

Molekulare Evolution: die Abstammung des **Homo sapiens**



„Das Schiff hat Schlagseite. Es lässt sich nur wieder aufrichten, wenn wir alle auf dieselbe Seite gehen“

Ex-Stuttgart-Trainer Willi Entenmann

Thomas Hankeln, Institut für Molekulargenetik SS 2010

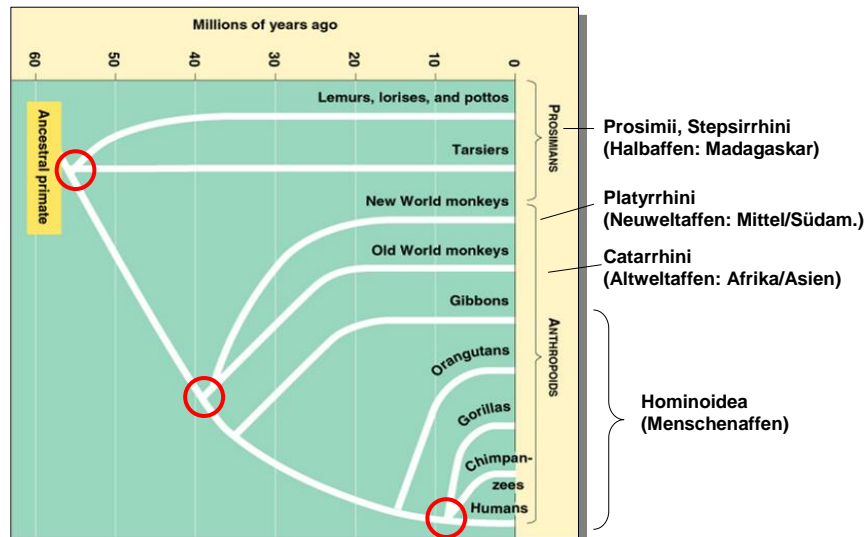
JOHANNES
GUTENBERG
UNIVERSITÄT
MAINZ

Die Evolution der Primaten

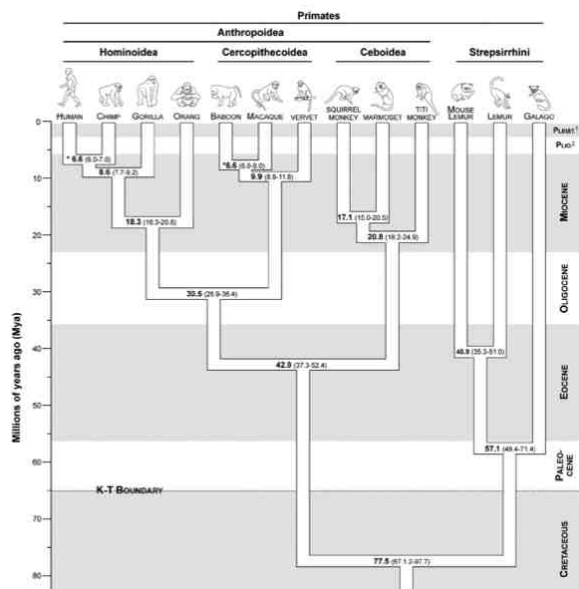


...verkauft sich gut!

Ca. 230 lebende Species



Ordnung Primates: ca. 230 lebende Species



Terminologie:

Ceboidea = Platyrrhini
(Neuweltaffen: Mittel/Südamerika)

Strepsirrhini (Halbaffen: Madagaskar)

**Cercopithecoidea = Altweltaffen
(Afrika + Asien)**

News

20.05.2005 - Natur

Noch eine neues Tier: Ein Affe namens Kipunji

Erste neue Primatenart seit 20 Jahren in Tansania entdeckt

Zwei Forscherteams haben in den Bergen Tansanias unabhängig voneinander eine bislang unbekannte Primatenart aufgespürt. Die scheue Neuentdeckung, genannt Hochland-Mangabe oder *Lophocebus kipunji*, lebt auf Bäumen und zeichnet sich durch sehr laute Rufe und ein ungewöhnlich helles Fell aus. Mit weniger als 1.000 entdeckten Exemplaren scheint die neue Art jedoch bereits vom Aussterben bedroht zu sein.

Experten kannten aus der Gattung *Lophocebus*, deren nächste Verwandte die Paviane sind, bisher nur zwei Arten. *Lophocebus kipunji* stellt nun die dritte Art dar und ist seit über 20 Jahren die erste neu entdeckte Affenart in Afrika. Erste Gerüchte über die scheuen Tiere stammten von Einheimischen, die ihnen den Namen Kipunji gegeben hatten. Die zwei Fundorte liegen rund 350 Kilometer voneinander entfernt auf dem Mount Rungwe in den Südlichen Highlands Tansanias und in Ndundulu in den Udzungwa-Bergen.

Die schüchternen Baumbewohner sind etwa 90 Zentimeter groß und tragen ein überwiegend braunes, langes Fell, welches am Bauch und Schwanz cremefarben getönt ist. Die dichte Behaarung schützt die Tiere offenbar vor der Kälte ihrer extremen Wohnhöhe von über 2.000 Metern. Besondere Kennzeichen sind ein langes Haarbüschel auf ihrem Kopf und ein verlängerter Backenbart. Ihren lauten und tiefen Ruf vergleichen die Wissenschaftler mit einem Hornsignal. Ungewöhnlich sind auch ihre Augenlider, die eine ähnliche dunkle Färbung aufweisen wie das Gesicht – ein typisches Kennzeichen für die Gattung *Lophocebus*, schreiben die Forscher.

WEITERLEITEN
DRUCKEN
SUCHEN
ZURÜCK



Zeichnung der neuentdeckten Mangabenart (Bild: Zina Deretsky, National Science Foundation)



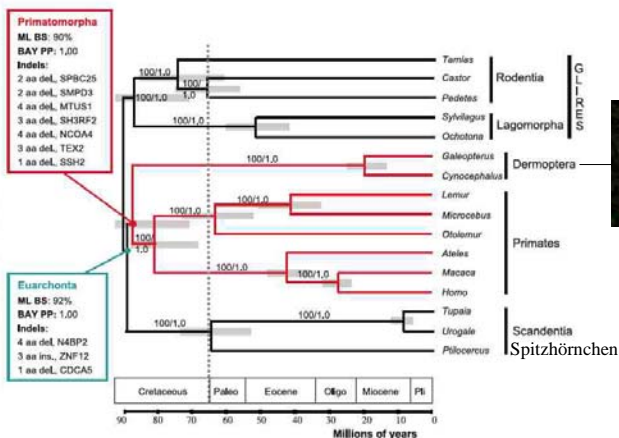
(Foto: Tim Davenport, WCS)



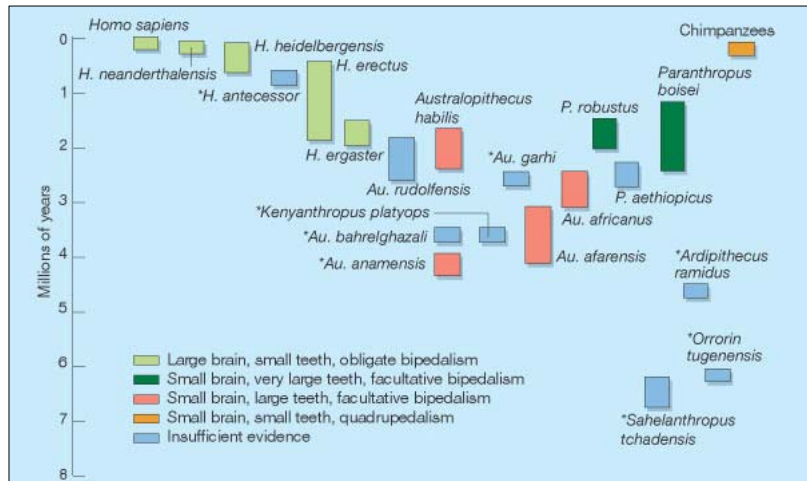
Die Tiere in ihrem

...und der nächste Verwandte?

Fig. 2. A maximum-likelihood phylogeny of the superorder Euarchonta, with rodent and lagomorph lineages as outgroups. Branch lengths were estimated under an F84 model of sequence evolution and the relaxed molecular clock approach, implemented in the program MULTIDIVINE (23). Bootstrap (BS) values and Bayesian posterior probabilities (BPPs) are shown on branches for which these values are 100% and 1.0, respectively. Amino acid (aa) indels (ins, insertion; del, deletion) supporting the monophyly of Euarchonta and Primatomorpha are listed in boxes to the left, along with respective BS and BPP values. A molecular time scale is presented below the tree (23). The 95% credibility intervals (CI) are shown as gray bars spanning each node. The point estimates and 95% CIs for all nodes are presented in table S4.



Die frühe Hominiden-Evolution ist molekularen Methoden unzugänglich



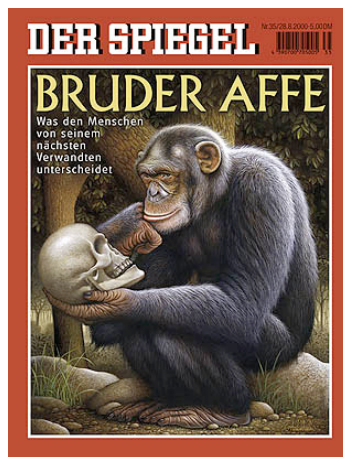
Paläontologie: ein 6 Mio. Jahre alter Hominide!



- *Sahelanthropus* hat z. T. Merkmale eines Schimpansen, z. T. ähnelt der Schädel einem evolutionär viel späteren Australopitheken
- vor 5-7 Mio Jahren hat es mehr taxonomische Diversität gegeben als angenommen
- Vorfahre der menschlichen Linie? Oder des Schimpansen?

Nature 11.7.2002

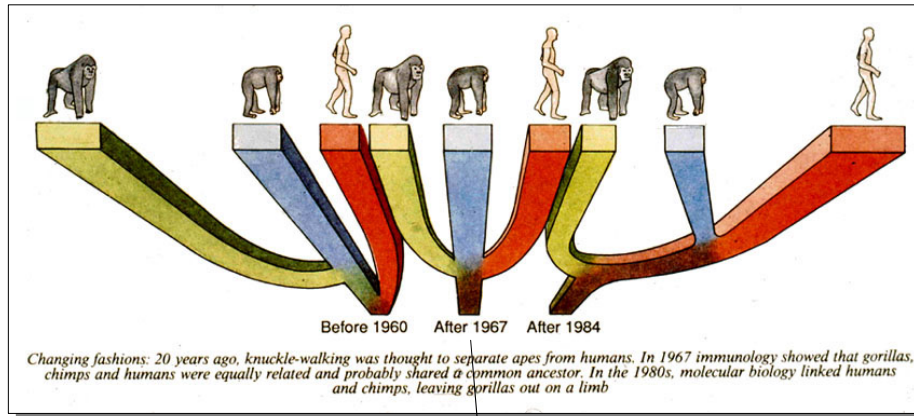
Wer ist unser nächster Verwandter?



“We are naturally led to enquire, where was the birthplace of man at that stage of descent when our progenitors diverged from the catarrhine stock? The fact that they belonged to the stock clearly shows that they inhabited the Old World. In each great region of the world the living mammals are closely related to the extinct species of the same region. It is therefore probable that Africa was formerly inhabited by extinct apes closely allied to the gorilla and chimpanzee; and as **these two species are now man's nearest allies**, it is somewhat more probable that **our early progenitors lived on the African continent** than elsewhere.”

Charles Darwin. 1871. *The Descent of Man*. Chapter 6 “On the Affinities and Genealogy of Man”

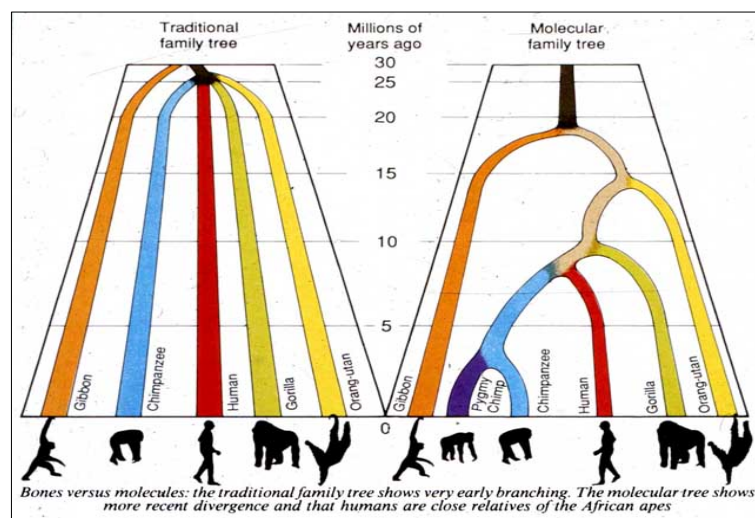
Paläontologie vs. MolEvol



Sarich and Wilson, 1967:
Molekulare Daten/ Molecular clock

courtesy Dan Graur

Änderung der Chronologie



courtesy Dan Graur

Schimpanse - Gorilla - Mensch?

“As a naturalist, and following naturalistic methods, I have not been able to discover up to the present a single character which distinguishes Man from the anthropomorphs, since they comprise specimens... that resemble the human species... to such a degree that an inexperienced traveler may consider them varieties of Men”

(Linnaeus 1758)

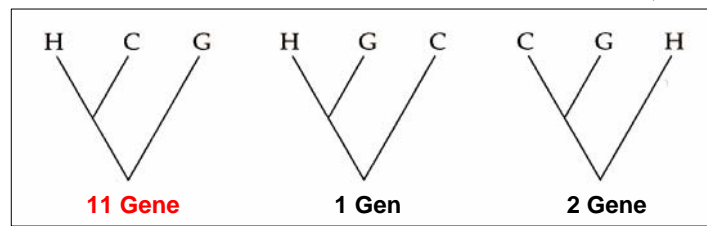
human	<i>Homo sapiens</i>
chimpanzee	<i>Homo troglodytes</i>
orangutans	<i>Homo sylvestris</i>

Der Gorilla wurde erst 1799 entdeckt und 1847 als *Gorilla gorilla* beschrieben.

Orangutan moved from *Homo* to *Pongo*
(Lacepede 1799)
Chimpanzee moved from *Homo* to *Pan*
(Oken 1816)

Schimpanse - Gorilla - Mensch?

aus Ruvolo 1997, MBE



Das vielleicht beste Beispiel für eine Inkongruenz von Gen-Bäumen ...

Gene trees vs. Species trees: Das Problem der „alten Polymorphismen“

WHAT THE PAPERS SAY

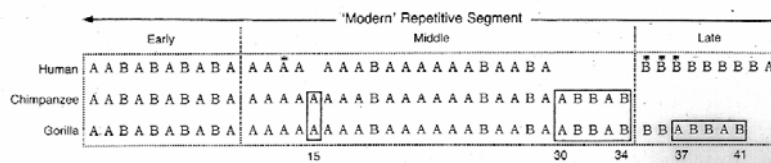


Fig. 1. The 'modern' repetitive segment specific to anthropoid primates within the involucrin gene. The 3' end vis-à-vis transcription is on the left. Flanking non-repetitive segments are not shown. A and B are repeat types, each 30 bp long but differing in the first 9 bp. A* and B* represent partially deleted or variant repeats in human. The early region is specific and invariant to all hominoid species. The middle region is less invariant, with the late region showing clear species-specificity in presence/absence and organisation. For discussion of repeats at position 15 and ABBAB boxes at 30-34 and 37-41, see text. Shared marker mutations in ABBAB repeats are not shown.

