



KONSULTACJE PT. GENETYKA I EWOLUCJONIZM

Dr hab. n. med. Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek

Zakład Genetyki Klinicznej

PUBLIKACJA DOFINANSOWANA ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA
W RAMACH PROGRAMU MINISTRA EDUKACJI I NAUKI
POD NAZWĄ BIOLOGIA I CHEMIA PO AKADEMICKU 2
NR PROJEKTU SONP/SP/548089/2022
KWOTA DOFINANSOWANIA
33 100 zł
CAŁKOWITA WARTOŚĆ PROJEKTU
37 100 zł

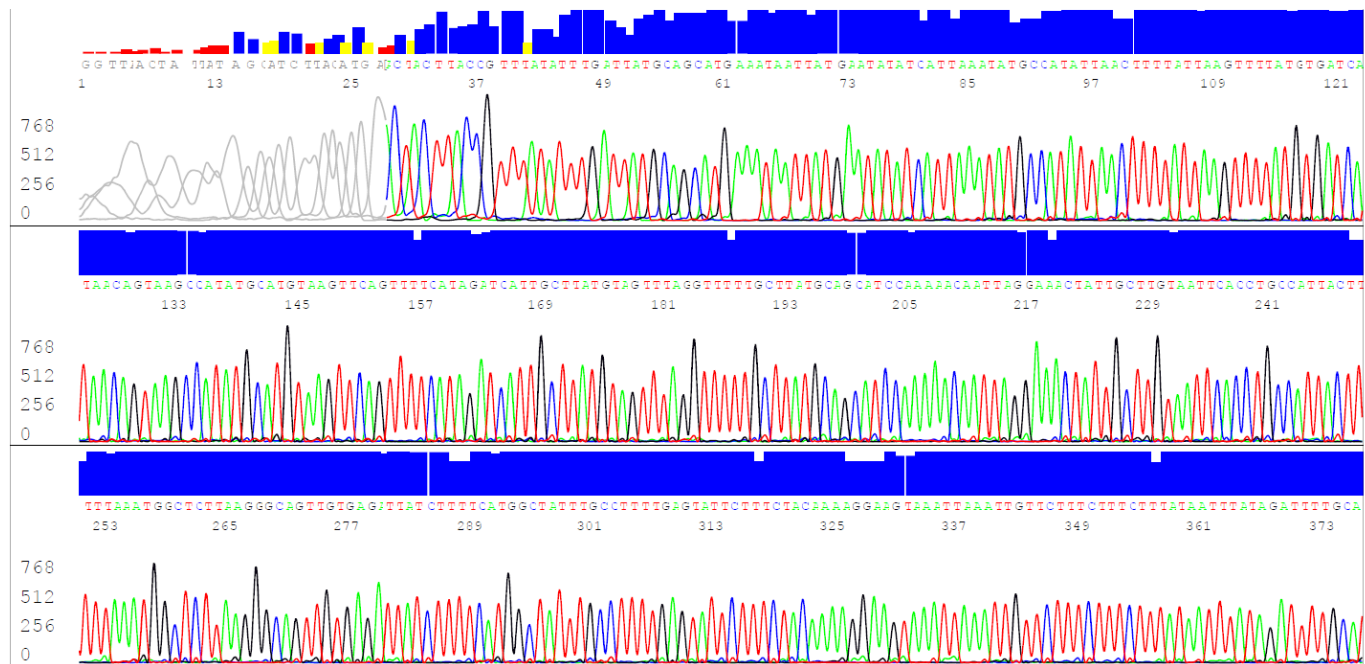


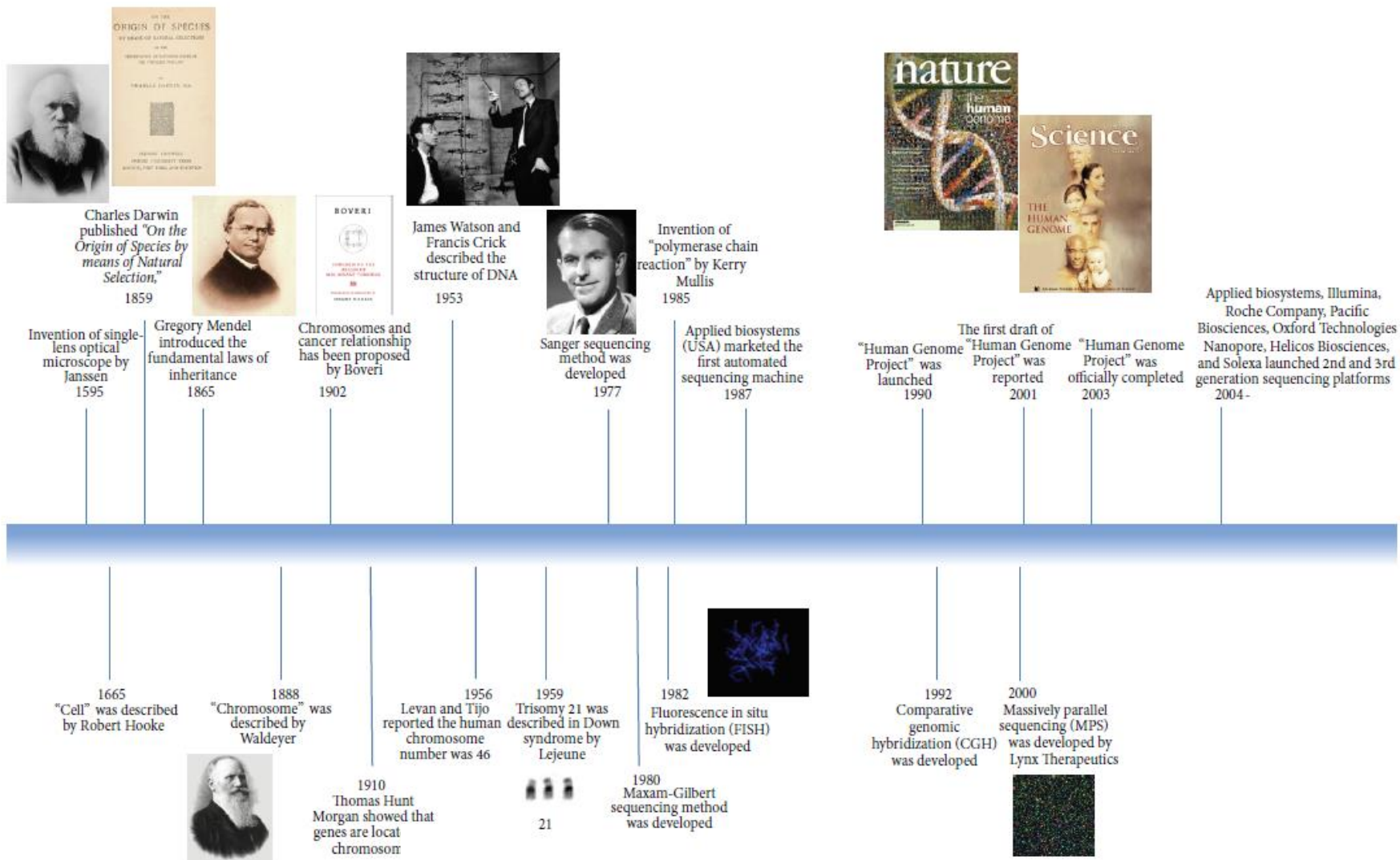
Ministerstwo
Edukacji i Nauki

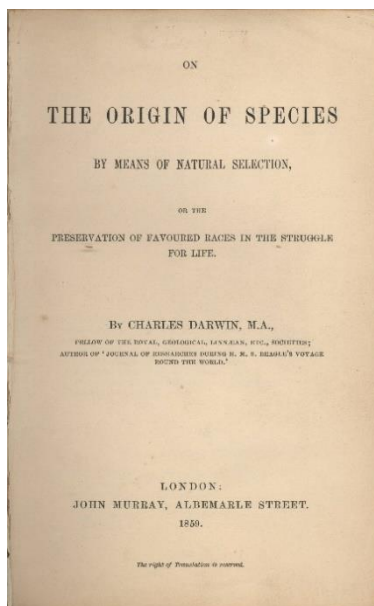
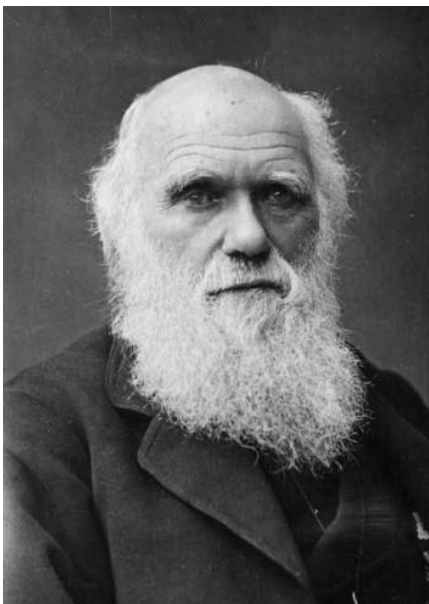


EWOLUCJA GENOMU *HOMO SAPIENS*.

POWSTAWANIE NOWYCH GENÓW.



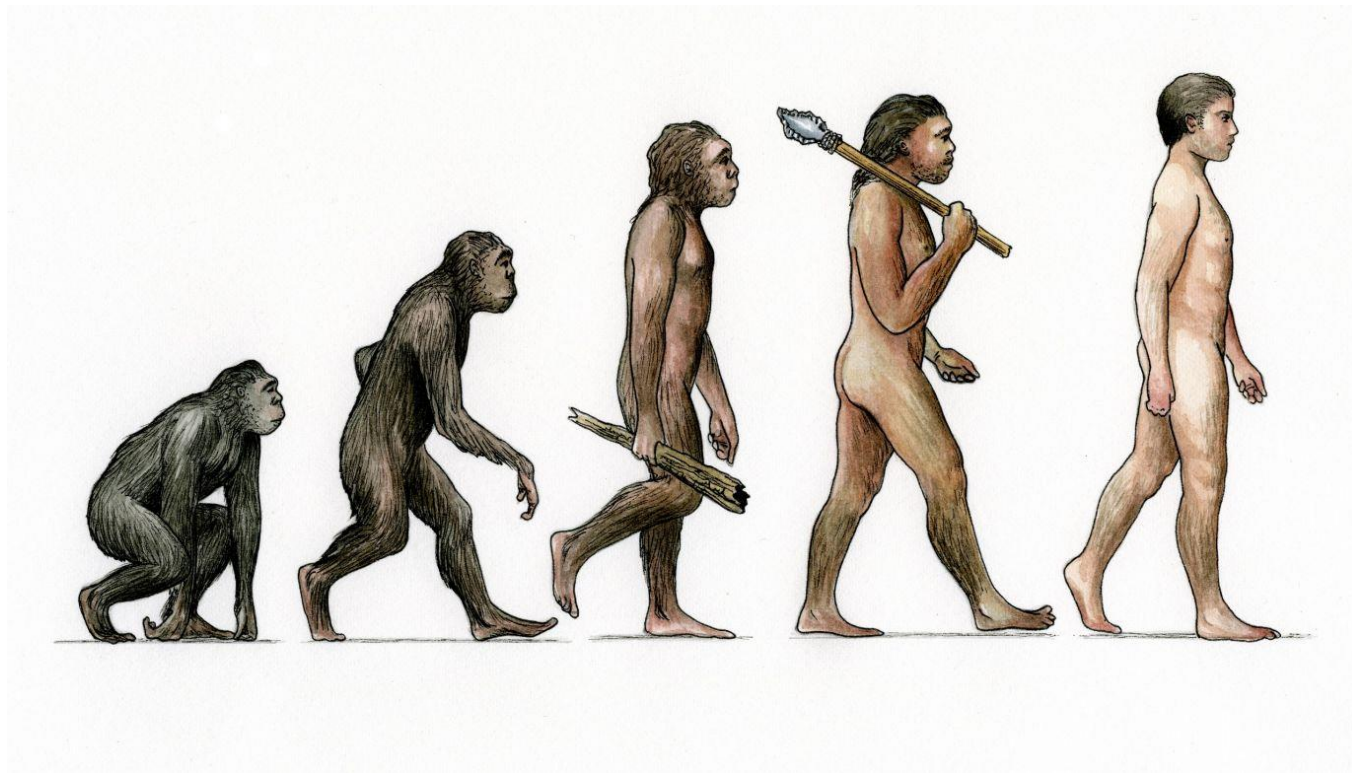




- 1) Organizmy wydają więcej potomstwa, niż może przetrwać do dojrzałości.
- 2) Zasoby środowiska są ograniczone, nieunikniona jest więc konkurencja o nie między osobnikami.
- 3) Osobniki nawet w obrębie jednej populacji nie są identyczne – cechuje je zmienność wyglądu i właściwości.
- 4) Cechy poszczególnych osobników są w znacznym stopniu dziedziczne.

Wynikają z tego również oczywiste wnioski:

- 1) Niektóre osobniki są skuteczniejsze od innych w zabieganiu o zasoby środowiska.
- 2) Skuteczność ta wyraża się też w wydajniejszym płodzeniu potomstwa.



ADAPTACJE = PRZYSTOSOWANIA



Przystosowania (adaptacje) to cechy, które zwiększają prawdopodobieństwa przeżycia organizmów oraz wydania przez nie potomstwa.

Mechanizmem, który prowadzi do wykształcenia się przystosowań jest **dobór naturalny**.

Przystosowania są dziedziczne, zatem ich pierwotne źródło stanowią zmiany w genach (mutacje). Przystosowania zwiększają **dostosowania** organizmów.

