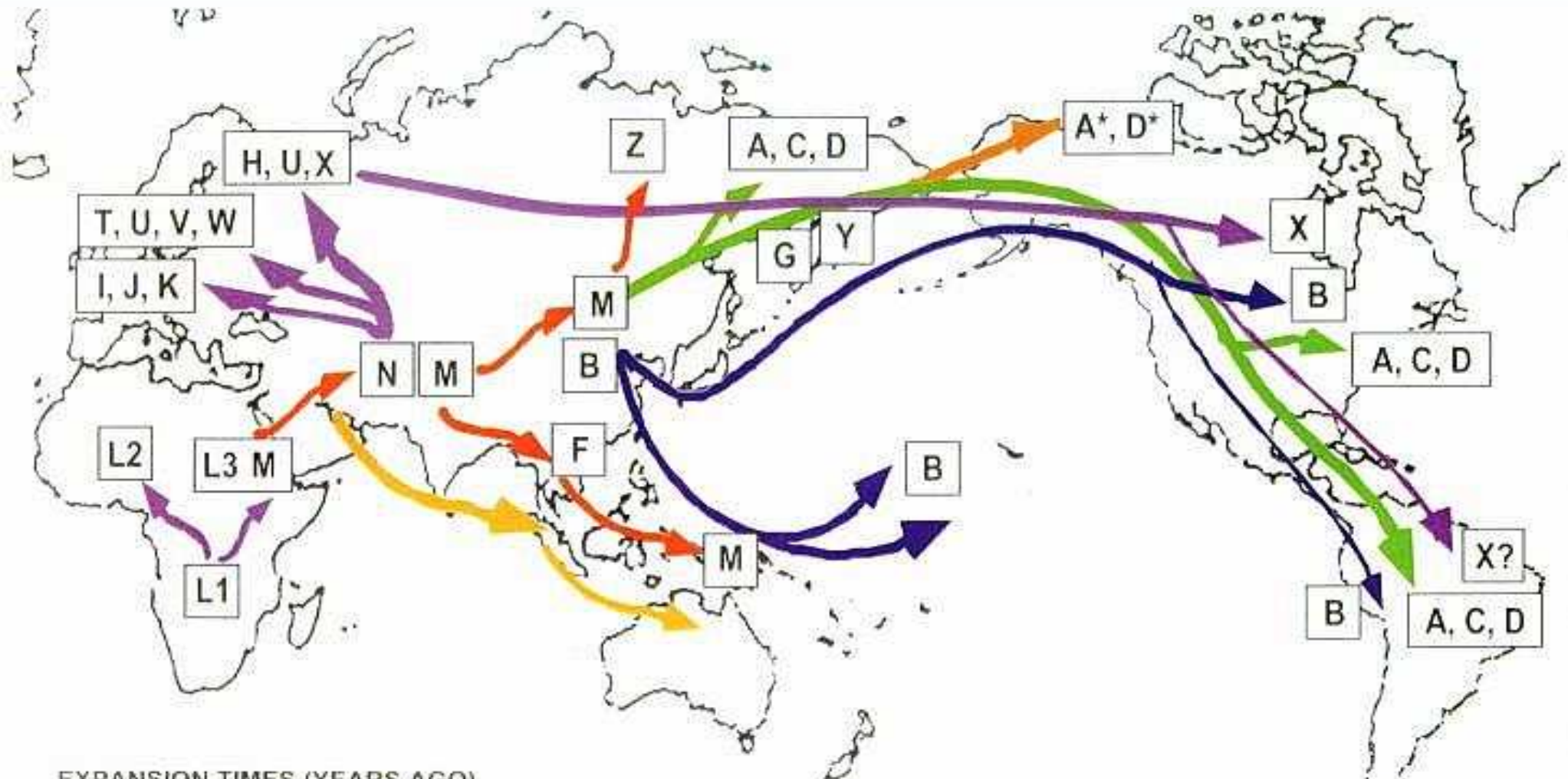
# Haploskupiny mtDNA



Hlavné **haploskupiny** sú definované len niekoľkými mutáciami v kódujúcej oblasti mtDNA a ich výskyt vykazuje kontinentálnu špecifickosť:

- 3 v Afrike (L1, L2, L3); všetky haploskupiny mimo Afriky sú vlastne podskupinami L3
- 7 v Ázii a Oceánii odvodené z ancestrálnej línie M: A, B, C, D, E, F, G
- 9 v Európe, 7 hlavných, tzv. Eviných dcér: H, J, K, T, U, V, X
- 4 v Amerike: A, B, C, D – relatívne recentné osídlenie z Ázie

# Rozšírenie hlavných línií mtDNA

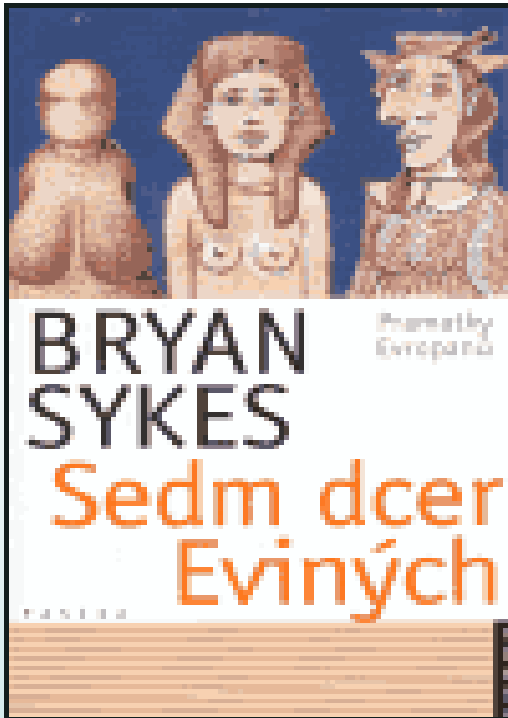


## EXPANSION TIMES (YEARS AGO)

Africa	120,000- 150,000
Out of Africa	55,000- 75,000
Asia	40,000- 70,000
Australia/PNG	40,000- 60,000
Europe	35,000- 50,000
Americas	15,000- 35,000
Na-Dene/Esk/Aleuts	8,000- 10,000

