

Eduard Kejnovský + Roman Hobza

EVOLUČNÍ GENOMIKA:

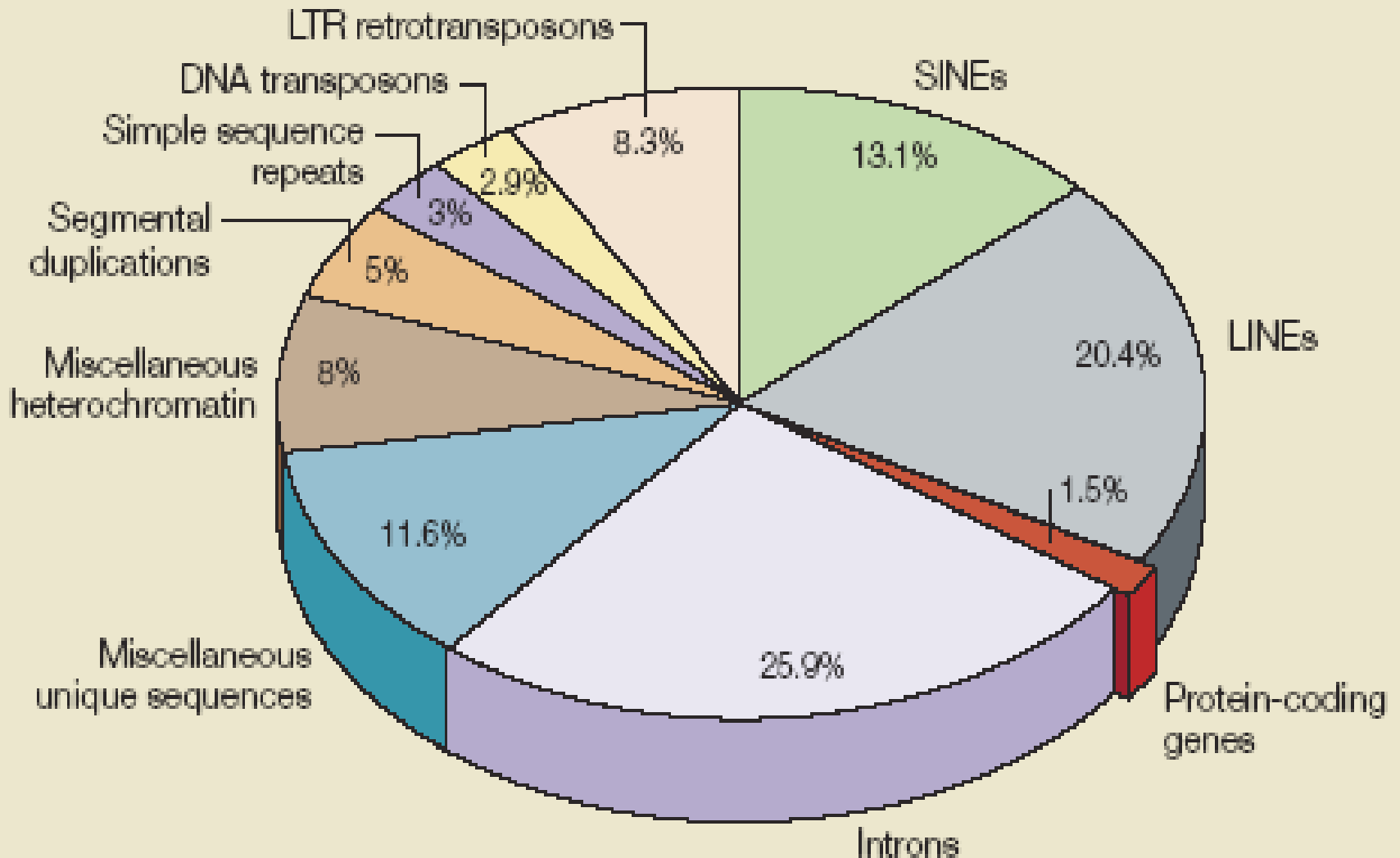
VI. LIDSKÝ GENOM A EVOLUCE
ČLOVĚKA



GENOM ČLOVĚKA

1. Charakteristika
2. Budoucnost výzkumu
3. Etické a právní aspekty

Struktura genomu člověka



Sekvenování lidského genomu

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



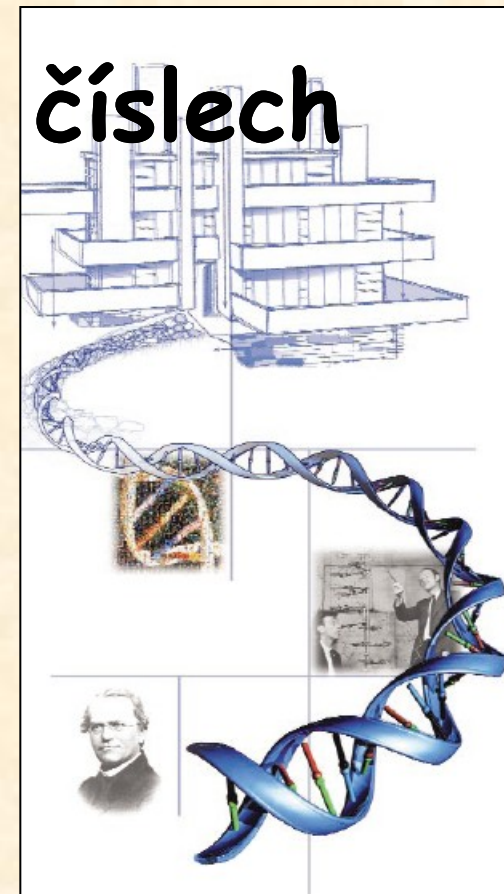
National Human Genome Research Institute
 National Institutes of Health
 Department of Health and Human Services
 and
 Office of Science
 U.S. Department of Energy

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 **ostrovky** 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 1000 **miRNAs**

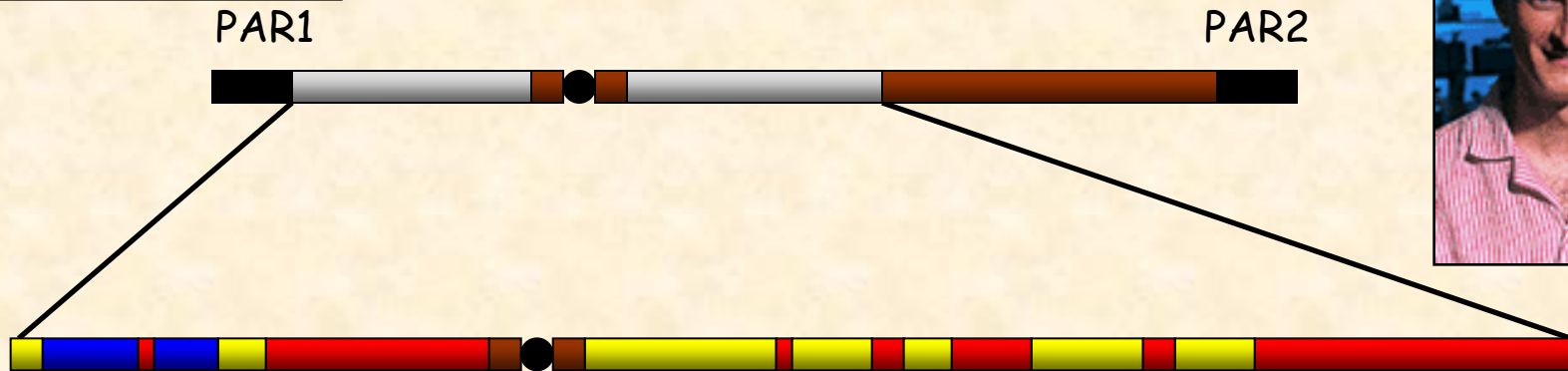
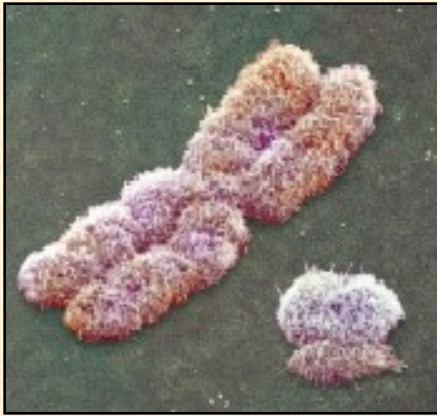
Ultrakonzervativní elementy:

- 481 UCEs delších 200bp, 100% identita mezi člověkem, myší a potkanem
- UCE jsou **enhancery** genů (někdy homologie s **TE**)

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

Srovnání genomu člověka a šimpanze

Genetic evidence for complex speciation of humans and chimpanzees

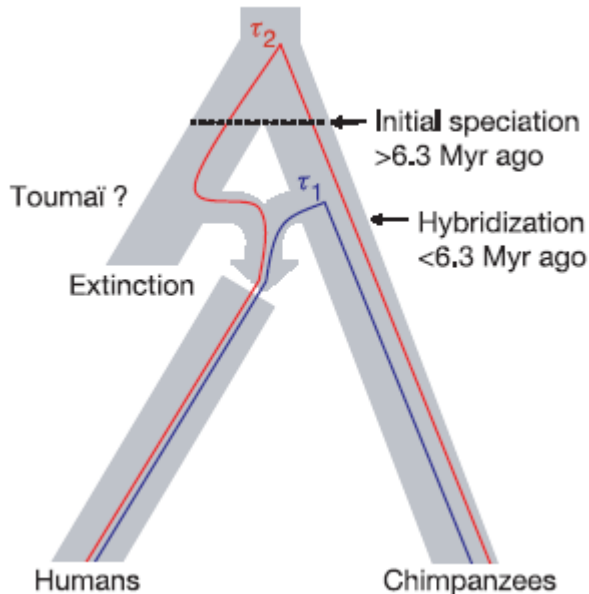
Nick Patterson¹, Daniel J. Richter¹, Sante Gnerre¹, Eric S. Lander^{1,2} & David Reich^{1,3}

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

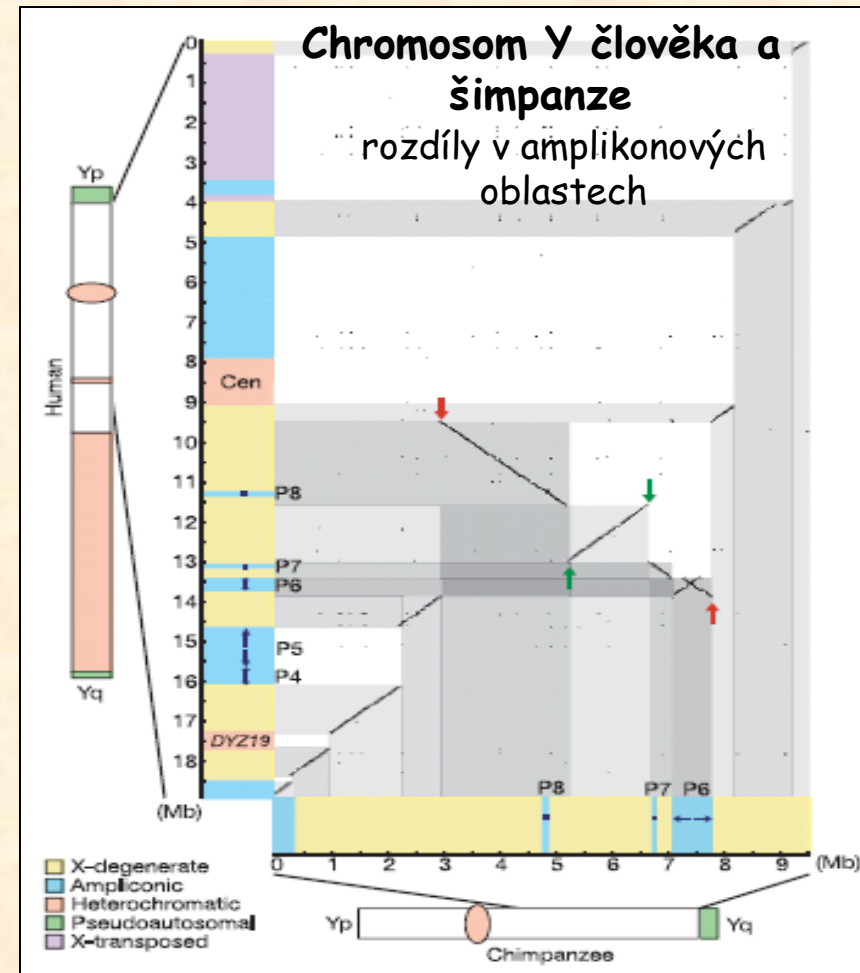
Jennifer F. Hughes¹, Helen Skaletsky¹, Tatyana Pyntikova¹, Patrick J. Minx², Tina Graves², Steve Rozen¹, Richard K. Wilson² & David C. Page¹

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

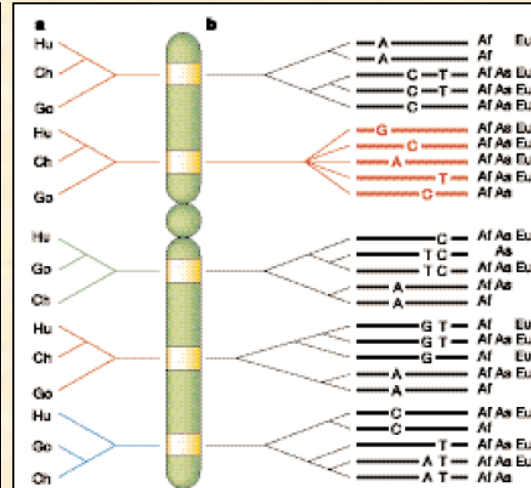
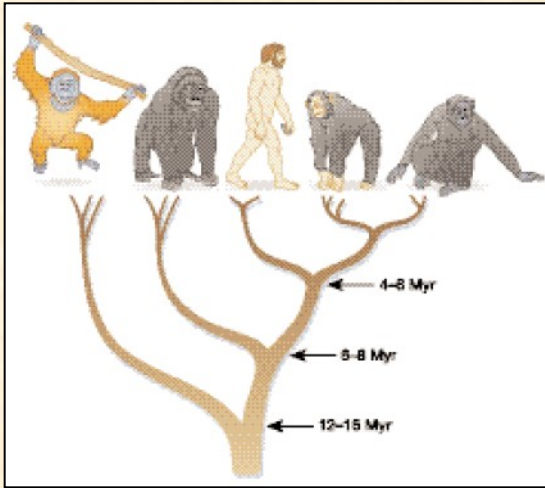