Dostosowanie jest miarą sukcesu ewolucyjnego, na który składają się przeżywalność i liczba wydanego na świat potomstwa. Podstawą istnienia ewolucji jest zmienność genetyczna.

Karol Darwin, wyjaśniając działanie doboru naturalnego, mówił o przeżywaniu osobników najlepiej dostosowanych.



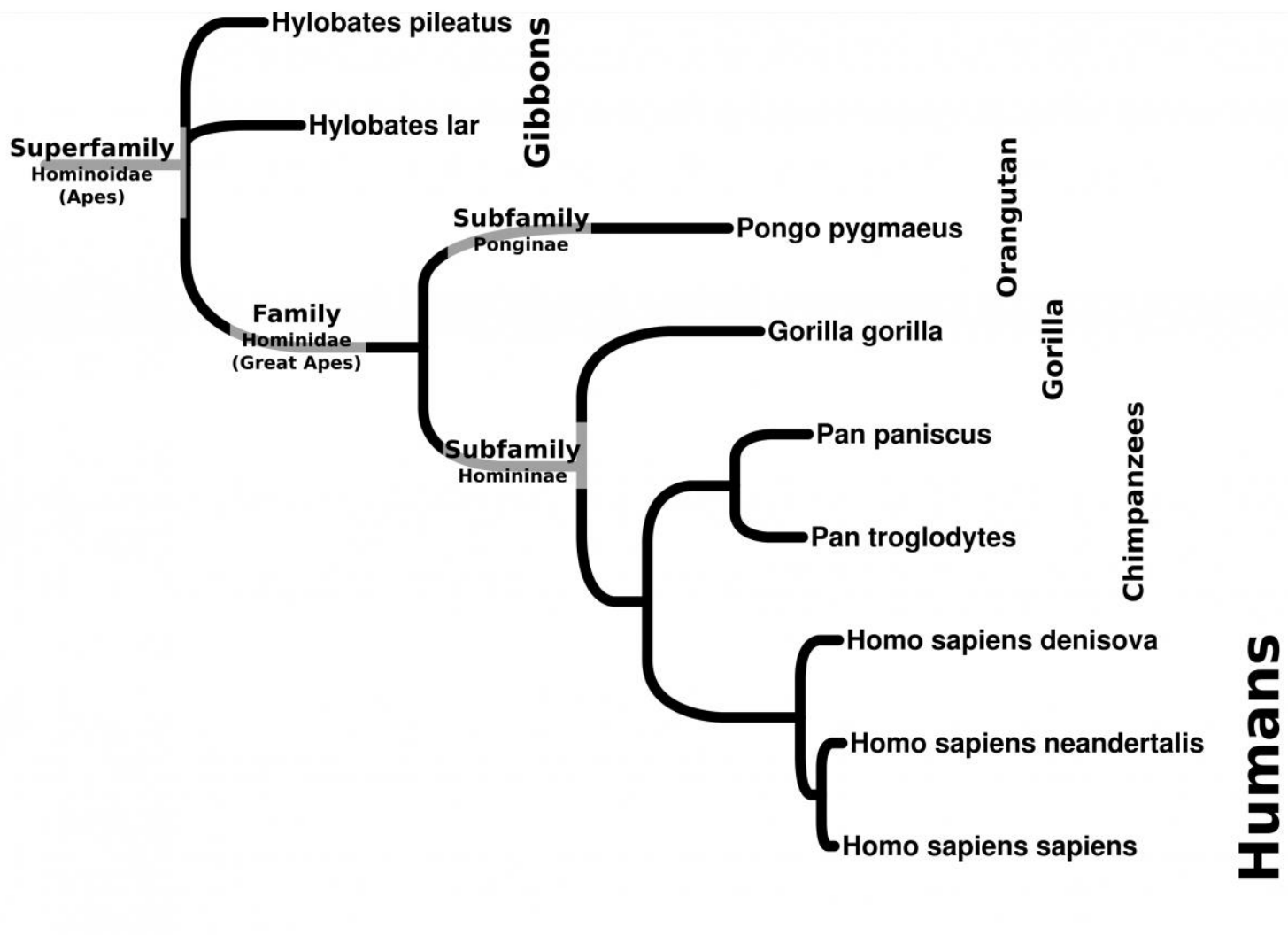
Homo – Człowiek

(rodzaj)

Nazwa **Homo** została po raz pierwszy opublikowana przez Karola Linneusza w 1735 roku w pierwszej edycji *Systema Naturae*. Linneusz zaklasyfikował człowieka wraz z małpami człekokształtnymi w rzędzie Anthropomorpha. W X edycji *Systema Naturae* (1758), która dała początek współczesnej nomenklaturze binominalnej, *Homo* opisany został jako rodzaj ssaków naczelnych.

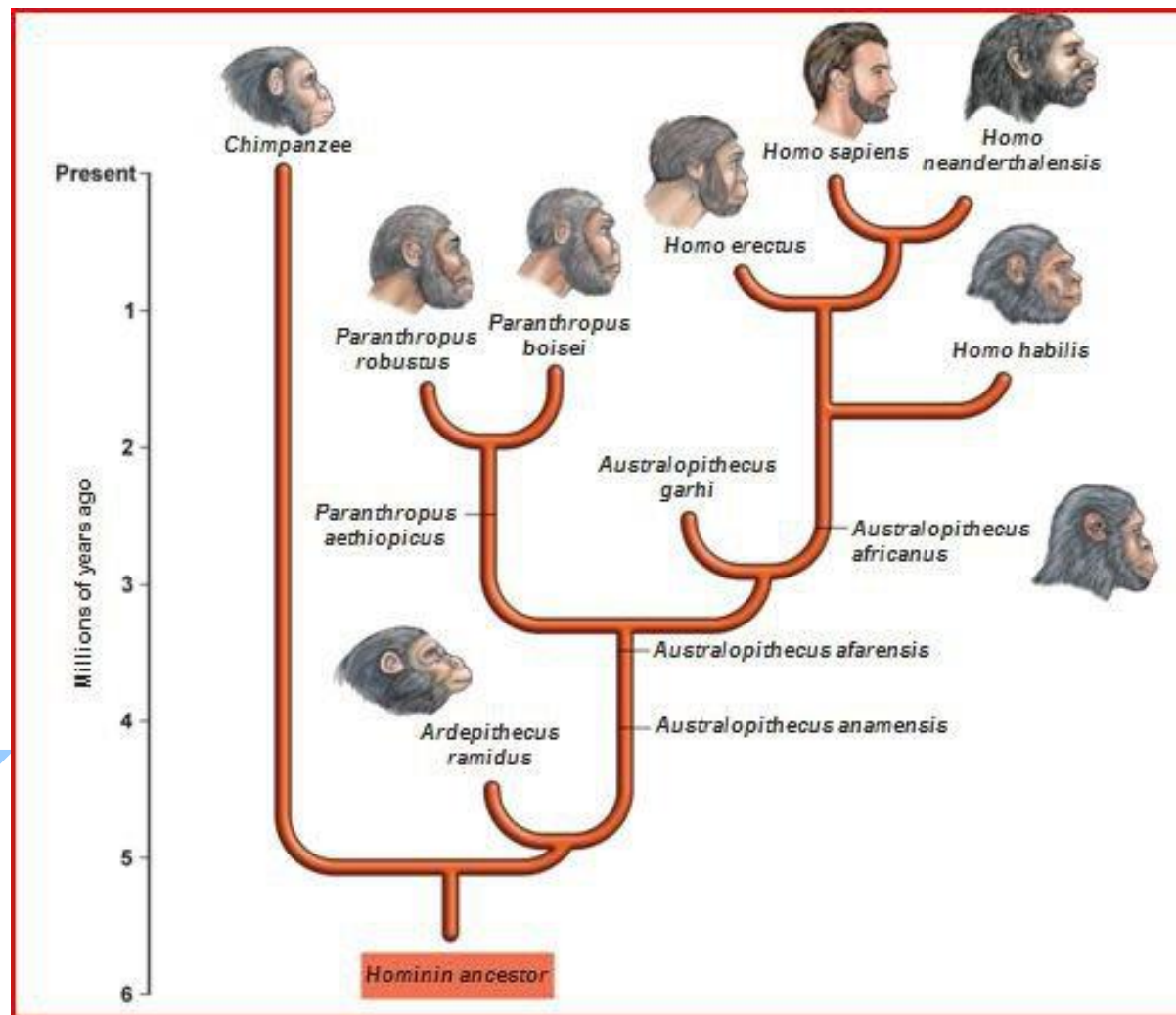
HOMININI - CZŁOWIEKOWATE (Hominidae) – **rodzina ssaków naczelnych** z podrodziny Homininae i **nadrodziny człekokształtnych Hominoidae**, obejmująca największe wśród naczelnych gatunki wykazujące dużą inteligencję, skłonność do przyjmowania spionizowanej, dwunożnej postawy oraz zdolność do wytwarzania i używania narzędzi.

Homo sapiens czyli człowiek współczesny wyewoluował ze swoich człowiekowatych przodków między 200 a 300 tysięcy lat temu. Około 50 tysięcy lat temu wykształcił zdolność tworzenia języka. Przodkowie ludzi zaczęli migrować poza Afrykę około 70 do 100 tysięcy lat temu. Ludzie są jedynym znanym gatunkiem, który zaludnił, dostosował się do i przekształcił rozliczne rejony ziemi, co miało ogromny wpływ na historię i środowisko.



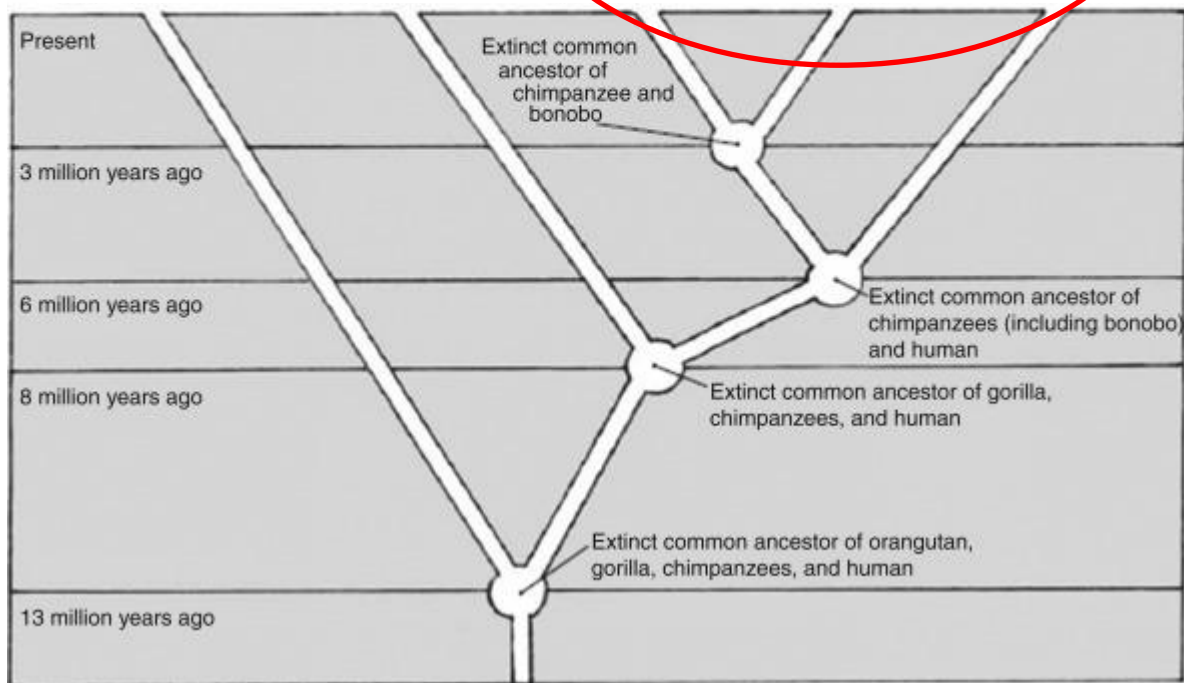
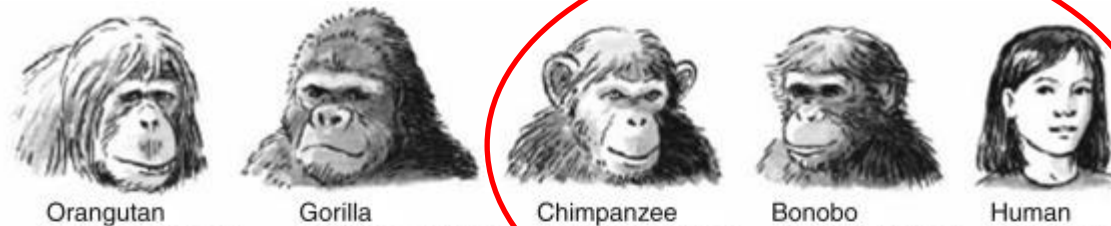


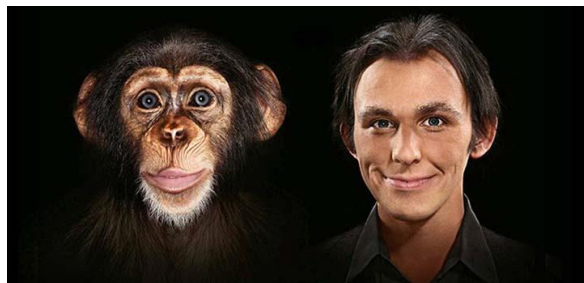
	mln lat
Homo Habilis	2,3 – 1,65
Homo Rudolfensis	
Homo Gautengensis	
Homo Erectus	2
Homo Ergaster	
Homo Georgicus	
Człowiek z denisowej jaskini	1 – 3,8 tys.
Homo Cepranensis	
Homo Antecessor	
Homo Heidelbergensis	
Homo Rhodesiensis	
Neandertalczyk, homo neandertalis	230 – 30 tys.
Homo floresiensis	
Homo Sapiens	





RÓZNICE ???