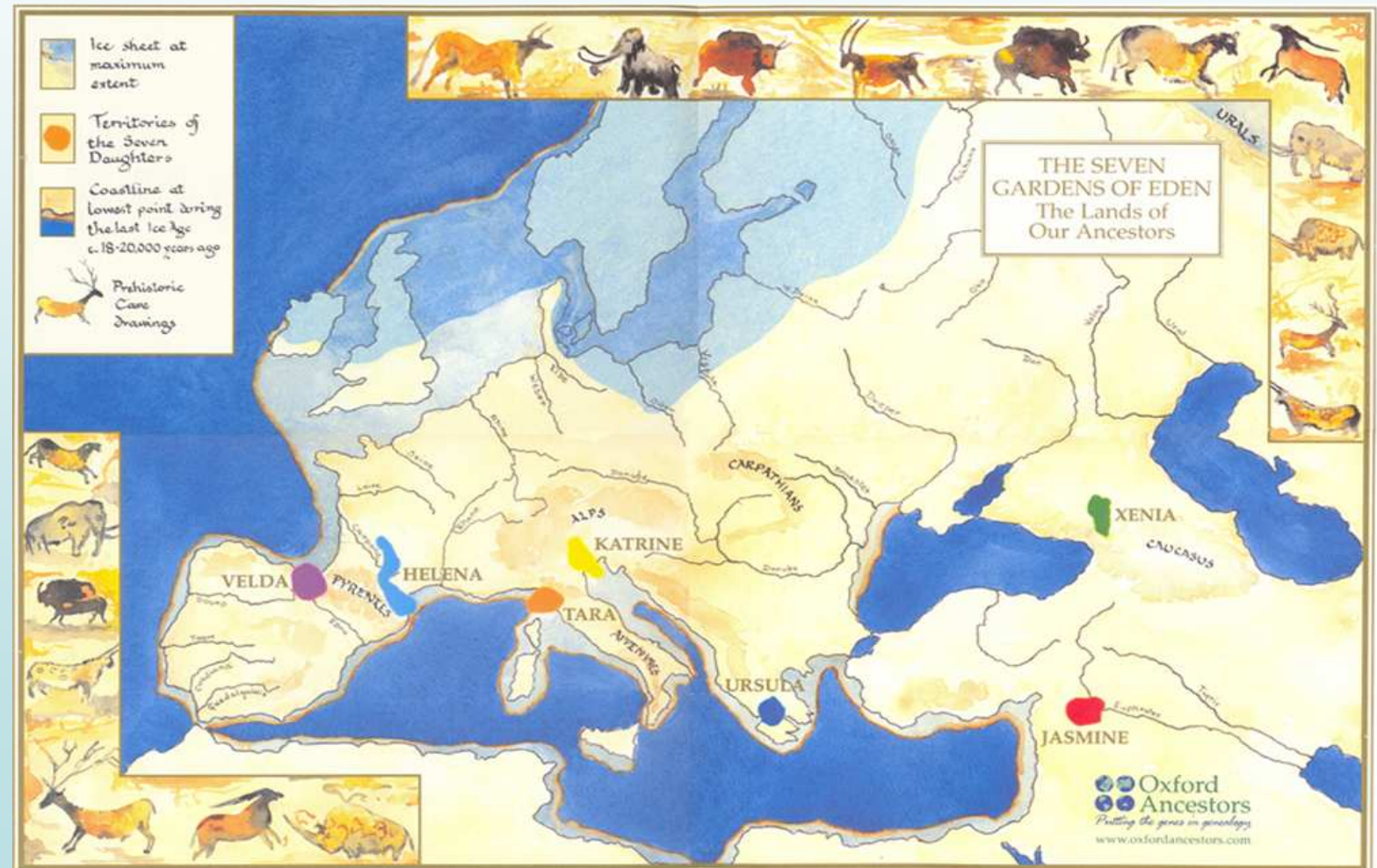


# „Mitochondriálna Eva“ a jej „sedem dcér“ v Európe



V Európe je 7 hlavných haploskupín mtDNA: H, J, K, T, U, V, X – sedem „Eviných dcér“