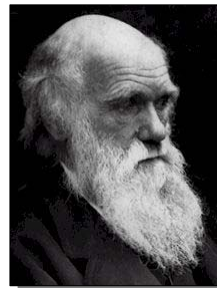
Darwin zur Kongruenz von Bäumen

The importance, for classification, of trifling characters, mainly depends on their being correlated with several other characters of more or less importance.

The value indeed of an aggregate of characters is very evident.

...a classification founded on any single character, however important that my be, has always failed."

Charles Darwin Origin of Species Kap. 13



Gründe für Inkongruenz

1. Stochastische Fehler in den Daten:
 - > meist bei wenigen Daten
 - > einige Positionen zeigen Homoplasie (durch multiple Austausche) und produzieren so eine falsche Baum-Topologie („LBA“)
2. Gen-Baum \neq Spezies-Baum:
 - > fälschlicherweise keine Orthologen verglichen (versteckte Paralogie)
 - > horizontaler Gentransfer
 - > multiple Allelie
3. Systematisch-methodische Fehler:
 - > Evolutionsmodelle, Rekonstruktionsmethoden

Was sagt UPGMA?

TABLE 6.1 Mean (below diagonal) and standard error (above diagonal) of the number of nucleotide substitutions per 100 sites between OTUs*

OTU	OTU				
	Human	Chimpanzee	Gorilla	Orangutan	Rhesus monkey
Human		0.17	0.18	0.25	0.41
Chimpanzee	1.45		0.18	0.25	0.42
Gorilla	1.51	1.57		0.26	0.41
Orangutan	2.98	2.94	3.04		0.40
Rhesus monkey	7.51	7.55	7.39	7.10	

From Li et al. (1987b).

*The sequence data used are 5.3 kb of noncoding DNA, which is made up of two separate regions: (1) the η -globin locus (2.2 kb) described by Koop et al. (1986), and (2) 3.1 kb of the η - δ -globin intergenic region sequenced by Maeda et al. (1983, 1988).

$$d_{HC} = 1,45$$

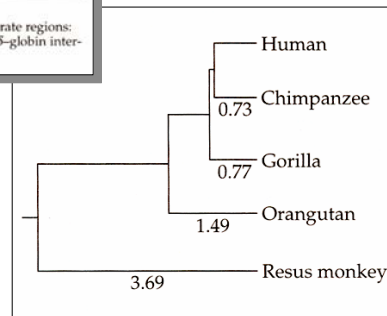
> „node“ bei $1,45/2 = 0,73$

neue Matrix:

OTU	OTU		
	(HC)	G	O
G	1.54		
O	2.96	3.04	
R	7.53	7.39	7.10

$$d_{(HC)G} = 1,54$$

> „node“ bei $1,54/2 = 0,77$



Was sagt MP?

TABLE 6.4 Informative sites among human, chimpanzee, gorilla, and orangutan sequences

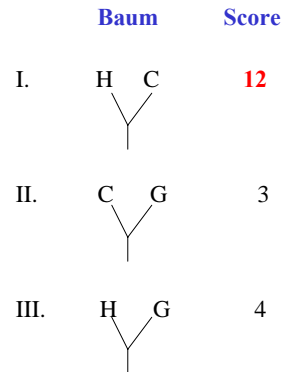
Site ^a	Human	Chimpanzee	Gorilla	Orangutan	Hypothesis supported ^b
Data from Miyamoto et al. (1987)					
34	A	G	A	G	III
560	C	C	A	A	I
1287	*	*	T	T	I
1338	G	G	A	A	I
3057-3060	*****	*****	TAAT	TAAT	I
3272	T	T	*	*	I
4473	C	C	T	T	I
5153	A	C	C	A	II
5156	A	G	C	A	II
5480	G	G	T	T	I
6368	C	T	C	T	III
6808	C	T	T	C	II
6971	G	G	T	T	I
Data from Maeda et al. (1988)					
127-132	*****	*****	AATATA	AATATA	I
1472	G	G	A	A	I
Δ2131	A	A	G	G	I
Δ2224	A	G	A	G	III
2341	G	C	G	C	III
2635	G	G	A	A	I

From Williams and Goodman (1989) and Li and Graur (1991).

^aSite numbers correspond to those given in the original sources. The total length of the sequence used is 10.2 kb, about twice that used in Table 6.1.

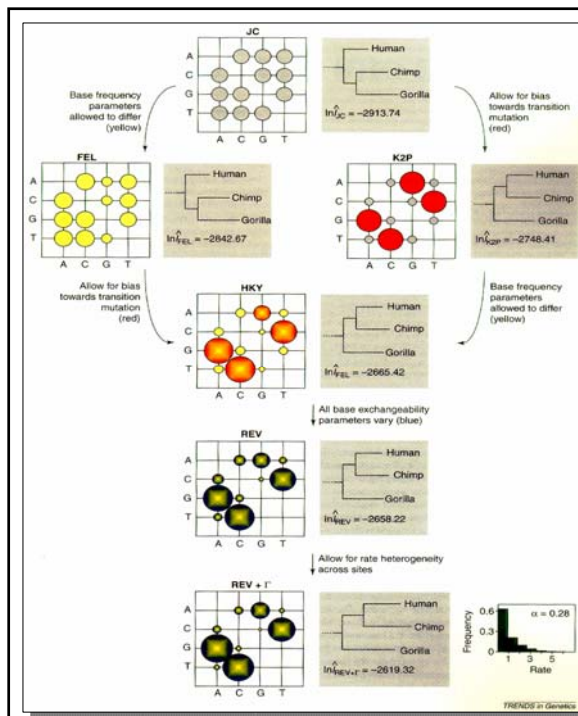
^bHypotheses: I, human and chimpanzee in one clade; II, chimpanzee and gorilla in one clade; and III, human and gorilla in one clade.

^cEach asterisk denotes the deletion of a nucleotide at the site.

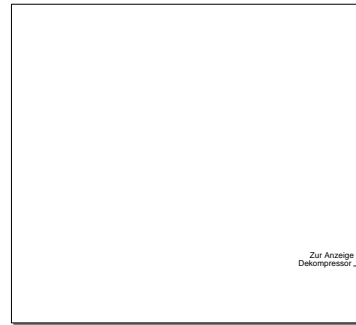
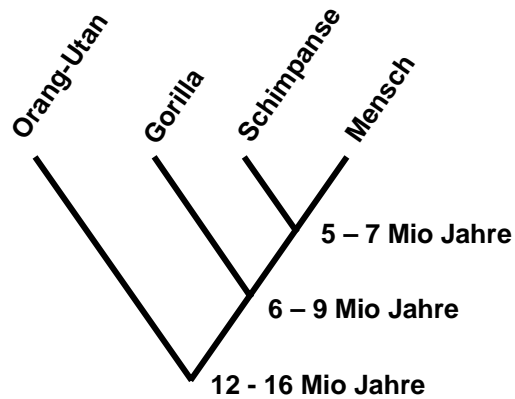


Was sagt ML?

- Das komplizierteste Evolutionsmodell (REV+G) ergibt im Vergleich den höchsten lnL-Wert und zeigt damit den ML-Baum!
- das einfache JC-Modell ergibt somit eine falsche Topologie!



Der Schimpanse ist der nächste Verwandte des Menschen!



98,5 % identisch!

Problem: Datierung

Lineage Split	which ape	Authors	system/gene/sequence studied	How was clock calibrated?
5.8	chimp	Hasegawa <i>et al.</i> in 1985	nucleic globin pseudogene (non-coding)	based on platarrhine-platyrrhine divergence of 38 mya
5.2	gorilla	Hasegawa <i>et al.</i> in 1985	nucleic globin pseudogene (non-coding)	based on platarrhine-platyrrhine divergence of 38 mya
3.7	gorilla	Hasegawa <i>et al.</i> in 1985	coding mtDNA	based on rodent-primate divergence of 90 mya
2.7	chimp	Hasegawa <i>et al.</i> in 1985	coding mtDNA	based on rodent-primate divergence of 90 mya
5.9	gorilla	Hasegawa <i>et al.</i> in 1987	nucleic n-globin pseudogene	catarrhine-platyrrhine divergence of 38 mya
4.9	chimp	Hasegawa <i>et al.</i> in 1987	nucleic n-globin pseudogene	catarrhine-platyrrhine divergence of 38 mya
2.7	chimp	Hasegawa <i>et al.</i> in 1987	mtDNA	primate-ungulate divergence at 65 and 75 mya
6.7	gorilla	Hasegawa <i>et al.</i> in 1989	nucleic globin pseudogene	platarrhine-catyrrhine divergence of 30 mya
6.5	chimp	Hasegawa <i>et al.</i> in 1989	nucleic globin pseudogene	platarrhine-catyrrhine divergence of 30 mya
4.2	gorilla	Hasegawa <i>et al.</i> in 1989	nucleic globin pseudogene	bovine-primate divergence of 75 mya
3.1	chimp	Hasegawa <i>et al.</i> in 1989	nucleic globin pseudogene	bovine-primate divergence of 75 mya
4	chimp	Sarich 1971	protein mutation	interspecies relative rates
4.0-3.6	chimp	Eastall and Herbert, 1997	messengerRNA codon site	"compromise fit" with divergence times across a range of taxa/relative rate determined
4.9	chimp	Horai et al, 1995	mtDNA D-loop region and synonymous sites	orangutan and African apes divergence of 13 mya (assumed)
10	chimp	Armason ?1999 publication details unknown	3 molecular data sets	A re-estimated Cercopithecoidea - Hominoidea divergence of 55 mya
16.2-11.2	chimp	Armason 1996	11 protein gene mtDNA amino acid data sets concatenated	arthrodactyl/cetacean divergence of 60 mya

Mehr Sequenzdaten!!

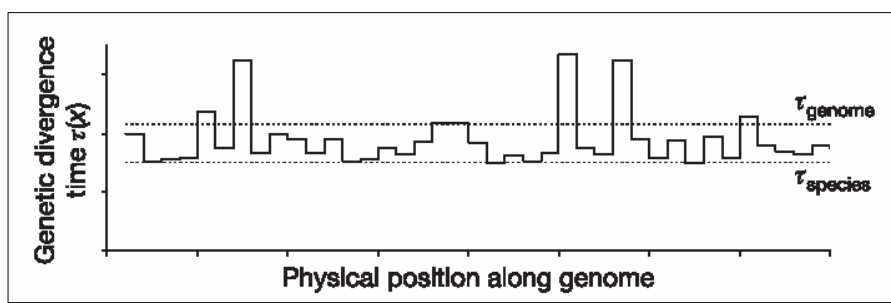
Genetic evidence for complex speciation of humans and chimpanzees

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.

Nature 29. Juni 2006

Mehr Sequenzdaten zeigen das Problem

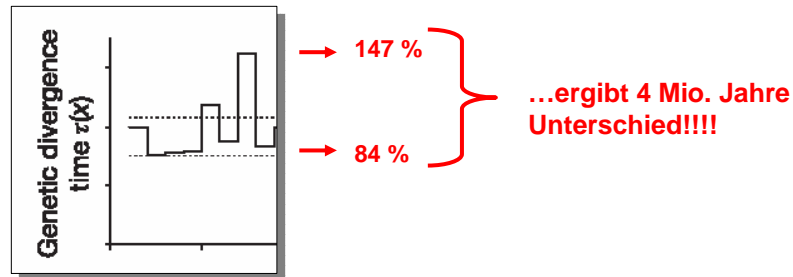


Mit vielen Sequenzdaten wird $T(\text{genome})$ als Mittelwert des Genoms für Datierung benutzt.

- Problem:
1. starke Fluktuation entlang der Chromosomen
 2. $T(\text{genome})$ ist immer größer als $T(\text{species})$

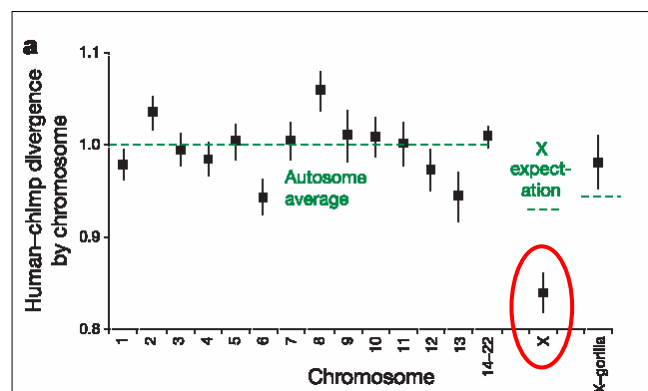
Nature 29. Juni 2006

Hum-Chimp-Divergenz ist regional extrem unterschiedlich

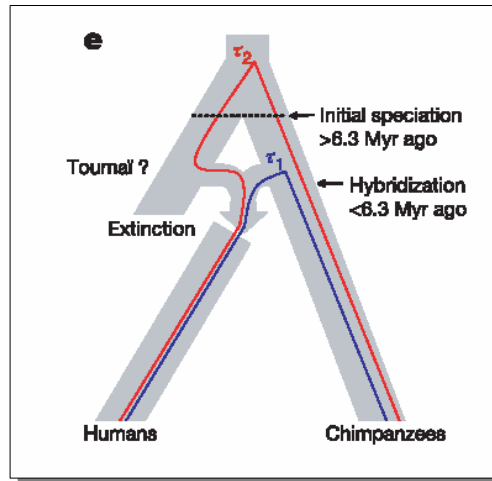


Nature 29. Juni 2006

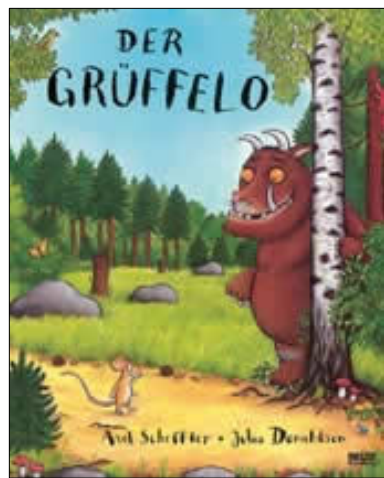
Hum-Chimp-Divergenz: X zeigt extrem wenig Unterschiede



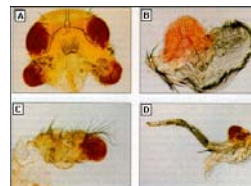
Hum-Chimp-Speziation: Sex mit dem Ex?



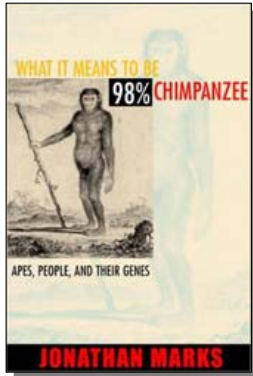
Gibt es Gene mit großem Effekt auf die Artbildung?