1.23% rozdíl

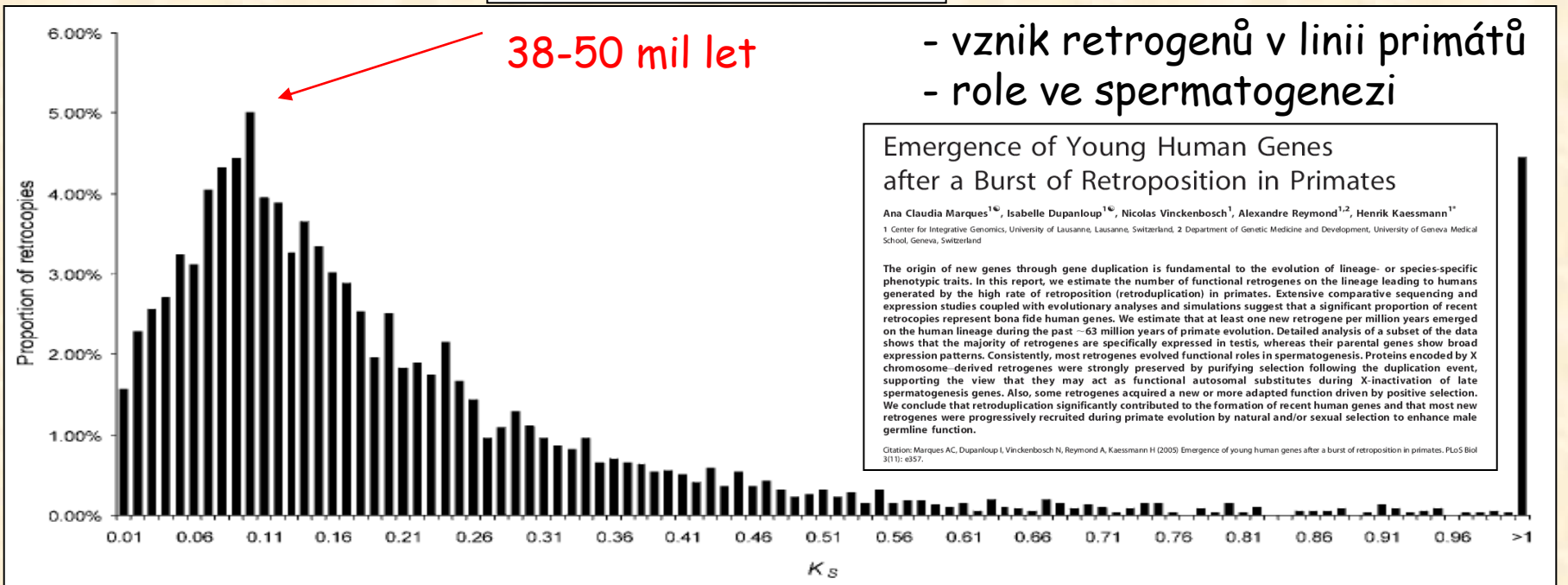
- speciace ~ 6.3 mil
- následné křížení
- větší podobnost chromosomu X



Mozaikovitá struktura genomu: Některé oblasti bližší šimpanzovi a jiné gorile



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



Gen „Metuzalém“

- alela genu *daf-2*, Island
- 6x delší život u červa *C. elegans*
- Metuzalém žil 969 let
- není důvod pro selekci na dlouhověkost



Gen FOXP2 (forkhead box P2)

- důležitá pro rozvoj řeči
- mutace v rodinách s poruchou řeči
- chápáním pojmů, gramatika, kreativita, kultura
- existuje i u jiných zvířat,
- nová lidská forma vznikla před 200 000 let
- lidská forma přítomná u Neandertálce

Molecular evolution of *FOXP2*, a gene involved in speech and language

Wolfgang Enard*, Molly Przeworski*, Simon E. Fisher†, Cecilia S. L. Lai‡, Victor Wiebe*, Takashi Kitano*, Anthony P. Monaco† & Svante Pääbo*

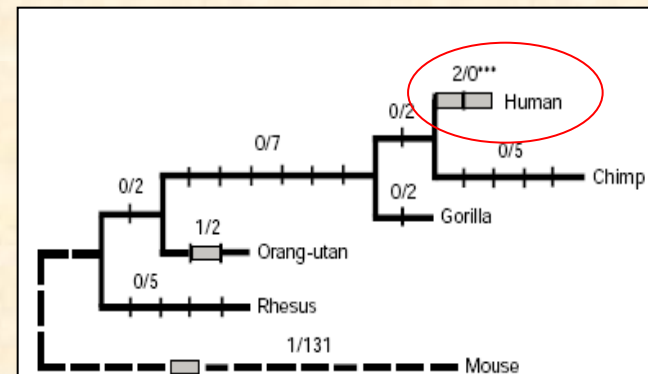


Figure 2 Silent and replacement nucleotide substitutions mapped on a phylogeny of primates. Bars represent nucleotide changes. Grey bars indicate amino-acid changes.

BUDOUCNOST VÝZKUMU LIDSKÉHO GENOMU

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)
- Personální genomika
- ELSI - (ethical, legal and social implications) - 10 mil \$ /rok
- Zdraví, společnost, vzdělávání ...

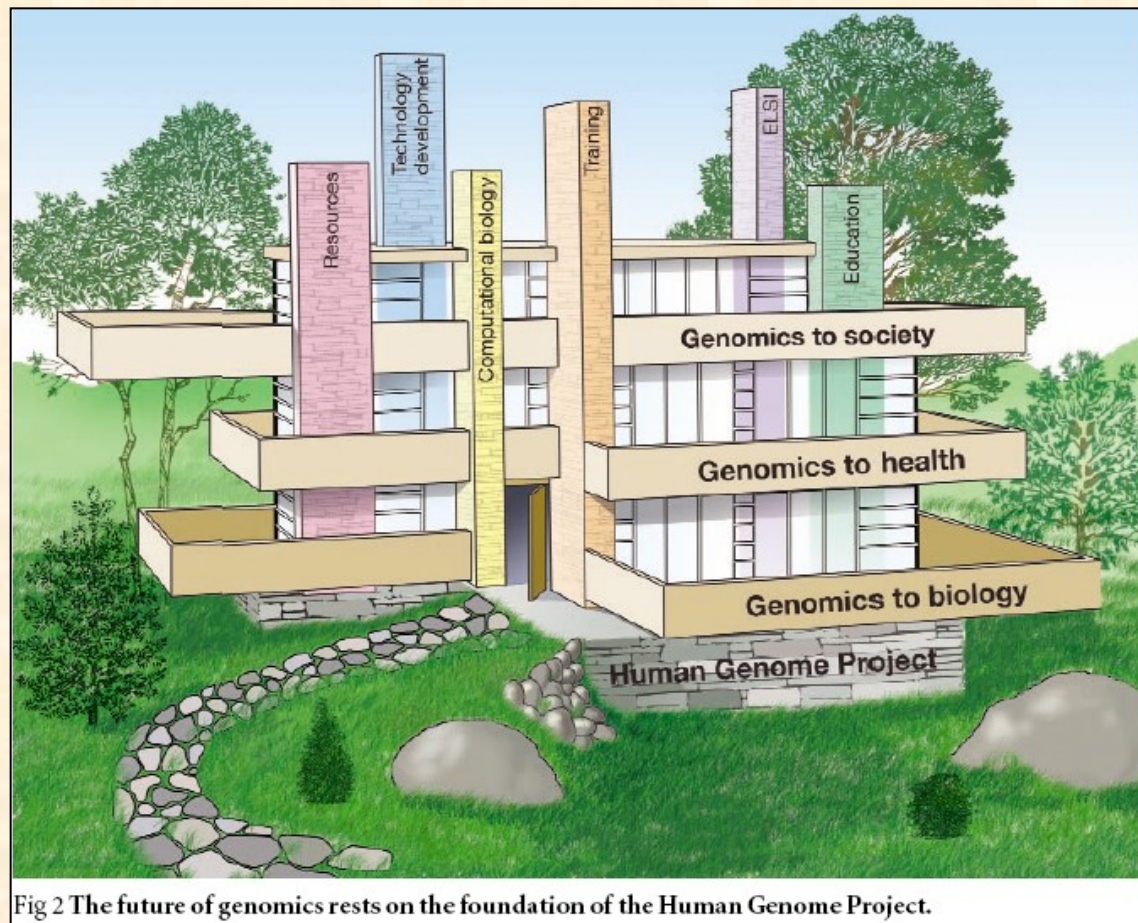
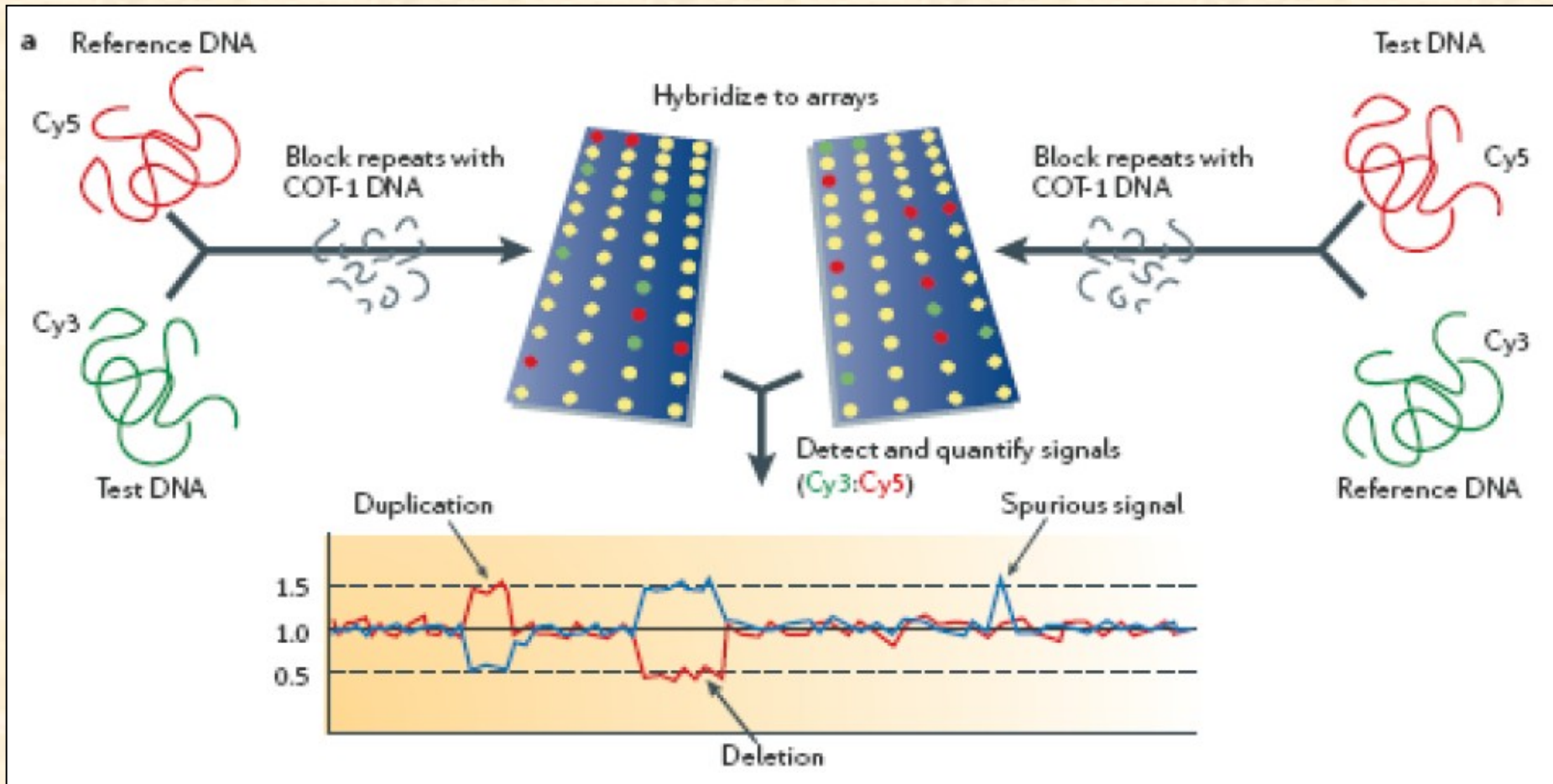


Fig 2 The future of genomics rests on the foundation of the Human Genome Project.