Príslušnosť ku „klanu“ možno určiť testom DNA

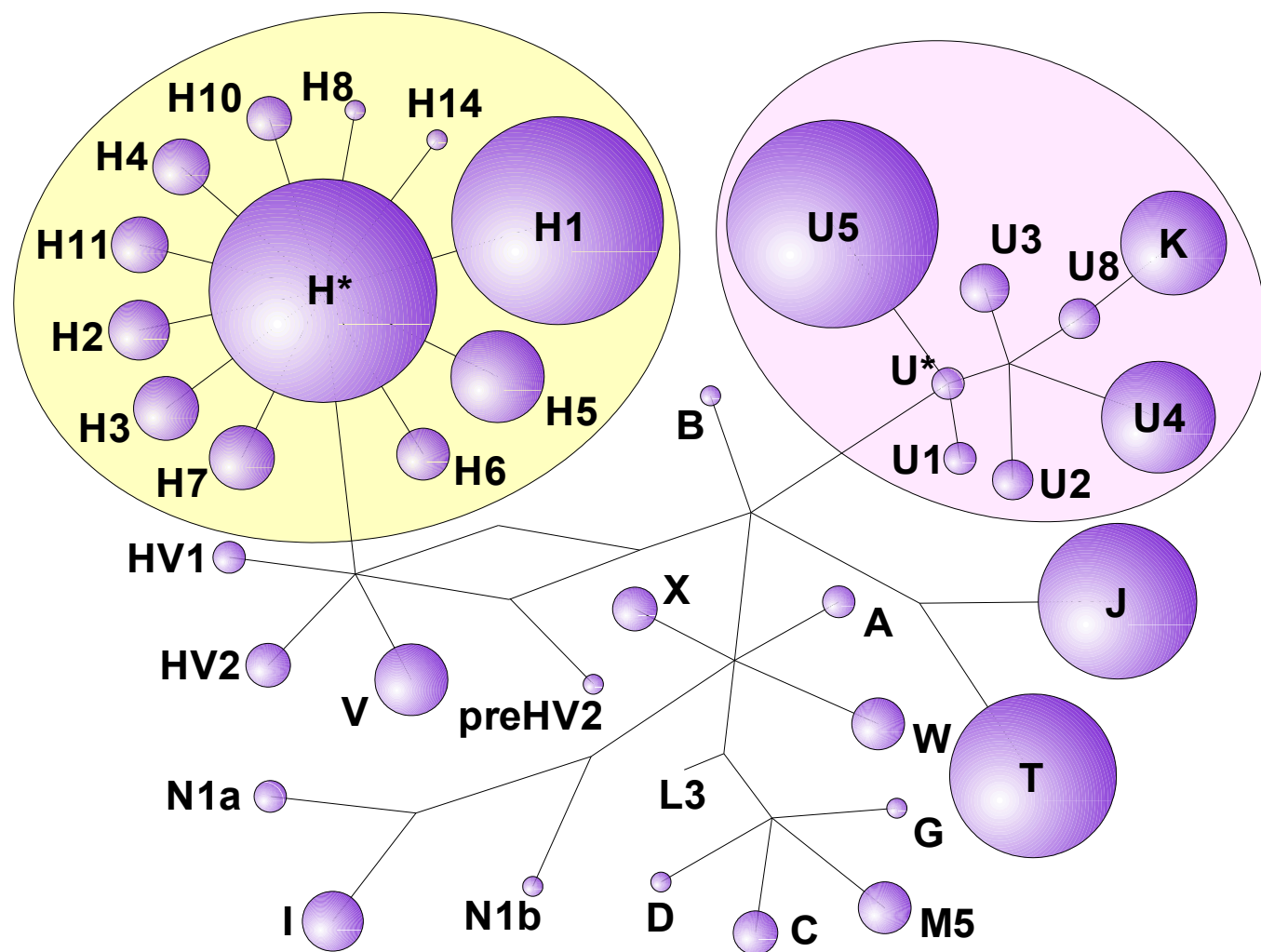


Helena	20 000 r.	47%
Jasmína	10 000 r.	20%
Katarína	15 000 r.	6 %
Tara	17 000 r.	9 %
Uršula	45 000 r.	11%
Velda	17 000 r.	5 %
Xénia	25 000 r.	2 %

# „Sedem dcér Eviných“ na Slovensku

Tracing the maternal genetic roots of Slovaks – a phylogeographic analysis of mitochondrial DNA variability in Slovak population

Zuzana Koledová



Hs	%	vek (r.)
H	42%	21 000
J	8%	10 000
K	5%	20 200
T	9%	44 500
U	26%	57 000
V	3%	?
X	1%	25 000

