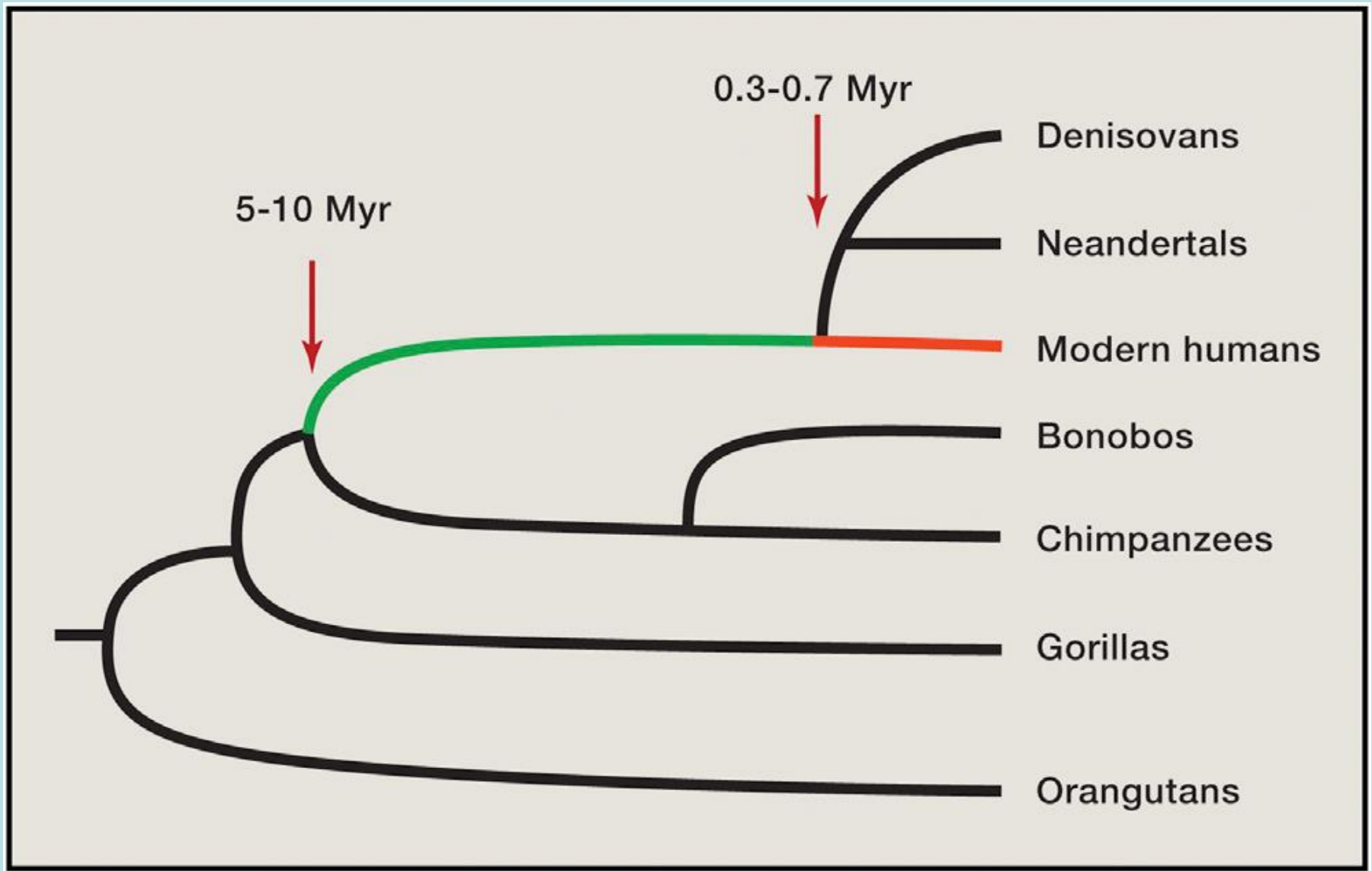


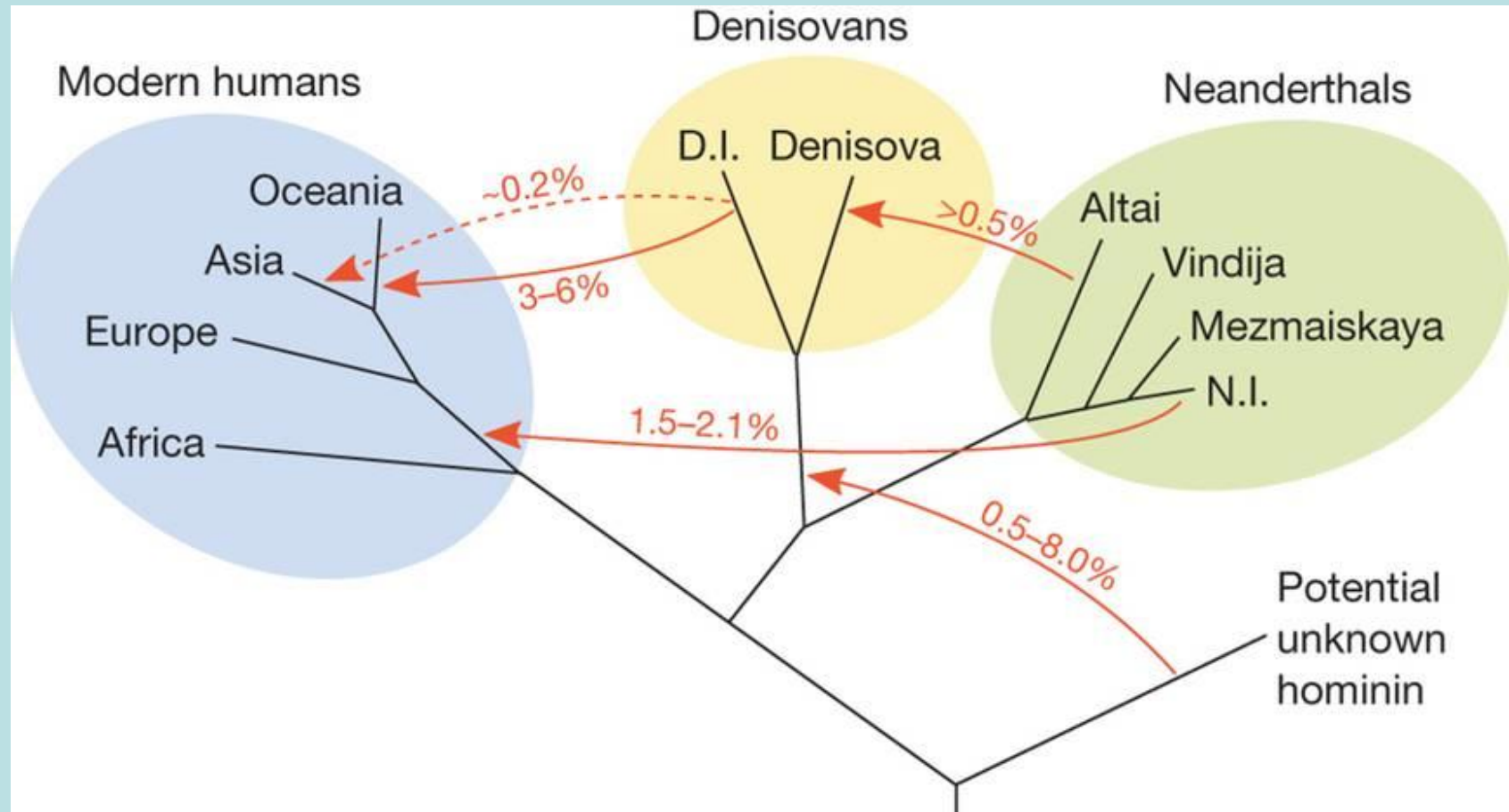
Среда 16.03. 16:00