Rozdíly mezi jedinci

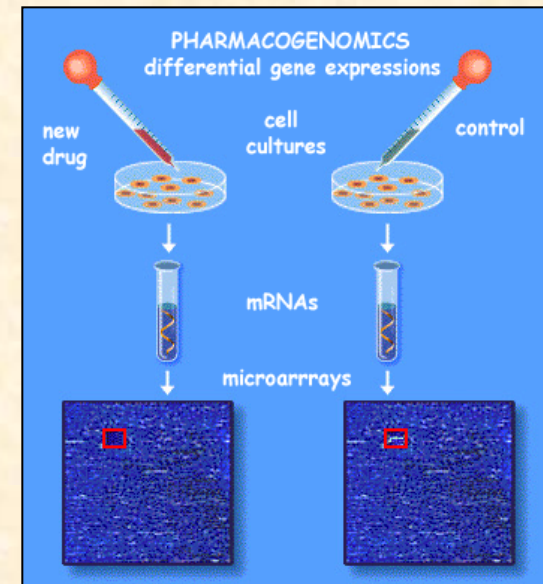
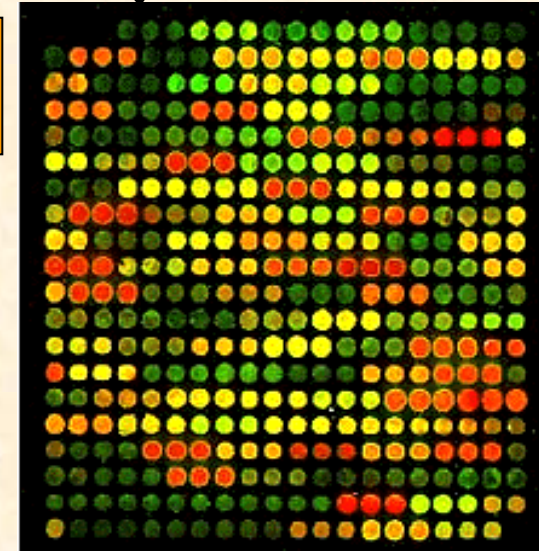
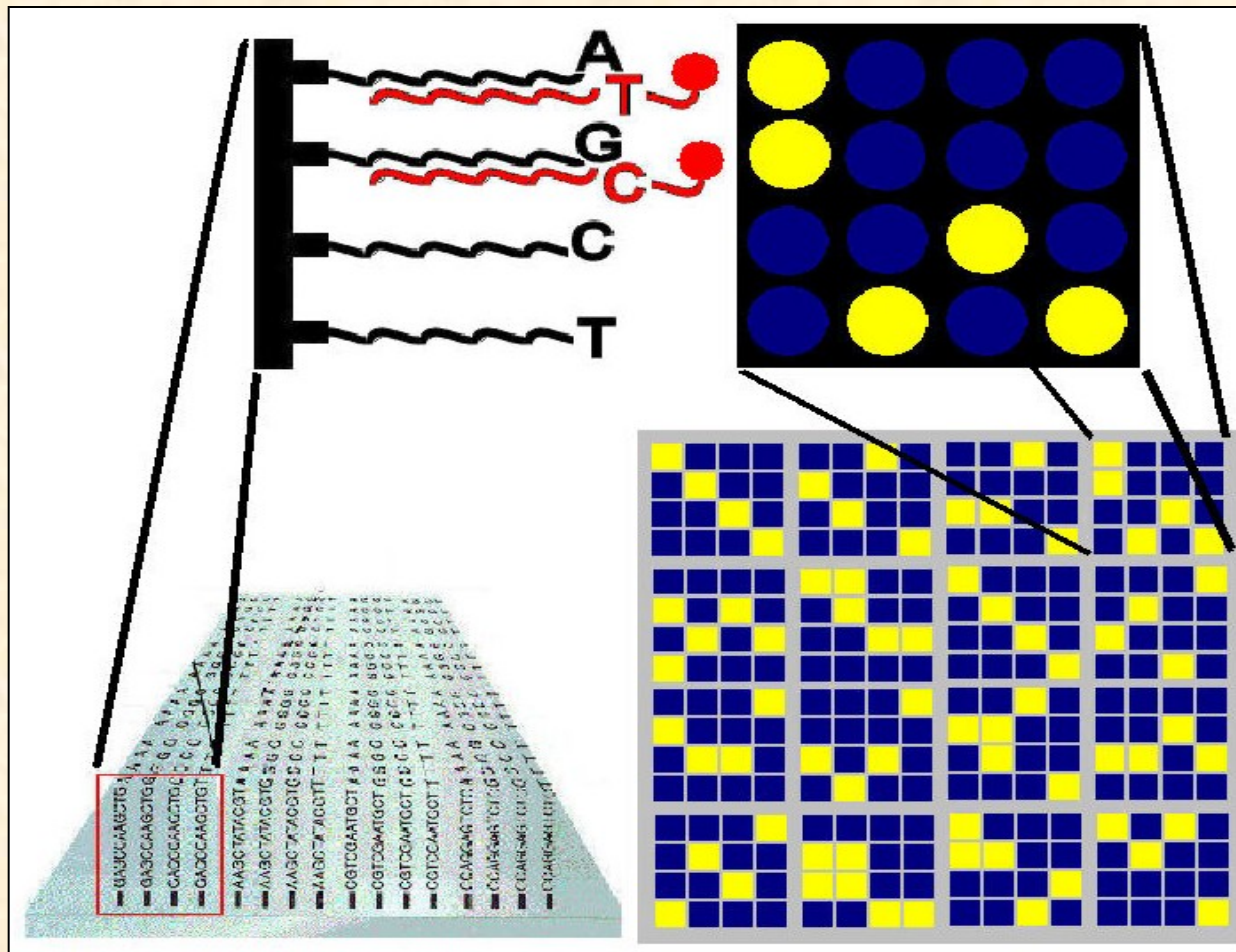


Comparative genomic hybridization (CGH)

Pomocí DNA čipů lze určit, které varianty genů/sekvenčí DNA člověk obsahuje a podle toho zacílit léčbu.

DNA čipy (DNA chips, DNA microarrays)

Pomocí DNA čipů lze určit, které varianty genů/sekvenčí DNA člověk obsahuje a podle toho zacílit léčbu.



Farmakogenomika a personální medicína

Současnost - design léků na průměrného pacienta, masová výroba, avšak „Jedna velikost bot nepadne všem“

Pomalá metabolizace (vedlejší účinky) x rychlá metabolizace (žádné účinky)

Vedlejší účinky léků (adverse drug reactions, ADR): > 2mil případů, 100 000 úmrtí v USA (rok 1994)

Budoucnost - farmakogenomika, test v dětství, varianty v genech určují reakci na léky
Single nucleotide polymorphism (SNP, snips) - genetické varianty, katalogizace, anotace, dbSNP, microarray data (Geo)

DNA čipy - skrínig 200 000 SNPů/nextgen sekvenace - několik hodin → výběr léků

Levnější - klinické testy na menších skupinách, pacient se nevrací k lékaři pro další léky na vyzkoušení kvůli žádnému efektu nebo nežádoucím účinkům

Etické otázky: léky na míru (tailor-made drugs) dražší, nezájem farmaceutických firem (menší objemy výroby), neochota pojišťoven platit za lidi s genetickými testy indikující potřebu drahých léků na míru. Prohloubení propasti mezi rozvinutým a rozvojovým světem. Dostupnost všem.

Farmakogenomika studuje, jak varianty v lidském genomu ovlivňují odpověď na léčbu. Umožní vytvářet léky „na míru“ podle znalosti konkrétního genomu pacienta. Minimalizují se tak nežádoucí vedlejší účinky.

Genová terapie

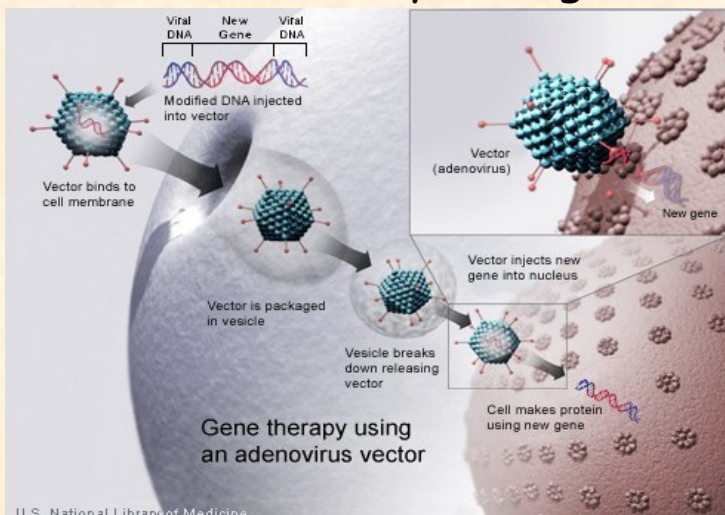
Genová terapie je rychle se rozvíjející obor medicíny, kdy jsou geny zaváděny do těla (genomu) jedince s cílem vyléčit nemoc.

Dědičné nemoci - jeden gen (srpková anémie, barvoslepost), polygenní (většina nemocí - diabetes, epilepsie, astma, maniodepresivní choroba, schizofrenie)
Škodlivý gen: recesivní (cystická fibróza), dominantní (Huntingtonova chorea), na chromosomu X (hemofilie)

PODMÍNKY ÚSPĚCHU:

- dobré pochopení problému, identifikace genu
- metoda vnesení, typ buněk, vektor (viry), stabilní integrace
- opravovány jen geny v **somatických buňkách**, nahrazen špatný gen nebo vnesen nový gen s funkcí vyléčit nemoc.

Do 15 let - všechny monogenní nemoci ~ 5% u dětí



Experiment (Cavazzana-Calvo, 2000):
lčba imunodeficience způsobené mutací genu na chromosomu X, děti uzdraveny, ale 2 z 10 dětí onemocněly leukémií, virový vektor aktivoval onkogen.

DNA vakcinace

DNA vakcinace je ochrana proti nemocem (viry, bakterie, paraziti) pomocí geneticky upravených molekul DNA s cílem vyvolat imunitní odpověď.

Vakcíny:

První generace - oslabené formy celých organizmů

Druhá generace - definované proteinové antigeny (i rekombinantní)

Třetí generace - upravené plasmidové DNA, které produkují specifické proteiny

Metody vnášení DNA do organismu:

Injekce do svalů nebo do kůže - trvalá nebo dlouhodobá exprese, rychlé rozšíření po těle, nevýhodou velké množství potřebné DNA (10 μ g-1mg)

Genové dělo - bombardování buněk částicemi zlata nebo wolframu, stačí malé množství DNA (0.2-20 μ g), avšak potřeba inertní částice

Tlaková injekce - několik mm pod kůži, větší množství DNA (300 μ g), bez částic, DNA se rozbíjí, nižší exprese a imunitní odpověď.

Další metoda - nanesení aerosolu na sliznice.

Množství vnášené DNA je 10x menší u myši než u primátů.

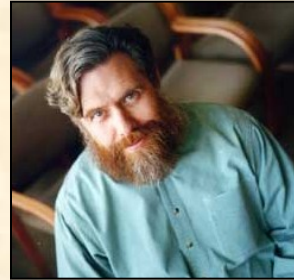
Metoda má vliv na to, jaký typ buněk se aktivuje - T-buňky (TH1, TH2), T-killer, T-helper, protilátky.

Projekt „osobního genomu“ (personal genome project, PGP)

„Budeme pročitat svůj genom jako když plánujete cestu a hledáte případné objížďky (predispozice pro nemoci)...“

„Vidíme, že znalost našeho vnitřního vesmíru je tak podmanivá...“

... zahájí éru medicíny šité na míru každému jednotlivci“
George M. Church



PGP-10

Back row (left to right): James Sherley, Misha Angrist, John Halamka, Keith Batchelder, Rosalynn Gill. **Front row** (left to right): Esther Dyson, George Church, Kirk Maxey. **Not shown**: Stan Lapidus and Steven Pinker.

Projekt osobního genomu:

- sekvenace 100 000 dobrovolníků (1% genomu bohatou na geny - exomové sekv.)
- hledání **korelace** mezi genetickými a tělesnými vlastnostmi
- cílem **cena** do 1000 USD během několika let (faktory: čas, technologie, cena)
- **axiomy**: automatizace práce + otevřenost dat
- předpokladem je vývoj novějších **technologií** sekvenování: 454 (Roche), Solexa (Illumina), SOLiD a IonTorrent (Life Technologies), aj.

Aspekty osobní genomiky:

- Zdravotní hlediska
- Rodokmen
- Obavy ze zneužití (pojišťovny, zaměstnavatel, soudy, školy, agentury pro adopci, vláda, konkurence, zločinci)

Dříve 13 let - nyní 13 hodin

ETICKÉ A PRÁVNÍ ASPEKTY SEKVENACE LIDSKÉHO GENOMU

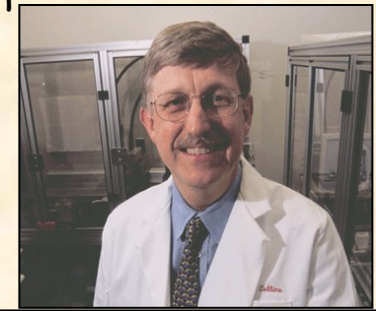
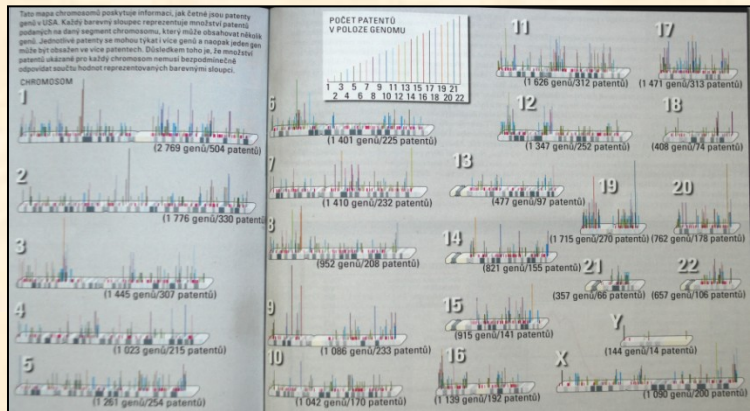
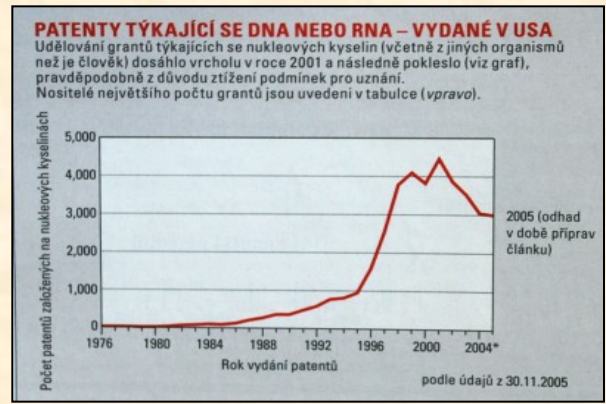
Patentování genů aneb kdo vlastní naše geny?

Patentovatelný objev nebo nápad musí být umělý, ne zcela zřejmý, nový a užitečný. Nelze patentovat zákony přírody.