**Záver:** ako inde v Európe

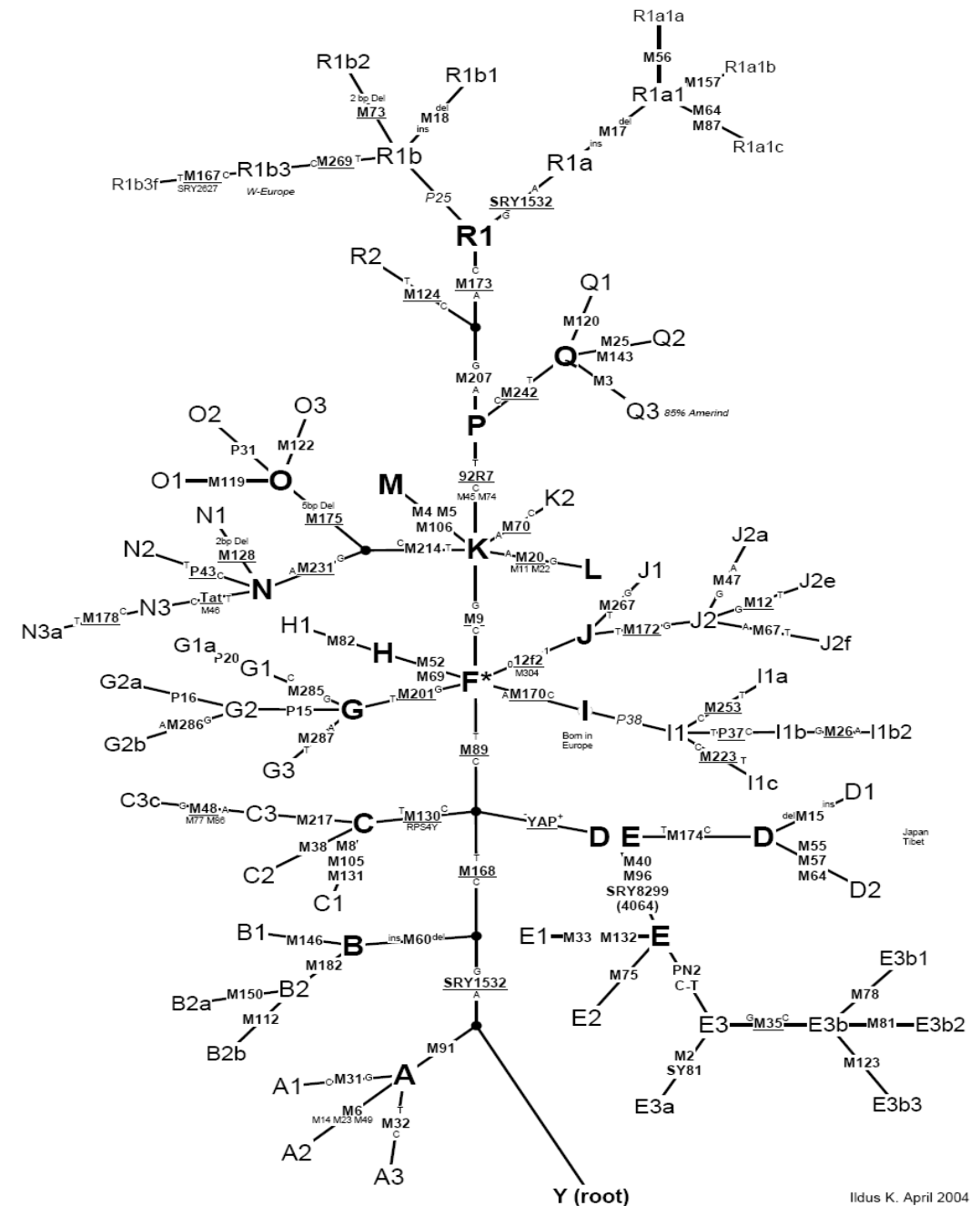
# Markery (DNA polymorfizmy) na chromozóme Y

## Bialelické markery (binárne)

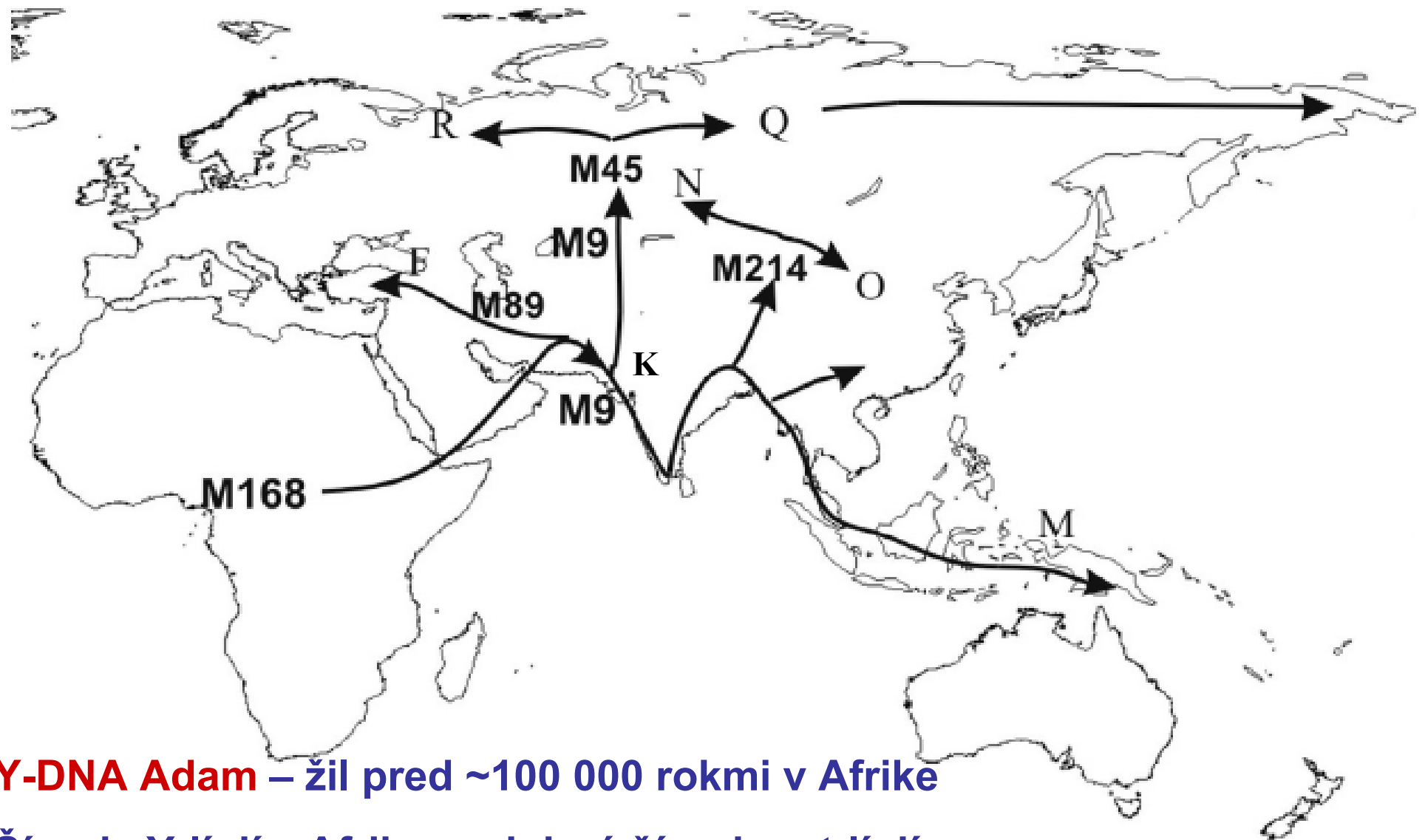
- SNP, indely: nastali sa v evolúcii len raz – definujú jednotlivé haploskupiny
- Nízka mutačná rýchlosť ( $10^{-8}$ /báza/generácia)
- Ancestrálne/odvodené štádium