Конференц-зал ИЦИГ

Александр Пилипенко

Гены забытых предков



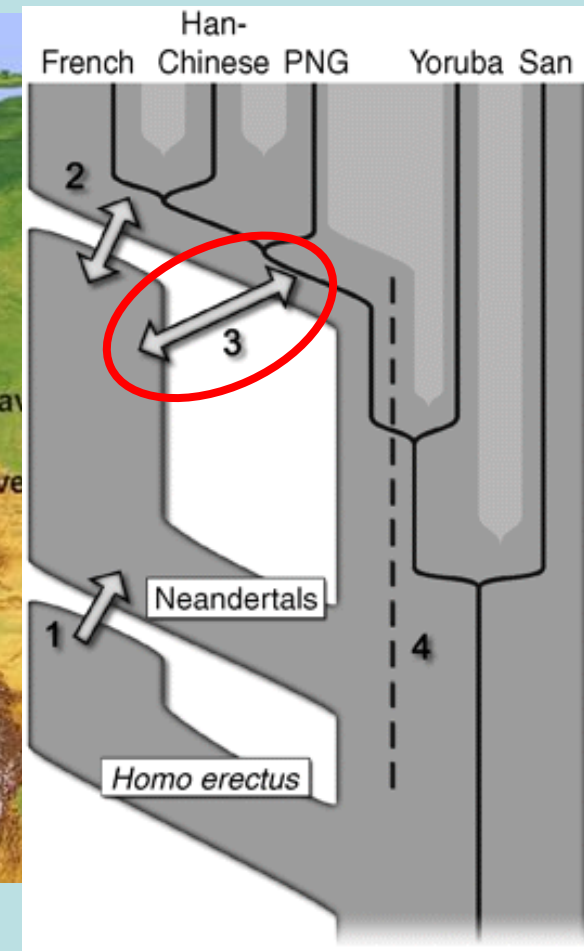