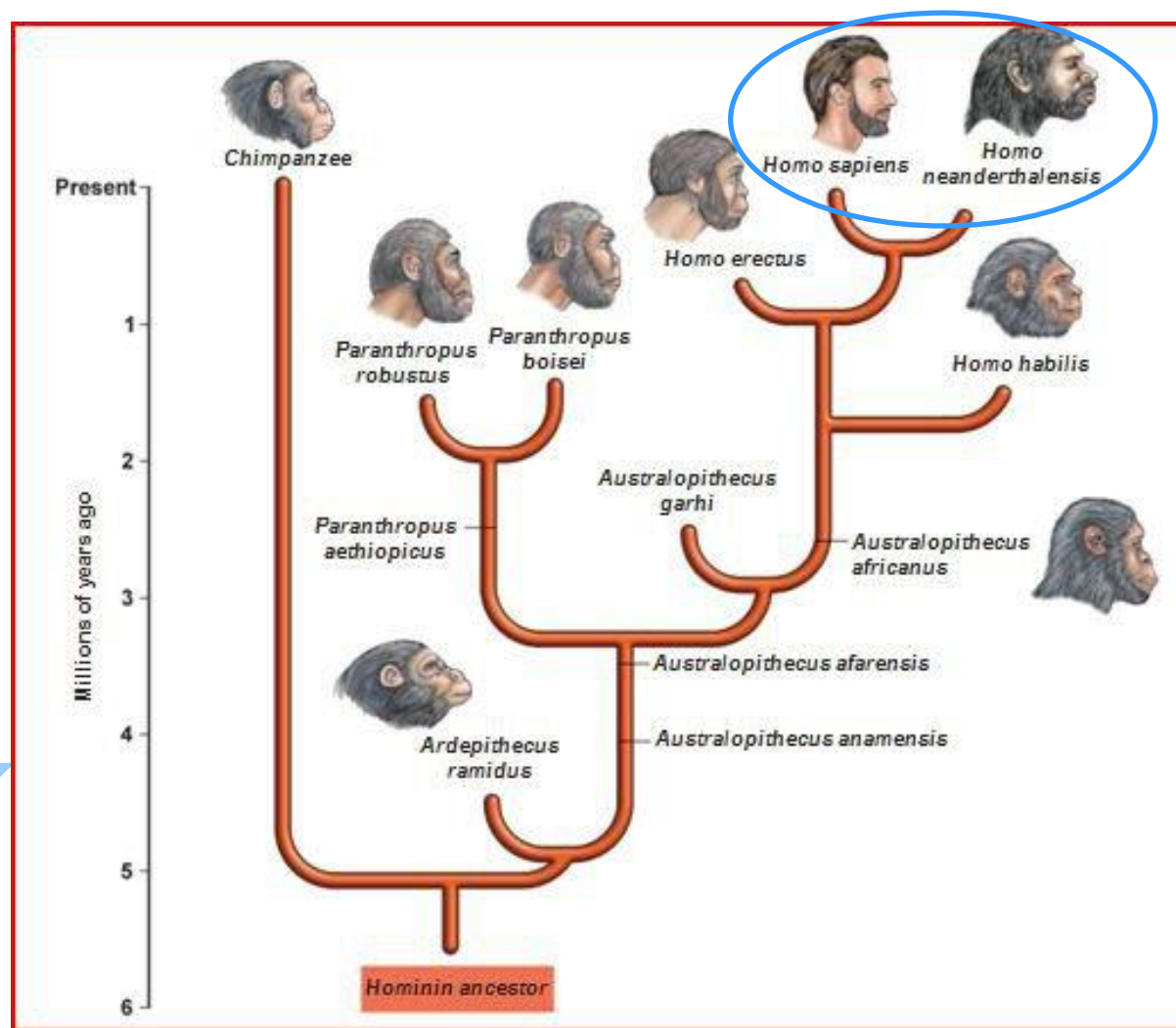


Stopień pokrewieństwa mierzy się liczbą wspólnych genów. W przypadku człowieka rozumnego i szympansa stopień pokrewieństwa jest największy: nasze DNA i DNA szympansa jest w 98% jednakowe. Świadczy to o tym, że stosunkowo niedawno (w skali wieku Ziemi) **my** i **szympansy** mieliśmy wspólnych przodków. Dowodem tak bliskiego pokrewieństwa są podobieństwa między naszymi gatunkami. Dotyczą one:

- **budowy ciała** – mamy na przykład wzrok skierowany do przodu, chwytne ręce, w których kciuk może dotknąć opuszek pozostałych palców, co umożliwia wykonywanie skomplikowanych i precyzyjnych ruchów oraz manipulowanie przedmiotami; tak jak małpy człekokształtne nie mamy zewnętrznego ogona;
- **budowy białek** – ludzie i szimpansy mają niemal identyczne białka osocza, a w hemoglobinie obu tych gatunków sekwencja aminokwasów jest taka sama;
- **zachowań społecznych** – żyjemy w grupach rodzinnych, długo opiekujemy się potomstwem, mamy wiele sposobów wyrażania emocji, łączą nas silne więzi z innymi członkami społeczności.



	mln lat
Homo Habilis	2,3 – 1,65
Homo Rudolfensis	
Homo Gautengensis	
Homo Erectus	2
Homo Ergaster	
Homo Georgicus	
Człowiek z denisowej jaskini	1 – 3,8 tys.
Homo Cepranensis	
Homo Antecessor	
Homo Heidelbergensis	
Homo Rhodesiensis	
Neandertalczyk, homo neandertalis	230 – 30 tys.
Homo floresiensis	
Homo Sapiens	





Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny w 2022 otrzymał naukowiec, który zsekwencjonował genom neandertalczyka i poznał tajemnice ewolucji naszego gatunku - **Svante Pääbo**. "Za odkrycia dotyczące genomów wymarłych homininów i ewolucji człowieka" - uzasadnił Komitet Noblowski.



Ojciec paleogenomiki

Medicine  The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2022 Press Release 

Press release

2022-10-03

[The Nobel Assembly at Karolinska Institutet](#)

has today decided to award

the 2022 Nobel Prize in Physiology or Medicine

to

Svante Pääbo

for his discoveries concerning the genomes of extinct hominins and human evolution

Humanity has always been intrigued by its origins. Where do we come from, and how are we related to those who came before us? What makes us, *Homo sapiens*, different from other hominins?

ARTICLE

doi:10.1038/nature12886

The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains

Kay Prüfer¹, Fernando Racimo², Nick Patterson³, Flora Jay², Sriram Sankararaman^{3,4}, Susanna Sawyer¹, Anja Heinze¹, Gabriel Renaud¹, Peter H. Sudmant⁵, Cesare de Filippo¹, Heng Li³, Swapan Mallick^{3,4}, Michael Dannemann¹, Qiaomei Fu^{1,6}, Martin Kircher^{1,5}, Martin Kuhlwilm¹, Michael Lachmann¹, Matthias Meyer¹, Matthias Ongyerth¹, Michael Siebauer¹, Christoph Theunert¹, Arti Tandon^{3,4}, Priya Moorjani⁴, Joseph Pickrell⁴, James C. Mullikin⁷, Samuel H. Vohr⁸, Richard E. Green⁸, Ines Hellmann⁹, Philip L. F. Johnson¹⁰, Hélène Blanche¹¹, Howard Cann¹¹, Jacob O. Kitzman⁵, Jay Shendure⁵, Evan E. Eichler^{5,12}, Ed S. Lein¹³, Trygve E. Bakken¹³, Liubov V. Golovanova¹⁴, Vladimir B. Doronichev¹⁴, Michael V. Shunkov¹⁵, Anatoli P. Derevianko¹⁵, Bence Viola¹⁶, Montgomery Slatkin², David Reich^{3,4,17}, Janet Kelso¹ & Svante Pääbo¹



1 Early human and eastern Neanderthal

Genome of a female
Neanderthal showed up
in sections of human DNA

2 Eastern Neanderthal and Denisovan

New DNA research finds remains of a 13-year-old girl from the Denisova cave in Siberia who was half Neanderthal and half Denisovan

3 Human and Denisovan

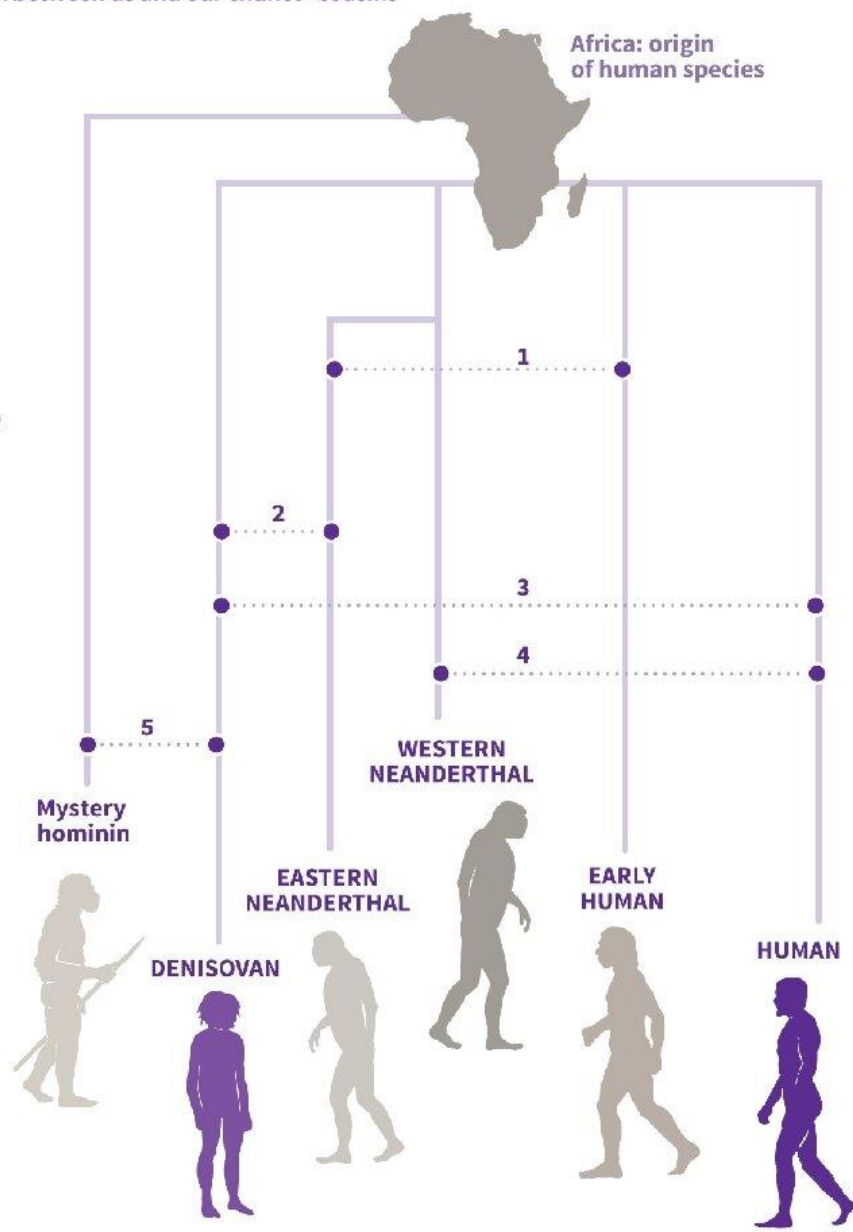
Humans reached
Papua New Guinea
bringing Denisovan
genes with them

4 Human and western Neanderthal

DNA from a human skeleton from Romania suggested the subject had a Neanderthal great-great grandparent

5 Denisovan and mystery hominin

Ancient genomes suggest interbreeding between human-like groups in Europe and Asia