## Multialelické markery

- Mikrosatelity (STR polymorfizmy) a minisatelity (VNTR polymorfizmy)
- Vysoká mutačná rýchlosť (až  $10^{-3}$ /generáciu) – definujú jednotlivé haplotypy
- stanovenie diverzity, odhad veku haploskupiny – podobne ako pri mtDNA



# Šírenie hlavných línií chromozómu Y z Afriky

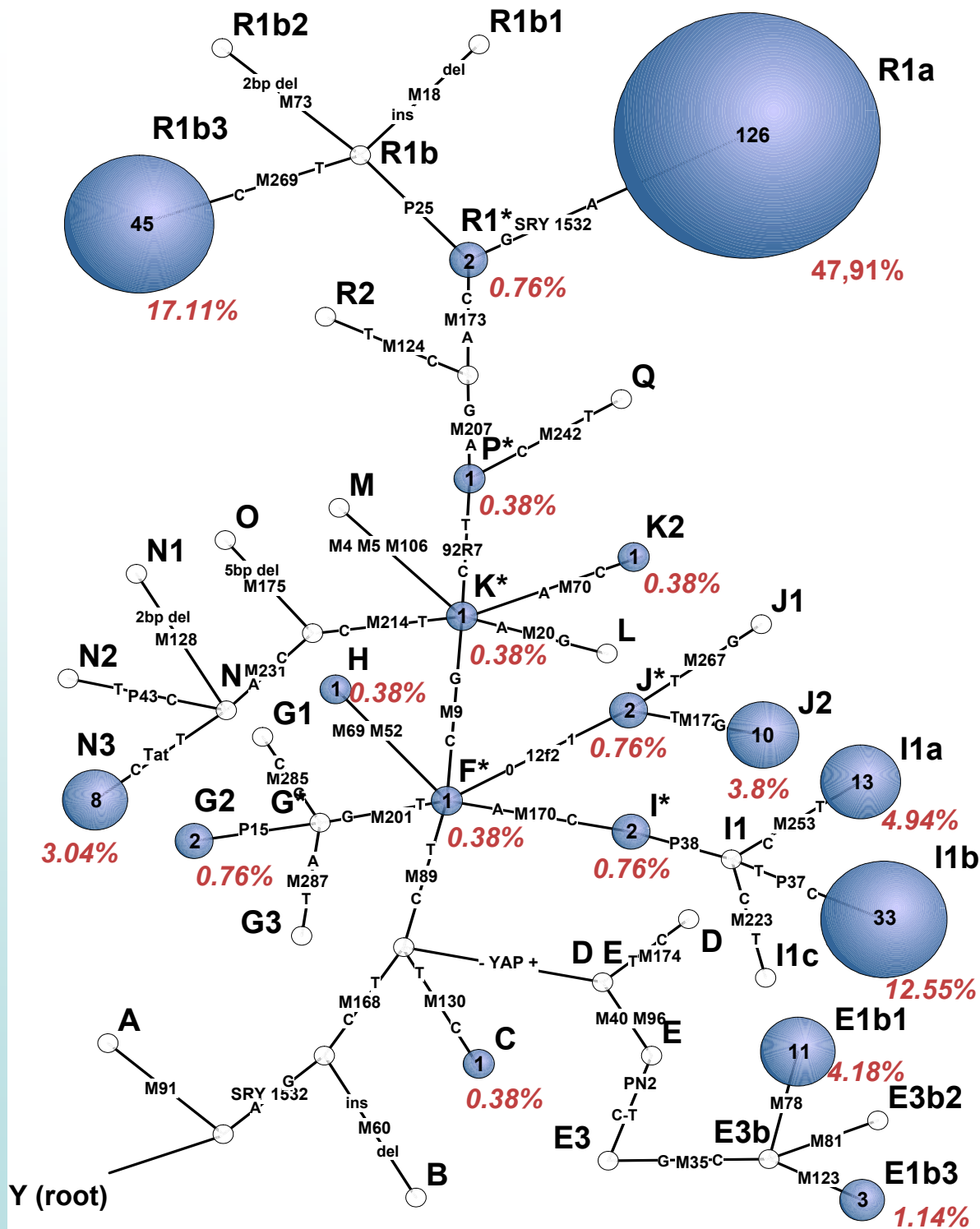


**Y-DNA Adam** – žil pred ~100 000 rokmi v Afrike

Šírenie Y-línií z Afriky podobné šíreniu mt-línií