„Hopeful
Monsters“



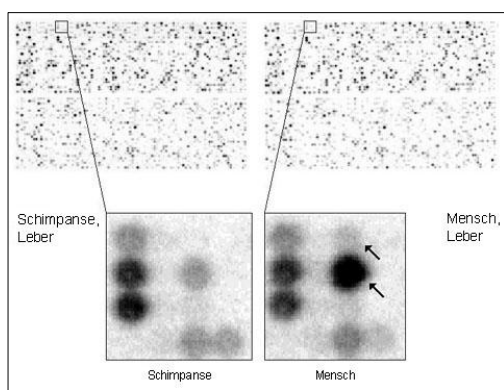
Chimp-Chromosom 22



- homolog zu HSA 21
- beide ca. 33 Mb lang. HSA 21 ist 400 kb länger (mehr Repeats)
- 1,44 % Nukleotid-Substitutionen
- **68 000 Indels!!!**
Zumeist < 300 nt, aber bis 54 kb gross.
- 179 von 231 Genen haben gleiche Länge, 39 davon sind komplett identisch
- **47 Gene zeigen größere Rearrangements!**

Nature 27. May 2004

Chimp-Chromosom 22

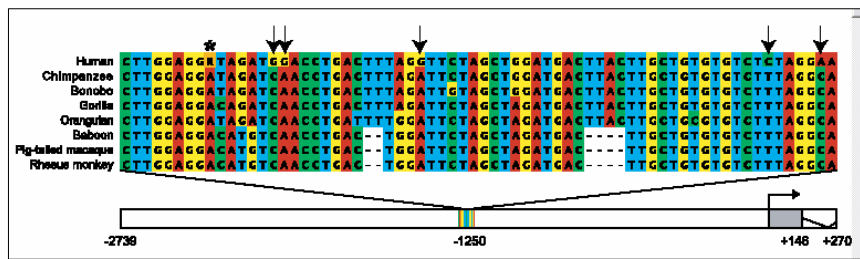


- **20 % der Gene zeigen Unterschiede in ihrer Aktivität!**

**...doch Vorsicht: sind Unterschiede genetisch verankert?
welche Rolle spielen postmortem-Veränderungen?**

Positive Selektion auf Promoter des *prodynorphin*-Gens

- Vorläufer-Molekül für Endorphine
- Schmerz, Sozialverhalten, Lernen, Gedächtnis
- Polymorphismen im Promotor assoziiert mit Schizophrenie, Kokain-Abhängigkeit, Epilepsie

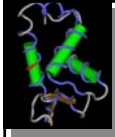


Promotor-Repeats zeigen beschleunigte Evolution im Menschen und in Funktionstests (Luziferase-Assays) eine stärkere Expression

Gibt es Gene mit großem Effekt auf die Artbildung?



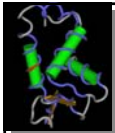
FoxP2
...ein Gen für Sprache?



Fox-Gene

Transkriptionsfaktoren der forkhead-Familie

- Differenzierung, Proliferation, Musterbildung, Signaltransduktion
- konservierte 80-100 As lange, DNA-bindende forkhead-box
- Fox-Gene nur in Tieren und Pilzen
- 40 Genfamilien-Mitglieder im Menschen; Anzahl korreliert mit Komplexität des Organismus
- **FoxP2**: exprimiert während Entwicklung des Säuger-Gehirns, aber auch in anderen Geweben in Föten und Adulten

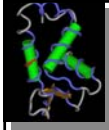


FoxP2

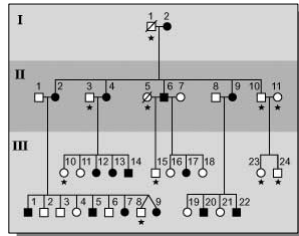
- ein Gen für Sprache?

FoxP2 ist ein Transkriptionsfaktor, der erwartungsgemäß nach Mutation im Menschen (oder Knock-out im Mausmodell) **pleiotrope Wirkung** entfaltet.

Die Bezeichnung als „Sprach-Gen“ ist daher nicht korrekt.



FoxP2 und die KE-Familie

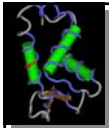


Kopplungsanalyse lokalisiert
Gen auf HSA 7q31

- autosomal dominante, seltene Erkrankung
- fehlende Grammatik
- fehlendes Verständnis für komplizierte Sätze
- unverständliche Sprache
- mangelnde Gesichts-Feinmotorik
- z. T. verminderter non-verbaler IQ
- Größenreduktion des Nukleus caudatus

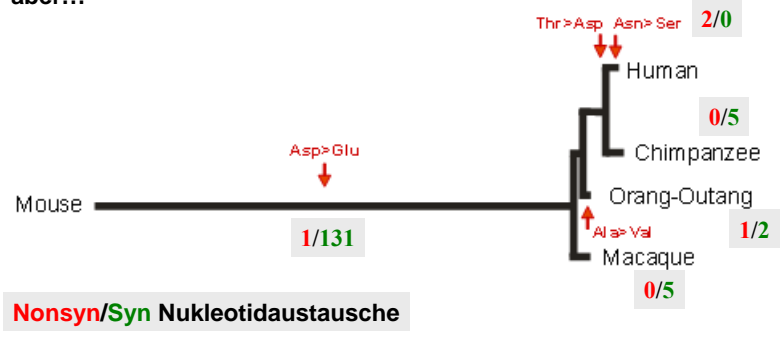


Mutation: G>A (Arg > His) in Exon 14

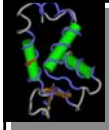


Molekulare Evolution von FoxP2

**FoxP2 ist sehr stark konserviert,
aber...**



Nature 418 (2002) 869

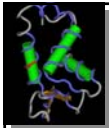


Molekulare Evolution von FoxP2

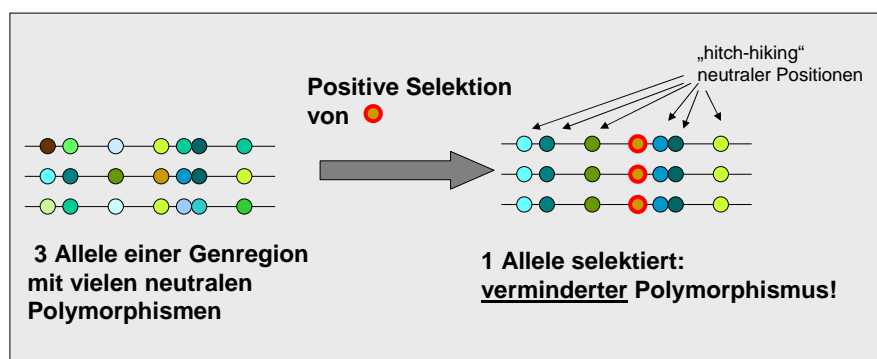
- 2 nichtsynonyme Austausche in der Mensch-Linie, aber nur ein As-Unterschied zwischen Mensch und Maus (2 x 100 Mio. Jahre Evolution) !!!
- Asn>Ser Austausch im Menschen betrifft u. U. funktionelle Phosphorylierungsstelle.

Zeigen FoxP2-Mutationen weitere Hinweise auf **positive Selektion**?

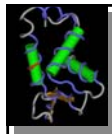
Nature 418 (2002) 869



Molekulare Evolution von FoxP2



- FoxP2- Genregion zeigt vermindernten Polymorphismus = Hinweis auf „selective sweep“!



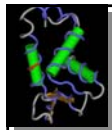
Cell

A Humanized Version of Foxp2 Affects Cortico-Basal Ganglia Circuits in Mice

Wolfgang Enard,^{1,*} Sabine Gehne,¹ Kurt Hammerschmidt,² Sabine M. Hölter,³ Torsten Blas,⁴ Mehmet Somel,^{1,2,5} Martina K. Brückner,⁶ Christiane Schreiner,¹ Christine Wirtler,⁶ Reinhard Söhr,⁶ Lore Becker,^{7,8} Victor Wiebe,¹ Birgit Nickel,¹ Thomas Oger,¹ Uwe Müller,⁹ Matthias Groszer,^{10,11} Thure Adler,¹² Antonio Aguilár,¹³ Ines Böle,¹⁴ Julia Cabralde-Wach,¹⁵ Claude Delle,¹⁶ Nicole Emmer,^{17,18} Jack Fawcett,¹⁹ Helmut Fuchs,²⁰ Valérie Gallat-Dumet,²¹ Wolfgang Hans,²² Gabriele Hölzl-Wimmer,²³ Anahita Javanmard,²⁴ Svetoslav Kalyandjiev,²⁵ Magdalena Kalinko,²⁶ Eva King,²⁷ Sandra Künster,^{28,29} Ina Molitor,³⁰ Beatrix Nator,³¹ Isoko Noto,³² Birgit Ruttko,³³ Jan Rozman,³⁴ Anja Schrewe,³⁵ Dirk H. Busch,³⁶ Jochen Graw,³⁷ Boris Ivandic,³⁸ Martin Klingenspor,³⁹ Thomas Kropfstock,⁴⁰ Martin Olier,⁴¹ Leticia Quintanilla-Martinez,^{42,43} Holger Schulz,⁴⁴ Eshward Wutt,⁴⁵ Wolfgang Wurst,⁴⁶ Andreas Zimmer,⁴⁷ Simon E. Fisher,⁴⁸ Rudolf Morgenstern,⁴⁹ Thomas Arend,⁵⁰ Martin Hrabé de Angelis,^{51,52} Julia Fischer,⁵³ Johannes Schwarz,^{54,55} and Svante Pääbo⁵⁶

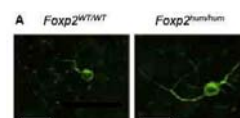
¹Max-Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Deutscher Platz 6, D-04103 Leipzig, Germany
²Department of Cognitive Ethology, German Primate Center, Kallenberg 4, D-37077 Göttingen, Germany
³Institute of Developmental Genetics, Heinrich-Zentrum München - German Research Center for Environmental Health (GmbH), Ingolstädter Landstrasse 1, D-85764 Munich/Neuherberg, Germany
⁴Department of Neuroanatomy, Paul Flechsig Institute of Brain Research, Universität Leipzig, D-04103 Leipzig, Germany
⁵Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medicine Berlin, Charité Campus Mitte, Berlin, Germany
⁶Institute of Pharmacology and Toxicology, University Medicine Berlin, Charité Campus Mitte, Berlin, Germany
⁷Department of Neurology, Friedrich-Schiller-Universität, Ludwig-Maximilians-Universität München, Ziemssenstrasse 1a, D-80336 Munich, Germany
⁸Institute of Experimental Genetics, Heinrich-Zentrum München - German Research Center for Environmental Health (GmbH), Ingolstädter Landstrasse 1, D-85764 Munich/Neuherberg, Germany
⁹IBZ, Institute of Immunology, University of Leipzig, Deutscher Platz 5, D-04103 Leipzig, Germany
¹⁰Wellcome Trust Centre for Human Genetics, University of Oxford, Roosevelt Drive, Headington, Oxford, OX3 7BN, UK
¹¹Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, Technische Universität München, Trogerstrasse 5, D-85765 Munich, Germany
¹²Division of Environmental Dermatology and Allergy TUM/MQGL, Department of Dermatology and Allergy, Technische Universität München, Biedersteiner Strasse 29, D-83042 Munich, Germany
¹³Institute of Lung Biology and Disease, Heinrich-Zentrum München - German Research Center for Environmental Health (GmbH), Ingolstädter Landstrasse 1, D-85764 Munich/Neuherberg, Germany
¹⁴Institute of Pathology, Heinrich-Zentrum München - German Research Center for Environmental Health (GmbH), Ingolstädter Landstrasse 1, D-85764 Munich/Neuherberg, Germany
¹⁵Institute of Pathology, Heinrich-Zentrum München - German Research Center for Environmental Health (GmbH), Ingolstädter Landstrasse 1, D-85764 Munich/Neuherberg, Germany
¹⁶Faculty of Biology, Philipps-Universität Marburg, Karl-von-Frisch-Strasse 8, D-36039 Marburg, Germany
¹⁷Institute of Human Genetics, Heinrich-Zentrum München - German Research Center for Environmental Health (GmbH), Ingolstädter Landstrasse 1, D-85764 Munich/Neuherberg, Germany
¹⁸Department of Molecular Psychiatry, Life & Brain Center, University of Bonn, Sigmund-Freud-Strasse 25, D-53105 Bonn, Germany
¹⁹Institute of Molecular Animal Breeding and Biotechnology, Gene Center, Ludwig-Maximilians-Universität München, Fodor-Lymer-Strasse 25, D-81377 Munich, Germany
²⁰Department of Medicine III, Division of Cardiology, University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, D-69120 Heidelberg, Germany
²¹Molecular Nutritional Medicine, Technische Universität München, Die Kellere-Reinhold Center and ZIEL - Research Center for Nutrition and Food Science, Am Forum 5, D-85350 Freising - Weihenstephan, Germany
²²Max Planck Institute of Psychiatry, Kraepelinstrasse 2-10, D-80804 Munich, Germany
²³Laboratory for Experimental Genetics, Technische Universität München, Am Hochanger 8, D-85350 Freising - Weihenstephan
²⁴Department of Neurology, University of Leipzig, Liebigstr. 20a, D-04103 Leipzig, Germany
²⁵Division of Biology, 116-25, California Institute of Technology, 1200 E. California Blvd, Pasadena, CA 91125-2500, USA
²⁶Present address: CAS-MPG Partner Institute for Computational Biology, SIBS, 300 Yue Yang Road, Shanghai, 200031, China
²⁷Present address: INSERM U139, Institut du Fer à Moulin, University Pierre & Marie Curie, 17 rue du Fer à Moulin, 75005 Paris, France
²⁸Present address: Faculty of Life Sciences, A118 Building, University of Manchester, Oxford Road, Manchester M13 9PT, UK
²⁹Present address: Infectious Diseases Program, Lovelace Respiratory Research Institute, 3425 Redwood Dr. SE, Albuquerque, NM 87108, USA
³⁰Present address: Institut für Pathologie, Universität Tübingen, Liebermeisterstr. 8, 72076 Tübingen, Germany
³¹Correspondence: enard@eva.mpg.de
DOI: 10.1016/j.cell.2009.05.041

Cell 137, 961-971, May 29, 2009 ©2009 Elsevier Inc. 961



FoxP2-Funktion in transgenen Mäusen

- zwei humanspezifische Mutationen eingebaut
- 300 verschiedene phänotypische Tests
- Mäuse sind gesund, huFoxP2 funktioniert in Maus
- weniger explorativ, veränderte synaptische Plastizität in Basalganglien, Ultraschalllaute mit leicht veränderter Frequenz
- FoxP2-KO-Mäuse (het-zyg): stärker explorativ, weniger synaptische Plastizität etc. (homozygoter KO letal)





FoxP2 und Sprachevolution

Q: Haben die FoxP2-Mutationen die Entstehung von Sprache beim Menschen begünstigt?

