

16. Mark Izaak; www.CuriousTaxonomy.net
17. Międzynarodowy Kodeks Klasyfikacji i Nomenklatury Wirusów (ang. *The International Code of Virus Classification and Nomenclature*, ICTV Code); <https://talk.ictvonline.org/information/w/ictv-information/383/ictv-code>
18. Międzynarodowy Kodeks Nomenklatury Bakterii (ang. *International Code of Nomenclature of Bacteria*, ICNB); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8817>
19. Międzynarodowy Kodeks Nomenklatury Botanicznej (ang. *International Code of Nomenclature for algae, fungi, and plants*, ICN); <http://www.iapt-taxon.org/nomen/main.php>
20. Międzynarodowy Kodeks Nomenklatury Zoologicznej (ang. *International Code of Zoological Nomenclature*, ICZN); <http://iczn.org/iczn/index.jsp>
21. National Center for Biotechnology Information (NCBI); www.ncbi.nlm.nih.gov
22. Paleobiology database (PBDB); www.paleobiodb.org
23. Phytotaxa; <http://www.mapress.com>
24. Species 2000; <http://www.sp2000.org>
25. Stevens, P. F. 2001. Angiosperm Phylogeny Website. Version 13, April 2017; <http://www.mobot.org/MO-BOT/research/APweb>
26. Systema Naturae 2000; <http://sn2000.taxonomy.nl>
27. Taxon; <http://www.ingentaconnect.com>
28. The Integrated Taxonomic Information System (ITIS); www.itis.gov
29. Zookeys; <http://zookeys.pensoft.net>
30. Zootaxa; <http://www.mapress.com>

Knutelski Stanisław, Wiorek Marcin, Knutelska Emilia. Zakład Entomologii UJ. E-mail: s.knutelski@uj.edu.pl

JAK POWSTAŁ CZŁOWIEK, CZYLI O EWOLUCJI LUDZKIEGO GENOMU

Agnieszka Bugaj (Kraków)

Streszczenie

Ewolucja ludzkiego genomu, która doprowadziła do tak znacznego sukcesu ewolucyjnego naszego gatunku od zawsze fascynowała naukowców. Każdego roku odkrywano nowe geny biorące udział w powstawaniu specyficznie ludzkich cech. Niniejsza praca przedstawia wybrane sekwencje DNA, odpowiedzialne za powstanie mowy, rozwój mózgu i inne charakterystyczne cechy *Homo sapiens*, zwraca także uwagę na sekwencje szybko ewoluujące u człowieka (HAR), które do niedawna były uznawane za śmieciowe DNA.

Abstract

The evolution of the human genome that has led to such a significant evolutionary success of our species has always fascinated scientists. Every year new genes are discovered, that are involved in the development of specific human traits. This work presents selected DNA sequences, responsible for speech, brain development, and other traits of *Homo sapiens*, and also Human Accelerated Regions (HAR), that were recently considered as junk DNA.

Wstęp

Niezwykłość ludzi na tle innych zwierząt widoczna jest w wielu cechach. W porównaniu do swoich

przodków *Homo sapiens* ma całkowicie wyprostowaną postawę ciała, która uwarunkowała zmiany morfologiczne kończyn i obręczy miednicy, posługuje się mową i ma bardzo dobrze rozwinięty mózg. Różnice dotyczą

także metabolizmu czy zapadalności na niektóre choroby. Dzięki sekwencjonowaniu genomów człowieka i szympansa oszacowano, że te dwa gatunki są do siebie podobne w 98%. Co więc takiego wydarzyło się w ludzkim genomie, że jesteśmy tak różni od naszego najbliższego żyjącego krewniaka? Jakie sekwencje nukleotydowe odpowiadają za specyficznie ludzkie cechy? Czy mogą odpowiadać za nie fragmenty DNA uznawane do niedawna za śmieciowe?

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*. 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. Regiony te są jednymi z najbardziej zachowawczych wśród ssaków, stąd tak wielkie znaczenie przypisuje się różnicom występującym w tych sekwencjach 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 [7]. Są sekwencjami o średniej długości 227 par zasad, pełnią funkcję wzmacniaczy transkrypcji lub powstaje z nich niekodujący RNA [8]. Charakteryzują się wysoką zawartością par G+C w sekwencjach (HAR1 – 76%, HAR2 – 69%, HARE5 – 66%) [9]. Po raz pierwszy opisane zostały w 2006 roku, obecnie znanych jest blisko 3 tysiące takich sekwencji.