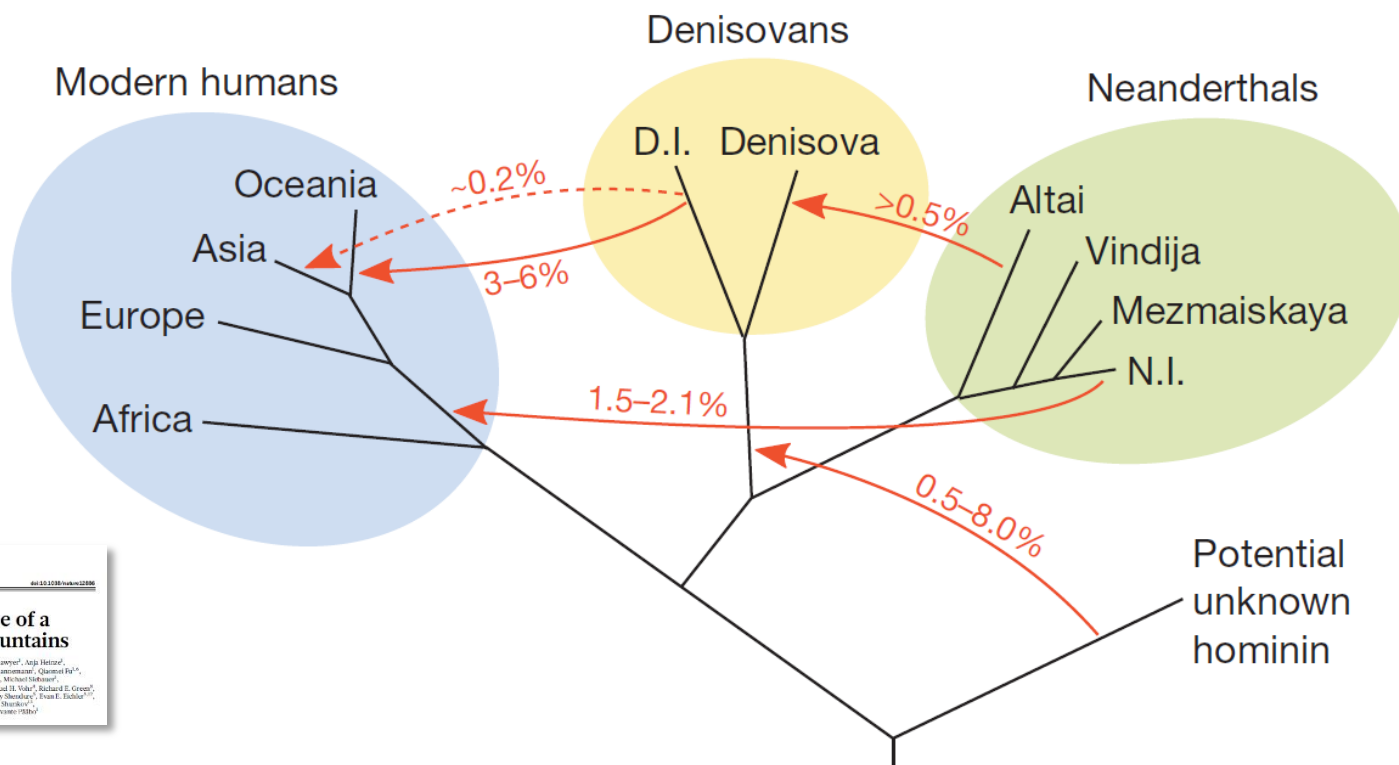


AFP ●

ARTICLE

The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains

Kay Pfitzer¹, Fernando Riquelme², Miki Farnsworth³, Nora Jay⁴, Jitram Sankaranarayanan^{1,5}, Shomana Saverse⁶, Anja Helmer⁷, Gabriel Serrano⁸, Peter H. Sudkamp⁹, Gennaro De Filippis¹⁰, Jiong Li¹¹, Swagun Malik¹², Michael Darnovsky¹³, Giacomo Feltri¹⁴, Martin Kleiber¹⁵, Martin Kubacki¹⁶, Michael Luchmann¹⁷, Benjamin Meyer¹⁸, Matthias Orthwein¹⁹, Michael Schubert²⁰, Christoph Thoma²¹, Art Turchetta²², Polina Vokosheva²³, Joseph Puckett²⁴, Irene C. Kitzinger²⁵, Isaac H. White²⁶, David E. Gossett²⁷, Ivan Helmenig¹, Philip Li², F. Aysenur M. Polya Hacıoglu²⁸, Howard Chang²⁹, Jacob O. Kallio³⁰, Jay Shendure³¹, Eyal S. Eshkol³², Ed S. Lee³³, Trygve E. Jakinen³⁴, Liabov V. Golovinskiy³⁵, Vladimir S. Durnevchen³⁶, Michael V. Shantz³⁷, Anand P. Deshpande³⁸, Rene Voigt³⁹, Megumiyo Saitoh⁴⁰, Derek Rieck⁴¹, Janet Kelle⁴² and Steven E. Fodor¹



ARTICLE

The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains

Key: Prüfer¹, Fernando Racimo², Nick Patterson³, Florio-Ruane⁴, Simon Santarromán^{5,6}, Susanna Sawyer⁷, Azra Halim⁸, Gabriel Renaud⁹, Peter H. Rasmussen¹⁰, Cesare de Filippo¹¹, Hong Li¹², Søren Mikkelsen¹³, Michael Dannemann¹⁴, Qammar Haf¹⁵, Martin Kreiser¹⁶, Martin Kucharski¹⁷, Michael Lachy¹⁸, Martin Meyer¹⁹, Martin Pongratz²⁰, Michael Schumacher²¹, Quirine Thoenen²², Ari Tardieu²³, Priya Moorajani²⁴, Joseph Pickrell²⁵, James G. Mulligan²⁶, Samuel H. Vohr²⁷, Richard E. Gregg²⁸, Ben Hildebrand²⁹, Phil L. T. Johnson³⁰, Helen Hancock³¹, Howard Crane³², David G. Skerrett³³, Jay Shendure³⁴, Frank E. Krantz³⁵, R. S. Lee³⁶, Triguero I. Balcells³⁷, Andre V. Gokhale³⁸, Vladimir B. Doronichev³⁹, Michael V. Shadrin⁴⁰, Samuel P. Alexander⁴¹, Jesse Muller⁴², Montgomery Slatkin⁴³, David Reich⁴⁴, 1,000 Genomes Project Consortium

U współczesnych ludzi pochodzenia europejskiego lub azjatyckiego około 1-4 proc. genomu pochodzi od neandertalczyków. Podczas ekspansji *Homo sapiens* poza Afrykę i ich migracji na wschód nie tylko spotykały się i krzyżowały z neandertalczykami, ale także z denisowianami. Ten związek po raz pierwszy zaobserwowano w populacjach w Melanezji i innych częściach Azji Południowo-Wschodniej, gdzie ludzkie genomy mają do 6 proc DNA denisowianina. Odkrycia Pääbo pozwoliły na nowe zrozumienie naszej historii ewolucyjnej. W czasie, gdy *Homo sapiens* wyemigrował z Afryki, w Eurazji zamieszkiwały co najmniej dwie wymarłe obecnie populacje homininów. Neandertalczycy żyli w zachodniej Eurazji, podczas gdy denisowianie zamieszkiwali wschodnie części kontynentu.



EWOLUCJA GENOMU HOMO SAPIENS



Mutacje, duplikacje sekwencji i rearanżacje chromosomowe to główne siły, dzięki którym ewoluuje genom człowieka. Opracowano **5** głównych koncepcji, które ustalają modelowy system, odnoszący się do potencjalnej architektury ewolucji genomu człowieka





1. Zmiany są ciągłe, ilościowe cechy są zazwyczaj poligeniczne. Analizy wykazały, że u ludzi > 50% zmienności jest poligeniczna.

3. Morfologiczne zmiany i dywergencja są kojarzone ze zmianami w genach regulujących rozwój. Analizy wskazują, że morfologiczna ewolucja to produkt zmian w genach regulatorowych i genetycznych sieciach regulacji na przykład czynników transkrypcyjnych i sygnałów transdukcji.

5. Występuje koordynacja między genami odpowiedzialnymi za między zmienność i wewnątrzgatunkową dywergencję. Odkryto loci zaangażowane jednocześnie w proces wewnątrz- i międzygatunkowej zmienności. Analizy zmienności genomowej u ludzi mogłyby dostarczyć w takim przypadku informacji na temat historii ewolucji człowieka.

2. Tempo ewolucji cech człowieka nie dostarcza informacji o liczbie genów, które ewoluowały. Analizy procesów selekcji w warunkach laboratoryjnych i zmienności dywergencji wskazują, że intensywność selekcji i charakterystyka dziedziczenia spełniają większą rolę w modelowaniu tempa ewolucji niż genetyczna złożoność cech, które tej ewolucji mają podlegać. Rozważana jest możliwość istnienia stałej zmienności cech. Obserwowane tempo ewolucji pod wpływem naturalnej selekcji jest dużo wolniejsze niż potencjalnie możliwe. Nawet fenotypowo niezmiennie cechy podlegają genetycznym zmianom.

4. Mutacje odpowiedzialne za zmienność genomu często zachodzą w niekodujących regionach regulatorowych. Wykazano, że nieaddytywne interakcje między miejscami różnych locum mogą być wyjaśnieniem zróżnicowania alleli.



POWSTAWANIE NOWYCH GENÓW



1. DUPLIKACJE

- ☐ kluczowy proces w ewolucji genomów u wszystkich grup organizmów
- ☐ Organizacja i architektura duplikacji ma szerokie implikacje w rozumieniu ewolucji i funkcji genomu człowieka. W genomie człowieka można wyróżnić duplikacje powstałe gwałtownie – ‘big-bang mode’, czyli duplikacje na szeroka skalę w genomie i duplikacje powstałe w sposób ciągły – ‘continuous mode’, czyli duplikacje na małą skalę. We wczesnych etapach ewolucji duplikacje na dużą i małą skalę miały wpływ na ewolucję tkankowej specyficzności i współczesnej hierarchii rodzin genów Człowieka.
- ☐ Hipoteza Ohno (1970) - duplikacje są jedynym sposobem powstawania nowych funkcji
- ☐ zasadniczo prawdziwa, znane są odstępstwa, ale rzadkie
- ☐ powstają rodziny genów

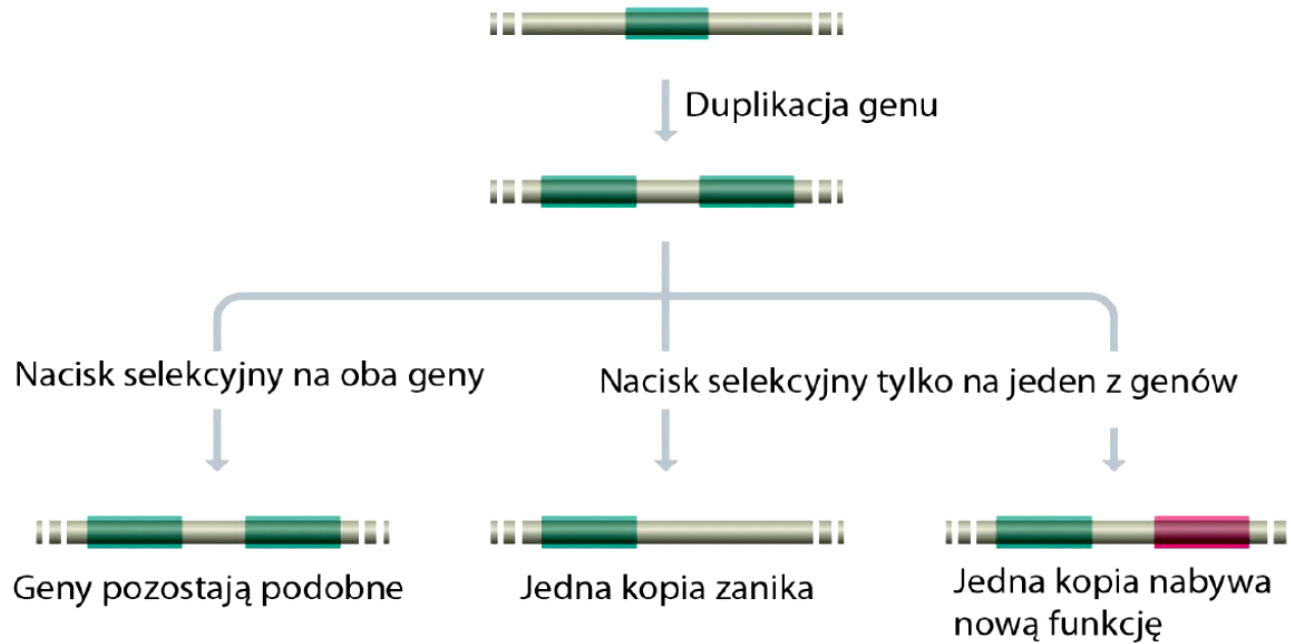


1. DUPLIKACJE

- Duplikacje wewnątrz genu
- Duplikacje całych genów
- Duplikacje fragmentów (segmentalne) i całych chromosomów (aneuploidia)
- Duplikacje genomu (poliploidia)



1. DUPLIKACJE

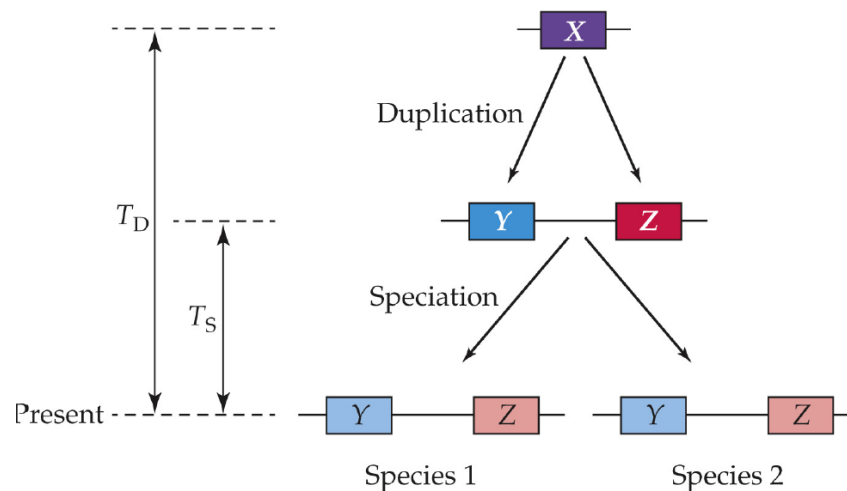




1. DUPLIKACJE

PARALOGI I ORTOLOGI

- Homologia genów: podobieństwo wynikające ze wspólnego pochodzenia
- **Paralogia: homologia przez duplikację (geny paralogiczne)**
np. α -globina i β -globina człowieka
- **Ortologia: homologia przez specjację**
np. α -globina człowieka i α -globina myszy