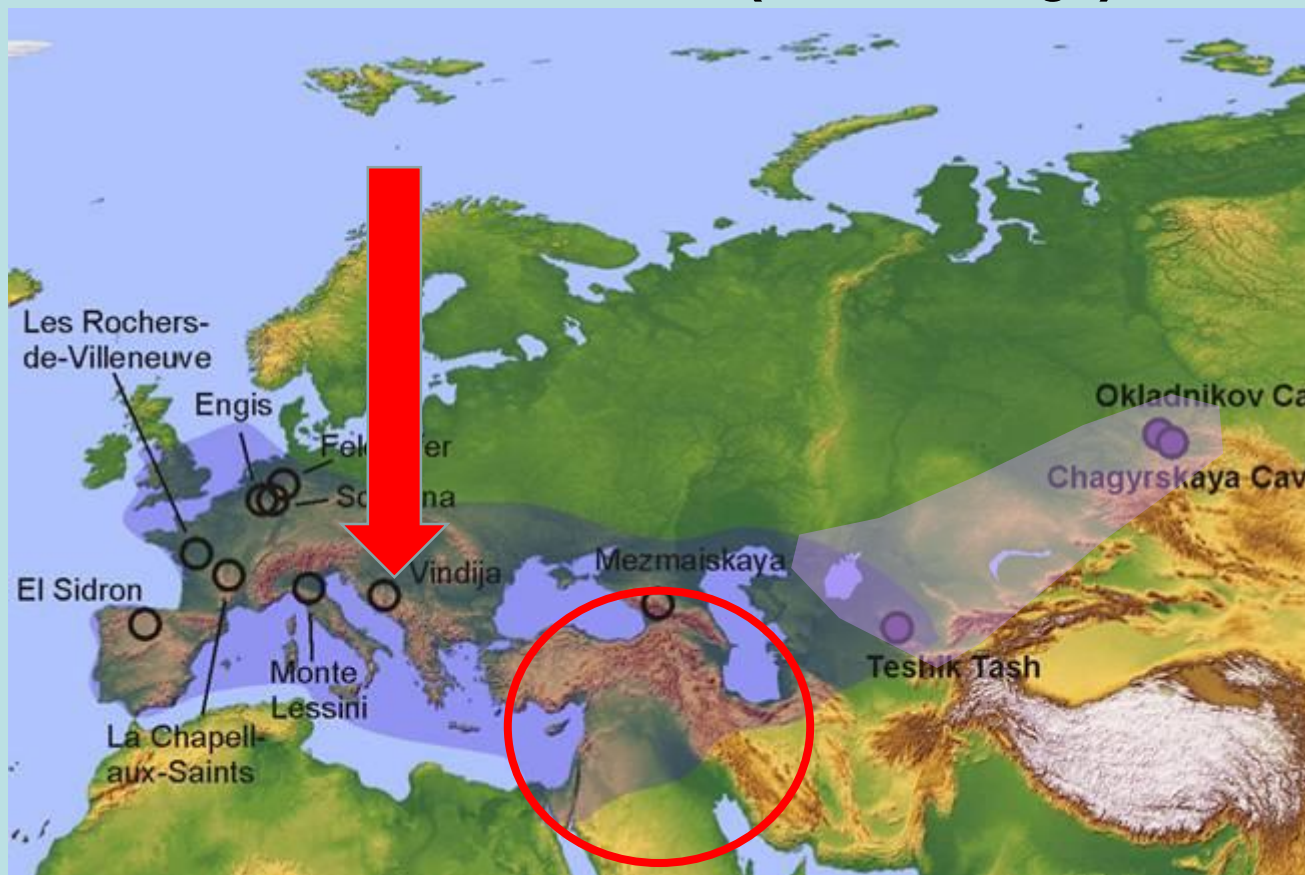
Генетические потоки между представителями рода Homo