HAR1

Pierwszym opisanym tego typu regionem był *HAR1*, będący długim niekodującym 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 [1]. Na podstawie badań z użyciem wyznakowanych sond identyfikujących ludzkie i szympanse *HAR1* w zarodkach myszy wykazano wysoką ekspresję ludzkiego wariantu

w neuronach w trakcie odwzorowywania układu kory mózgowej [8]. W zarodkach ludzkich jest on aktywny od 7 do 19 tygodnia ciąży [10]. Kora mózgowa jest strukturą, która w znacznym stopniu rozwinęła się w czasie ewolucji u człowieka, szczególnie jej część zwana korą nową (*neocortex*), która składa się z 6 warstw i jest zaangażowana m.in. w odbieranie i przetwarzanie wrażeń zmysłowych czy wyższe funkcje poznawcze, takie jak zdolności językowe, pamięć czy myślenie. Jego wysoką ekspresję zaobserwowano w neuronach Cajala-Retziusa, kluczowych w prawidłowym formowaniu się kory nowej, umożliwiają bowiem poprzez wyznaczenie szlaków migracyjnych przemieszczanie się neuroblastów (komórek macierzystych neuronów i komórek glejowych) [4]. Ponadto neurony Cajala-Retziusa produkują białko reelinę, które w trakcie rozwoju mózgu wpływa na migrację neuronów, a następnie kontroluje neurotransmisję i stymuluje rozwój dendrytów [10,14]. Wydaje się więc, że substytucje, jakie zaszły w tym genie u *Homo sapiens* mogły doprowadzić do wykształcenia się unikalnych cech charakterystycznych dla naszego gatunku.

HAR2 (HACNS1)

Kolejną poznaną sekwencją, która podlegała szybkiej ewolucji u człowieka, był *HAR2* zwany również *HACNS1*. Położony jest on na chromosomie 2 i pełni funkcję wzmacniacza, kontrolując poziom ekspresji genów docelowych w uchu, łukach skrzelowych oraz kończynach. Sekwencja ta obecna jest w genomach wszystkich kręgowców lądowych, u szympanów i makakowatych także pełni rolę wzmacniacza, natomiast jego działanie jest słabsze i nie wykazuje powtarzalności ekspresji w kończynach [11]. *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 [11].

Substytucje, jakie zaszły w genie *HAR2* prawdopodobnie przyczyniły się do zwiększenia sprawności ludzkiej ręki, w tym do możliwości obrotu kciuka w kierunku dłoni oraz wydłużenia kciuka w stosunku do pozostałych palców. W kończynie dolnej ekspresja zmienionego genu mogła spowodować skrócenie stopy i jej usztywnienie, co w konsekwencji pozwoliło na dwunożny sposób poruszania się [11].

HARE5

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 [3,9]. 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 w innych gatunków. Zaobserwowano to dzięki badaniom na myszach z wykorzystaniem wyznakowanego *HARE5* ludzkiego i szympaniego. Badacze wyprowadzili dwie transgeniczne linie myszy, jedną z genem *HARE5* ludzkim (Hs-*HARE5* :: *LacZ*) i jedną z szympanim (Pt-*HARE5* :: *LacZ*). Ludzka wersja wykazywała 10–30 razy silniejszą ekspresję w porównaniu do szympaniej. Najistotniejszy jednak wydaje się wpływ tego genu na zdolności podziałowe komórek nerwowych. U myszy z *HARE5* pochodzącym od człowieka cykl podziałowy komórek macierzystych neuronów uległ skróceniu z 12 do 9 godzin. Generowało to większą liczbę podziałów komórkowych w porównaniu do wersji szympaniej w tym samym czasie i powodowało u badanych myszy wzrost powierzchni kory mózgowej o 12%. Daje to podstawy do wnioskowania o tym, że ludzki mózg jest większy od szympaniego między innymi z powodu genetycznych zmian w obrębie genu *HARE5* [3]. Ludzką wersję genu od szympaniej odróżnia 16 zmian nukleotydowych [2]. Substytucje te prowadzą do wyższej ekspresji *Frizzled8*, co pozwala na skrócenie cyklu komórkowego i zwiększenie proliferacji komórek nerwowych [3].