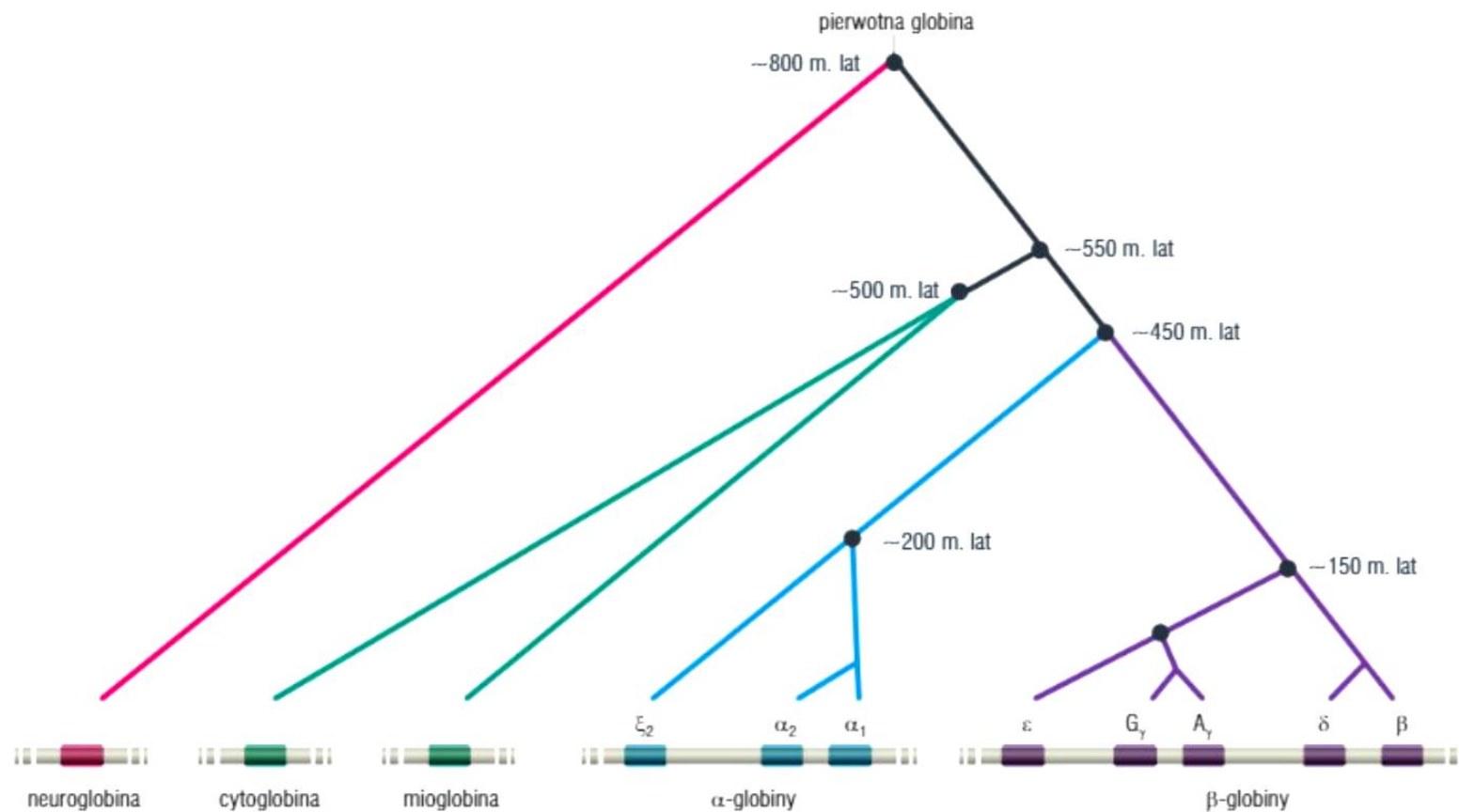
MOLECULAR AND GENOME EVOLUTION 1e, Figure 7.3
© 2016 Sinauer Associates, Inc.

Y i Z: paralogi
Y1 i Y2: ortologi

Geny spokrewnione ze sobą w wyniku duplikacji nazywamy paralogami (genami paralogicznymi), podczas gdy geny zajmujące to samo miejsce w chromosomie, homologiczne między różnymi organizmami, to ortologi lub geny ortologiczne.



1. DUPLIKACJE





1. DUPLIKACJE

Powstawanie rodzin wielogenowych

Geny **rRNA**, które występują w wielu kopiach we wszystkich genomach, z wyjątkiem nielicznych bakterii, a ich liczba kopii wynosi ok 350 w genomie człowieka do ponad 4000 w genomie groszku.

Duża liczba kopii identycznych genów odzwierciedla przypuszczalnie potrzebę szybkiej syntezy **rRNA** w niektórych stadiach cyklu komórkowego.

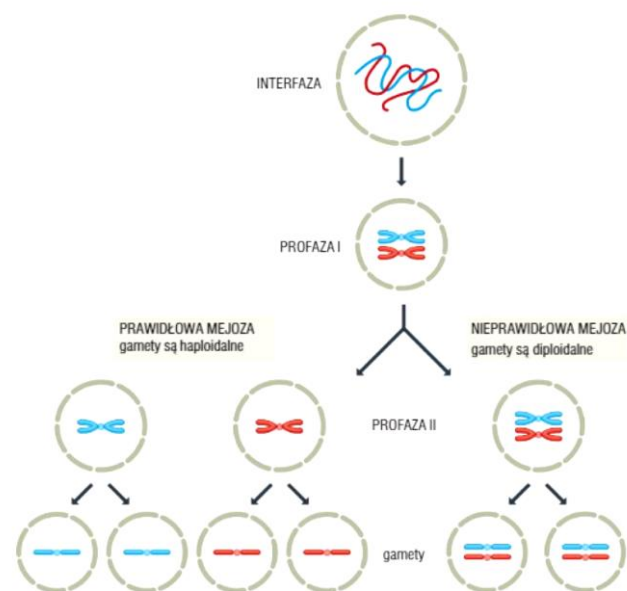
Istnienie wielogenowych rodzin jest uzależnione od zachowania podobnej sekwencji podczas ewolucji. Jest to zapewnione dzięki mechanizmowi molekularnemu – tzw. ewolucji zespołowej. Jeśli jedna z kopii nabędzie korzystną mutację, jest możliwe rozprzestrzenienie tej mutacji w obrębie całej rodziny, aż będzie obecna u wszystkich jej członków.



1. DUPLIKACJE

Duplikacje chromosomów i genomów

- **polisomia** - duplikacja pojedynczych chromosomów
 - u zwierząt zwykle letalna, u roślin niekiedy tolerowana
 - u człowieka – aneuploidie - trisomia chr 13, lub 18, lub 21 – ZD, ZP, ZE
- **poliploidia**
 - autopoliploidia - duplikacja genomu, stosunkowo rzadka
 - allopoliploidia - połączenie genomów podobnych, lecz różnych gatunków
 - częsta, zwłaszcza u roślin
- **nieparzysta ploidia** - niezdolność do mejozy (np. udomowione banany i inne odmiany owoców bez pestek)





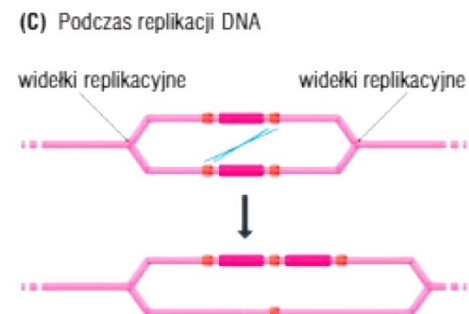
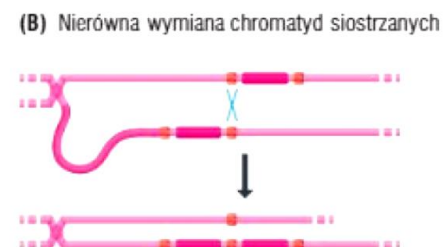
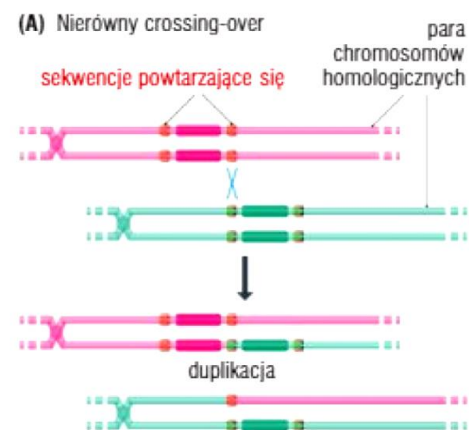
1. DUPLIKACJE



JAK ?

Stwierdzono, że około 5,3% euchromatyny człowieka stanowią szczególnego rodzaju duplikacje segmentowe długości >1 kb, w 90% wykazujące identyczność sekwencji. Duplikacje te występują w rejonach subtelomerowych i pericentromerowych.

Tandemowe duplikacje lokalnych rejonów genomu są wynikiem **nierównomiernego crossing-over**.



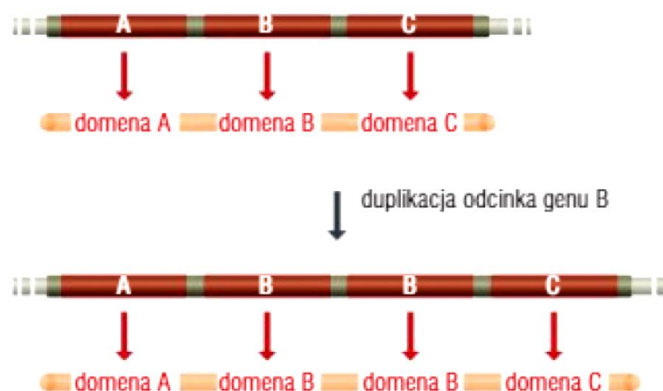


2. DUPLIKACJE LUB TASOWANIE DOMEN

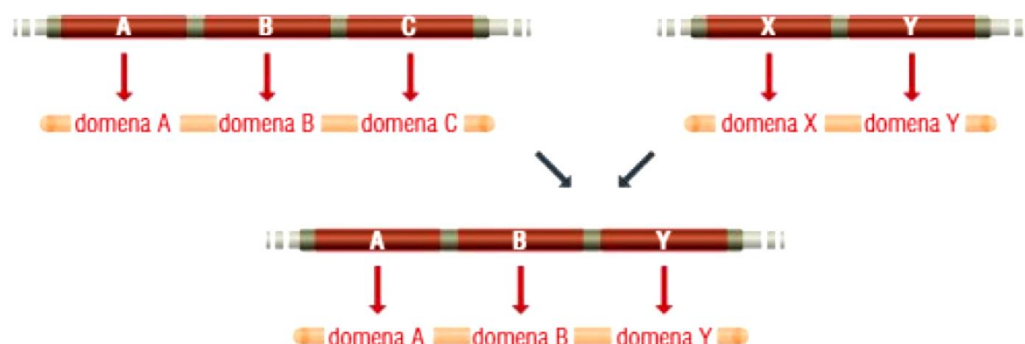
Duplikacja domen następuje wtedy, gdy odcinek genu kodujący domenę strukturalną ulega duplikacji wskutek nierównego *crossing-over*, poślizgu replikacyjnego lub innego mechanizmu. W wyniku tego powstaje powtórzenie domeny strukturalnej w białku, co może być korzystne i sprawiać np. że białko staje się bardziej stabilne.

Tasowanie domen następuje wówczas, gdy odcinki kodujące domeny strukturalne zupełnie różnych genów łączą się, tworząc nową sekwencję kodującą. Białko przez nie kodowane jest mieszańcem, mozaiką, nową kombinacją cech strukturalnych, która może wyposażać komórkę w zupełnie nową funkcję biochemiczną.

(A) Duplikacja domen

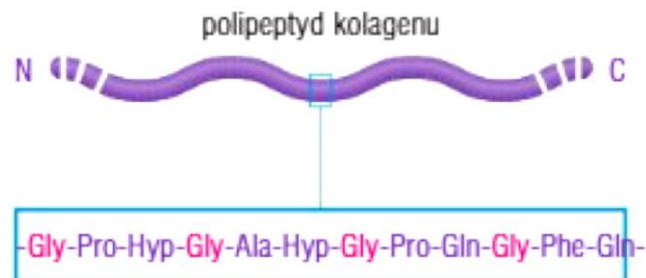


(B) Tasowanie domen





2. DUPLIKACJE LUB TASOWANIE DOMEN



Rys. 18.19 Polipeptyd kolagenu $\alpha 2$ rodzaju I ma powtarzającą się sekwencję opisywaną jako Gly-X-Y. Co trzecim aminokwasem jest glicyna, X jest zwykle proliną, a Y to często hydroksyprolina (Hyp). Hydroksyprolina powstaje w wyniku potranslacyjnej modyfikacji proliny (sekcja 13.3.3). Kolagen przyjmuje konformację helisy, bardziej rozciągniętej od typowej helisy α



3. EKSONOWO/INTRONOWO TEORIA POWSTAWANIA GENÓW

Geny praktycznie wszystkich eukariotów zawierają introny, choć ich liczba dramatycznie różni się między grupami taksonomicznymi. Eksonowo-intronowa budowa genów eukariotycznych pozwala na mechanizm powstawania nowych genów, zwany tasowaniem eksonów. W wyniku rekombinacji zachodzącej w intronach całe eksony mogą być przenoszone między białkami. Ponieważ często granice eksonów odpowiadają granicom domen białkowych

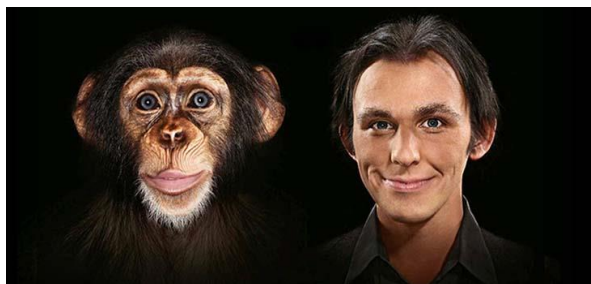
- funkcjonalnych części budulcowych białek
- mechanizm tasowania eksonów może prowadzić

do wymiany całych fragmentów warunkujących określone funkcje.