- 1790: „first patent act“
- 1889: rostliny, i uměle pěstované jsou produktem přírody a nelze je tudíž patentovat (pokus patentovat vlákninu izolovanou z rostlin)
- 1930: lze patentovat nové odrůdy rostlin (kongres USA)
- 1948: spojování bakterií není objev, nelze patentovat (Nejvyšší soud USA)
- 1981: spor Diamond vs. Chakrabarty - umělá bakterie likvidující ropné skvrny - geneticky modifikovaná (fúze), nepřítomná v přírodě, patent+
- 1996: Bermudská pravidla - sekvence genomů musí být volně dostupné
- 1998: Evropský parlament - „geny jsou patentovatelné“
- 2005: zamítnut návrh na patent na lidskou chiméru, aby zabránili tvorbě hybridů
- 2005: přes 4 000 genů z ~24 000 je spojeno s patentem, např. firma Incyte vlastní 10% genů
- 2010: Myriad Genetics - monopol na testy BRCA, soud: „nelze patentovat“

NEJVĚTŠÍ DRŽITELÉ PATENTŮ	POČET PATENTŮ ¹
Kalifornská univerzita	1,018
Vláda USA	926
Sanoofi Aventis	587
GlaxoSmithKline	580
Incyte	517
Bayer	426
Chiron	420
Genentech	401
Amgen	396
Human Genome Sciences	388
Wyeth	371
Merck	365
Applera	360
Texaská univerzita	358
Novartis	347
Univerzita Johnse Hopkinse	331
Pfizer	289
Massachusettská všeob. nemocnice	287
Novo Nordisk	257
Harvardova univerzita	255
Stanfordova univerzita	231
Lilly	217
Affymetrix	207
Cornellova univerzita	202
Salk Institute	192
Kolumbijská univerzita	186
Wisconsinská univerzita	185
Massachusettský technický institut	184

1 k. 14.9.2005



Francis Collins, NIH

ELSI, Pojišťovny

Studium etických právních a sociálních otázek (ELSI) je součástí sekvenace lidského genomu, HGP.

Obava ze zneužití (eugenika - USA, Německo)
3-5% rozpočtu (10mil \$).

Čtyři priority:

1. Poctivost (fairness) - svoboda od diskriminace na bázi genotypu
2. Soukromí (privacy) - kontrola jedince nad svým genotypem, volba odhalení
3. Poskytování zdravotní péče
4. Vzdělání (education)

Pojišťovny:

- nutnost rovné hry (analogie loterie) - stejné informace, spravedlivá smlouva.

Proč by pojišťovny nemohly znát kromě fenotypových i genotypové parametry?

Obava **pojištěnce** - že bude pojišťovna chtít jeho testy a zdraží pojistné

Obava **pojišťovny** - že se pojištěnec dozví o budoucí nemoci a vysoce se pojistí

např. Huntingtonova chorea - znát počet CAG repetice, pojišťovací hra možná, změna s časem.

Zaměstnavatelé:

Např. povolání pilota:

- argument zaměstnavatele - chci znát riziko jeho infarktu, platím pojištění, bezpečnost
- argument žadatele - nyní jsem zcela zdravý, nenesu vinu na predispozici

Etické otázky související s HGP

Karl Popper: „*Jakýkoliv pokus vytvořit nebe na zemi zplodí peklo*“

Lze vytvořit z lidí anděly nebo alespoň zabránit, aby se z nich stávali d'áblové? Člověk není redukovatelný na své geny a výchovu. I když poznáme „chemický vzorec člověka“ stále nás bude překvapovat (Marek Vácha).

Filosofické důsledky sekvenování lidského genomu

Neudržitelnost rasismu:

- všichni lidé jsou si příbuznějši než jsou si navzájem příbuzní šimpanzi v rezervaci Gombe, jacíkoliv dva lidé - 99.9% podobnost
- jedinečnost individua a universalita lidstva

Člověk je tvor spolupracující:

- jeden druh z mnoha, antropocentrismus nahrazen **ekocentrismem**, jsme součástí sítě života,
- složení našich těl je **kooperující**: mitochondrie v našich buňkách, 45% TE v našem genomu

Co je člověk?

- stavebnice pozůstatků v nás přežívajících, dříve samostatných bytostí

Genový doping a „designer baby“

Dříve: Výběr vhodného partnera
Nyní: Znalost lidského genomu
+ asistovaná reprodukce/PGD

↓
vliv na vlastnosti dětí

Co si můžeme dovolit?

Můžeme vybrat zdravá embrya?

Můžeme vybrat pohlaví (zaplatili jsme si, Aviedo 1997: pohlaví ale není nemoc)?

Můžeme zlepšit vlastnosti dítěte (BRCA, výšku, paměť)?

Čím se liší plastická chirurgie od genové změny?

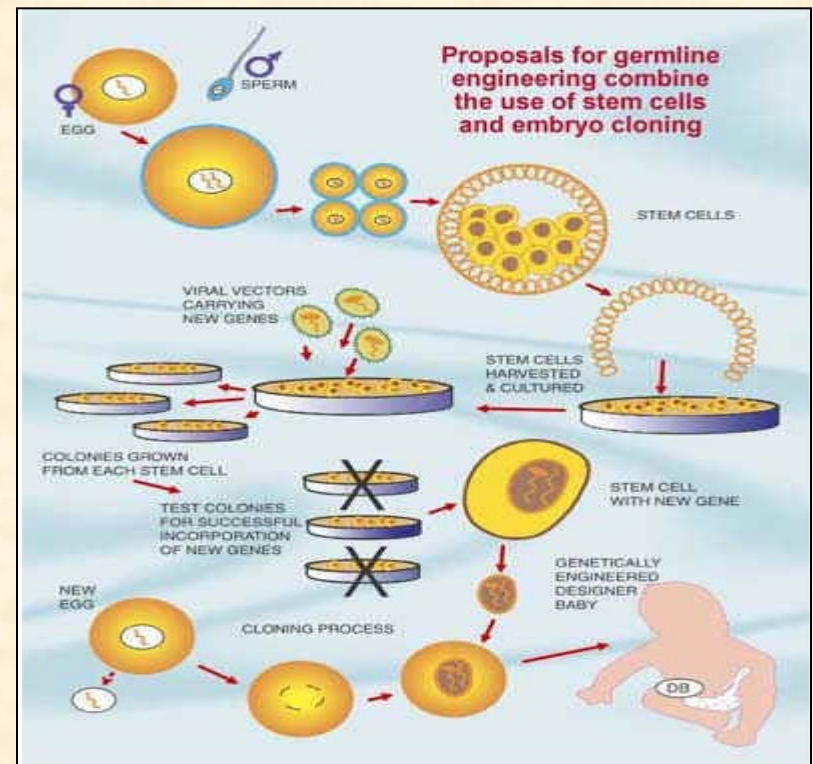
Když investujeme do environmetálních faktorů (knihy, vzdělání, výchova), proč neinvestovat do genetických faktorů?

Vznikne novodobá genetická aristokracie a třída genetických proletářů?

Klasický doping u sportovců je zakázaný, a co genový doping? Jak prokázat?

Budou rodiče odsuzováni za narození postiženého dítěte?

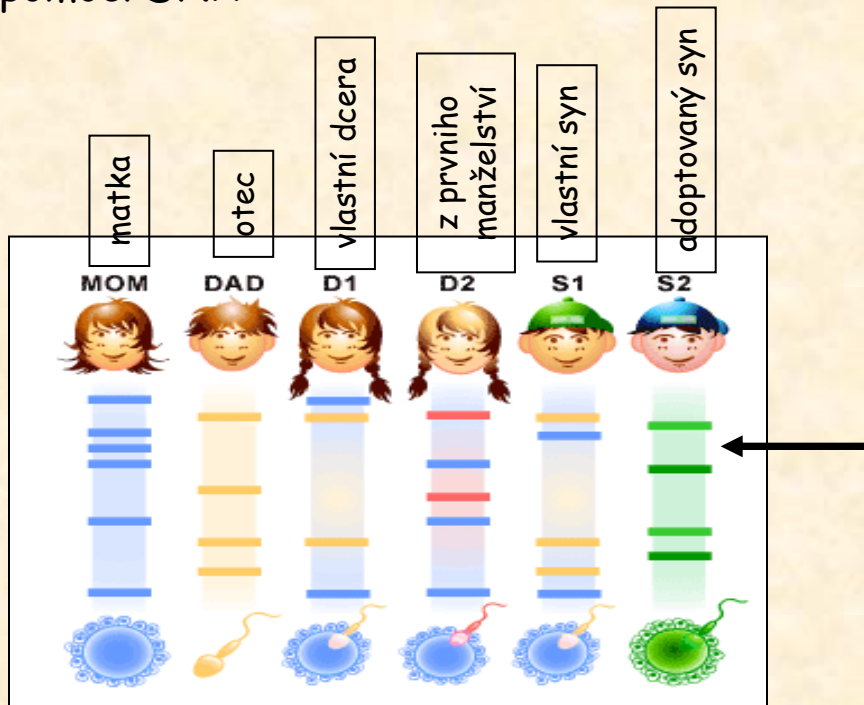
Genový doping jen pro nejbohatší? Vznik nového darwinismu?



CODIS (1994 Kongres USA) - FBI databáze, obsahuje ~6 milionů vzorků DNA, přibývá až 40 000 každý měsíc, dříve jen u usvědčených zločinců, nyní širší záběr.

Forenzní laboratoře v USA - genetický fingerprint usvědčených zločinců

Ministerstvo obrany USA - vzorky tkání vojáků pro pozdější identifikaci pomocí DNA

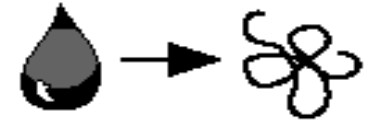


DNA databáze FBI

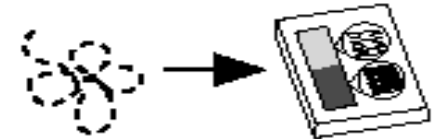
(Combined DNA Indexing System = CODIS)

THE PROCESS OF DNA FINGERPRINTING

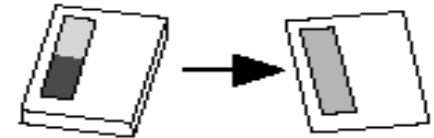
1. The process begins with a blood or cell sample from which the DNA is extracted.



2. The DNA is cut into fragments using a restriction enzyme. The fragments are then separated into bands by electrophoresis through an agarose gel.



3. The DNA band pattern is transferred to a nylon membrane.



4. A radioactive DNA probe is introduced. The DNA probe binds to specific DNA sequences on the nylon membrane.



5. The excess probe material is washed away leaving the unique DNA band pattern.



6. The radioactive DNA pattern is transferred to X-ray film by direct exposure. When developed, the resultant visible pattern is the DNA FINGERPRINT.

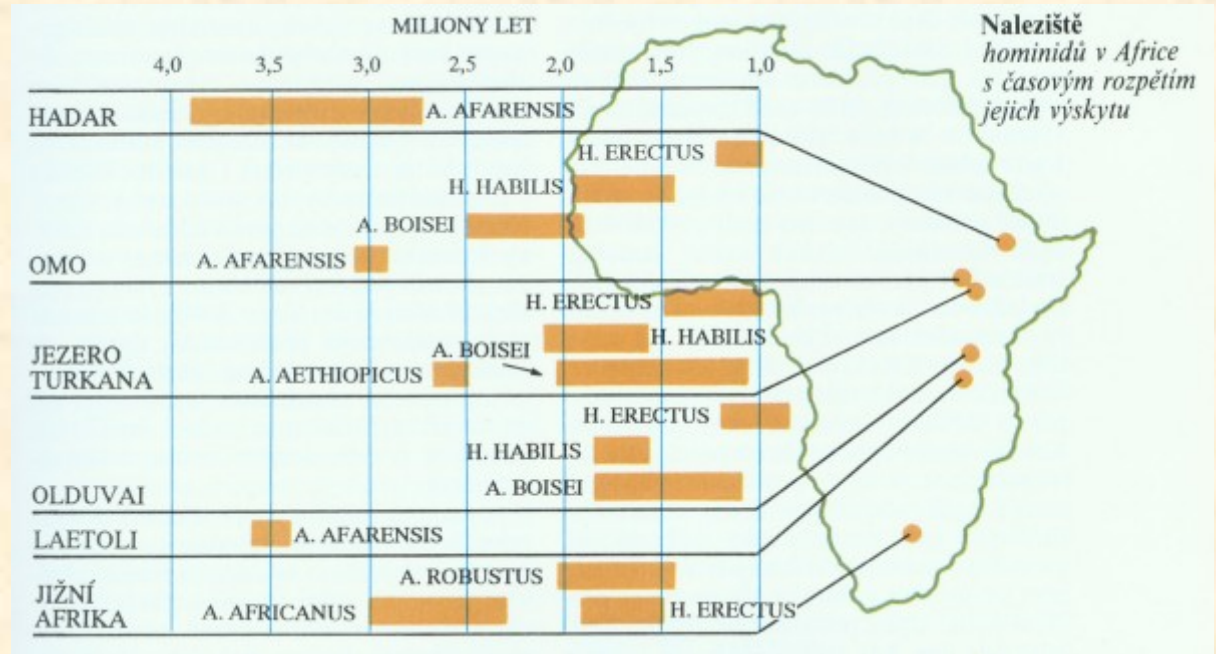
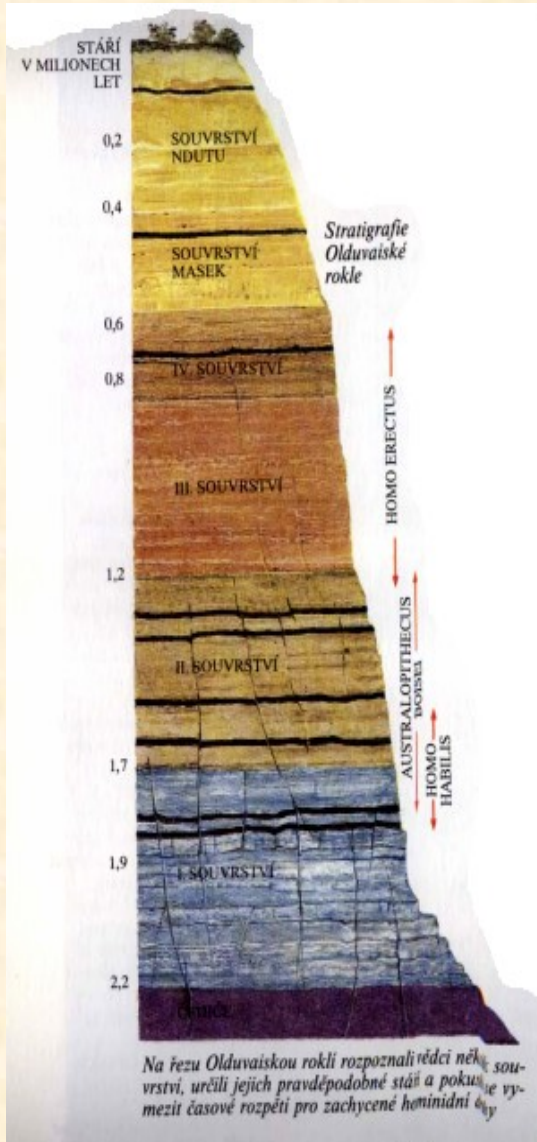