1. Выход на «популяционный» уровень.
2. Учет особенностей локальных популяций.
3. Реконструкция сложной картины генетических потоков.

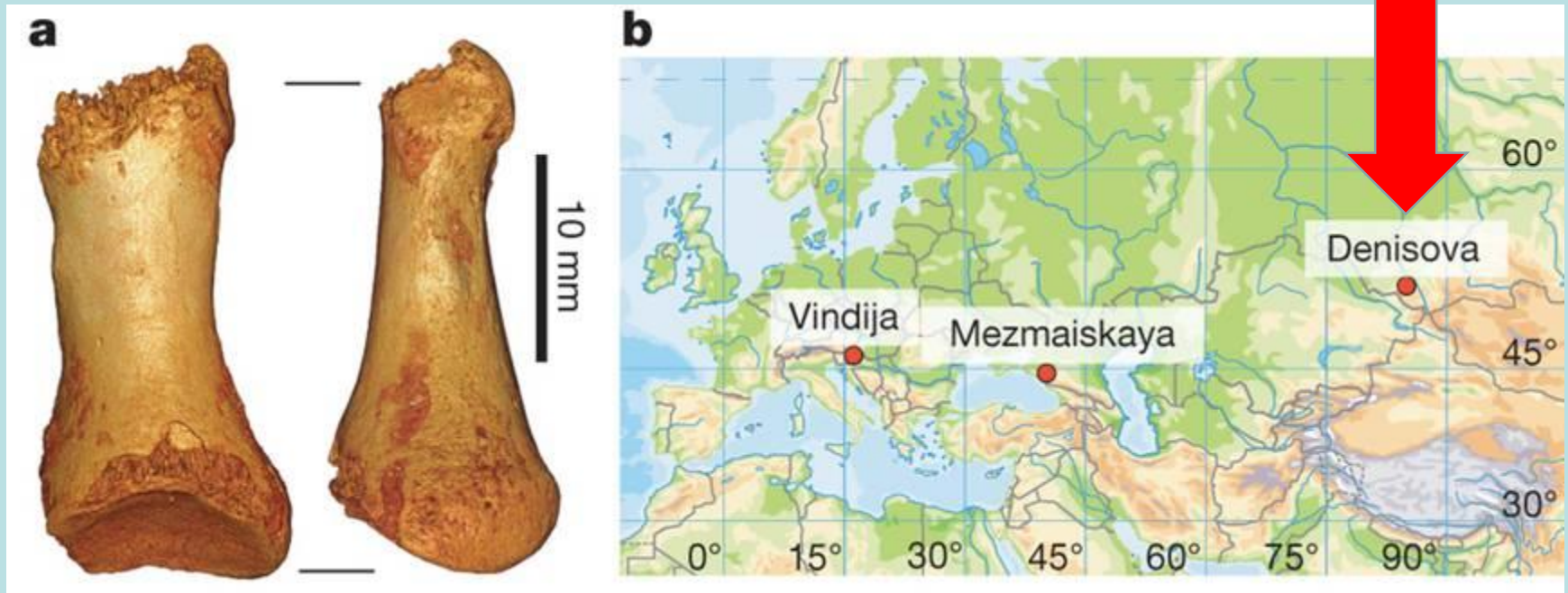
Открытие «восточных неандертальцев»

Секвенирование генома западных неандертальцев (low coverage)



Выявлен вклад неандертальцев в генофонд современного человека за пределами Африки в размере 1-3% генома. Гибридизация неандертальца и современного человека происходила до дивергенции основных групп населения Евразии.