A: Möglicherweise ja. Aber **Sprache braucht**
> eine ganze Reihe anatomischer Veränderungen
> abstraktes Denken, ‚Bewusstsein‘

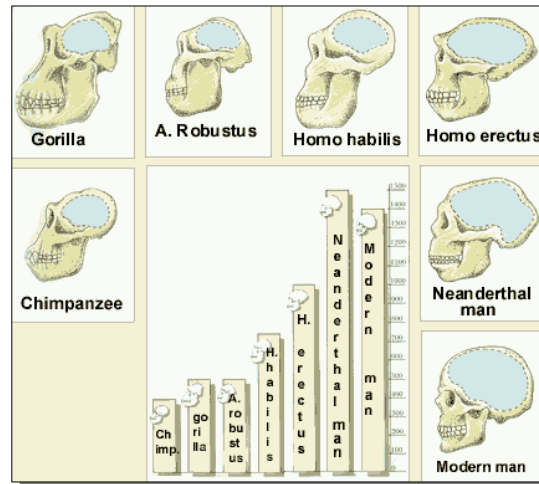
Sicherlich ist nicht ein einziges Gen verantwortlich!

Gibt es Gene mit großem Effekt auf die Artbildung?



**...Gene für
Gehirngröße?**

Evolution der Gehirngröße



Mikrozephalie

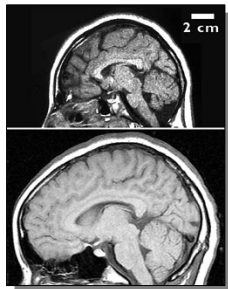


> Unterentwicklung des cerebralen Cortex, ohne andere Störungen

> fünf gekoppelte Genorte

> identifizierte Gene:

- ASPM (*Abnormal spindle-like microcephaly-associated*)
- Microcephalin



Gene regulieren Zellteilungsaktivität während der kortikalen Gehirnentwicklung

(Drosophila-Ortholog *asp* bestimmt mitot. Spindelanordnung: Einfluss auf symmetr. versus asymmetrische Zellteilung im Neuroepithel??)

Molekulare Evolution???

ASPM: Ka/Ks

490 Human Molecular Genetics, 2004, Vol. 13, No. 5

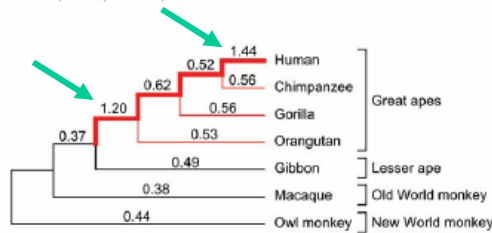


Figure 1. Phylogeny of *ASPM* in primates. The great ape lineages are highlighted in red, and the ape lineages leading to humans in bold. The K_a/K_s ratios of individual segments of the phylogenetic tree are indicated.

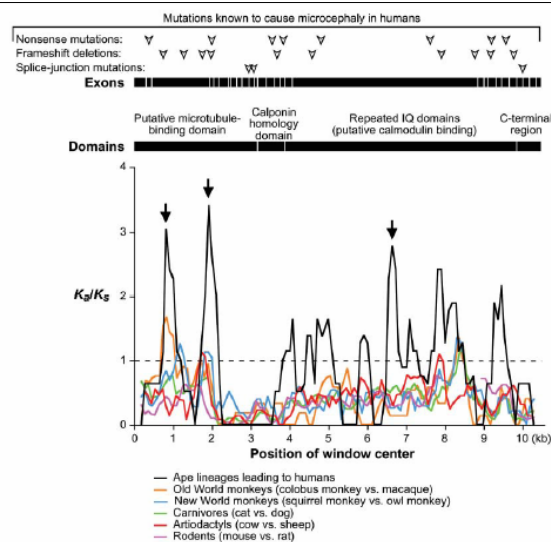


Figure 3. Sliding-window analysis of K_a/K_s along the *ASPM* coding region. A gap is introduced into the rodent profile to account for the large rodent-specific deletion in this region. Peaks above the dotted line have K_a/K_s values greater than 1, and therefore an excess of non-synonymous substitutions over the neutral expectation. The ape lineages leading to humans are defined as the lineage from the last common ancestor of apes to modern humans. Exon structure of *ASPM* and domain structure of the encoded protein are depicted on top of the K_a/K_s profile. Solid arrows indicate peaks in the K_a/K_s profiles that show a statistically significant excess of non-synonymous substitutions over neutral expectation ($P \leq 0.025$). Open arrow heads indicate mutations in *ASPM* that cause microcephaly as previously reported (11, 12). All the splice-junction mutations are point mutations thought to abolish or impair splicing at the affected junctions. Among these, the second one changes the last base of the exon, while the other two change the splice donor sequence at the beginning of the intron (12).

ASPM: Ka/Ks-Plot

ASPM: MacDonald-Kreitman

Table 1. The numbers of non-synonymous (*N*) and synonymous (*S*) nucleotide changes in *ASPM*

	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>P</i> -value
Polymorphism within human populations (<i>n</i> = 80)	6	10	
Divergence between human and last human/chimpanzee ancestor	19	7	0.025

n denotes the number of haploid genomes sampled; *P*-value is from Fisher's exact test.

Ongoing Adaptive Evolution of *ASPM*, a Brain Size Determinant in *Homo sapiens*

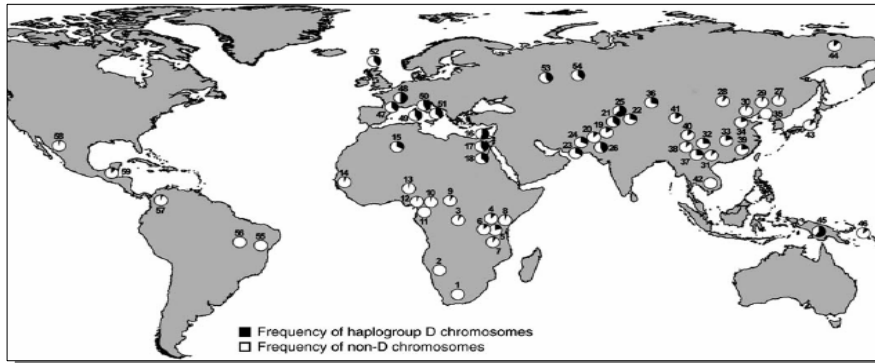
Nitzan Mekel-Bobrov,^{1,2} Sandra L. Gilbert,¹ Patrick D. Evans,^{1,2}
Eric J. Vallender,^{1,2} Jeffrey R. Anderson,¹ Richard R. Hudson,³
Sarah A. Tishkoff,⁴ Bruce T. Lahn^{1*}

The gene *ASPM* (*abnormal spindle-like microcephaly associated*) is a specific regulator of brain size, and its evolution in the lineage leading to *Homo sapiens* was driven by strong positive selection. Here, we show that one genetic variant of *ASPM* in humans arose merely about 5800 years ago and has since swept to high frequency under strong positive selection. These findings, especially the remarkably young age of the positively selected variant, suggest that the human brain is still undergoing rapid adaptive evolution.

Nature 9. Sept. 2005

Ongoing Adaptive Evolution
of *ASPM*, a Brain Size Determinant
in *Homo sapiens*

62 Kb-Region in 90 Individuen
166 Polymorphismen > 106 Haplotypen
Haplotyp **D**: bei weitem am häufigsten (21 %),
enthält 2 nicht-syn. Austausche



Haplotyp **D**: > in Eurasien entstanden?
> durch Bottlenecks während Wanderungen höhere
Frequenz in Eurasien erreicht?
> regional unterschiedlicher Selektionsdruck?

Human Molecular Genetics, 2007, Vol. 16, No. 6 600–608
doi:10.1093/hmg/ddl487
Advance Access published on January 12, 2007

The ongoing adaptive evolution of *ASPM* and *Microcephalin* is not explained by increased intelligence

Nitzan Mekel-Bobrov^{1,2,†}, Danielle Posthuma^{3,4,*,†}, Sandra L. Gilbert¹, Penelope Lind⁶,
M. Florencia Gosso^{3,4}, Michelle Luciano⁶, Sarah E. Harris⁷, Timothy C. Bates⁷,
Tinca J.C. Polderman^{3,10}, Lawrence J. Whalley⁸, Helen Fox⁹, John M. Starr⁸, Patrick D. Evans^{1,2},
Grant W. Montgomery⁸, Croydon Fernandes¹, Peter Heutink^{3,4,5}, Nicholas G. Martin⁶,
Dorret I. Boomsma^{3,4,5}, Ian J. Deary⁷, Margaret J. Wright⁶, Eco J.C. de Geus^{3,4}
and Bruce T. Lahn^{1,*}

¹Department of Human Genetics and ²Committee on Genetics, Howard Hughes Medical Institute, University of Chicago, Chicago, IL 60637, USA, ³Department of Biological Psychology, ⁴Center for Neurogenetics and Cognitive Research (CNCR) and ⁵Department of Clinical Genetics and Anthropogenetics, Section of Medical Genomics, Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam, The Netherlands, ⁶Queensland Institute of Medical Research, Brisbane, Australia, ⁷Department of Psychology and ⁸Department of Geriatric Medicine, University of Edinburgh, Royal Victoria Hospital, Edinburgh, UK, ⁹Department of Mental Health, University of Aberdeen, Clinical Research Centre, Royal Comhill Hospital, Aberdeen, UK and ¹⁰Department of Child and Adolescent Psychiatry Erasmus MC, Sophia, Rotterdam, The Netherlands

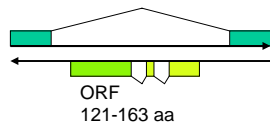
Received November 29, 2006; Revised and Accepted January 3, 2007

Recent studies have made great strides towards identifying putative genetic events underlying the evolution of the human brain and its emergent cognitive capacities. One of the most intriguing findings is the recurrent identification of adaptive evolution in genes associated with primary microcephaly, a developmental disorder characterized by severe reduction in brain size and intelligence, reminiscent of the early hominid condition. This has led to the hypothesis that the adaptive evolution of these genes has contributed to the emergence of modern human cognition. As with other candidate loci, however, this hypothesis remains speculative due to the current lack of methodologies for characterizing the evolutionary function of these genes in humans. Two primary microcephaly genes, *ASPM* and *Microcephalin*, have been implicated not only in the adaptive evolution of the lineage leading to humans, but in ongoing selective sweeps in modern humans as well. The presence of both the putatively adaptive and neutral alleles at these loci provides a unique opportunity for using normal trait variation within humans to test the hypothesis that the recent selective sweeps are driven by an advantage in cognitive abilities. Here, we report a large-scale association study between the adaptive alleles of these genes and normal variation in several measures of IQ. Five independent samples were used, totaling 2393 subjects, including both family-based and population-based datasets. Our overall findings do not support a detectable association between the recent adaptive evolution of either *ASPM* or *Microcephalin* and changes in IQ. As we enter the post-genomic era, with the number of candidate loci underlying human evolution growing rapidly, our findings highlight the importance of direct experimental validation in elucidating their evolutionary role in shaping the human phenotype.



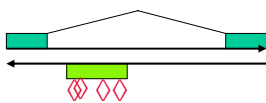
Turning junk into genes:

Some human-specific genes originate from non-coding DNA



Watson
Crick

- ✓ ORF
- ✓ spliced cDNA
- ✓ corresponding protein



Watson
Crick

Shared disabling mutations:
no start codon
stop codons
frame-shift mutations > no ORF

Knowles & McLysaght (Genome Res. Oct 2009)

Evolution des „modernen Menschen“



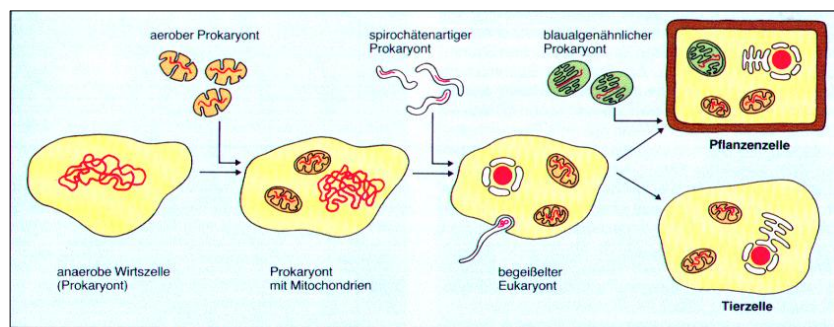
Gesucht...

...eine leicht zu isolierende DNA mit schneller Evolutionsrate

Exkurs: Organellen-DNA

- ist +/- klein
 - liegt in vielen Kopien vor (ca. 10^5 in Oocyten!)
 - ist daher leicht zu isolieren und selbst in sehr alten Geweben noch nachweisbar
 - wird meist **maternal** (d.h. über die Oozyte) vererbt
- Ausnahmen zB: Koniferen > paternale cp-Vererbung
Chlamydomonas > paternale mt-Vererbung

Endosymbionten-Hypothese



Hinweise auf Bakterien-Verwandschaft

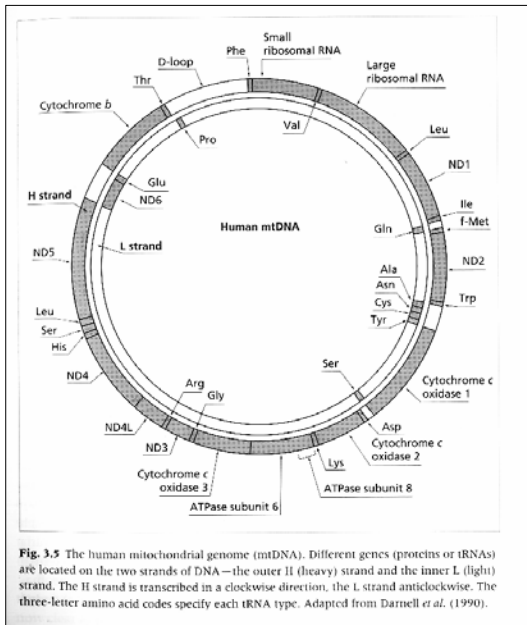
Table 5. Molecular characters that distinguish the genomes of both chloroplasts and prokaryotes from the nuclear genome of eukaryotes.

1. Histoneless DNA
2. 120,000–150,000 base pairs in size
3. Circular genome
4. Rifampicin-sensitivity of transcription
5. Inhibition of ribosomes by streptomycin, chloramphenicol, spectromycin, and paromomycin
6. Insensitivity of translation to cycloheximide
7. Translation starts with formylmethionine
8. Polyadenylation of mRNA absent or very short
9. Prokaryotic promoter structure

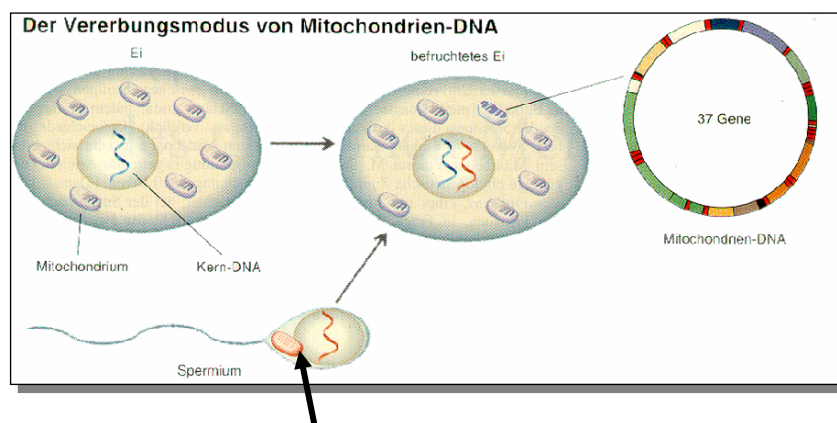
Charakteristika der Organellen-Genome

• mt (Säuger)	15-17 kb fast nur single-copy-DNA strukturell stabil Gene: 13 prot-kod., 2 rRNA, 22 tRNA
• mt (Pflanzen)	40-2500 kb viele repetitive Sequenzen > Rearrangements Gene: 15-30 prot-kod., 3 rRNA
• cp	120-200 kb +/- strukturell stabil Gene: 45 prot-kod., 8 rRNA, 37 tRNA (Tabak)

Die mt-DNA des Menschen



Vererbung



- ca 50 mt's in Spermienkopf;
- dieser wird proteolytisch gespalten und „abgeworfen“
- Ubiquitin-markierte paternale mt's werden in Zygote abgebaut

Vererbung

Wie können angesichts der Vielzahl von mt-Molekülen überhaupt neue Mutationen fixiert werden?