miR-941

MikroRNA-941 jest 20–24 nukleotydowym krótkim RNA, który uczestniczy w potranskrypcyjnej regulacji ekspresji genów. Został odnaleziony tylko u *Homo sapiens* i z tego względu określany jest czasami jako gen człowieczeństwa. Pojawił się on w linii ewolucyjnej prowadzącej do człowieka 1–6 milionów lat temu, czyli krótko po rozdzieleniu się linii człowieka i szympansa [15]. Położony jest w pierwszym intronie genu *DNAJC5* na długim ramieniu chromosomu 20. W dostępnych do badań szczątkach Denisowian, form ludzkich z rodzaju *Homo* żyjących równocześnie z Neandertalczykami i człowiekiem współczesnym, wykazano obecność dwóch kopii *miR-941*. Należy jednak pamiętać, że materiał kopalny jest

mocno ograniczony i nie wykluczone, że w obrębie Denisowian występowała zmienność w liczbie kopii tego genu. U ludzi liczba jego kopii jest zmienna i waha się od 2 do 11, przy czym im dalej od Afryki, tym jest ona mniejsza [15].

MiR-941 wykazuje wysoką ekspresję w centralnym układzie nerwowym, szczególnie w komórkach budujących przednią korę czołową i mózdzek, czyli rejony odpowiedzialne za wyższe funkcje poznawcze oraz zdolności motoryczne. Reguluje także wytwarzanie neuroprzekazników, usprawniając komunikację pomiędzy komórkami nerwowymi. Pojawienie się *miR-941* w genomach ludzi prawdopodobnie przyczyniło się do poprawy zdolności intelektualnych człowieka i mogło wpłynąć na osiągnięcie przez nasz gatunek tak znacznego sukcesu ewolucyjnego. Spekuluje się także o jego wpływie na wydłużenie się życia człowieka poprzez wpływ na szlaki sygnalizacyjne insuliny i hedgehog (SHH), który pełni istotną rolę w rozwoju embrionalnym i uczestniczy w utrzymaniu populacji komórek macierzystych u osób dorosłych [15]. Szlak Sonic hedgehog uczestniczy w procesie organogenezy, kontrolując parzystość oraz liczbę powstałych kończyn. Ponadto mutacje jednego z białek uczestniczącego w tym szlaku u ludzi powodują ciężką wadę wrodzoną, polegającą na niedokończeniu podziału przodomózgowia (holoprocencefalia). Wydaje się, że obecność komórek macierzystych poza okresem rozwoju embrionalnego spowodowała wydłużenie życia, a tym samym zwiększyła prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji prowadzących do rozwoju nowotworów. Najnowsze badania wskazują na zależność pomiędzy szlakiem hedgehog a wystąpieniem wielu typów nowotworów, z powodu korelacji między SHH a czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyniowego VEGF, który ma zasadnicze znaczenie w waskularyzacji, a tym samym w promowaniu wzrostu guzów nowotworowych i metastazie [12]. W obecności *miRNA-941* u ludzi upatruje się różnic w długości życia oraz zapadalności na niektóre rodzaje nowotworów pomiędzy ludźmi i szympancami [15].

O zaangażowaniu tego genu w rozwój układu nerwowego i mózgu świadczyć może także zespół objawów towarzyszących mikrodelecji regionu chromosomowego na długim ramieniu chromosomu 20 w pozycji 13,33 kodującego *pre-miR-941*. Mutacja ta objawia się upośledzeniem umysłowym, opóźnieniem rozwojowym oraz defektami mowy i języka, co może świadczyć o wpływie tego genu także na zdolność posługiwania się mową [15].