Геном неандертальца из Денисовой пещеры (восточный неандерталец) (high coverage)

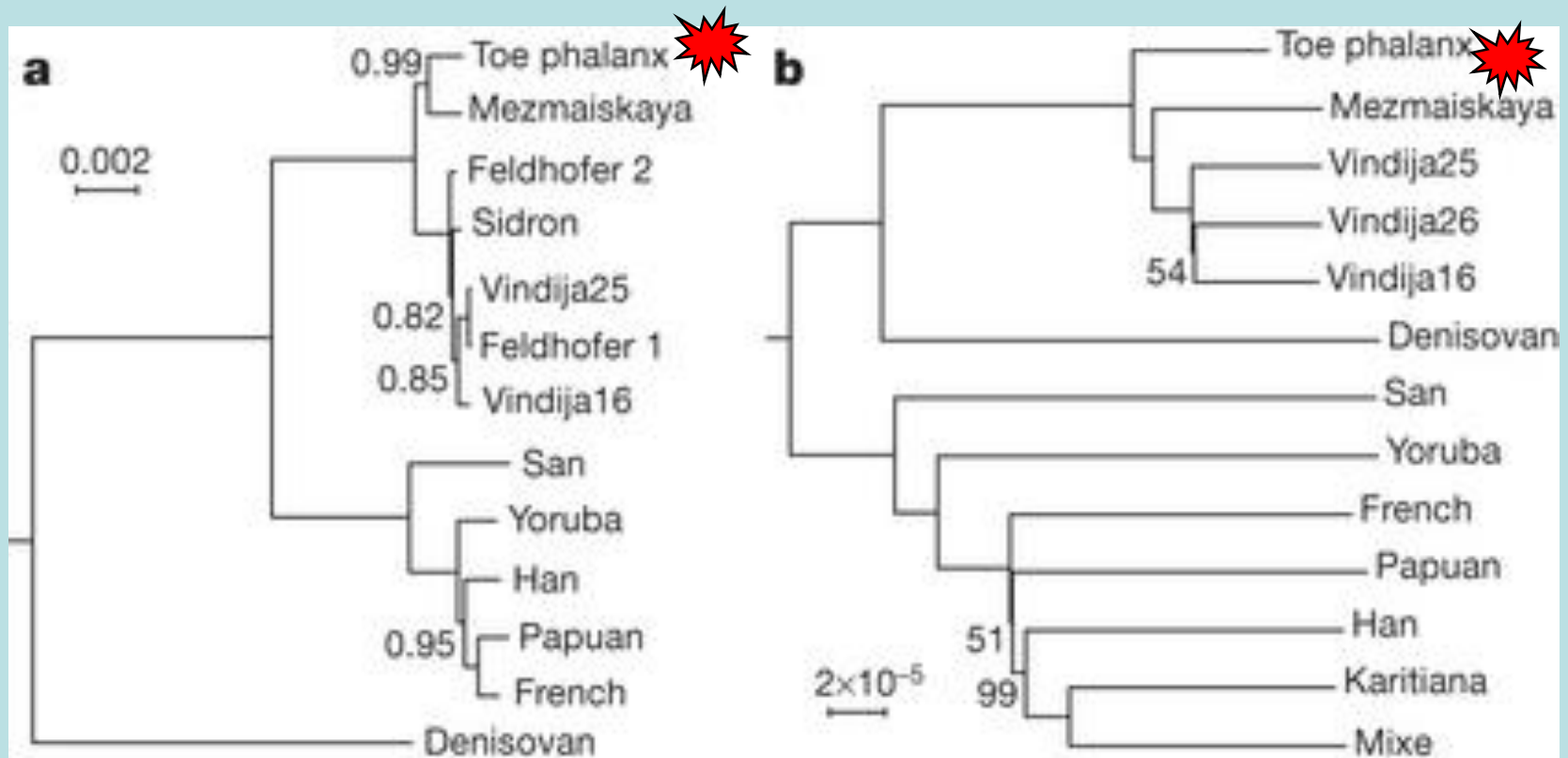


Кость стопы неандертальца найдена в слое 11.4 в восточной галерее Денисовой пещеры (слой непосредственно под слоем 11.3, где найдена фаланга денисовца). Возраст не менее 50 000 лет.