- Hypothese:

während der frühen Oogenese in den etwa 50 Urkeimzellen wird die Zahl der mt's drastisch reduziert („bottleneck“; <10 Mt/Zelle ?).

Danach erfolgt eine starke Vermehrung der Mt's und ihrer DNA. Dabei wirken DRIFT und SELEKTION.

Substitutionsraten in Organellen

mt Säuger

$K_S = 5,7 \times 10^{-8}$ Subst. / Ort x Jahr
entspricht dem 10fachen der $K_S(\text{nuc})$!!!!

$K_A(\text{mt})$ ebenfalls $\gg K_A(\text{nuc})$

Gründe für die schnellere Evolution der mtDNA:

- hohe Mutationsrate durch langsame und asymmetrische Replikation (H-Strang lange einzelsträngig, dort häufige C>U-Transitionen durch Desaminierung)
- viel Replikation nach „Bottleneck“ in der Oocyte
- ineffiziente Reparatur (excision repair fehlt)
- viel Mutagene (Sauerstoff-Radikale)
- DNA nicht von Histonen geschützt

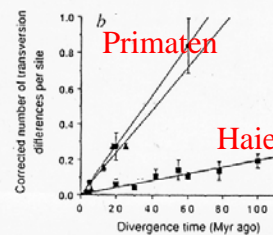
mt-Substitutionsraten: clocks?

FIG. 3 a, Number of transversions per 4-fold degenerate site in independent shark (■) and primate (▲) lineages plotted against first appearance times of the lineages. Number of transversions per site per lineage estimated using least-squares analysis (see Fig. 2 and legend). First appearance times for sharks are from Fig. 1. Regression statistics are given in Table 1. All primate data are from ref. 1 and using first appearance and divergence times of 5 Myr, chimp against human; 6 Myr, gorilla against chimp/human; 13 Myr, orangutan against hominoids; 18 Myr, gibbon against great apes; 25 Myr, macaque against higher primates. b, Graph of the average corrected number of transversion differences per 4-fold degenerate site in pairwise comparison against divergence time (divergence times for sharks from Fig. 1). Errors bars are ± 2 s.d. of the mean from all pairwise comparisons. ●, Ungulates; ▲, primates; ■, sharks. Corrected numbers of transversions per site were estimated using the equation, $K = 0.5 \ln(1/1 - 2Q)$ (ref. 9), where Q is the proportion of transversions. Ungulates are represented by the divergences between sheep and goat (5 Myr), cow versus deer/sheep/goat (20 Myr), and Suidae versus Ruminantia (60 Myr)[†]. The regressions are through the origin and yielded average evolutionary rates of 70, 60 and 10×10^{-10} transversions per 4-fold degenerate site per million years for ungulates, primates and sharks, respectively.

Rates of mitochondrial DNA evolution in sharks are slow compared with mammals

Andrew P. Martin^{*†}, Gavin J. P. Naylor[‡] & Stephen R. Palumbi^{*}

^{*} Department of Zoology and Kewalo Marine Laboratory, University of Hawaii, Honolulu, Hawaii 96822, USA
[†] Department of Vertebrate Paleontology, American Museum of Natural History, Central Park West, New York, New York 10002, USA



- K_S (Haie) ist Faktor 5-10 niedriger als bei Primaten

mt-Substitutionsraten: clocks?

Rates of mitochondrial DNA evolution in sharks are slow compared with mammals

Andrew P. Martin^{*†}, Gavin J. P. Naylor[‡] & Stephen R. Palumbi^{*}

^{*} Department of Zoology and Kewalo Marine Laboratory, University of Hawaii, Honolulu, Hawaii 96822, USA
[†] Department of Vertebrate Paleontology, American Museum of Natural History, Central Park West, New York, New York 10002, USA

Ursachen:

kein GC-bias,
kein codon usage bias,
ähnliche Generat.-Zeiten,
jedoch Metabolismus der Haie
5-10x langsamer!!

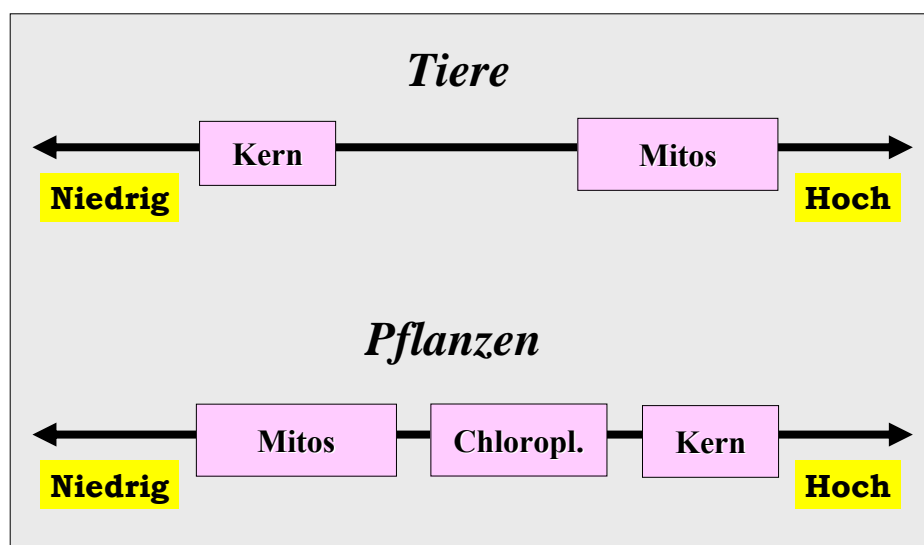
$$\bullet K_S (\text{Primaten}) = 2,7 \times 10^{-8} \quad K_S (\text{Pferd}) = 1 \times 10^{-8}$$

Substitutionsraten bei Pflanzen

Ks (mt)	:	Ks (cp)	:	Ks (nucl)
1	:	3	:	12

- Mais/Weizen 50 - 70 Myr
 $Ks (nucl) = 5,1 - 7,1 \times 10^{-9}$
 (entspricht ungefähr Ks (nucl Säuget))

Substitutionsraten



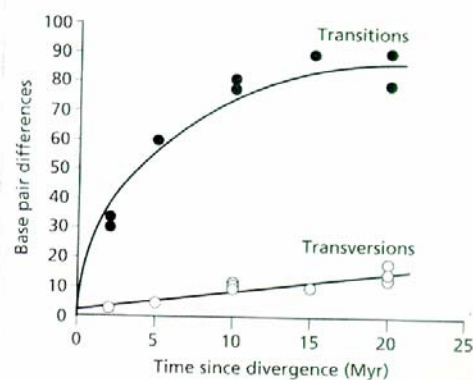
Substitutionsraten vs. Rearrangements

	<u>Substitutionsrate</u>	<u>Rearrangements</u>
<u>mt Säuger</u>	hoch	keine
<u>mt Pflanzen</u>	sehr niedrig	viele
<u>cp</u>	niedrig	wenige

Unterschiedliche Mutationsspektren in verschiedenen phylogenetischen Linien

Säuger mt

Fig. 5.13 The number of transitions and transversions between the same bovid mammal sequences used in Fig. 5.11. Transitions accumulate much more rapidly than transversions and become saturated, whereas transversions accumulate more slowly and show no evidence of saturation.



Unterschiedliche Mutationsspektren in verschiedenen phylogenetischen Linien

- Säuger mt **10x mehr Transitionen als Transversionen!!**
 - > rasche Sättigung von Ti während Evolution
 - > bei entfernt verwandten Säugern verhalten sich nur die Tv „clock-like“

- Aber: Drosophila mt Transitionen = Transversionen!!!

„ Sure, there are mitochondrial clocks.

A lot of them!“

(Wesley Brown, Science 5.3.99)

Zur Anzeige wird der QuickTime™
Dekompressor „TIFX (Linkkomprimiert)“
benötigt.

Mitochondriale DNA und Phylogenie

- hohe Kopiezahl (ca. 10^5 mt's in Säuger-Oocyte)
- in einer Zelle sind 99,9% der mtDNAs identisch
- hohe Substitutionsrate (Säuger) > gute Auflösung über kurze Zeiten
- keine Rekombination (> direkte Verwandtschaft rekonstruierbar)
- (meist) maternal vererbt (> reflektiert Evolution der weibl. Linie)

aber

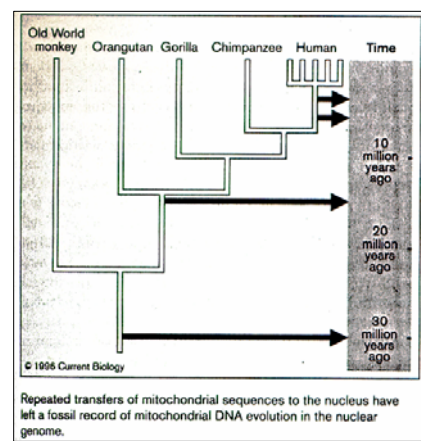
- mögliche Probleme durch Kern-kodierte **mt-Pseudogene** („numt's“)
- z. T. unverständene Mutations- und Selektionsprozesse machen phylogenetische Rekonstruktionen unsicher

ACHTUNG: „numts“

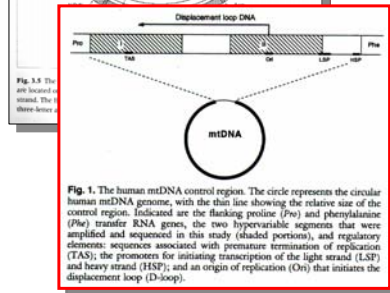
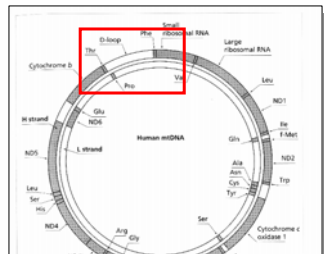
- Nukleäre **mt**DNA-Pseudogene
- mehrere Hundert im Humangenom
- DNA-Transfer oder Retroposition
- meist durch Stopkodons zu erkennen (Problem: mt-rRNA)
- erleben drastische Verlangsamung ihrer Evolutionsrate („Uhr bleibt quasi stehen“)

> molekulare Fossilien der mtDNA Evolution

> Problem bei irrtümlicher Isolierung durch PCR



Die D-Loop-Region evolviert besonders schnell

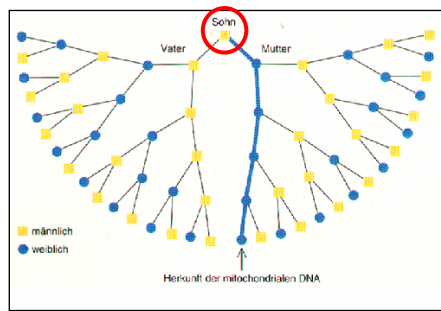


- syn „control region“
- nichtkodierende Region von ca. 1100 Bp
- dort wird Replikation u. TK initiiert
- zwei „hypervariable“ Regionen:

HV1 - bp 15,995 to 16,400

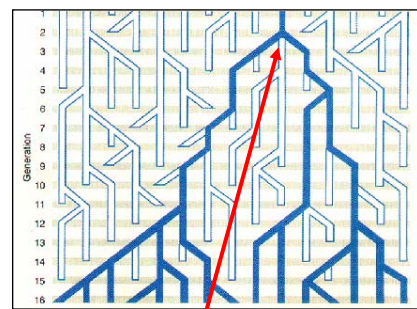
HV2 - bp 90 to 320

mtDNA in der Population



Sohn hat Kern-DNA-Anteile von 32 Vorfahren, mtDNA von 5 Vorfahren

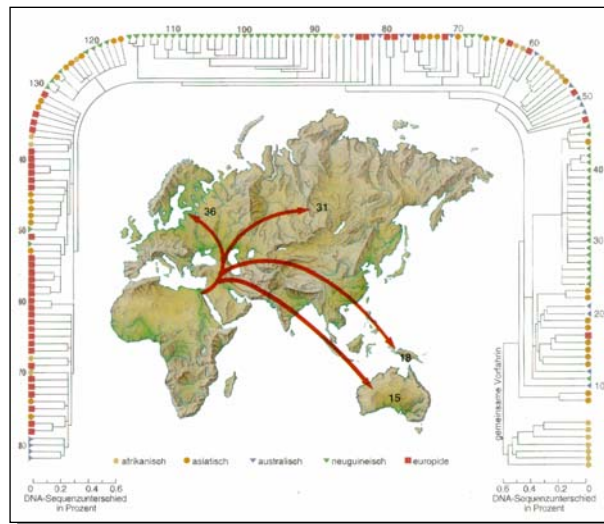
Koaleszenz



Cann and Wilson 1992

Jüngste gemeinsame VorfahrIN:
Erfolgreiche Matrilinie
ist in der Population
fixiert worden

„mitochondrial eve“



Cann, Stoneking und Wilson 1987

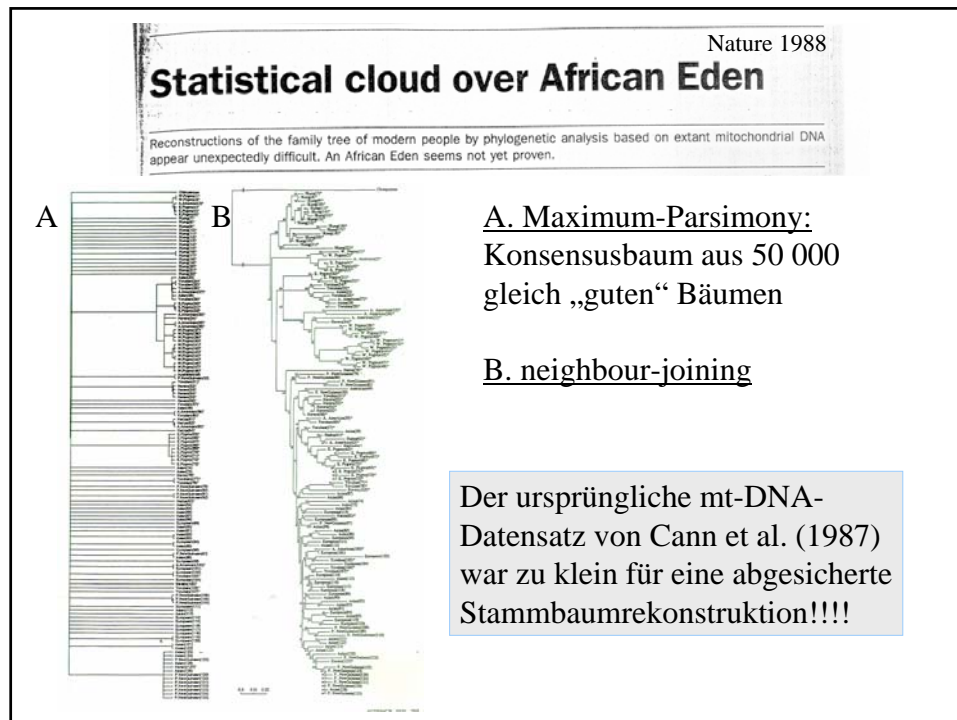
- Restriktionsfragmentanalyse der mt DNA von 147 Menschen.
- Abschätzung der Mutationsraten
- Sequenzunterschiede sehr gering
- Älteste Linie (nahe der Wurzel des Stammbaums) führt zu Afrikanern
- Afrikaner haben größte Sequenzvariabilität (d.h. längste evolutionäre Historie)
- Auftrennung vor ca. 100.000 – 200.000 Jahre
- D. h., alle heutigen mtDNA stammen von einer Frau ab, die vor 100.000 bis 200.000 Jahren in Afrika gelebt hat (**„mitochondriale Eva“**).