FOXP2

Genem jednoznacznie kojarzącym się ze zdolnością posługiwania się mową jest *FOXP2*, położony na chromosomie 7. Jego aktywność objawia się w trakcie rozwoju na obszarze centralnego układu nerwowego, a jego produkt jest czynnikiem transkrypcyjnym, kontrolującym 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. O udziale tego genu w rozwoju mowy wnioskuje się na podstawie obserwacji zaburzeń występujących w bardzo rzadkiej chorobie genetycznej, klasyfikowanej jako rozwojowa dyspraksja werbalna. Mutacja genu *FOXP2* powoduje, że chorzy nie są w stanie posługiwać się mową, mimo braku zaburzeń słuchu oraz prawidłowo wykształconych strun głosowych i krtani. Osoby z mutacją w tym genie mają problem z wypowiedaniem się, ale także rozumieniem słów czy posługiwaniem się zasadami gramatyki, nie wykazują jednak obniżonej inteligencji czy opóźnienia umysłowego. Pozwala to sądzić, że choroba ta dotyka wrodzonych umiejętności językowych [5]. *FOXP2* jest obecny w wielu grupach kręgowców, 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. Z całą pewnością jednak gen ten nie jest jedynym, który wpłynął na rozwinięcie tej specyficznie ludzkiej cechy. Do podstawienia asparaginy na serynę doszło niezależnie także u ssaków drapieżnych, więc ta pojedyncza zmiana nie warunkuje jeszcze zdolności posługiwania się mową [16]. U Neandertalczyka sekwencja genu *FOXP2* była identyczna jak u ludzi współczesnych, możliwe więc, że przodkowie *Homo sapiens* także posługiwali się mową [5].

MYH16

Wszelkie zmiany genetyczne, które doprowadziły do rozrostu mózgu musiały w konsekwencji wymusić zmiany kształtu i pojemności czaszki. Przodkowie *Homo sapiens* charakteryzowali się dobrze rozwiniętą twarzą, poruszaną za pomocą silnych mięśni i mózgową o niewielkiej pojemności. U ludzi

proporcje te zostały odwrócone, człowiek współczesny ma znacznie skróconą część twarzoczaszki, poruszaną za pomocą słabszych mięśni i pojemną mózgową, chroniącą duży mózg. Zmiana taka była możliwa dzięki mutacji, jaka zaszła 2,5 miliona lat temu w genie *MYH16*, wyciszając jego aktywność. Położony jest on na długim ramieniu chromosomu 7 i koduje białko z grupy miozyny, a aktywny jest głównie w mięśniach twarzoczaszki [5]. Osłabienie mięśni twarzoczaszki, wywołane mutacją genu kodującego miozynę, umożliwiło rozrost mózgową, a w konsekwencji wygoształowane 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* [13].

MCM6 i LCT

Duży mózg wymaga znacznych nakładów energetycznych do prawidłowego funkcjonowania, więc dieta roślinna stosowana przez przodków człowieka przestała być wystarczająca. Wtedy też zaczęto hodować zwierzęta. Poza mięsem uzyskano w ten sposób również mleko. Jak każdy ssak, człowiek także posiada zdolność trawienia laktozy dzięki enzymowi laktozie, jednak często dotyczy to tylko okresu niemowlęcego. Pojawienie się 9 milionów lat temu mutacji w intronie genu *MCM6*, który kontroluje gen *LCT*, 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 [6].

Podsumowanie

Przedstawione pokrótce geny oraz ich mutacje prawdopodobnie przyczyniły się do uzyskania cech, które określane są jako specyficznie ludzkie. Niewątpliwie jest jeszcze wiele innych zaangażowanych w proces powstania człowieka współczesnego, opisane w artykule są jednak wyjątkowe ze względu na ich położenie w genomie czy wpływ, jaki mają na inne geny docelowe. Sekwencje HAR do niedawna uważane były za kompletnie nieużyteczne i pozbawione funkcji, teraz coraz więcej dowiadujemy się

o ich wpływie na ewolucję gatunku ludzkiego. Stopniowe nabywanie mutacji pozwalających na rozrost mózgu, a szczególnie kory nowej, dostosowanie kształtu czaszki do wielkości mózgu oraz zmiana typu odżywiania pozwoliły na usprawnienie organizmu człowieka i nabycie nowych, niespotykanych wcześniej umiejętności. Mutacje genów *MCM6* pozwoliły na wytwarzanie laktazy także przez osobniki dorosłe, z kolei powielanie kopii genu *AMY1* doprowadziło do usprawnienia trawienia skrobi pochodzącej z pokarmów roślinnych. Zwiększony pobór energii mógł zostać wykorzystany w celach reprodukcyjnych, dzięki czemu większość tych korzystnych mutacji