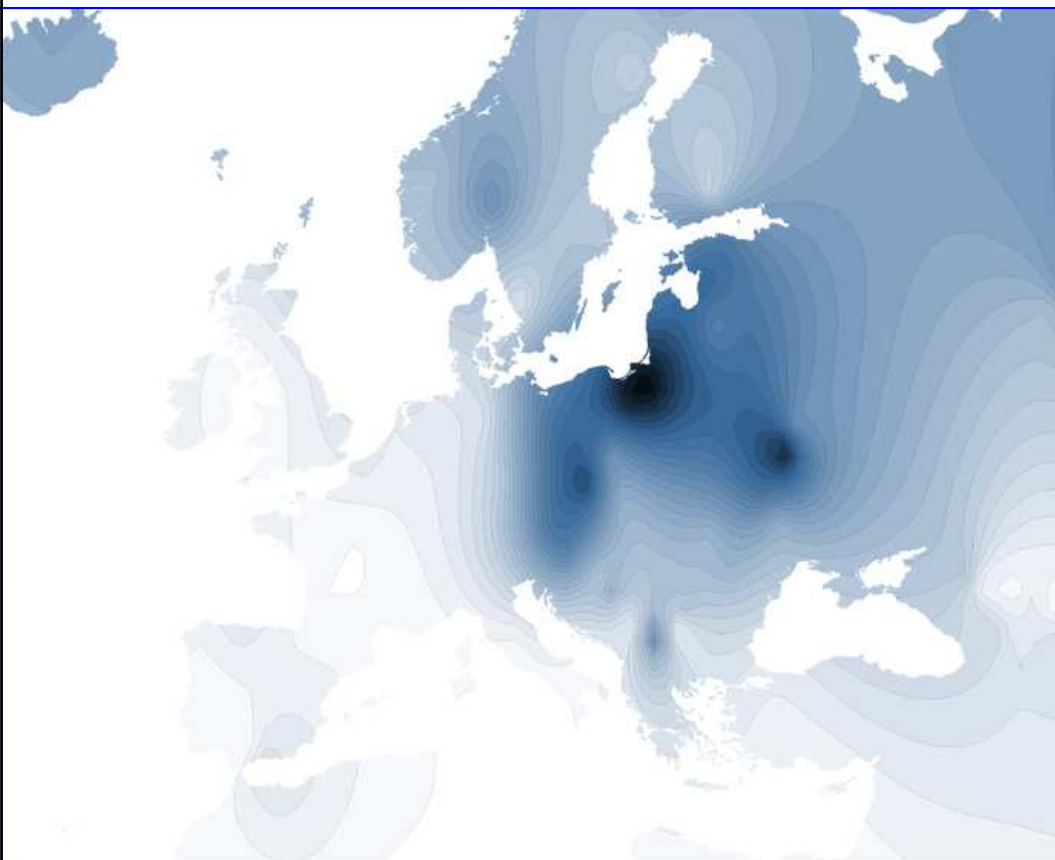
# Hlavné Y-DNA línie v slov. populácii



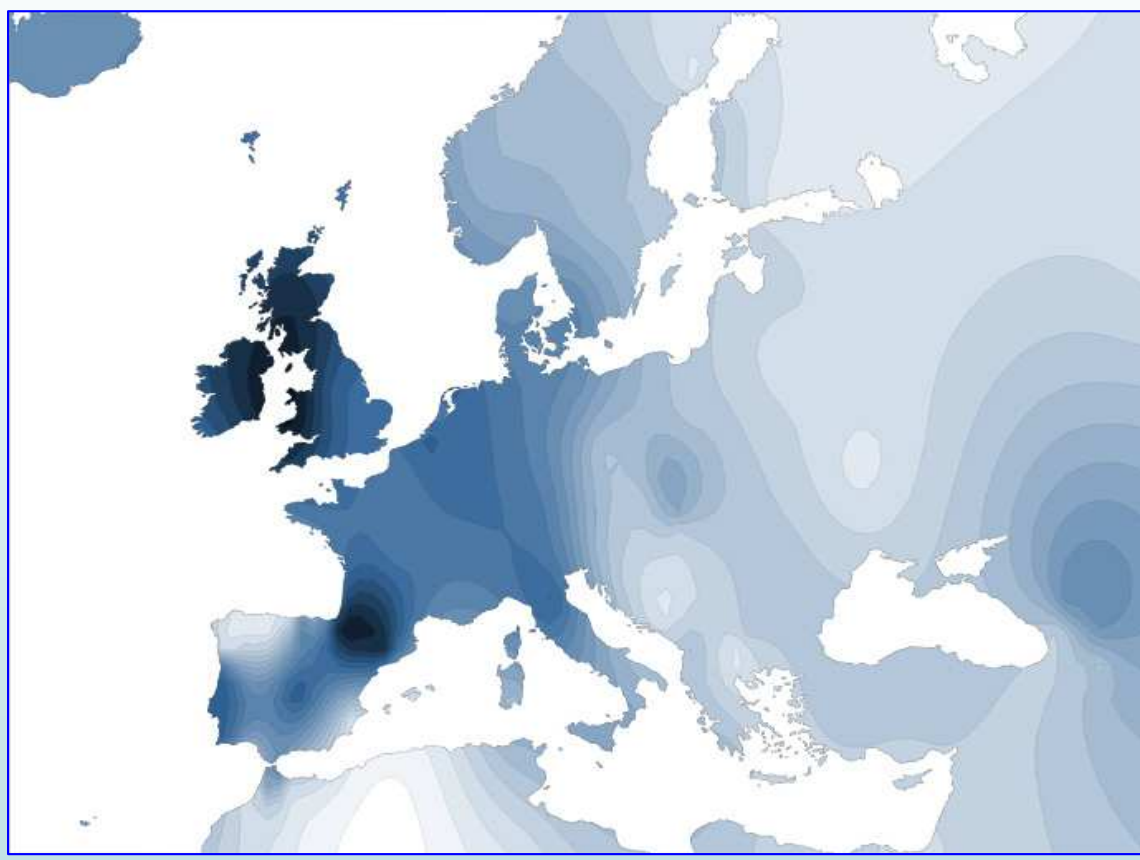
- Najčastejšou líniou je **R1a**, ktorá je aj najčastejšia v Európe spolu s **R1b** (65%)
- Spoločný predok **R1** žil pred 35 -40 tisíc rokmi
- Línia **I** – 22 % - pôvod z oblasti Balkánu – vek 22 000 rokov
- Línie **J** a **E**, ktoré sa považujú za **markery neolitickej migrácie**, majú početnosť cca 10% a vek ~ 10 000 r.
- Podobne ako inde v Európe