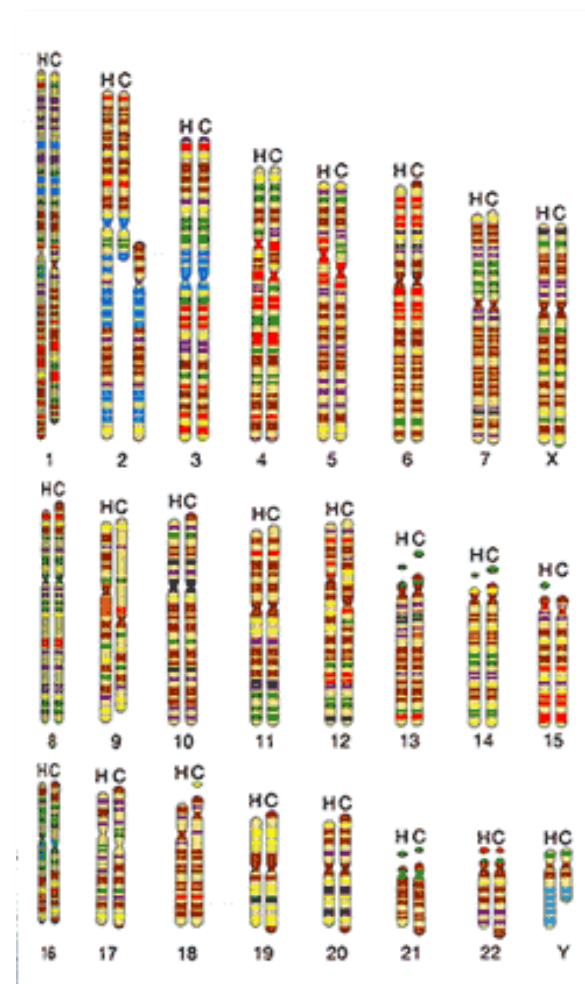
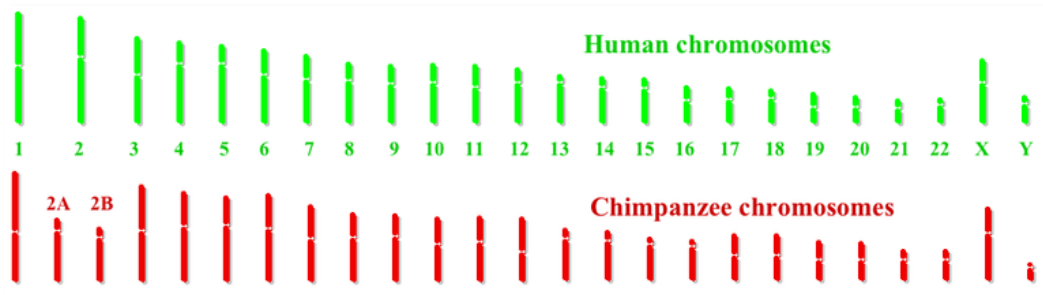
Ocenia się, iż 19% eksonów w genach eukariotycznych jest wynikiem tasowania eksonów (Long i współaut. 2003).

Nowe eksony genów mogą również powstawać w wyniku wstawienia ruchomych elementów genetycznych w introny; sekwencje elementów ruchomych ulegają następnie mutacjom skutkującym utratą zdolności do transpozycji oraz wytworzeniem odpowiednich sygnałów składania, które umożliwiają funkcjonowanie sekwencji wywodzącej się z elementu ruchomego jako nowego eksonu. Ocenia się, że około 4% nowopowstałych eksonów w ludzkich genach wywodzi się z elementów ruchomych.

GENOM CZŁOWIEKA



Wstępna sekwencja genomu szympansa została opublikowana w **2005 r.** wstępne porównania z genomem człowieka ujawniły znaczne podobieństwo, którego można oczekiwać w przypadku gatunków, których linie rozdzieliły się zaledwie 6 milionów lat temu. Dla kodującego DNA ponad **98,5%** sekwencji jest identycznych, z **29%** wszystkich genów w genomie człowieka koduje białka o sekwencji aminokwasowej takiej samej jak ich odpowiedniki w genomie szympansa. W obu genomach geny ułożone są prawie w tej samej kolejności, a chromosomy są bardzo do siebie podobne.





= WYJĄTKOWOŚĆ



FOXP2 (forkhead box P2)

- 7q31.1, 22 eksony
- koduje czynnik transkrypcyjny kontrolujący działanie innych genów; na odpowiednich etapach rozwoju *FOXP2* włącza 61 genów i wyłącza kolejnych 55, co pozwala na kontrolowanie aktywności genów w taki sposób, by mózg, mięśnie twarzy, języka, struny głosowe i układ oddechowy były w stanie współpracować, umożliwiając w efekcie posługiwanie się mową
- moduluje powstawanie sieci neuronalnej poprzez bezpośrednie i pośrednie regulowanie mRNA zaangażowanych w rozwój i plastyczność połączeń neuronalnych
- defekty białka będącego produktem genu *FOXP2* powodują u ludzi chorobę zwaną **dyzartrią**, cechującą się trudnością w artykułowaniu mowy (mimo braku zaburzeń słuchu oraz prawidłowo wykształconych strun głosowych i krtani), co oznacza że gen ten może decydować o ludzkiej zdolności posługiwania się mową
- Sekwencja *FOXP2* u Neandertalczyk taka, jak u *Homo sapiens*



Ludzki wariant różni się od szympaniego jedynie dwoma aminokwasami, doszło do zamiany treoniny na asparaginę w pozycji 303 oraz asparaginy na serynę w pozycji 325 w eksonie 7. Podstawienia takie mogły wpłynąć na sposób wiązania się czynników transkrypcyjnych FOXP2 z sekwencjami regulującymi geny docelowe, co mogło przyczynić się do nabycia umiejętności mówienia.

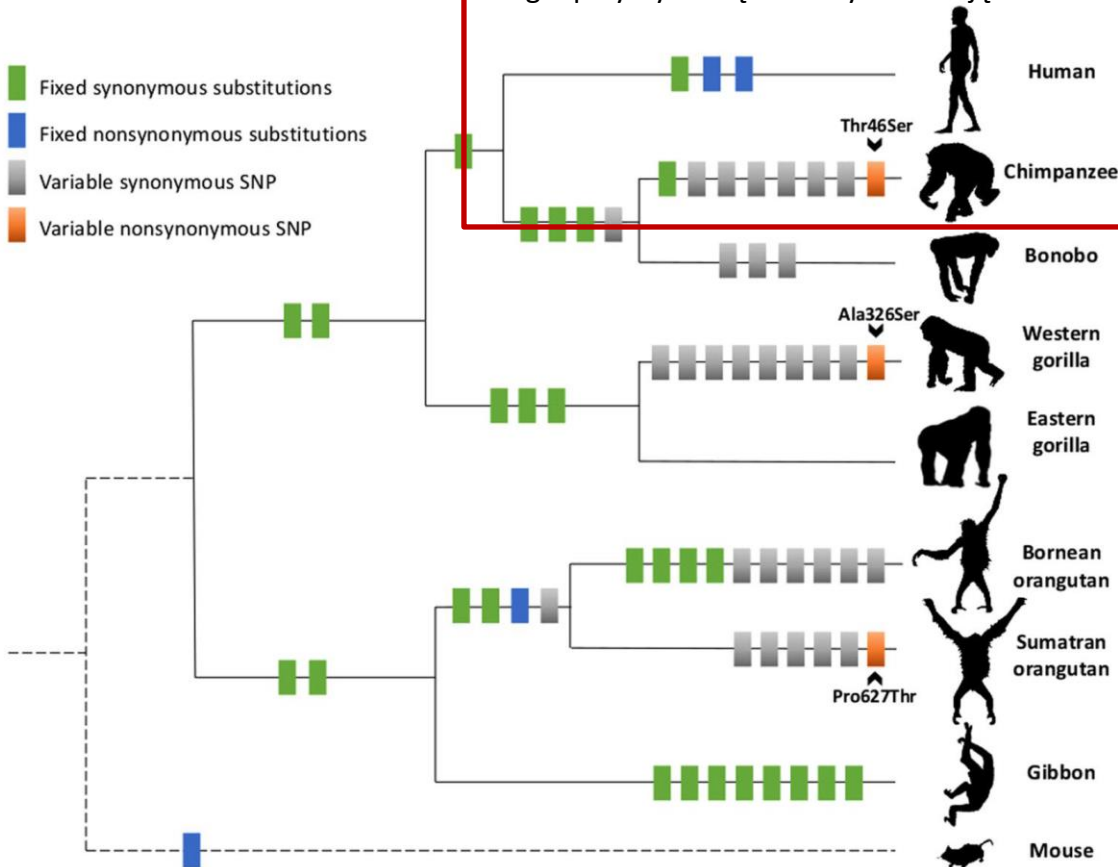
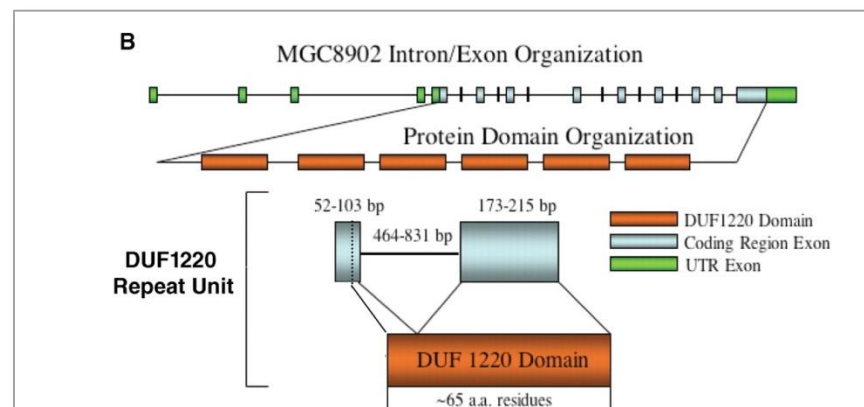


Figure 1. Single nucleotide variation in the coding region of *FOXP2* across apes. Amino acid polymorphisms are indicated by name and location of the substitution in the amino acid sequence.



DUF1220

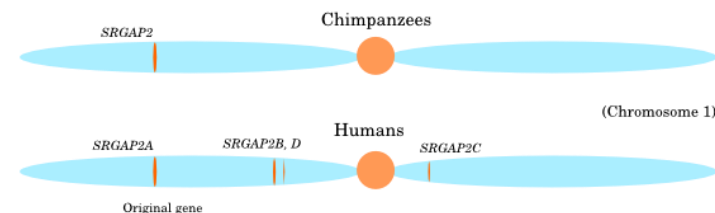
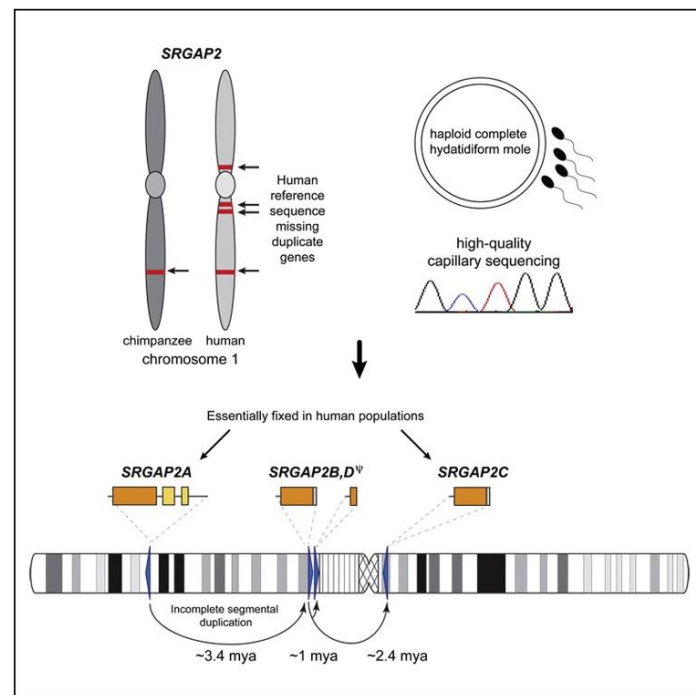
- domena białkowa, składająca się z 65 aminokwasów kodowanych przez dwa kolejne eksony
- w genomie człowieka ta para eksonów występuje w 272 kopiach, w genomie szympansa w 126, a u myszy tylko w jednej
- domeny DUF1220 znajdują się głównie w białkach kodowanych przez rodzinę genów związanych z miejscem translokacji chromosomowej w nerwiaku zarodkowym; niektóre geny z tej rodziny uległy w genomie człowieka duplikacji, a inne zostały wydłużone na skutek wewnątrzgenowej amplifikacji eksonów kodujących domenę DUF1220
- funkcje genów z tej rodziny nie zostały poznane, wiążą się jednak z rozmiarem mózgu i liczbą neuronów w korze mózgowej