Die „mitochondriale Eva“

...ist lediglich die erfolgreiche Begründerin einer Matrilinie

...hat nicht allein gelebt!

...war nicht bei der Fortpflanzung bevorteilt

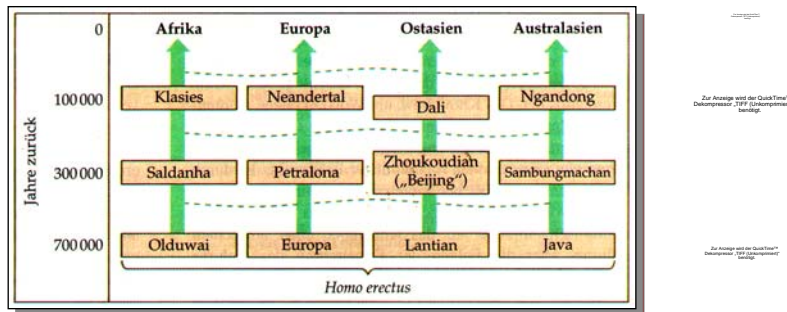


Drei konkurrierende Modelle zur Evolution des „modernen“ Menschen



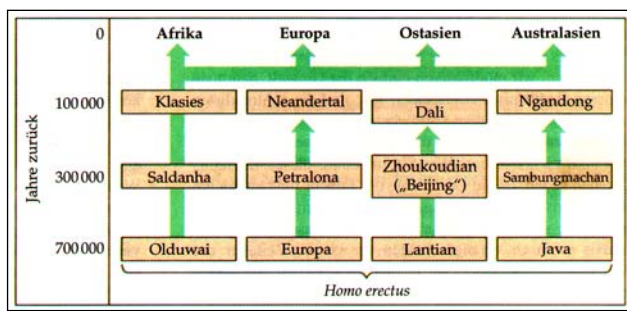
Lukas Cranach, das Paradies, 1530

Das Multiregionale Modell



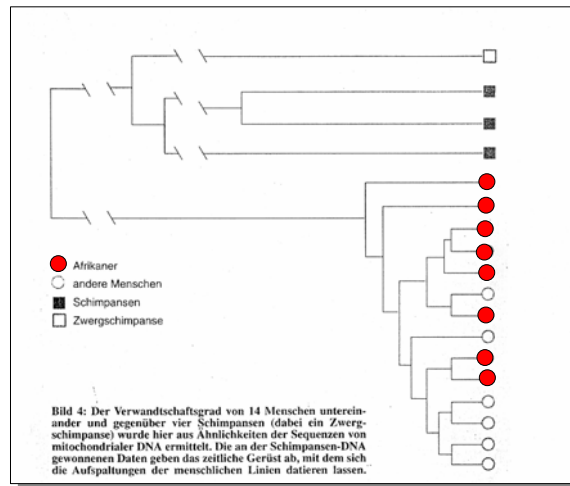
- *Homo erectus* aus Afrika (vor 1 Mio J.)
- Entstehung des modernen Menschen gleichzeitig in versch. Regionen
- **archaische Formen als Vorläufer**
- **Genfluss** zwischen Regionen erforderlich, um 1 Spezies aufrechtzuerhalten

Das „out-of-Africa“-Modell



- *Homo sapiens sapiens* entstand einmal vor 100.000 – 200.000 Jahre in Afrika
- Auswanderung vor ~ 100.000 Jahren
- **Keine Vermischung** mit archaischen *Homo*-Formen (z. B. Neanderthaler)

Die molekulare Uhr...



....bestätigt die größere Variabilität und mögliche ältere Historie afrikanischer mtDNA

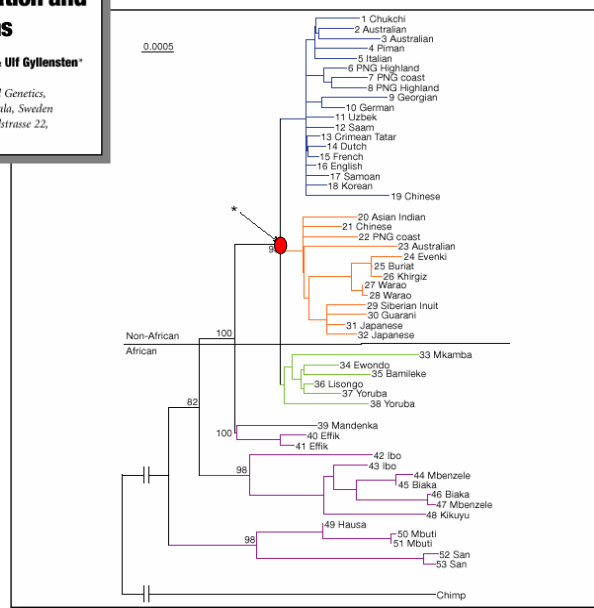
Mitochondrial genome variation and the origin of modern humans

Max Ingman*, Henrik Kaessmann†, Svante Pääbo† & Ulf Gyllenstein*

* Department of Genetics and Pathology, Section of Medical Genetics, Rudbeck Laboratory, University of Uppsala, S-751 85 Uppsala, Sweden
† Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Inselstrasse 22, D-04103 Leipzig, Germany

Nature 7.Dez. 2000

- Komplette mtDNA aus 53 Individuen untersucht
- MRCA: vor ~ 172.000 Jahren
- Effektive Populationsgröße: nur 10.000 – 20.000!



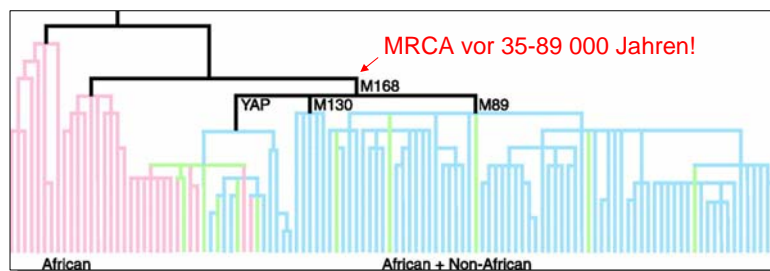
...und was trägt der Mann zur Lösung unserer Frage bei?

John Maynard Smith

WHEN, three years ago, Cann *et al.*¹ estimated that all human mitochondria are copies of the mitochondria in one woman living 200,000 years ago in Africa, it was perhaps inevitable that this should have been reported in the press as “Eve lived in Africa 200,000 years ago”. Since then, I have been looking to the day when studies of the Y chromosome led to the conclusion that Adam lived in China at an earlier or later date. Two publications^{2,3} on the human Y, one of which appears on page 663 of this issue², raised my hopes, but it seems that, as yet, the Y chromosome is less informative than the mitochondrion.

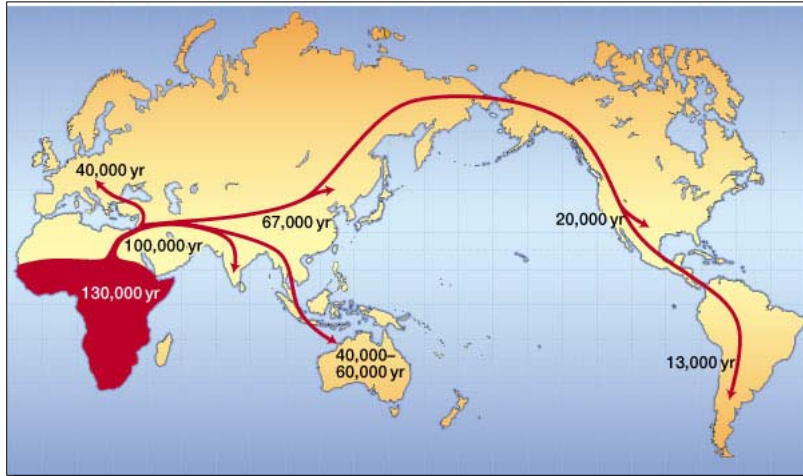
African Origin of Modern Humans in East Asia: A Tale of 12,000 Y Chromosomes

Yuehai Ke, et al. (Science 292/2001, p.1151)



To test the hypotheses of modern human origin in East Asia, we sampled 12,127 male individuals from 163 populations and typed for three Y chromosome biallelic markers (YAP, M89, and M130). All the individuals carried a mutation at one of the three sites. These three mutations (YAP+, M89T, and M130T) coalesce to another mutation (M168T), which originated in Africa about 35,000 to 89,000 years ago. **Therefore, the data do not support even a minimal in situ hominid contribution in the origin of anatomically modern humans in East Asia.**

Wanderungsbewegungen des Menschen



GENETICS

Y Chromosomes Point to Native American Adam

A man who lived some 20,000 years ago carried a set of genetic markers that are now found in up to 85% of native American males.

Many of the native peoples around the Americas—from southern Argentina to North America—can trace their heritage back to a single founding father, according to a group of Argentine researchers. Three years ago these researchers, along with another group, discovered the traces of a single common ancestor in the Y chromosomes of native American men in South and Central America. Now they have traced this ancestral father's influence throughout the Americas. The studies by Nestor Bianchi and his colleagues at the Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBIC) of La Plata suggest that the Native American Adam lived roughly 20,000 years ago and is the common paternal ancestor of at least 85% of all native Americans in South America and almost half those in North America.

"We now know that if you are a Native American individual and you have [a particular Y chromosome] mutation, you can trace your ancestry back to a single individual who came to the Americas sometime during the settlement of this continent," says Peter Underhill of Stanford University, who led the other group that discovered this common Y chromosome variant. The age of the ancestral New World father falls within the broad range of other genetic estimates for when the Americas were first thought to be settled, although there's no undisputed archaeological evidence for settlement before about 12,500 years ago. And the mutation's abundance suggests that many of the first Americans arrived in a single migration from an ancestral Siberian home—a home that other researchers are identifying.

Since 1995, Bianchi and his colleagues have been tracing Native American genealogy by studying variations in the Y chromosomes of volunteer donors from more than 20 native populations around the Americas. Two men who carry the same markers on their Y chromosomes must be descendants of the same male ancestor, says Bianchi, because of peculiarities in the way the Y is inherited. Most chromosomes exist in pairs, which allows them to recombine—swap pieces—during the formation of the sperm cells. As a result, a son who has inherited a

particular chromosomal marker from his father won't always pass it to his offspring, but the Y escapes this scrambling, because it lacks a counterpart. "It is transmitted intact, like last names, from the father to the male children, over the generations," Bianchi says.

Three years ago, the La



Sons of Adam. Men from native American groups as diverse as the Navajo, Maya, and Yanomamo (shown clockwise from top) share a common Y chromosome.

Plata researchers and Underhill's group independently announced the discovery of a common Y haplotype—a common set of markers—among indigenous groups in Central and South America. They proposed then that most extant male aborigines in this region are the offspring of a single patrilineage. Now Bianchi and his colleagues have broadened their search, analyzing Y chromosomes from a much larger sample—a total of 200 men—from North America as well as South and Central America.

The researchers looked at two different marker sites, each of which exists in multiple variants, or alleles, along with a mutation that Underhill had detected in the Y chromosomes of Amerindian men. In last December's *American Journal of Human Genetics* they reported what they had found. A specific combination of two marker alleles and the

mutation turned up in between 40% and 95% of the men they studied, depending on the population. All of the men who carried this common haplotype, they concluded, are the descendants of a New World Adam who colonized the Americas thousands of years ago.

The next step was to determine how long ago he walked the earth. Although most native American males carry the three markers, their Y chromosomes differ at many other sites, presumably because the chromosomes have gathered mutations since the Adam first passed on his copy. By working out how long it would have taken to accumulate those differences, the researchers could determine how long ago the original father, carrying the ancestral Y, had lived. By using the mutation rate seen in other parts of the Y chromosome, they figured that the New World Adam had lived, very roughly, 22,000 years ago. (The results have wide error bars, from a minimum of 13,700 years to a maximum of 38,700 years.)

Bianchi and his colleagues note that Native Americans in North America are less likely to carry the telltale combination of markers than are South American natives, perhaps because North American natives have a greater admixture of African or European genes. The presence of other Y types could also indicate that the first Americans arrived from Asia in several different waves, as some anthropologists have proposed.

The La Plata group now hopes to identify specific mutations that took place in the ancestral haplotype after it entered the Americas and correlate them with geographic regions, perhaps finding clues to the migratory pathways of these first settlers.

Meanwhile, other researchers are looking farther afield, seeking the original Asian home of the New World Adam. Two papers in the *American Journal of Human Genetics*—one published in February and the other this month—compare the Native American Y chromosome with genetic material from natives in Asia. The researchers who led the two teams—Fabrizio Santoro

Der „Native American Adam“ ...

...lebte vor etwa
20 000 Jahren.

Heute haben etwa 85%
aller eingeborenen Süd-
und 50% der Nord-
Amerikaner seine Y-Allel-
Kombination

Sonntag, 17. Juni 2007
Herkunft der Etrusker geklärt
Genvergleich mit Ergebnis

Die Etrusker kamen neuen
Erbgutanalysen zufolge aus der
heutigen Türkei. Das hat nach
Angaben der Europäischen
Gesellschaft für Humangenetik ein
Genvergleich von Italienern aus
der Toskana mit Menschen aus
anderen Regionen in Europa, der
Türkei und dem Nahen Osten
gezeigt.



Wissenschaftler sind nach Gentests
der Überzeugung, dass die Etrusker
Siedler aus Anatolien waren.

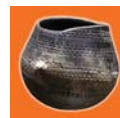
Der Gentest habe
"überwältigende Belege" dafür erbracht, dass die Etrusker Siedler aus
Anatolien waren, berichtet die Fachgesellschaft, auf deren Kongress in
Nizza die Ergebnisse an diesem Sonntag präsentiert werden sollen.

Die Untersuchung von Alberto Piazza von der Universität Turin könnte
demnach eine längere Kontroverse über die Herkunft der Etrusker
beilegen, deren Kultur vor rund 3000 Jahren in der heutigen Toskana
erblühte. Verschiedene Theorien waren davon ausgegangen, dass die
Etrusker entweder aus Anatolien oder aus dem nördlicheren Europa
kamen oder sich als eigener, in der Region heimischer Volksstamm
entwickelten. Mit Hilfe der modernen Genetik lässt sich diese Frage
genauer untersuchen.