uległa utrwaleniu. Początkowo ewolucja prowadziła do wykształcenia typowo ludzkich cech, jak postawa ciała czy zdolność posługiwania się mową, obecnie ewolucja dotyczy zmian zapewniających lepsze przystosowanie do panujących warunków, np. poprzez utrzymywanie w populacji mutacji łańcucha β hemoglobiny na obszarze malarycznym. Ogromny polimorfizm genetyczny ludzi prowadzi do stałej ewolucji genomu naszego gatunku, a ciągle rozwijające się techniki badawcze pozwalają nam poznać pierwotne mutacje, jakie sprawiły, że staliśmy się człowiekiem rozumnym, zdolnym do porozumiewania się między sobą za pomocą języka mówionego i pisanego.

Bibliografia:

1. Beniaminov A., Westhof E., Krol A. (2008) Distinctive structures between chimpanzee and human in a brain noncoding RNA. *RNA*, 14:1270–1275.
2. Boyd J.L., Skove S.L., Rouanet J.P., Pilaz L.J. i in. (2015) Human-Chimpanzee Differences in a FZD8 Enhancer Alter Cell-Cycle Dynamics in the Developing Neocortex. *Current Biology*, 25: 772–779.
3. Enard W. (2015) Human Evolution: Enhancing the Brain. *Current Biology*, 25: 409–430.
4. Gil-Sanz C., Franco S.J., Martinez-Garay I., Espinosa A. i in. (2013) Cajal-Retzius cells instruct neuronal migration by coincidence signaling between secreted and contact-dependent guidance cues. *Neuron*, 79(3): 461–477.
5. Golik P. (2009) W poszukiwaniu „genów człowieczeństwa” – biologia molekularna na tropie ewolucji człowieka. *Res Humana*, 3:25–30.
6. Hawks J. (2016) Humans Never Stopped Evolving. *The Scientist*; <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/46651/title/Humans-Never-Stopped-Evolving/>.
7. Hubisz M., Pollard K. (2014) Exploring the genesis and functions of Human Accelerated Regions sheds light on their role in human evolution. *Current Opinion in Genetics & Development*, 29:15–21.
8. Pollard K. (2016) Decoding Human Accelerated Regions. *The Scientist*; <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/46643/title/Decoding-Human-Accelerated-Regions/>.
9. Pollard K., Salama S.R., King B., Kern A. i in. (2006) Forces Shaping the Fastest Evolving Regions in the Human Genome. *PLoS Genet* 2(10), e168. DOI: 10.1371/journal.pgen.0020168.
10. Pollard K., Salama S.R., Lambert N., Lambot M.A. i in. (2006) An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans. *Nature*, 443, 167–172.
11. Prabhakar S., Visel A., Akiyama J.A., Shoukry M. i in. (2008) Human-specific gain of function in a developmental enhancer. *Science*, 321(5894): 1346–1350.
12. Statkiewicz M., Małecki M. (2012) Rola szlaku sygnałowego sonic hedgehog w nowotworzeniu: macierzyste komórki nowotworowe, oporność wielolekowa, angiogeneza. *Postępy Biologii Komórki*, tom 39(3): 531–553.
13. Stedman H.H., Kozyak B.W., Nelson A., Thesier D.M. i in. (2004) Myosin gene mutation correlates with anatomical changes in the human lineage. *Nature*, 428: 415–418.
14. Weeber E.J., Belfert U., Jones Ch., Christian J.M. i in. (2002) Reelin and ApoE Receptors Cooperate to Enhance Hippocampal Synaptic Plasticity and Learning. *The journal of biological chemistry*, 277 (42), 39944–39952.
15. Yang Hu H., He L., Fominykh K., Yan Z. i in. (2012) Evolution of the human-specific microRNA miR-941. *Nature Communications*, 3:1145, DOI: 10.1038/ncomms2146.
16. Zhang J., Webb D.M., Podlaha O. (2002) Accelerated Protein Evolution and Origins of Human-Specific Features: FOXP2 as an Example. *Genetics*, 162: 1825–1835.