EVOLUCE ČLOVĚKA

Nálezy nejstarších hominidů:



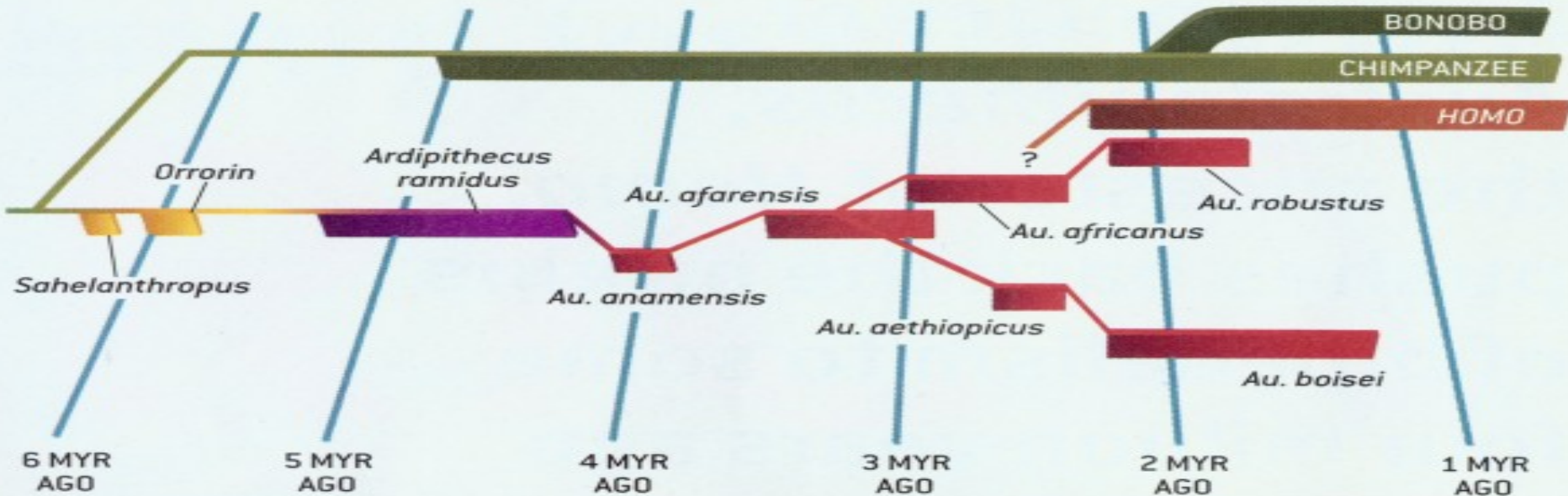
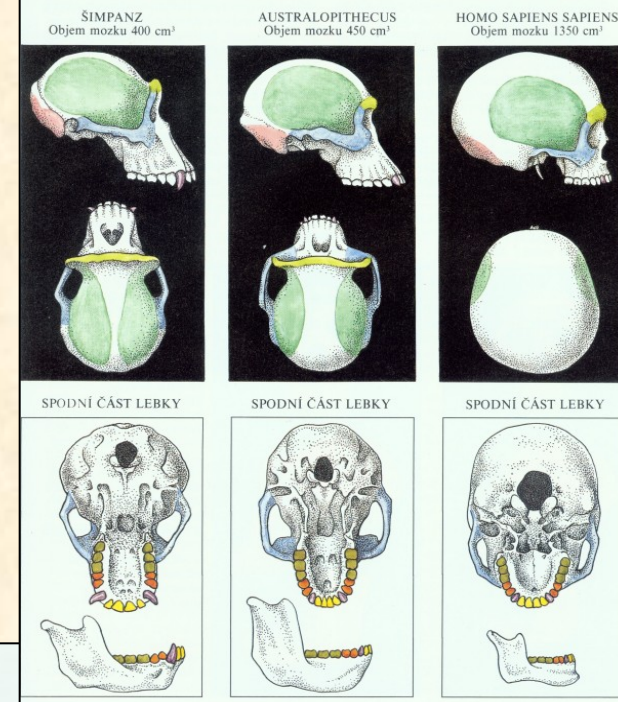
Naleziště hominidů v Africe



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

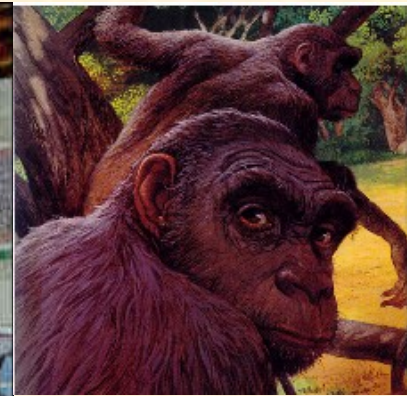
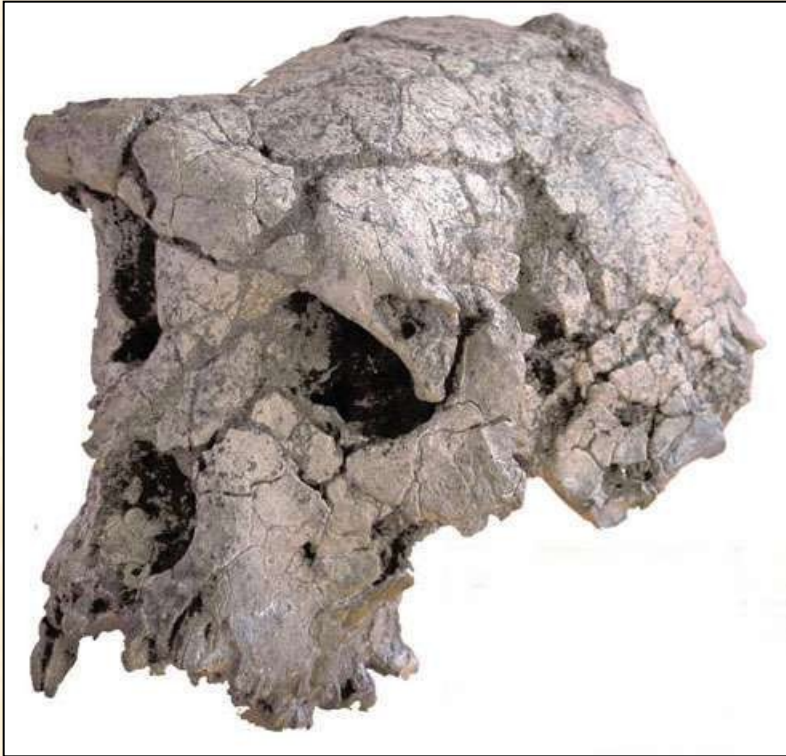
Oddělení větví hominidů a šimpanzů: před 6-7 miliony let

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



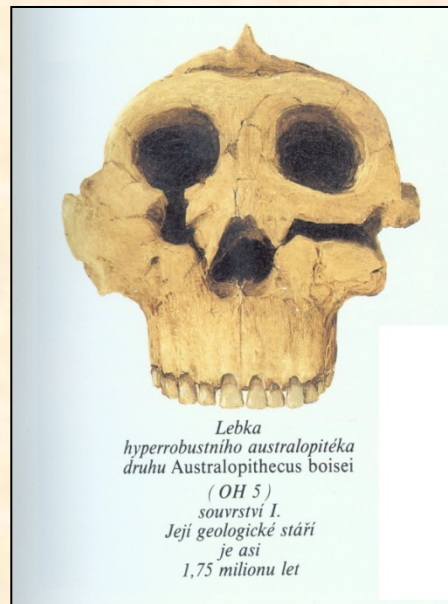
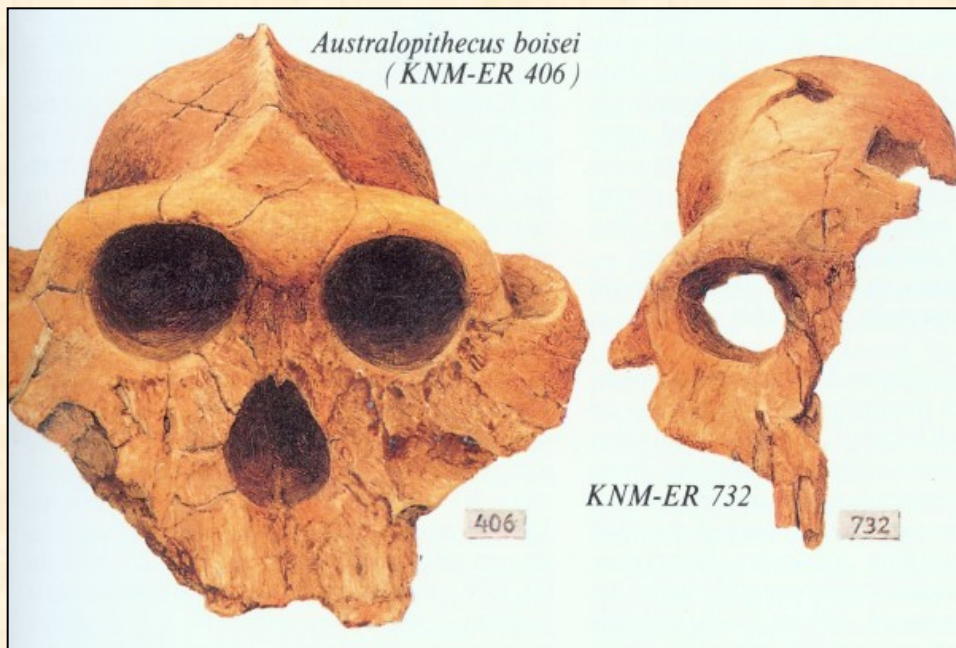
Sahelanthropus tchadensis: 6 mil. let
(Čad, Michel Brunet, 2002 Nature)

Orrorin tugenensis: 5.8 mil let

Ardipithecus kadabba: 5.6-5.8 mil let

- Mozková 340-360cm³
- Bipedie
- Nejstarší předek člověka po oddělení větví vedoucích k šimpanzům a člověku

Australopithecus: 4 mil. - 1 mil.

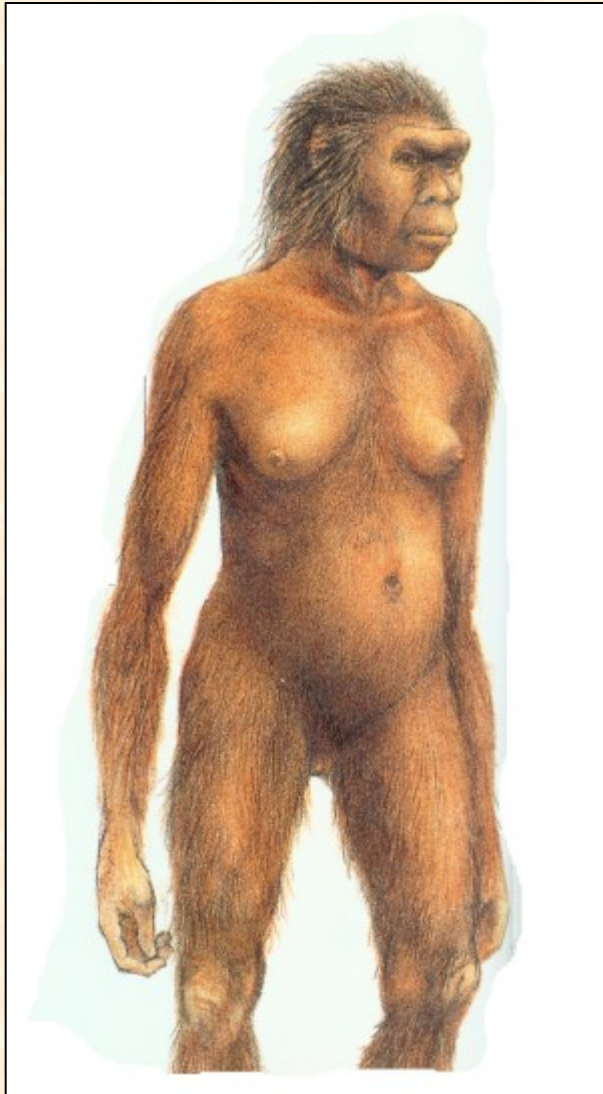


Lucy = *A. afarensis*
(3.5-3 mil)

- mozkovna 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.