Piazza und seine Kollegen sammelten das Erbgut von Männern lang
ansässiger Familien aus den Toskana-Orten Murlo, Volterra und
Casentino, die für ihre etruskische Geschichte bekannt sind, und
vergleichen es mit dem von Männern aus der Türkei und Süditalien
sowie anderen europäischen und nahöstlichen Populationen. "Wir
haben festgestellt, dass die DNA-Proben von Männern aus Murlo und
Volterra näher mit denen östlicher Nachbarn verwandt sind als mit
anderen italienischen Proben", erläuterte Piazza. "Speziell in Murlo gibt
es eine Genvariante, die sonst nur Menschen aus der Türkei teilen."

Europa 6400 vC: Bauer sucht Frau...

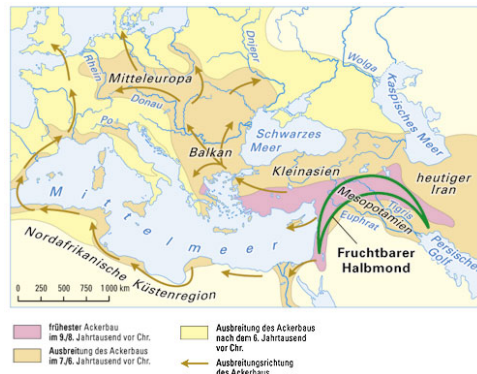
- 30-40000 ya Verdrängung des Neanderthalers
- Wiederbesiedlung Zentraleuropas nach Rückzug
der Eiszeit (9600 vC) durch Jäger-Sammler
- 11000 vC Übergang zum Ackerbau im Nahen Osten
- 6400 - 2200 vChr „**neolithische Revolution**“:
Sesshaftigkeit, Ackerbau, Viehzucht, Keramikproduktion,
Kupferverarbeitung, Tauschhandel



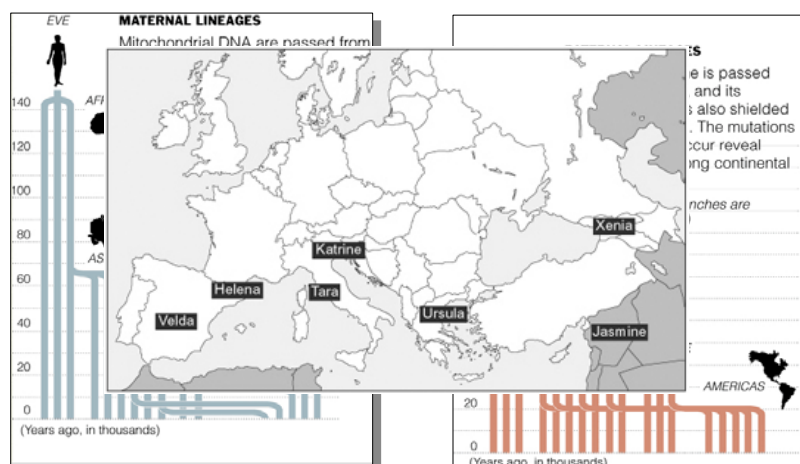
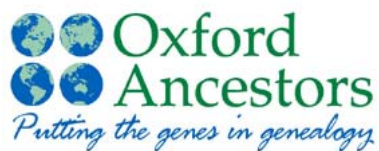
Haben Jäger-Sammler die neue Kultur übernommen?
Oder haben sich Bauern mit „Migranten-Hintergrund“
durchgesetzt...?

Europa: Bauer verdrängt Jäger

- mtDNA in steinzeitlichen Jäger/Sammlern, frühen Farmern und rezenten Einwohnern Mitteleuropas verglichen
- 82 % der Jäger/Sammler haben mtDNA-Haplotypen, die heute sehr selten sind
- die ersten Farmer in ME waren Migranten, u.U. aus der Region um den Plattensee!
- zunächst wenig Vermischung mit Jäger/Sammlern



Bramanti et al. 2009





Report

The Genetic Legacy of the Mongols

Tatiana Zerjal,¹ Yali Xue,^{1,2} Giorgio Bertorelle,³ R. Spencer Wells,⁴ Weidong Bao,^{1,5} Suling Zhu,^{1,5} Raheel Qamar,^{1,6} Qasim Ayub,^{1,6} Aisha Mohyuddin,^{1,6} Songbin Fu,² Pu Li,² Nadira Yuldasheva,^{4,7} Ruslan Ruzibakiev,⁷ Jiujiu Xu,⁵ Qunfang Shu,⁵ Ruofu Du,⁵ Huanming Yang,⁵ Matthew E. Hurles,⁸ Elizabeth Robinson,^{1,8} Tudevtagva Gerelsaikhan,^{1,†} Bumbein Dashnyam,⁹ S. Qasim Mehdi,⁵ and Chris Tyler-Smith¹

¹Department of Biochemistry, University of Oxford, Oxford; ²Department of Medical Biology, Harbin Medical University, Harbin, China; ³Dipartimento di Biologia, Università di Ferrara, Ferrara, Italy; ⁴Wellcome Trust Centre for Human Genetics, University of Oxford, Headington, United Kingdom; ⁵Institute of Genetics, Chinese Academy of Sciences, Beijing; ⁶Biomedical and Genetic Engineering Labs, Islamabad; ⁷Institute of Immunology, Academy of Sciences, Tashkent, Uzbekistan; ⁸McDonald Institute, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; and ⁹Institute of Biotechnology, Mongolian Academy of Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia

We have identified a Y-chromosomal lineage with several unusual features. It was found in 16 populations throughout a large region of Asia, stretching from the Pacific to the Caspian Sea, and was present at high frequency: ~8% of the men in this region carry it, and it thus makes up ~0.5% of the world total. The pattern of variation within the lineage suggested that it originated in Mongolia ~1,000 years ago. Such a rapid spread cannot have occurred by chance; it must have been a result of selection. The lineage is carried by likely male-line descendants of Genghis Khan, and we therefore propose that it has spread by a novel form of social selection resulting from their behavior.

Die phylogenetische Stellung des Neanderthalers

- erstes Auftreten vor ca. 400 000 Jahren
- ausgestorben vor ca. 30 000 Jahren
- **genetisch ein Vorläufer des modernen Homo sapiens oder eine zweite menschliche Spezies?**
- ...wichtig für *Out-of-Africa*-Kontroverse
- Welche genetischen Unterschiede machen den Homo sapiens?



FORSCHUNG & TECHNIK

GEN-ANALYSE

Verstoßener Ahn

DNA aus dem Bonner Neandertaler-Fossil zeigt eine deutliche Distanz zum Menschen

Sein Bild vom Neandertaler hat der Mensch oft verdrängt. Mit dem ersten Fossil, 1856 im Tal der Neander bei Düsseldorf entdeckt, glaubte er, seinen atemberaubenden Ahn gefunden zu haben: brutal und einfach noch, aber innerlich ein Zweifler.

Mit jedem neu entdeckten Homo-Idioten verlor der Neandertaler das Affische und rückte in die Nähe des Menschen. Er trug Schmock, bestaunte seine Taten – dann kann er nicht dummes gewesen sein. Und vielleicht, mutmaßten manche Anthropologen, steckt er gar in uns, weil er mit dem Homo sapiens Kinder erzeugte, bevor er ausstarb.

Nein, sagt jetzt die Molekularbiologie. In einer bahnbrechenden Arbeit gelang es einer Forschungsgruppe um den Genetiker Svante Pääbo von der Universität München, in einer Verwitterung intakte Neandertaler-DNA aufzuspielen und zu sequenzieren.

Pääbo, bekannt dafür, selbst in verschmutzten Mäusen noch brauchbares Material zu finden, konnte aus einem Erhaltungsvorgang mit heutiger Bevölkerung schließen, daß sich die Vögel von Mensch und Neandertaler vor rund 600.000 Jahren trennten und seitdem nicht wieder kreuzten.

Chris Stringer, Neandertal-Experte vom Natural History Museum in London, sieht in der Arbeit, die den neuesten Ausgabe des Magazins „Cell“ veröffentlicht, den größten Fortschritt seines Fächerlebens. „Sie ist wie die Marlandung der Paläontologie“, jubelt er. Bei der Kombination des Indizes von der Anatomie geprüften Stammbaums der Hominiden könnten nun Ergebnisse eine ganz andere Vorstellung nahelegen. Nun habe sich gezeigt, daß Mensch und Neandertaler nicht nur in der Anatomie, sondern auch im Erbgut deutliche Unterschiede aufwiesen.

Matthias Krings, einem Mitarbeiter Pääbos, genügen 0,4 Gramm vom versteinerten Oberarm aus dem Neandertal – jenseits Fund, der dem Menschen den Namen verlieh und der im Elfenbein-Landmuseum in Bonn wie ein Staatsgeheimnis gehütet wird. Mit Hilfe der PCR-Technik vervielfältigte er die DNA-Fragmente und kombinierte sie anhand überlappender Enden zu einem Abschnitt aus dem Erbgut der Mitochondrien. Die Sequenz wird an 27 Stellen von den entsprechenden menschlichen ab. Innerhalb der Ethnie des Homo sapiens finden sich dort nur an acht Stellen Unterschiede.

Die Ergebnisse, so Pääbo, unterstützen die „Replacement“-Theorie. Der Homo sapiens verdrängte den Neandertaler, als er aus Afrika kam. Ob durch Krieg oder pure Mächtigkeits-Offenheit, jedenfalls verschwand der Mensch vor circa 30.000 Jahren. Von einem Beweis will Pääbo nicht sprechen – „denn nicht die eine Sequenz reicht. Sie könnte, sagt er, „ein falsches Bild sein.“

Sicher ist, daß der Neandertaler mit Hilfe der Gentechnik nicht zum Phönix wird. Bei anhand fossiler DNA zum Leben zu erwecken, das sei, schätzt Pääbo, „unmöglich“.

WILHELM STERN

STECKBRIEF



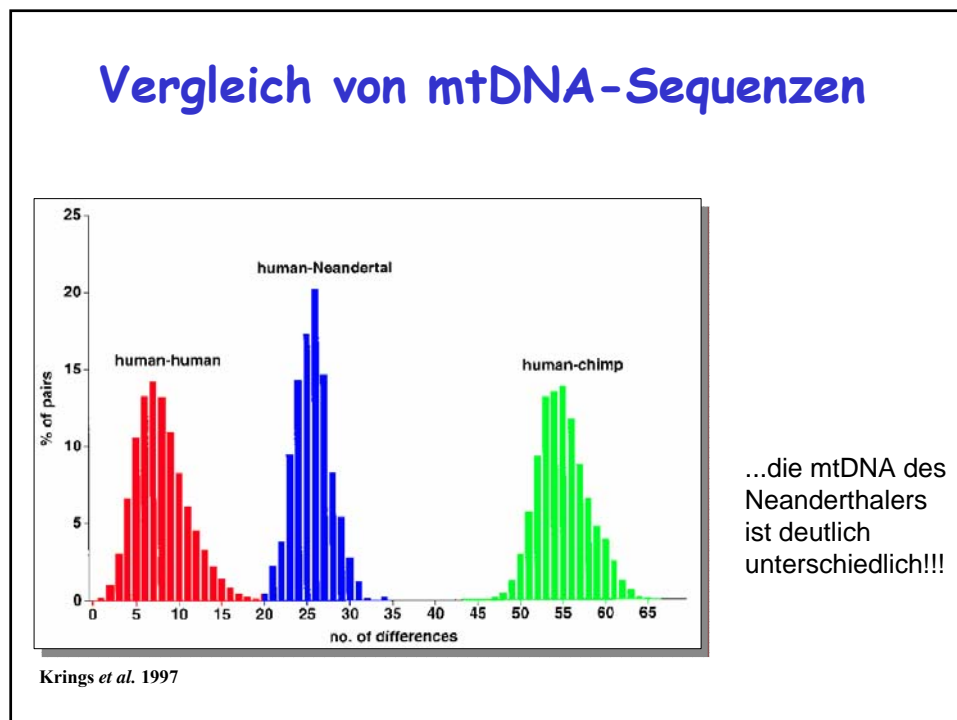
NEANDERTALER
Größe: ca. 160 cm
Gewicht: ca. 65 kg
Statur: kräftig, gedrungen, angepaßt an die Lebensbedingungen im eiszeitlichen Europa. Deutsche Überreste: die neugefundene Knochen von Werra und Pechnig sind in der Nähe.



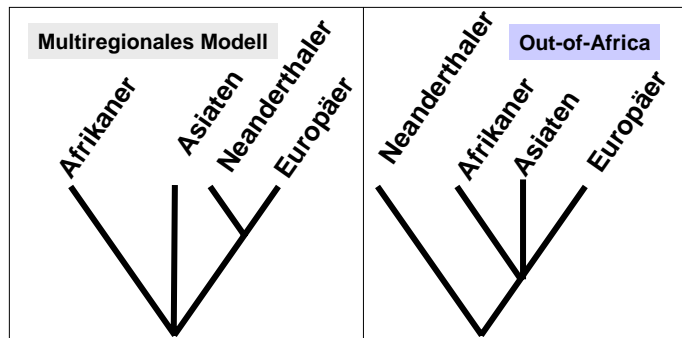
MODERNER MENSCH
Größe: ca. 175 cm
Gewicht: ca. 65 kg
Statur: schlank, insgesamt sehr variabel. Heute: 1200 Substanten, mehr als das doppelte des Neandertalers, das durchschneidet bei 1500 und 1800.

Krings et al. 1997:

Erste DNA-Sequenzen von Neandertalern



mtDNA: der Neanderthaler ist kein Verwandter der modernen Europäer



Unterschiede in Neanderthaler mtDNA vs.

1. Afrikaner: 27.1 ± 2.2
2. Asiaten: 27.7 ± 2.1
3. Europäer: 28.2 ± 1.9

Die Anwendung einer Molekularen Uhr zeigt: die Linie des Neanderthalers zweigt vor etwa 600 000 Jahren ab!!