SRGAP2

- 1q32.1, 29 eksonów
- produkt tego genu jest zaangażowany w rozwój kory mózgowej, przeszedł w linii prowadzącej do człowieka dwie kolejne duplikacje prowadzące do powstania dwóch potomnych kopii; jedna kopia koduje skróconą formę białka SRGAP2, która może tworzyć heterodimer z pełnej długości produktem genu rodzicielskiego. Heterodimer jest pozbawiony funkcji w porównaniu z homodimerem, który jest tworzony przez dwa kompletne białka SRGAP2. Powstanie heterodimeru powoduje wychwytywanie cząsteczek SRGAP2, co obniża aktywność białka.
- duplikacja segmentalna, która doprowadziła do wytworzenia skróconej potomnej kopii genu, zaszła 2 do 3 milionów lat temu, tuż przed powstaniem Homo, w czasie gdy u przodków człowieka rozpoczął się wzrost wielkości mózgu



T.A. Brown. Genomy III, PWN



MYH16

- ❑ gen położony jest on na długim ramieniu chromosomu 7 i koduje białko z grupy miozyny, a aktywny jest głównie w mięśniach twarzoczaszki
- ❑ osłabienie mięśni twarzoczaszki, wywołane mutacją (jaka zaszła 2,5 miliona lat temu) genu kodującego miozynę, umożliwiło rozrost mózgowiczaszki, a w konsekwencji wygospodarowane miejsca dla stale rosnącego mózgu. Doszło do tego już u *Homo erectus/ergaster* i faktycznie zbiegło się w czasie z charakterystyczną dla plejstocenu ewolucją wielkości mózgu w rodzaju *Homo*



MCM6 i LCT

- pojawienie się 9 milionów lat temu mutacji w intronie genu *MCM6* (2q21.3), który kontroluje gen *LCT* (2q21.3), pozwoliło na trawienie cukru mlecznego przez osobniki dorosłe.
- dorośli mający zdolność trawienia laktozy mieli większą przewagę ewolucyjną, która mogła wiązać się ze zwiększoną płodnością i pozwoliła na utrwalenie się w populacji korzystnej mutacji. Wykorzystanie dodatkowej energii pochodzącej ze spożycia mleka pozwalało na wcześniejszy rozród u kobiet, które wcześniej osiągały dojrzałość płciową oraz na skrócenie czasu potrzebnego do ponownego zajścia w ciążę, prowadząc tym samym do wzrostu liczebności populacji



UTRATA GENÓW

Liczne przypadki specyficznej utraty genu w linii człowieka:

- liczne receptory węchowe
- jedna z keratyn, ok. 240 tys. lat temu
- owłosienie?
- sekwencja regulatorowa genu *GADD45G*
 - hamuje podziały komórek, u człowieka nie jest aktywny w mózgu
 - nadmiernie aktywny u niektórych chorych na psychozy i autyzm



Sekwencje szybko ewoluujące u człowieka (HAR)



- ❑ **Human Accelerated Regions (HAR)**, czyli regiony szybko ewoluujące u człowieka, mogą być wytłumaczeniem dla pojawienia się przynajmniej części typowo ludzkich cech. Analiza genomów wielu gatunków zwierząt pozwoliła na ich porównanie z sekwencjami ludzkimi, dzięki czemu stwierdzono znacznie szybszą ewolucję niektórych sekwencji w linii prowadzącej do *Homo sapiens* – około 200 obszarów
- ❑ Wiele odpowiedników HAR występuje u innych kręgowców, gdzie sekwencje te są bardzo konserwatywne i mało zmienne, tylko ludzkie warianty charakteryzują się wysoką zmiennością. Część z nich jest identyczna pomiędzy szympansem i dziobakiem, natomiast różni się u ludzi.
- ❑ Ich położenie w genomie nie jest przypadkowe. Najczęściej znajdują się one w pobliżu genów rozwojowych, genów kodujących czynniki transkrypcyjne oraz genów biorących udział w rozwoju centralnego układu nerwowego.



- ❑ HARs są sekwencjami o średniej długości 227 par zasad, pełnią funkcję wzmacniaczy transkrypcji lub powstaje z nich niekodujący RNA.
- ❑ Charakteryzują się:
 - wysoką zawartością par G+C w sekwencjach:
 - HAR1 – 76%,
 - HAR2 – 69%,
 - HARE5 – 66%
- ❑ Po raz pierwszy opisane zostały w 2006 roku, obecnie znanych jest blisko 3 tysiące takich sekwencji.

Characteristic	HAR1	HAR2	HAR3	HAR4	HAR5
Location	5' region	Intron	Intron	Intergenic	Intron
Chromosome	Chromosome 20	Chromosome 2	Chromosome 7	Chromosome 16	Chromosome 12
Start ^a	61,203,966	236,556,014	1,979,228	71,686,982	844,471
Length	106 bp	119 bp	106 bp	119 bp	346 bp
Substitutions^b					
Human	13.93	11.96	5.98	4.98	8.34
Chimp	1.08	0.10	0.05	0.02	0.44
LRT statistic ^c	60.31	35.62	14.40	13.88	10.36

^aCoordinates from hg17 human genome assembly (build 35).
^bExpected number of substitutions reported by the phyloP program.
^cFDR adjusted $p < 4.5e-4$ for all five LRTs.
 DOI: 10.1371/journal.pgen.0020168.t001

Characterisation of HAR1-HAR5 regions, from a paper on *Forces shaping the fastest evolving regions in the human genome* by Katherine Pollard *et al.*^[2]



- **HAR1**, to długi niekodujący RNA. Znajduje się on na długim ramieniu chromosomu 20 i położony jest pomiędzy dwoma niekodującymi genami RNA – *HAR1F* oraz *HAR1R*. W jego skład wchodzi 118 nukleotydów, z czego aż 18 różni się pomiędzy człowiekiem i szympansem. Wysoką ekspresję tego regionu zaobserwowano w neuronach Cajala-Retziusa, kluczowych w prawidłowym formowaniu się kory nowej, umożliwiającą poprzez wyznaczenie szlaków migracyjnych przemieszczanie się neuroblastów (komórek macierzystych neuronów i komórek glejowych). Ponadto neurony Cajala-Retziusa produkują białko reelinę, które w trakcie rozwoju mózgu wpływa na migrację neuronów, a następnie kontroluje neurotransmisję i stymuluje rozwój dendrytów.
- **HAR2**, zwany również *HACNS1*. Położony jest on na chromosomie 2 i pełni funkcję wzmacniacza, kontrolując poziom ekspresji genów docelowych w uchu, łukach skrzелowych oraz kończynach. *HAR2* w linii prowadzącej do człowieka ewoluował czterokrotnie szybciej i odróżnia go od szympaniego 13 substytucji nukleotydowych, co wydaje się wystarczające do osiągnięcia przez *Homo sapiens* zdecydowanie lepiej rozwiniętej motoryki kończyn. W tkankach embrionalnych gen ten jest aktywny w czasie rozwoju zarodkowego na obszarach oka, ucha i gardzieli, a dodatkowo u ludzi wykazuje wysoką ekspresję w zawiązkach dłoni i stóp. Substytucje, jakie zaszły w genie *HAR2* prawdopodobnie przyczyniły się do zwiększenia sprawności ludzkiej ręki. W kończynie dolnej ekspresja zmienionego genu mogła spowodować skrócenie stopy i jej usztywnienie, co w konsekwencji pozwoliło na dwunożny sposób poruszania się.

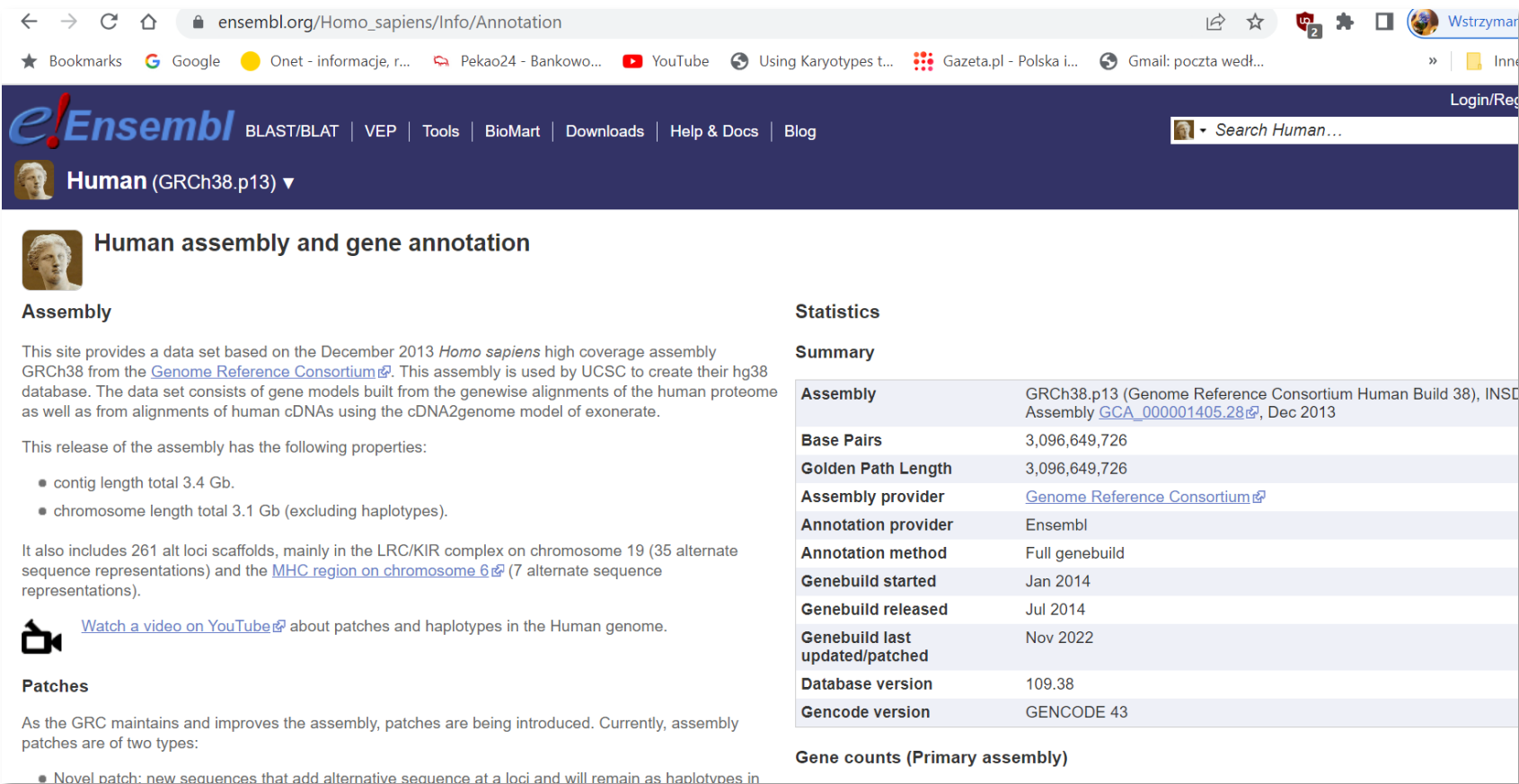


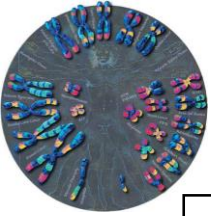
- **HARE5** jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 12 i pełni funkcję wzmacniacza genu *Frizzled8*, aktywnego w trakcie rozwoju embrionalnego, którego produkt jest receptorem działającym w szlaku sygnalizacyjnym Wnt. Szlak ten wpływa na metabolizm komórki i inne procesy, takie jak różnicowanie, proliferacja, embriogeneza i przeżywalność, działając najczęściej za pośrednictwem receptora Frizzled i β -kateniny. Ekspresja *HARE5* w mózgu jest silniejsza, rozpoczyna się wcześniej i obejmuje większy obszar w porównaniu do analogów u innych gatunków. Ludzką wersję genu od szympansej odróżnia 16 zmian nukleotydowych. Substytucje te prowadzą do wyższej ekspresji *Frizzled8*, co pozwala na skrócenie cyklu komórkowego i zwiększenie proliferacji komórek nerwowych.



Termin „**genom**” został po raz pierwszy wprowadzony w 1920 r., przez niemieckiego botanika Hansa Winklera w celu określenia haploidalnego zespołu chromosomów wyodrębnionego z *Eukaryota*. Obecnie pojęcie genomu określa sumę wszystkich kodujących i niekodujących sekwencji DNA zawartych w haploidalnej liczbie chromosomów. W komórkach *Eukaryota* występuje również pozajądrowy materiał genetyczny w postaci mitochondrialnego (mtDNA) i plastydowego DNA, które stanowią odrębne genomy.

Genomem określa się też materiał genetyczny bakterii oraz wirusów, bez względu na to, czy wirus zawiera DNA czy RNA.