# Rozloženie počtynosti haploskupín R1a a R1b



**R1a**



**R1b**

# Neolitické osídlenie Európy



Približne pred 12 000 rokmi z oblasti Blízkeho Východu – v Európe nastalo vytlačanie lovecko - zberačských spoločenstiev roľníckymi – **neolit**. Šírenie ľudí lebo kultúry?

- väčšina mt a Y haploskupín v Európe je datovaná na dobu pred 35 000 – 50 000 r., „mladšie“ haploskupiny majú len **< 20 %-ný podiel** v mtDNA a Y-DNA európskej populácie – to sú haploskupiny neolitického (a neskoršieho) pôvodu
- neolitická migračná vlna predstavuje teda prevažne **šírenie kultúry** a spôsobu života (obrábanie pôdy, domestikácia rastlín a zvierat), **len v menšej miere šírenie ľudí**.

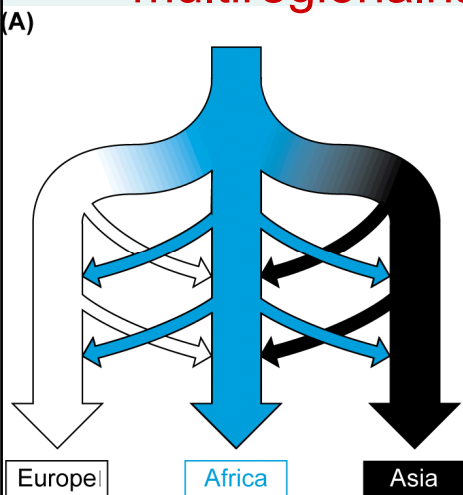
# Dve hypotézy o pôvode *Homo sapiens*

## 1. Multiregionálna hypotéza

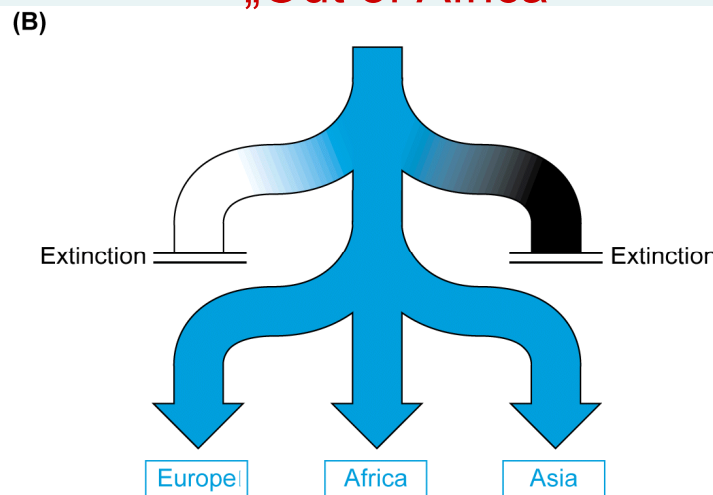
## 2. „Out of Africa“

- spoločný predok všetkých dnešných ľudí žil v Afrike približne pred 150 000 rokmi
- posledný spoločný predok pre africké a neafrické mtDNA Y-DNA žil pred asi 100 000 rokmi – migrácia anatomicky moderných do Ázie a Európy pred cca 60 – 40 tis. rokmi
- nahradenie populácií *H. erectus* moderným *H. sapiens* afrického pôvodu