Weitere Funde bestätigen die Divergenz der Neanderthaler-mtDNA

Molecular analysis of Neanderthal DNA from the northern Caucasus

Igor V. Ovchinnikov^{1,2}, Anders Götherström³, Galina P. Romanova⁴, Vitaliy M. Khartanov⁴, Kerstin Lidén⁵ & William Goodwin⁶

¹ Human Identification Centre, University of Glasgow, Glasgow G12 8QQ, Scotland, UK
² Institute of Gerontology, Moscow 129226, Russia
³ Archaeological Research Laboratory, Stockholm University, 106 91 Stockholm, Sweden
⁴ Institute of Archaeology, Moscow 117036, Russia
⁵ Institute and Museum of Anthropology, Moscow State University, Moscow 103009, Russia
⁶ Present address: Department of Medicine, Columbia University, New York, New York 10032 USA

Ovchinnikov et al. Nature 30.3.2000

siehe auch PLOS Biology, 2 (2004) p313-317

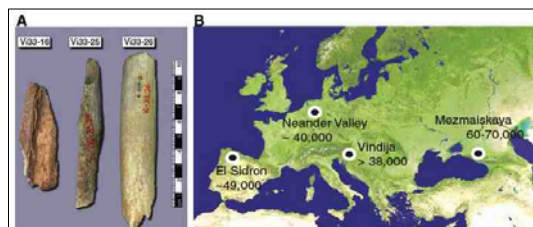
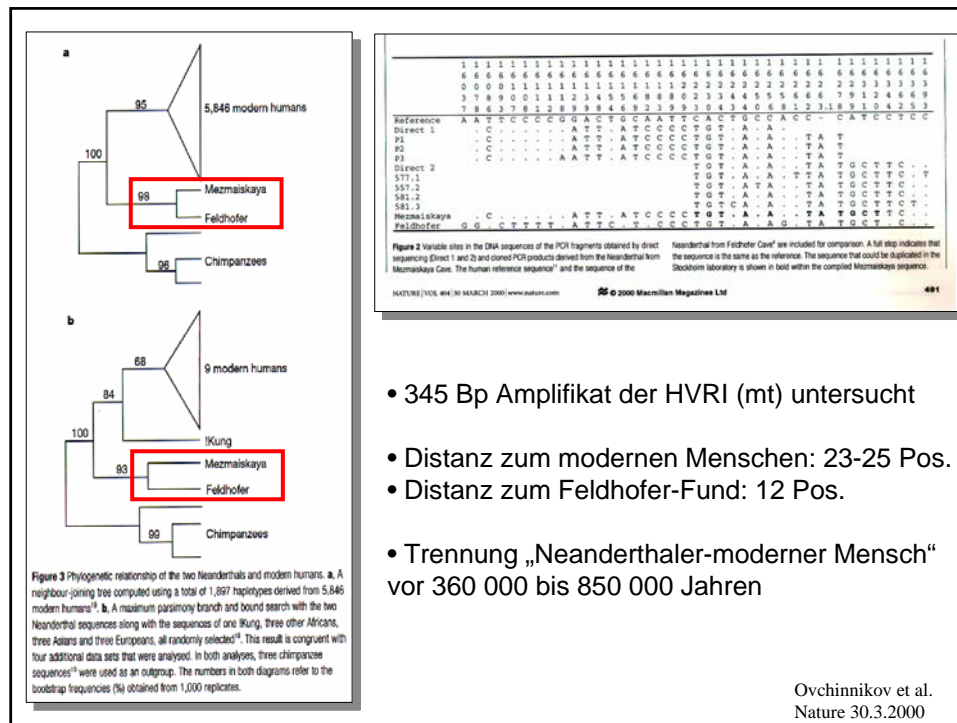
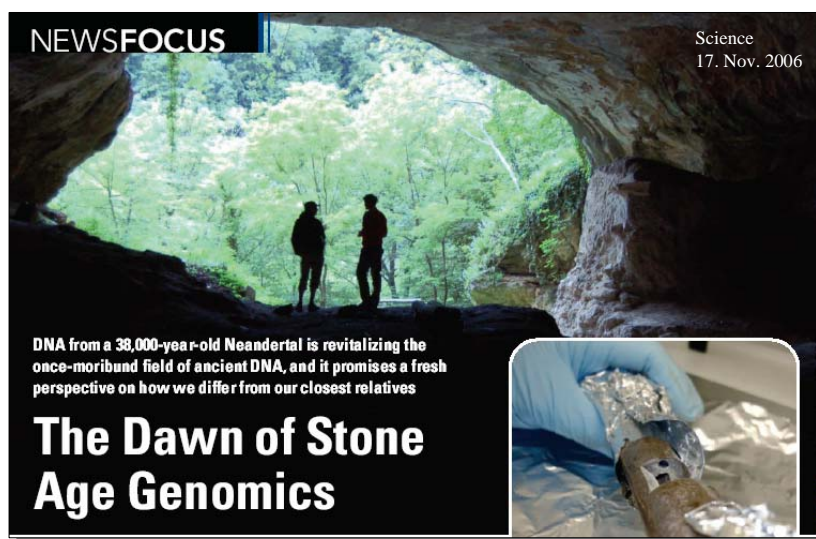


Fig. 1. Samples and sites from which DNA was retrieved. (A) The three bones from Vindija from which Neanderthal DNA was sequenced. (B) Map showing the four archaeological sites from which bones were used and their approximate dates (years B.P.).



...aber was sagt die Kern-DNA?



Das Neanderthaler-Genom

RESEARCH ARTICLE

A Draft Sequence of the Neandertal Genome

Richard E. Green,^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206,207,208,209,210,211,212,213,214,215,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,230,231,232,233,234,235,236,237,238,239,240,241,242,243,244,245,246,247,248,249,250,251,252,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,263,264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,289,290,291,292,293,294,295,296,297,298,299,300,301,302,303,304,305,306,307,308,309,310,311,312,313,314,315,316,317,318,319,320,321,322,323,324,325,326,327,328,329,330,331,332,333,334,335,336,337,338,339,340,341,342,343,344,345,346,347,348,349,350,351,352,353,354,355,356,357,358,359,360,361,362,363,364,365,366,367,368,369,370,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,382,383,384,385,386,387,388,389,390,391,392,393,394,395,396,397,398,399,400,401,402,403,404,405,406,407,408,409,410,411,412,413,414,415,416,417,418,419,420,421,422,423,424,425,426,427,428,429,430,431,432,433,434,435,436,437,438,439,440,441,442,443,444,445,446,447,448,449,450,451,452,453,454,455,456,457,458,459,460,461,462,463,464,465,466,467,468,469,470,471,472,473,474,475,476,477,478,479,480,481,482,483,484,485,486,487,488,489,490,491,492,493,494,495,496,497,498,499,500,501,502,503,504,505,506,507,508,509,510,511,512,513,514,515,516,517,518,519,520,521,522,523,524,525,526,527,528,529,530,531,532,533,534,535,536,537,538,539,540,541,542,543,544,545,546,547,548,549,550,551,552,553,554,555,556,557,558,559,560,561,562,563,564,565,566,567,568,569,570,571,572,573,574,575,576,577,578,579,580,581,582,583,584,585,586,587,588,589,590,591,592,593,594,595,596,597,598,599,600,601,602,603,604,605,606,607,608,609,610,611,612,613,614,615,616,617,618,619,620,621,622,623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693,694,695,696,697,698,699,700,701,702,703,704,705,706,707,708,709,710,711,712,713,714,715,716,717,718,719,720,721,722,723,724,725,726,727,728,729,730,731,732,733,734,735,736,737,738,739,740,741,742,743,744,745,746,747,748,749,750,751,752,753,754,755,756,757,758,759,760,761,762,763,764,765,766,767,768,769,770,771,772,773,774,775,776,777,778,779,780,781,782,783,784,785,786,787,788,789,790,791,792,793,794,795,796,797,798,799,800,801,802,803,804,805,806,807,808,809,810,811,812,813,814,815,816,817,818,819,820,821,822,823,824,825,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837,838,839,840,841,842,843,844,845,846,847,848,849,850,851,852,853,854,855,856,857,858,859,860,861,862,863,864,865,866,867,868,869,870,871,872,873,874,875,876,877,878,879,880,881,882,883,884,885,886,887,888,889,890,891,892,893,894,895,896,897,898,899,900,901,902,903,904,905,906,907,908,909,910,911,912,913,914,915,916,917,918,919,920,921,922,923,924,925,926,927,928,929,930,931,932,933,934,935,936,937,938,939,940,941,942,943,944,945,946,947,948,949,950,951,952,953,954,955,956,957,958,959,960,961,962,963,964,965,966,967,968,969,970,971,972,973,974,975,976,977,978,979,980,981,982,983,984,985,986,987,988,989,990,991,992,993,994,995,996,997,998,999,1000}



SCIENCE 7. Mai 2010

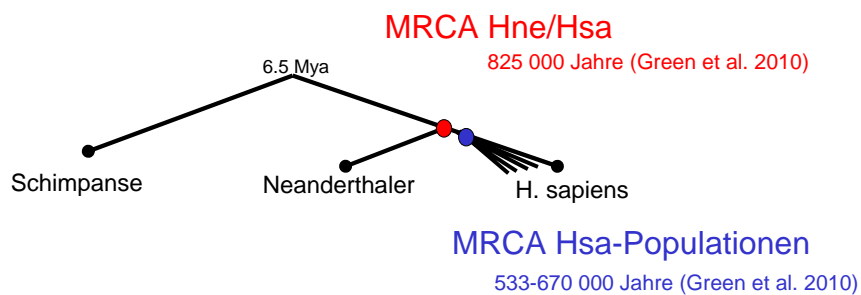
Neandertals, the closest evolutionary relatives of present-day humans, lived in large parts of Europe and western Asia before disappearing 30,000 years ago. We present a draft sequence of the Neandertal genome composed of more than 4 billion nucleotides from three individuals. Comparisons of the Neandertal genome to the genomes of five present-day humans from different parts of the world identify a number of genomic regions that may have been affected by positive selection in ancestral modern humans, including genes involved in metabolism and in cognitive and skeletal development. We show that Neandertals shared more genetic variants with present-day humans in Eurasia than with present-day humans in sub-Saharan Africa, suggesting that gene flow from Neandertals into the ancestors of non-Africans occurred before the divergence of Eurasian groups from each other.

Das Neanderthaler-Genom

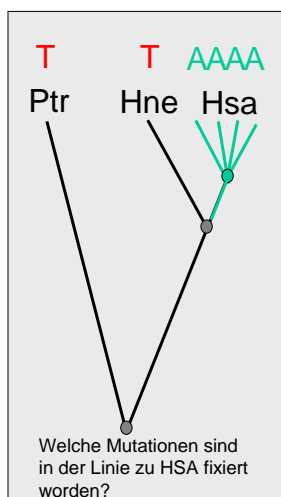
- 3 Knochen (= 3 weibl. Individuen) aus Vindija-Grotte (38-44 000 Jahre alt)
- 454 Roche > Illumina
- BLAST: nur 1-5 % Primaten-DNA (v.a. mikrobielle Kontamination)
- Anreicherung durch DNA-Restriktion mit Bakteriengenom-typischen Restriktionsenzymen (GC-reiche Erkennungssequenzen)
- 5.3 Gb Neanderthaler-Roh-DNA aus 400 mg Knochenpulver
- Verunreinigung mit Hsa-mt-DNA max. 1.5 % (mtDNA-Unterschiede zwischen Hne und Hsa in NGS-Reads quantifiziert)
- typisches Mutationspektrum alter DNA: C>T Transitionen (dürfen in Seq-Vergleich nicht berücksichtigt werden > nur Tv zählen)

Phylogenetische Abstände

• H. sapiens/H. neanderthalensis	99.5 % identisch
Hsa/ Ptr	98.5 %
Hsa/Hsa	99.9 %



Was definiert Homo sapiens?



- 78 Mutationen in proteinkodierenden Genen, die für Hsa charakteristisch sind

- nur fünf Gene mit >1 nicht-syn Unterschied:

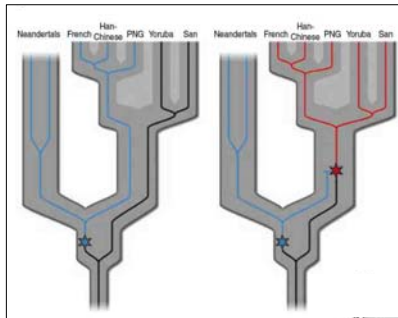
SPAG17	Spermien-Flagellum-Protein
PCD16	Zelladhäsion, <u>Wundheilung</u>
TTF1	Tk-Faktor rDNA
CAN15	?
RPTN	<u>Haut</u> & Schweißdrüsen (vorzeitiges STOP)
TRPM1	Melastatin, <u>Haut</u> (anderes ATG)

Hat sich insbesondere Hautstruktur und Hautphysiologie während der Evolution geändert?

- zusätzlich: viele fixierte Änderungen in potenziellen regulatorischen Sequenzen (auch miRNA)

Was definiert Homo sapiens?

Dasselbe Prinzip...



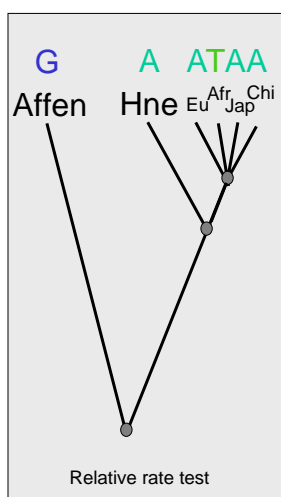
...aber breiter angelegt:
Suche nach „selective sweeps“ im Genom anhand von SNP-Haplotypen

- 212 Regionen gefunden
- 200-600 kb lang
- zwischen 1 und 20 Genen enthalten

➤ Beispiele:

THADA (Energiemetabolismus)
mehrere „kognitive“ Gene
RUNX2 (Schädelmorphologie!)

Hne-Verwandschaft zu Hsa



- SNP-Positionen untersucht, wo Hne abgeleitetes (= nicht-Affen) Allel hat und wo sich Hsa-Populationen unterscheiden
- zu welchen Hsa passt Hne am besten?
- $D = (\% \text{ Hne match Hsa2}) - (\% \text{ Hne match Hsa1})$

Hsa2 Afr	Hsa1 Afr	$D = 0$
Hsa2 Eur, Jap, Chi	Hsa1 Afr	$D = +4$

Hne ist zu Hsa-Europäern näher verwandt als zu Hsa-Afrikanern!

(Dabei ist Verunreinigung mit moderner Europ-DNA zu vernachlässigen)

> GENFLUSS (1- 4 % des Genoms) !!

Szenarien...

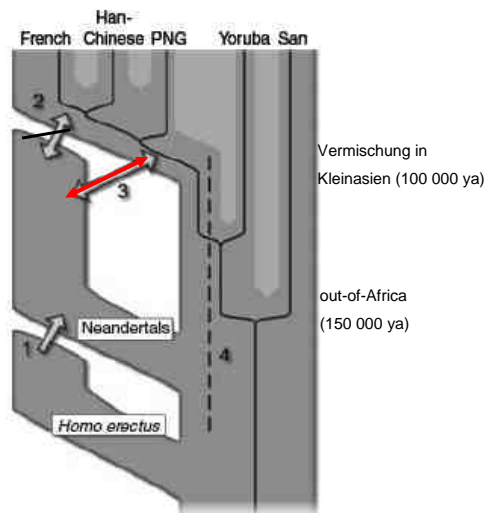


Fig. 6. Four possible scenarios of genetic mixture involving Neandertals. Scenario 1 represents gene flow into Neandertal from other archaic hominins, here collectively referred to as *Homo erectus*. This would manifest itself as segments of the Neandertal genome with unexpectedly high divergence from present-day humans. Scenario 2 represents gene flow between late Neandertals and early modern humans in Europe and/or western Asia. We see no evidence of this because Neandertals are equally distantly related to all non-Africans. However, such gene flow may have taken place without leaving traces in the present-day gene pool. Scenario 3 represents gene flow between Neandertals and the ancestors of all non-Africans. This is the most parsimonious explanation of our observation. Although we detect gene flow only from Neandertals into modern humans, gene flow in the reverse direction may also have occurred. Scenario 4 represents old substructure in Africa that persisted from the origin of Neandertals until the ancestors of non-Africans left Africa. This scenario is also compatible with the current data.