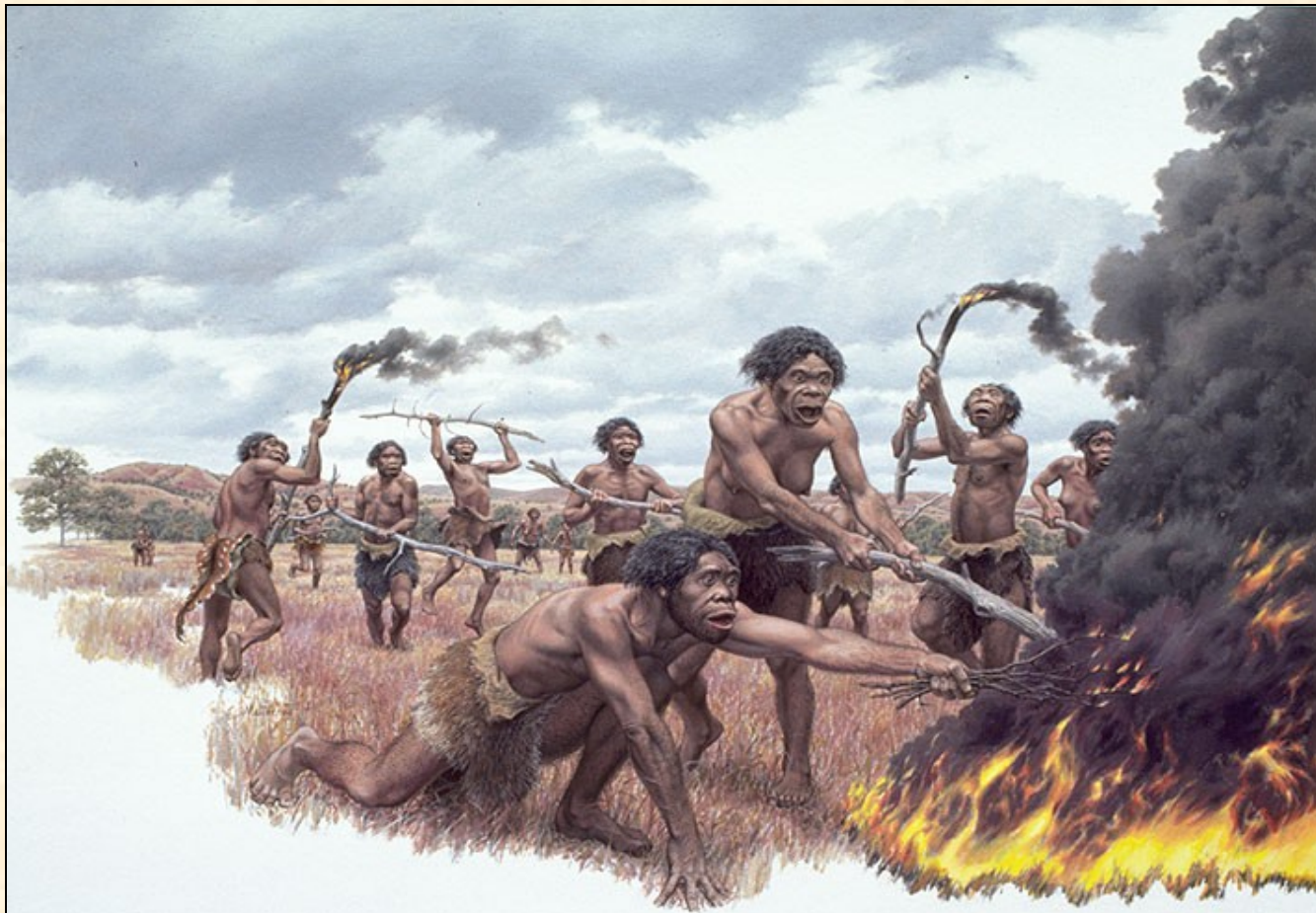
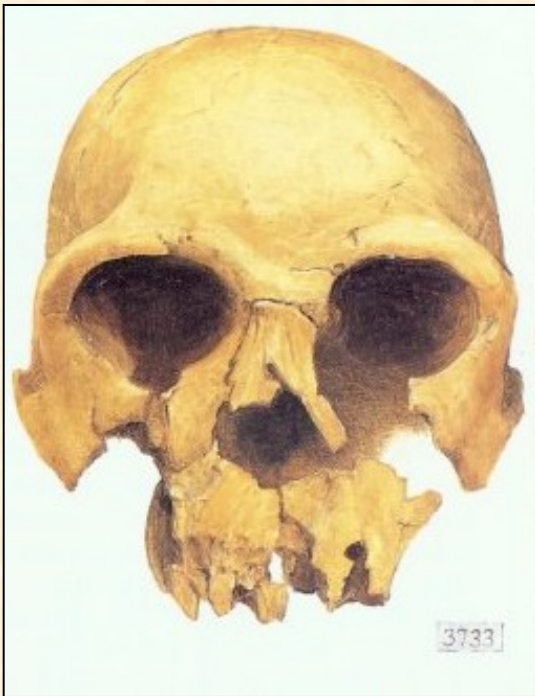
H. habilis (OH62):
„Žena roku 1987“, 1.8 mil let

- 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 (850-1100cm³)
- 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

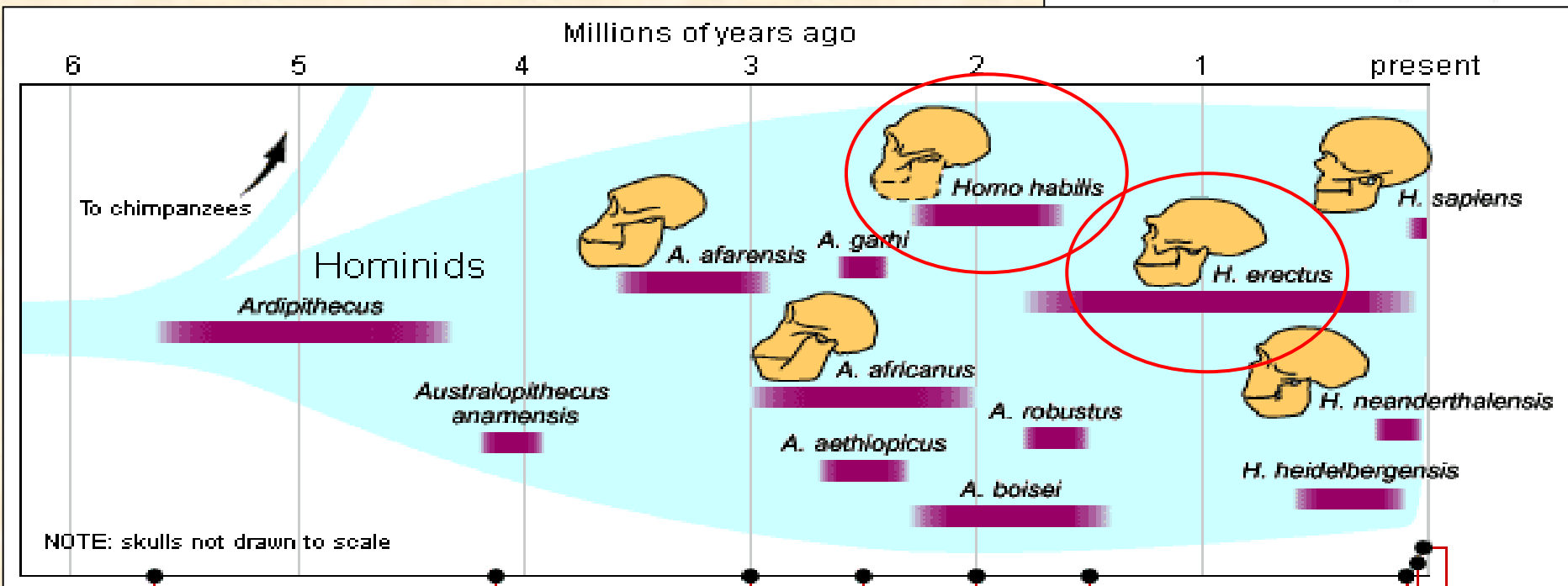
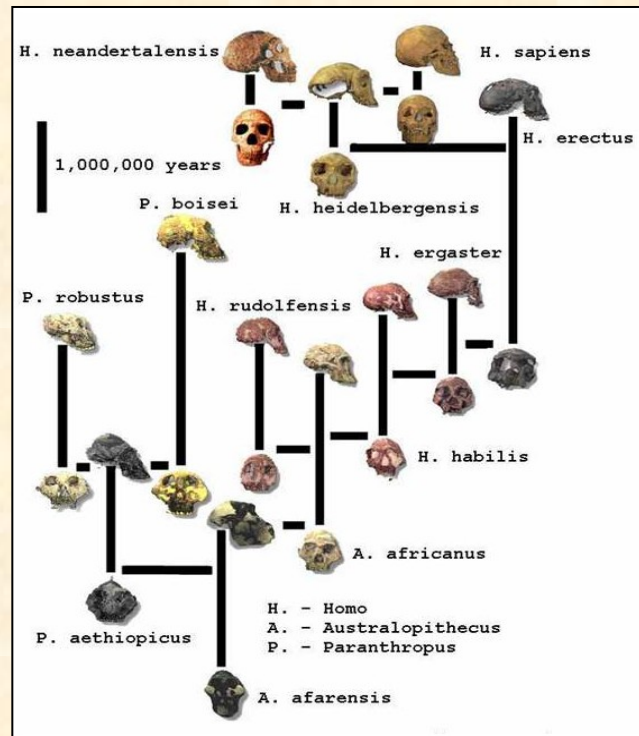


Ve svrchní části souvrství II se našly acheulské nástroje. Jde o dvoulučí nástroje, které předcházely pěstním klnům. Jejich geologické stáří se odhaduje na 1,2–1,1 milionu let. Zhotovovaly se objevením jader. Některé sloužily jako řeznické nástroje, jiné možná k drčení tuhých plodů a hlíz

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

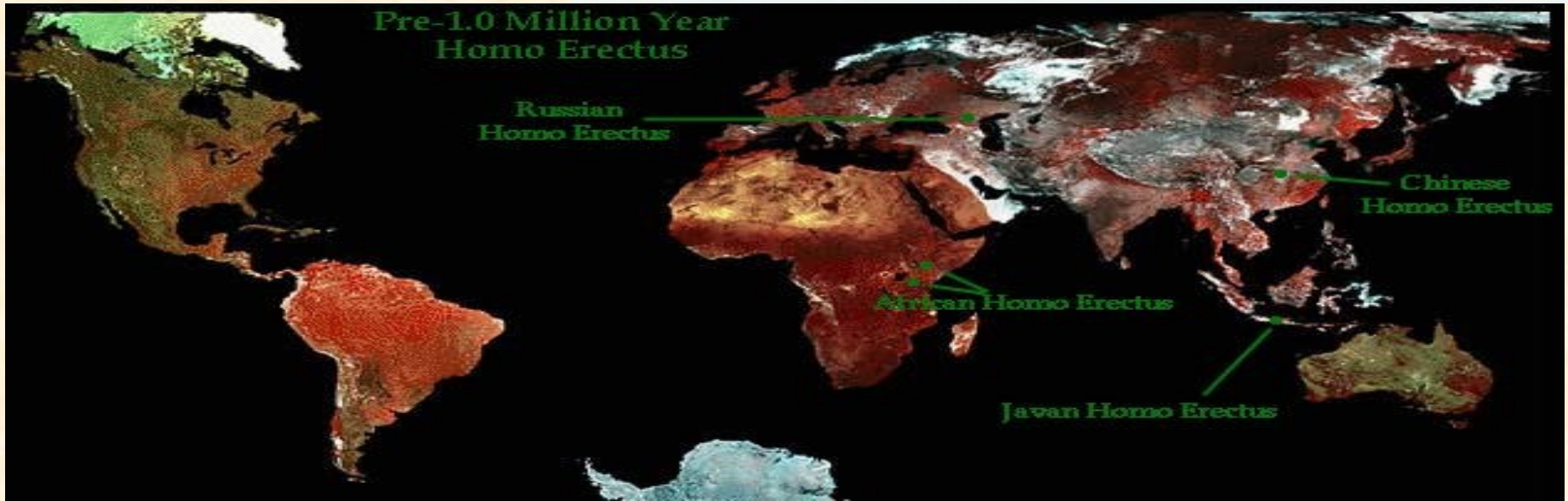


Homo erectus: první expanze člověka (1.8 mil)

- první překročil hranice afrického kontinentu
- používal oheň

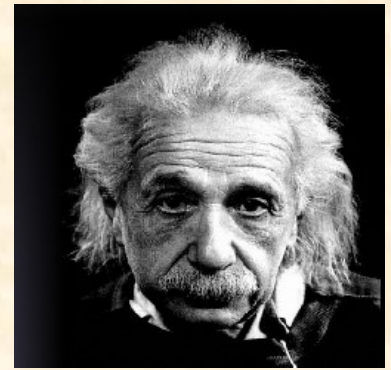


AFRICAN EXODUS began as soon as *H. erectus* evolved, around 1.8 million years ago, probably in part because it needed a larger home range than that of its smaller-bodied predecessors.



Homo sapiens:

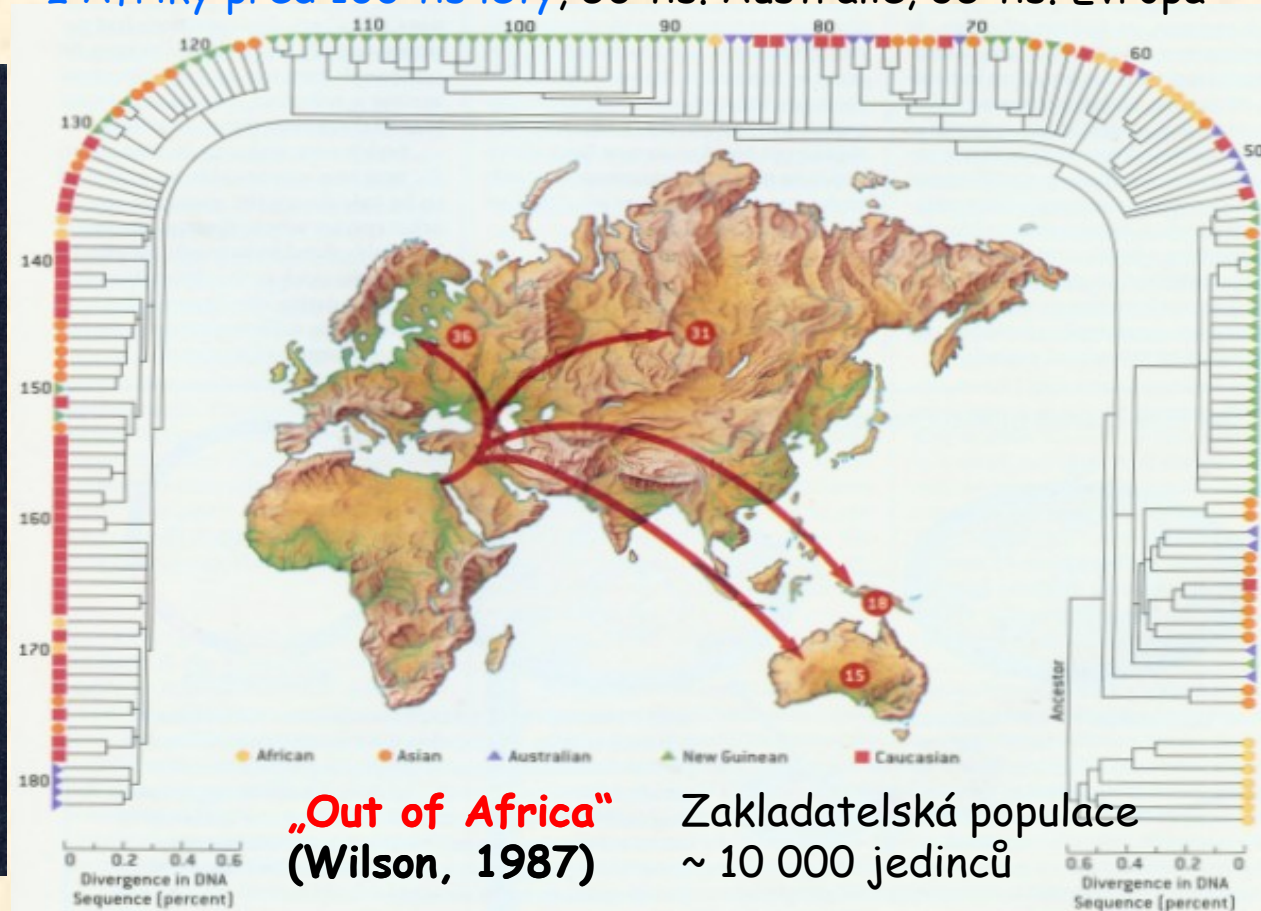
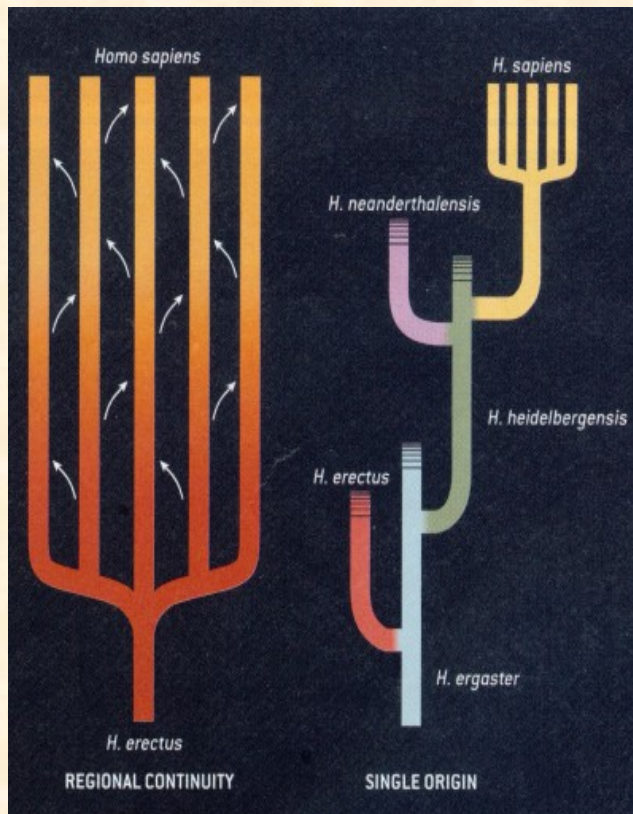
vznik před 500 000 - 250 000 lety



Hypotézy: „multiregionální“ a „Out of Africa“

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

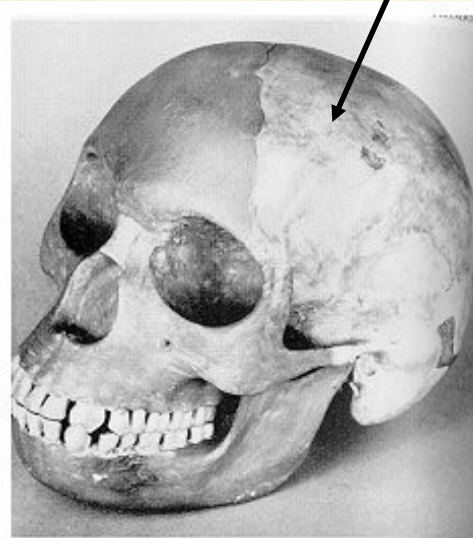
- mtDNA 182 lidí
- 2 větve - africká a neafrická
- max 0.6% rozdíly, 3 mutace/500bp, 1 rozdíl ~ 10 000 let
- z Afriky před 100 tis lety, 50 tis. Austrálie, 35 tis. Evropa



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**



Jsou neandertálci našimi předky?

Neandertálci žili před 400 000-29 000 lety

- vyšli z Afriky před 400-800 000 lety
- před 29 000 lety je nahradili *H.s. sapiens*, 10 000 let žili současně
- křížení *H. s. neanderthalensis* s *H.s. sapiens*?
- různý počet chromosomů (46x48) a tudíž neplodné potomstvo?
 - šimpanz a gorila má 24 párů
 - fúze po oddělení neandertálce?
 - kůň a osel - 64x62 chromosomů
- moderní člověk má 3% DNA neandertálce



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

Krings et al. 1997: Neanderthal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell* 90, 19-30.
Green et al (2010) A draft sequence of the Neanderthal genome. *Science* 328, 710-722.

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



Molekulární archeologie

- studium dávných organismů pomocí DNA - lidé, zvířata i rostliny
- evoluce člověka, domestikace zvířat i rostlin
- extrakce ze zbytků - kosti, zuby, tkáně, vlasy i fosilie
- amplifikace fosilní DNA metodou PCR, sekvenace a evoluční stromy

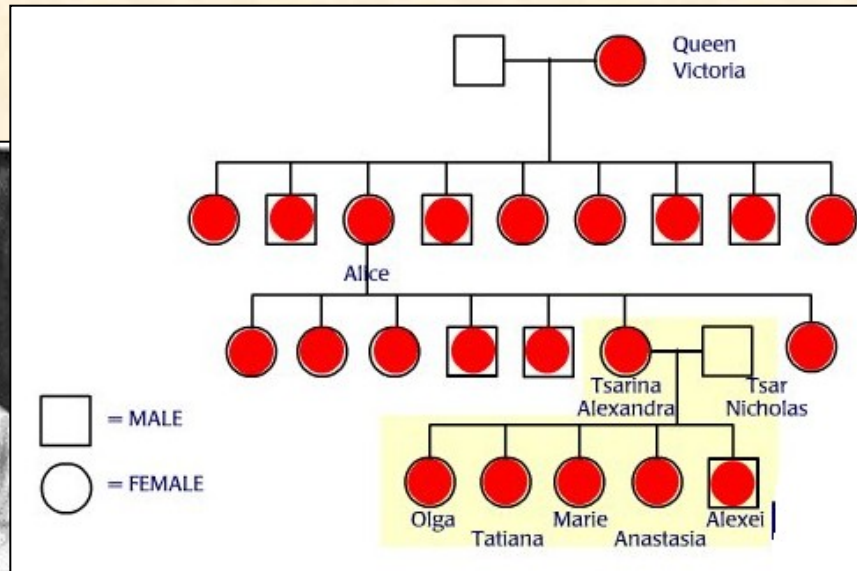
Problémy:

1. degradace DNA, úspěch závisí na prostředí nálezu - klimatu, nejlepší suché a chladné
2. kontaminace - opatření, chirurgický odběr kostí

Úspěchy:

DNA z mamuta, magnolie (20 mil let), egyptských mumií, Ötztalský muž, neandertálec

Po stopách Romanovců (1613-1917)



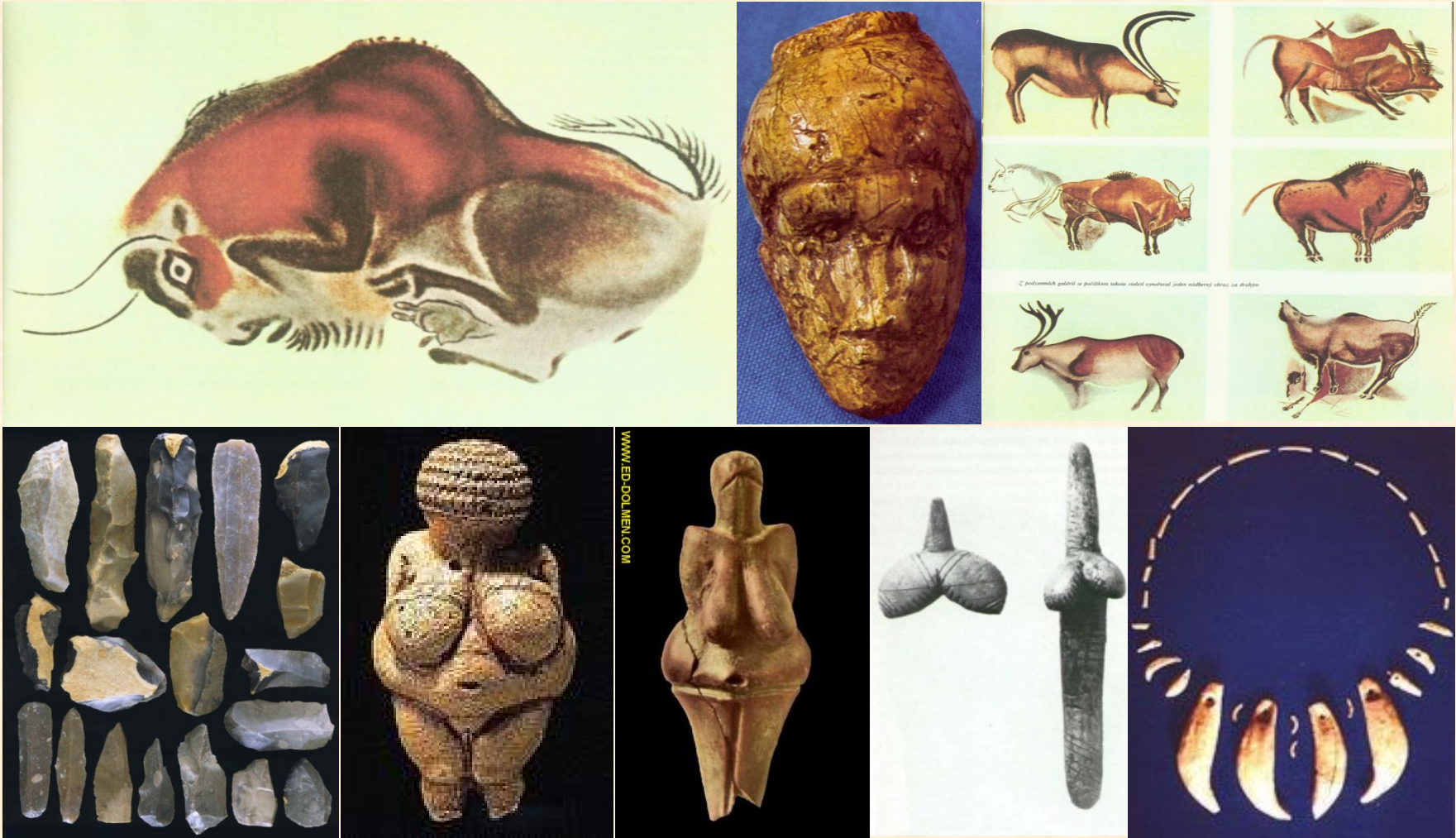
1918 - poprava
1991 - PCR
1998 - pohřeb

vzorky DNA -
žijící kníže z
Edinburgu

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:

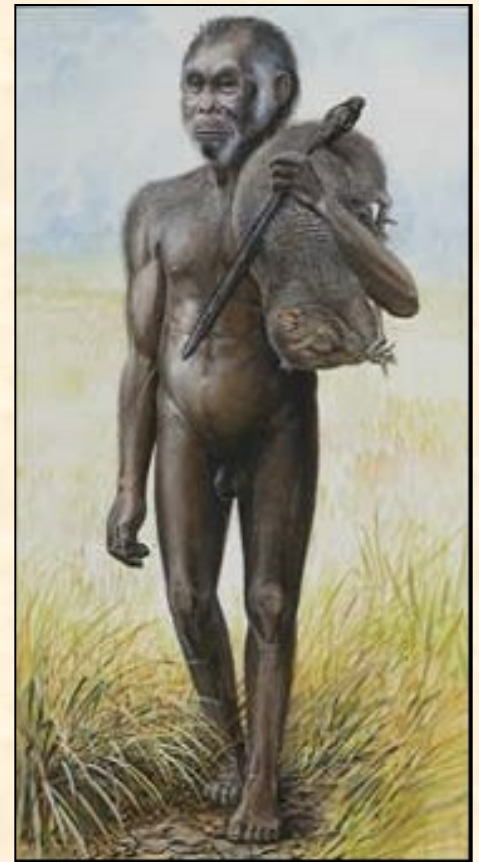
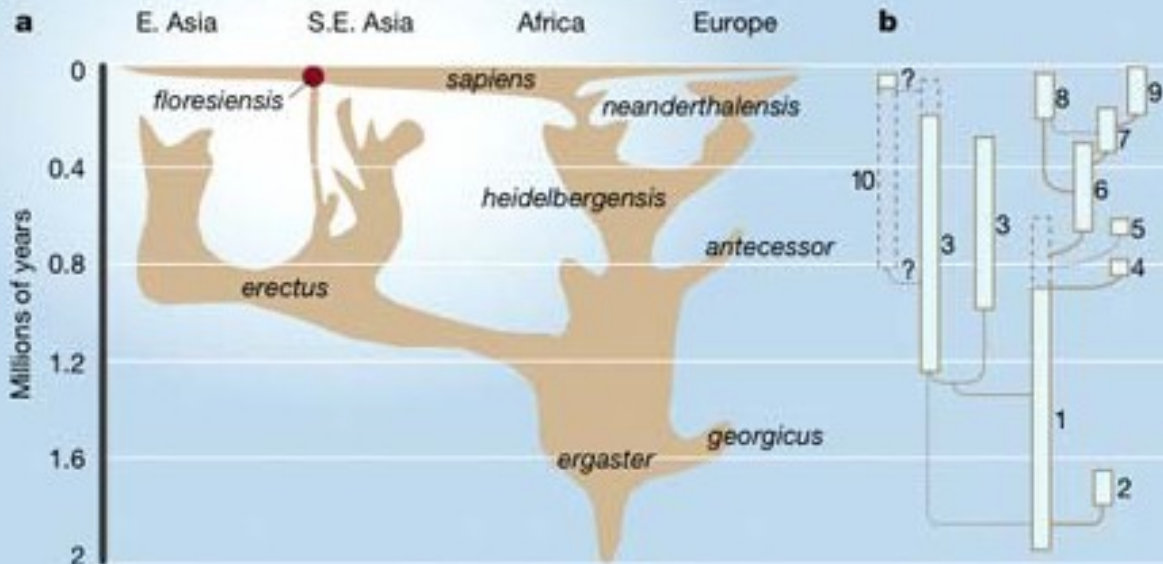
- 2003 (LB1), později 8 jedinců
- mezi nejstarší a nejmladší kostrou 80 000 let
- nejmladší jen 12 000 let

Nový druh nebo nemoc:

- mozek jen 380 cm³,
- 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



**CHCETE POZNAT
SVŮJ GENOM?**

Genetické testování - nemoci, původ (firma „23andMe“)

23andMe

welcome ancestry health how it works store search help

sign in register kit

23andMe can help you manage risk and make informed decisions...