### multiregionálna



### „Out of Africa“

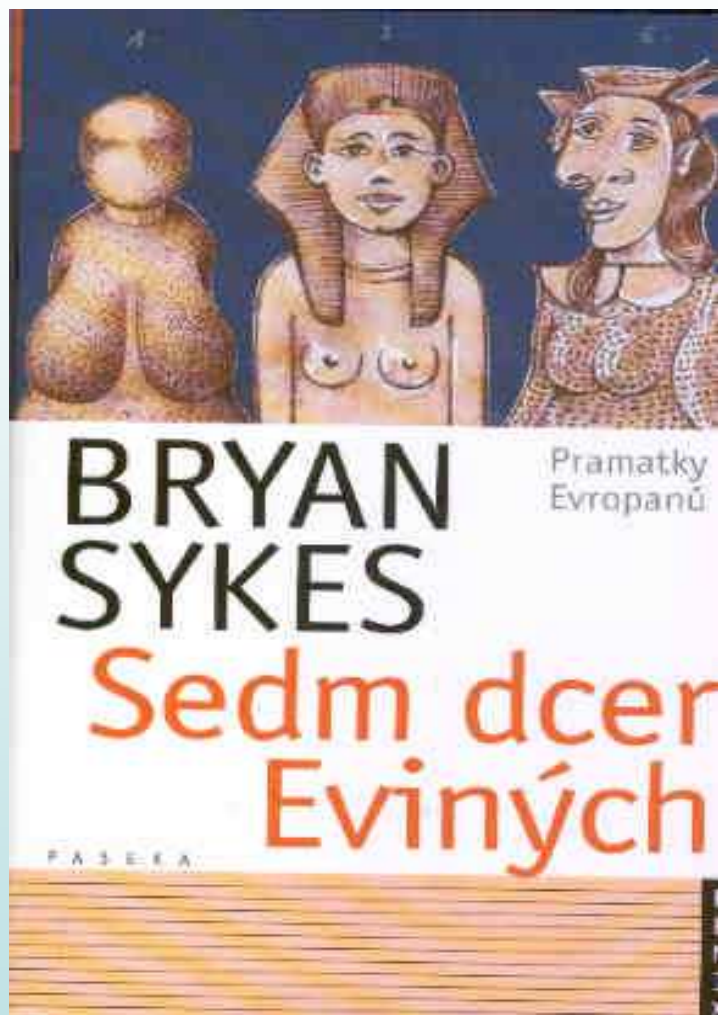


výsledky štúdia mtDNA a Y-DNA sú navzájom veľmi podobné (hoci nie vždy úplne identické)

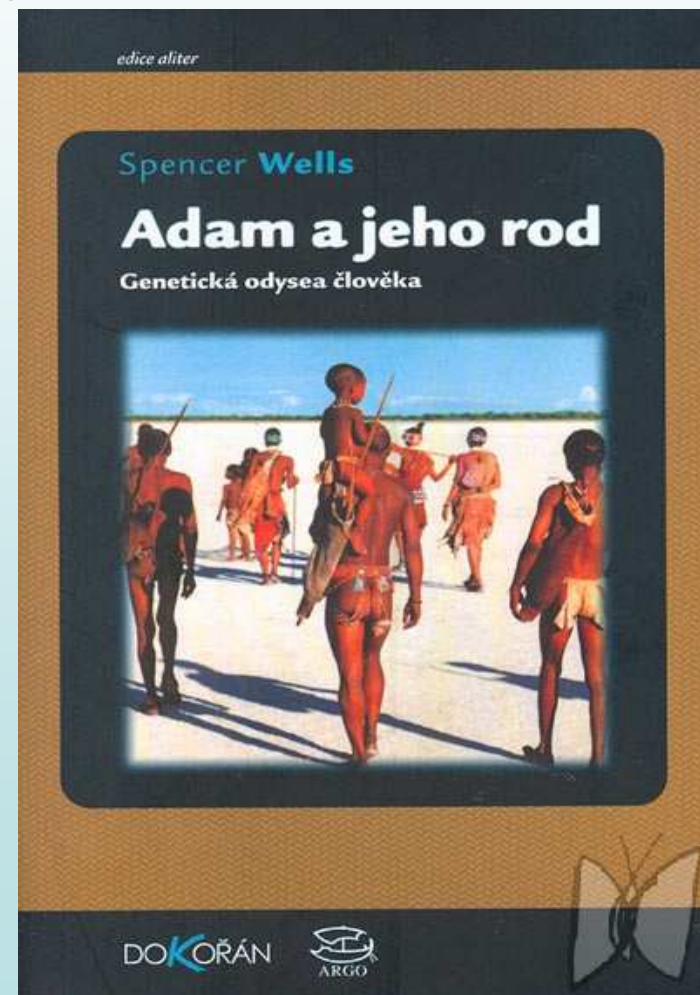




# Prečítajte si



Bryan Sykes:  
*Sedm dcer Eviných*  
Vyd. Paseka



Spencer Wells:  
*Adam a jeho  
rod*  
Vyd. Argo



# Závery zo štúdia mtDNA a Y-DNA

- Relatívne recentný a monocentrický pôvod anatomicky moderných *H. sapiens*: platí hypotéza „Out of Africa“
- Osídľovanie kontinentov a trasy migrácií pomerne dobre rekonštruované; korešpondujú s archeologickými a historickými záznammi
- Podstatná časť (~80%) európskej populácie má paleolitický pôvod!
- Šírenie archeologických kultúr, resp. technológie, jazyka alebo etnicity nemusí vždy znamenať migráciu veľkých skupín jej nositeľov (príklad neolitu v Európe)
- *Homo neanderthalensis* pravdepodobne nevstúpil do vývojovej línie človeka
- Slovenská/česká populácia je typická (stredo)európska populácia
- Takže je úplne v poriadku, že o týždeň vstúpime do Schengenu!

- Bolo pre mňa ct'ou prednášať genetiku v Mendelovom meste
- Bolo pre mňa potešením spoznať sympatických študentov Prírodovedeckej fakulty Masarykovej univerzity, ktorým
  - ďakujem za pozornosť, ktorú venovali mojej prednáške;
  - prajem príjemné prežitie blížiacich sa sviatkov;
  - želám veľa úspechov pri skúškach – a v celom ďalšom profesijnom živote