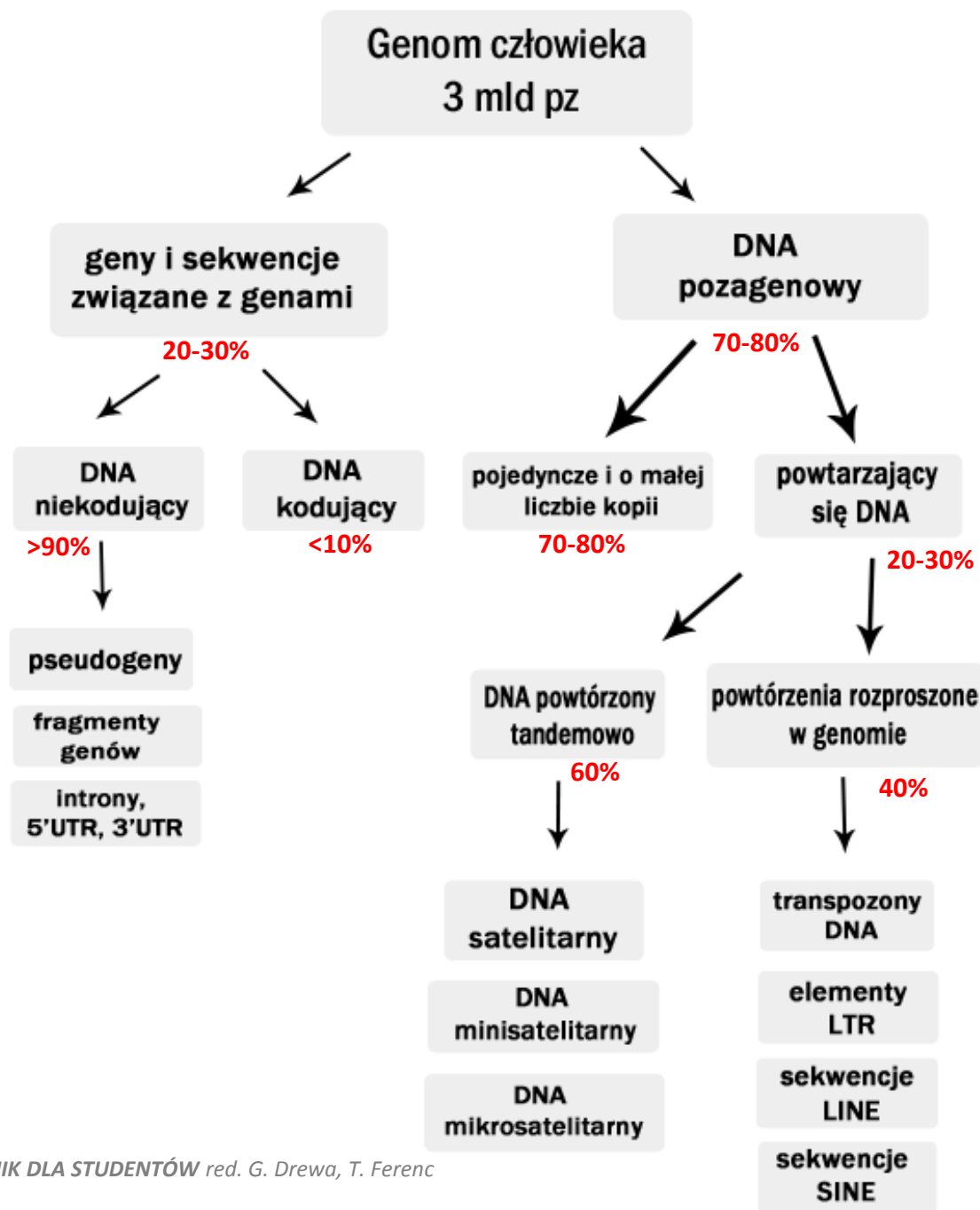
- ❑ Genom człowieka, jest mozaiką **izochor**.
- ❑ Izochory to długie, liczące ponad 300 kb (1 kb = 1000 par zasad) regiony DNA o homogennym (jednolitym) składzie zasad azotowych. Izochory podzielone są na kilka rodzin. Poszczególne rodziny różnią się sumą i zawartością par zasad G-C i C-G (G+C) oraz gęstością wykazaną podczas wirowania DNA w stężeniu Cs_2SO_4 w obecności soli srebra, pełniącej rolę specyficznego liganda dla sekwencji bogatych w zasady G+C.
- ❑ Około **62%** genomu człowieka reprezentują rodziny izochor „lekkich”, ubogie w G+C (**L1 i L2**).
- ❑ Rodziny izochor „ciężkich”, bogate w zasady G+C (**H1 i H2**) i bardzo bogate w G+C (**H3**), stanowią odpowiednio **31%** i **3–4%** genomu.
- ❑ Pozostałe 3–4% genomu składa się z satelitarnego i rybosomowego DNA (rDNA), który nie wchodzi w skład izochor, ale wygląda jak izochora z powodu jednolitego składu zasad.



GENY W ISOCHORACH

- ❑ Geny w ludzkim genomie nie są rozmieszczone losowo.
- ❑ Wykazano, że w większości przypadków badane geny były obecne w rzadko występujących, **bogatych w G+C izochorach**.
- ❑ W izochorach ubogich w zasady G+C gęstość genów jest niska i zwiększa się ze wzrostem zawartości G+C w rodzinach izochor *H1* i *H2*.
- ❑ **Najwyższa gęstość genów** występuje w **rodzinie izochor *H3***, która wykazuje ponad 20-krotnie większą gęstość genów od izochor ubogich w G+C. Rodzina izochor *H3* została w związku z tym nazwana „**rdzeniem genomu**”.
- ❑ Zawartość genów w izochorach *L1* i *L2* wynosi 4%, a pozostałe 96% to sekwencje niekodujące, natomiast w izochorach *H1* i *H2* – 20% to sekwencje kodujące.
- ❑ Najwięcej genów, aż 76%, występuje w najcięższych izochorach *H3*.

Zawartość zasad G+C w genomie jest więc miarą gęstości genów.





Struktura genomu człowieka

Typ sekwencji	Część genomu (%)
Unikatowe (geny kodujące białka)	~ 1.5
Geny RNA	~ 4
Powtórzone	~ 45
Inne	~ 50

Human Genom Project 1990 – 2005



Projekt poznania ludzkiego genomu

CELE:

- ☐ *skonstruowanie szczegółowych map fizycznych i genetycznych całego genomu człowieka,*
- ☐ *zlokalizowanie wszystkich genów w obrębie genomu człowieka,*
- ☐ *wypracowanie metod przechowywania i udostępniania uzyskanych danych; ulepszenie metod sekwencjonowania,*
- ☐ *uzyskanie wiedzy na temat skutków społecznych, ideologicznych i etycznych nowych technologii genetycznych.*

PRZYSZŁOŚĆ:

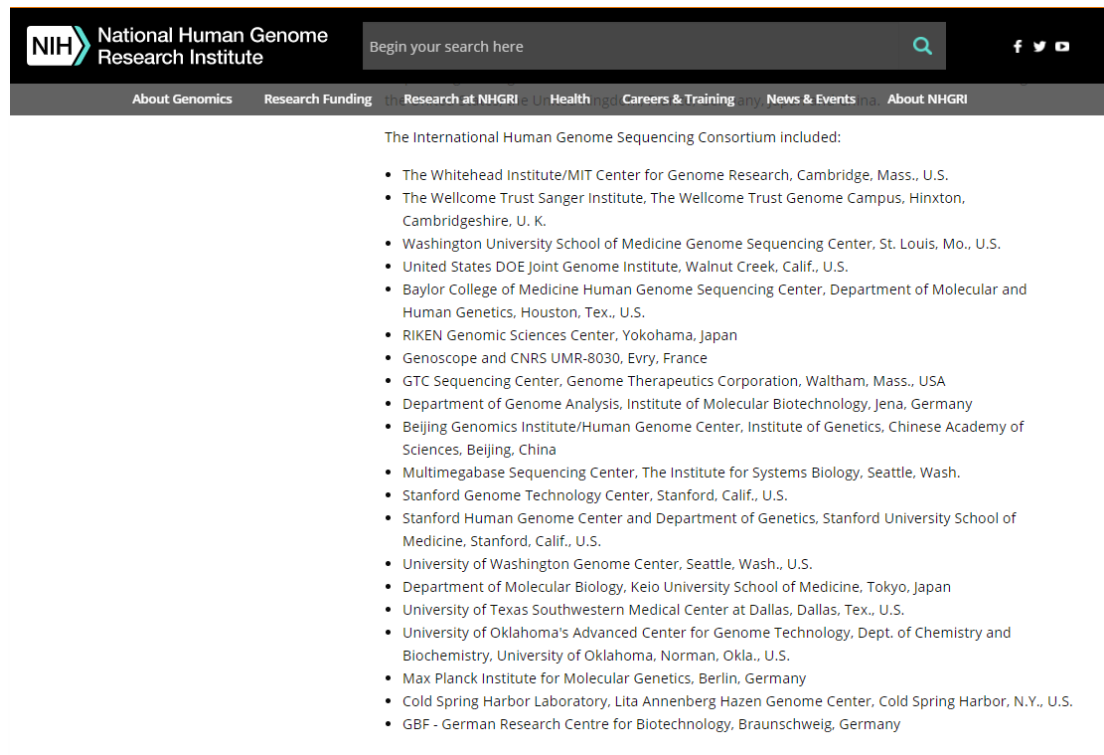
- ☐ *poznanie ludzkiego genomu pozwoli na przeprowadzenie testów genetycznych ujawniających skłonności ludzi do chorób dziedzicznych i niedziedzicznych*

Human Genom Project 1990 – 2005

❑ *do projektu należały : Chiny, Francja , Japonia, Niemcy, Wielka Brytania i USA*

❑ *zakończenie projektu zostało ogłoszone **11 kwietnia 2003***

roku na konferencji z okazji 50 rocznicy opublikowania struktury DNA przez Watsona i Cricka



The screenshot shows the NHGRI website header with the logo and navigation links. The main content area lists the members of the International Human Genome Sequencing Consortium.

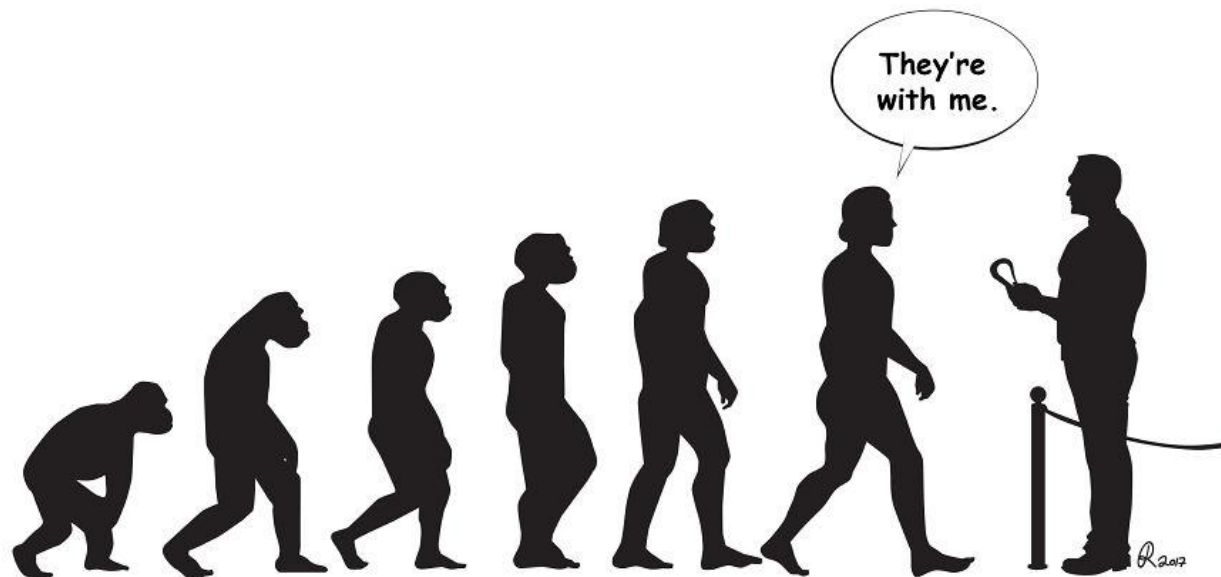
National Human Genome Research Institute

Begin your search here

About Genomics Research Funding **th Research at NHGRI** e UnHealth ngo Careers & Training any News & Events na About NHGRI

The International Human Genome Sequencing Consortium included:

- The Whitehead Institute/MIT Center for Genome Research, Cambridge, Mass., U.S.
- The Wellcome Trust Sanger Institute, The Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridgeshire, U. K.
- Washington University School of Medicine Genome Sequencing Center, St. Louis, Mo., U.S.
- United States DOE Joint Genome Institute, Walnut Creek, Calif., U.S.
- Baylor College of Medicine Human Genome Sequencing Center, Department of Molecular and Human Genetics, Houston, Tex., U.S.
- RIKEN Genomic Sciences Center, Yokohama, Japan
- Genoscope and CNRS UMR-8030, Evry, France
- GTC Sequencing Center, Genome Therapeutics Corporation, Waltham, Mass., USA
- Department of Genome Analysis, Institute of Molecular Biotechnology, Jena, Germany
- Beijing Genomics Institute/Human Genome Center, Institute of Genetics, Chinese Academy of Sciences, Beijing, China
- Multimegabase Sequencing Center, The Institute for Systems Biology, Seattle, Wash.
- Stanford Genome Technology Center, Stanford, Calif., U.S.
- Stanford Human Genome Center and Department of Genetics, Stanford University School of Medicine, Stanford, Calif., U.S.
- University of Washington Genome Center, Seattle, Wash., U.S.
- Department of Molecular Biology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan
- University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Tex., U.S.
- University of Oklahoma's Advanced Center for Genome Technology, Dept. of Chemistry and Biochemistry, University of Oklahoma, Norman, Okla., U.S.
- Max Planck Institute for Molecular Genetics, Berlin, Germany
- Cold Spring Harbor Laboratory, Lita Annenberg Hazen Genome Center, Cold Spring Harbor, N.Y., U.S.
- GBF - German Research Centre for Biotechnology, Braunschweig, Germany



Dziękuję za uwagę