Ancestry
Connect to your past.

Health
Learn for the present.

Research
Participate for the future.

Learn valuable health & ancestry information.

welcome to you®

23andMe DNA Spit Kit

\$99

Order Now

www.23andme.com

Zdraví: nemoci, mutace, citlivost k lékům

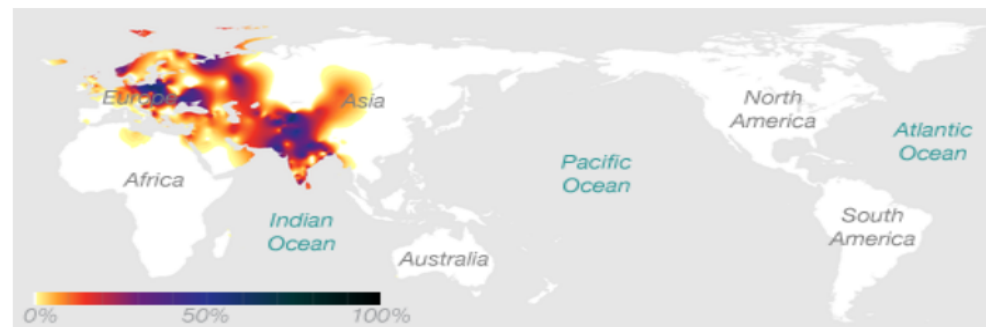
Disease risk (30)	Your risk	Average risk
Prostate Cancer	22.4%	17.8%
Alzheimer's Disease	14.2%	7.2%
Age-related Macular Degeneration	13.8%	6.5%
Restless Legs Syndrome	2.5%	2.0%
Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC)	0.43%	0.36%
Stomach Cancer (Gastric Cardia Adenocarcinoma)	0.28%	0.23%
Scleroderma (Limited Cutaneous Type)	0.08%	0.07%
Atrial Fibrillation	Typical risk	
Bipolar Disorder	Typical risk	
Breast Cancer	Typical risk	
Chronic Kidney Disease	Typical risk	
Colorectal Cancer	Typical risk	
Gallstones	Typical risk	
Lung Cancer	Typical risk	
Lupus (Systemic Lupus Erythematosus)	Typical risk	
Multiple Sclerosis	Typical risk	
Obesity	Typical risk	
Psoriasis	Typical risk	
Ulcerative Colitis	Typical risk	
Venous Thromboembolism	Typical risk	

Celiac Disease	Decreased risk
Coronary Heart Disease	Decreased risk
Crohn's Disease	Decreased risk
Exfoliation Glaucoma	Decreased risk
Melanoma	Decreased risk
Parkinson's Disease	Decreased risk
Primary Biliary Cirrhosis	Decreased risk
Rheumatoid Arthritis	Decreased risk
Type 1 Diabetes	Decreased risk
Type 2 Diabetes	Decreased risk

Carrier status (48)	Status
ARSACS	Variant Absent
Agnesis of the Corpus Callosum with Peripheral Neuropathy (ACCPN)	Variant Absent
Alpha-1 Antitrypsin Deficiency	Variant Absent
Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease	Variant Absent
Beta Thalassemia	Variant Absent
Bloom's Syndrome	Variant Absent
Canavan Disease	Variant Absent
Congenital Disorder of Glycosylation Type 1a (PMM2-CDG)	Variant Absent
Connexin 26-Related Sensorineural Hearing Loss	Variant Absent
Cystic Fibrosis	Variant Absent
D-Bifunctional Protein Deficiency	Variant Absent
DPD Deficiency	Variant Absent
Dihydropolipoamide Dehydrogenase Deficiency	Variant Absent
Factor XI Deficiency	Variant Absent
Familial Dysautonomia	Variant Absent

Locations of haplogroup R1a1a circa 500 years ago, before the era of intercontinental travel.

Paternální - R1a1a



R1a1a is the primary haplogroup of Eastern Europe, where it spread after the end of the Ice Age about 12,000 years ago. The haplogroup is most common in a swath from Ukraine and the Balkans north and west into Scandinavia, along the path of the men who followed the receding glaciers into Europe. It is also common near its presumed point of origin in south-central Asia.

J1c4 is a subgroup of J1 Maternální - J1c4

Locations of haplogroup J1 circa 500 years ago, before the era of intercontinental travel.



Haplogroup J originated about 45,000 years ago on the Arabian Peninsula not long after modern humans expanded out of Africa and onto the Eurasian continent. About 7,000 years ago the expansion of farming carried daughter lineages of J, including J1, into Europe. Today the haplogroup extends as far west as Britain and as far east as Central Asia.

Haplogroup: R1a1a, a subgroup of R1a1

Age: 12,000 years

Region: Eastern Europe, Scandinavia, Southwestern Asia, India

Populations: Ukrainians, Indians, Poles

Highlight: R1a1a is the most common haplogroup in eastern Europe.

Your Family and Friends

D2a1b Japanese Person

E1b1a8a1... Nigerian Person

N Chinese Person

R1a1a Eduard Kejnovsky

Famous People

Haplogroup: J1, a subgroup of J

Age: more than 38,000 years

Region: Europe, Near East

Populations: British, Scandinavians

Highlight: J1 spread from the Middle East all the way to Iceland.

Your Family and Friends

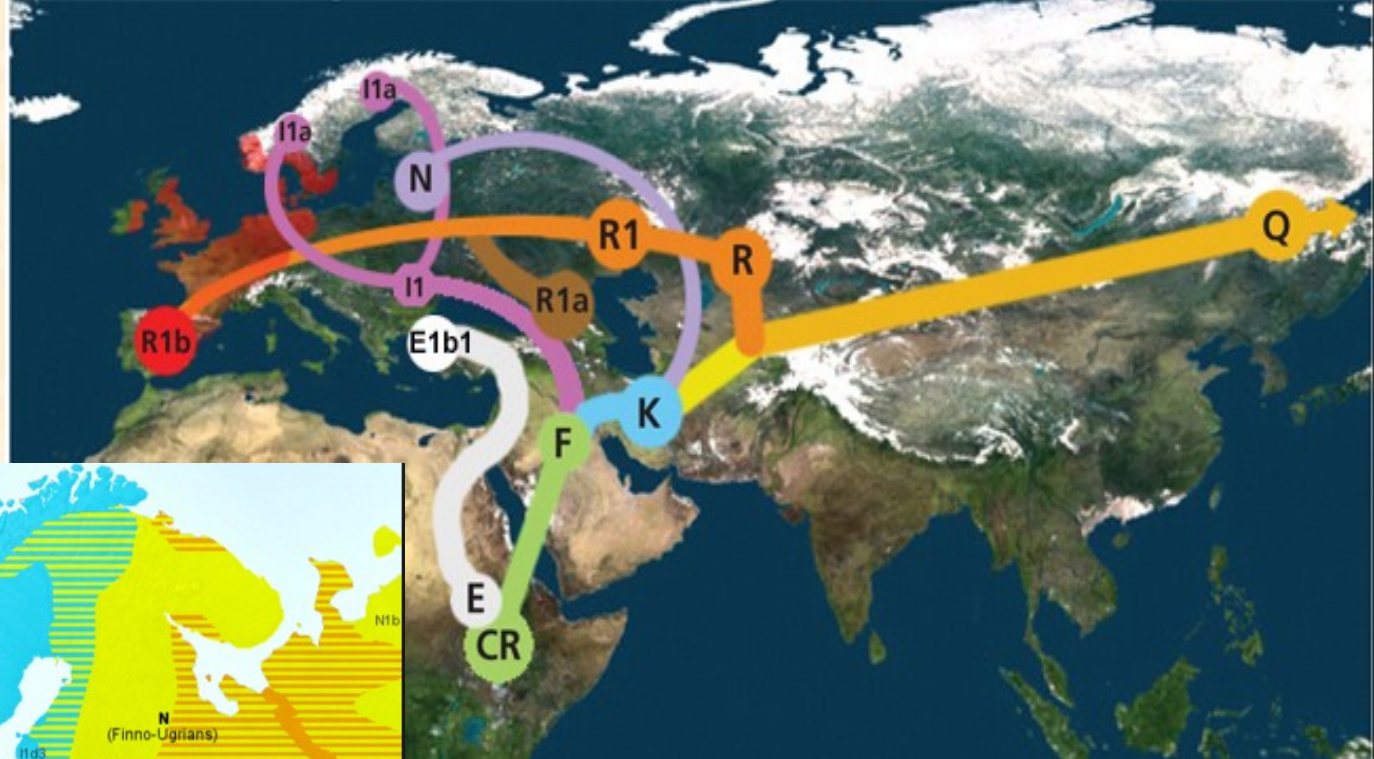
D4e2 Japanese Person

D5a2a'c Chinese Person

J1c4 Eduard Kejnovsky

L3e2b2 Nigerian Person

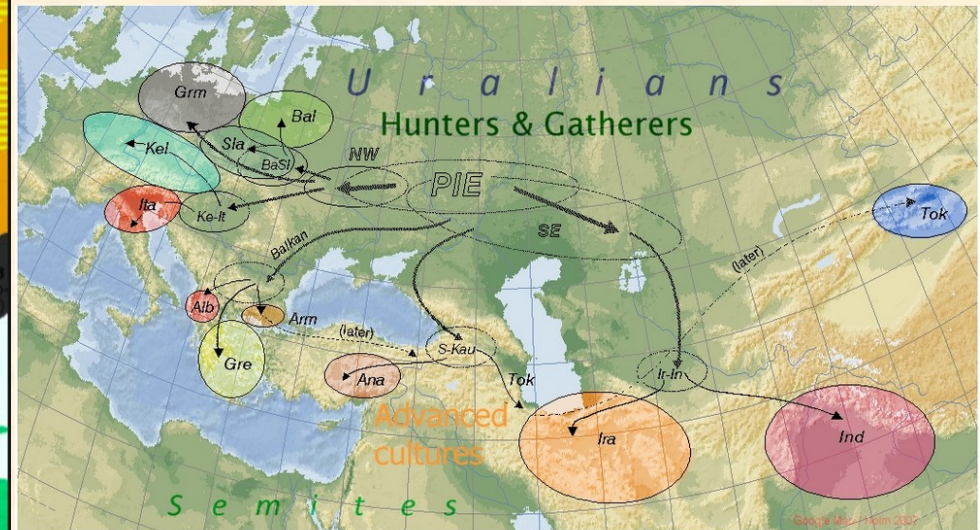
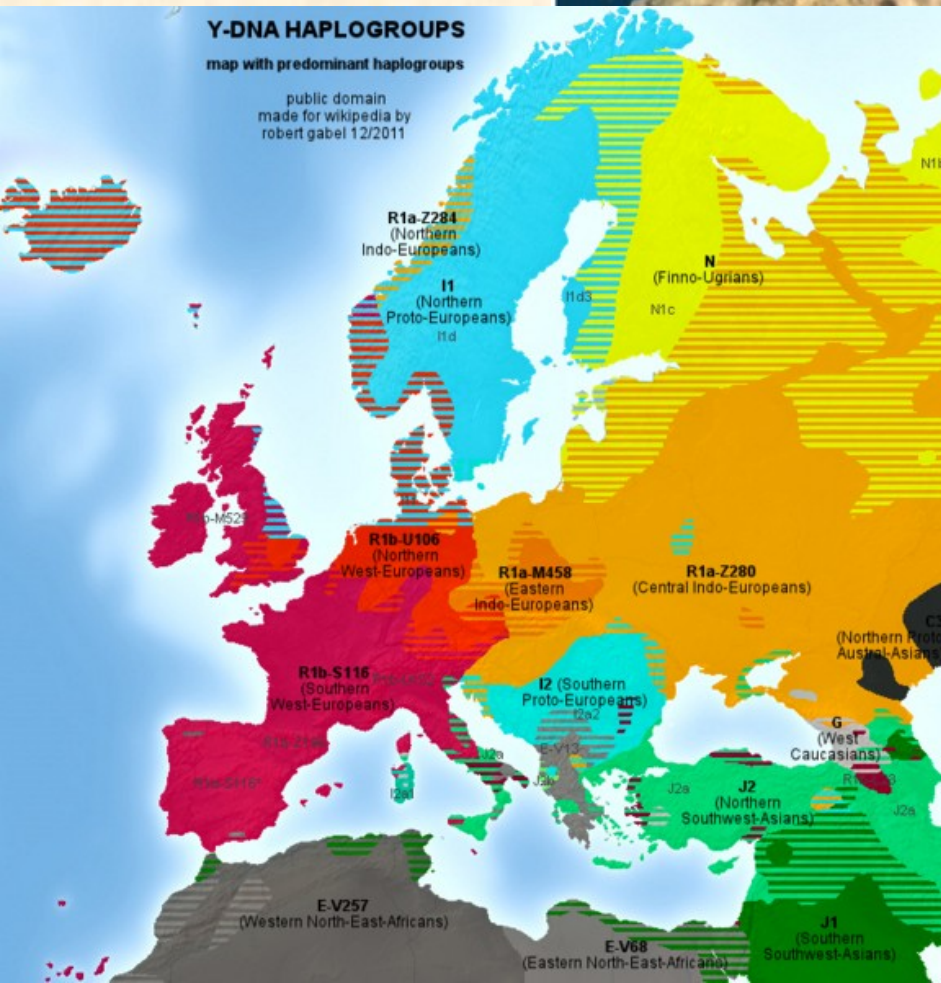
Původ



Y-DNA HAPLOGROUPS

map with predominant haplogroups

public domain
made for wikipedia by
robert gabel 12/2011



Subgrouping of Main Indo-European Language Branches according to SLRD-Method (Holm 2007), Projected to possible Migration Routes between the 35th and 25th Century B.C.