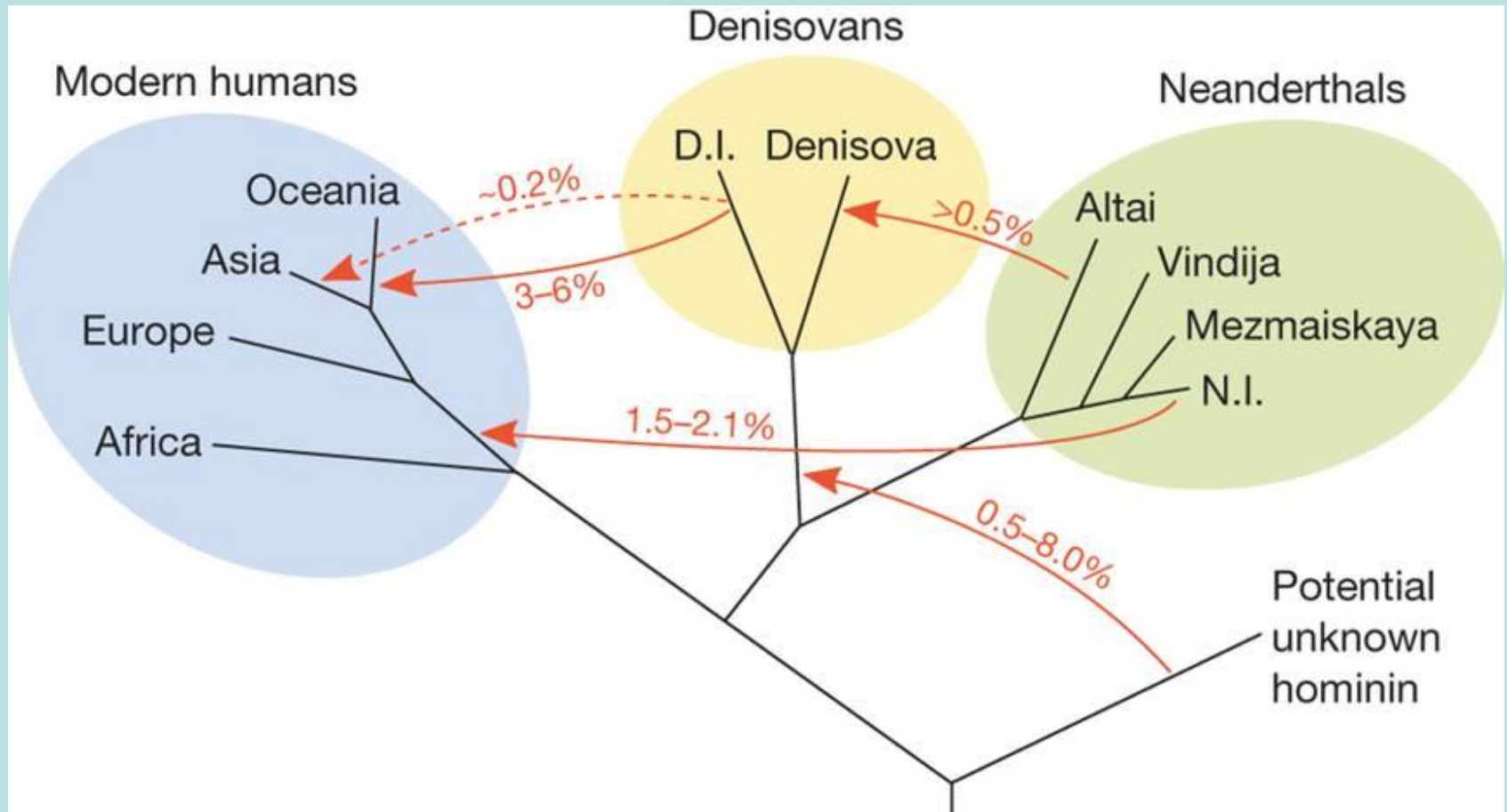
Филогенетическое положение неандертальца из Денисовой пещеры

мтДНК

Ядерный геном

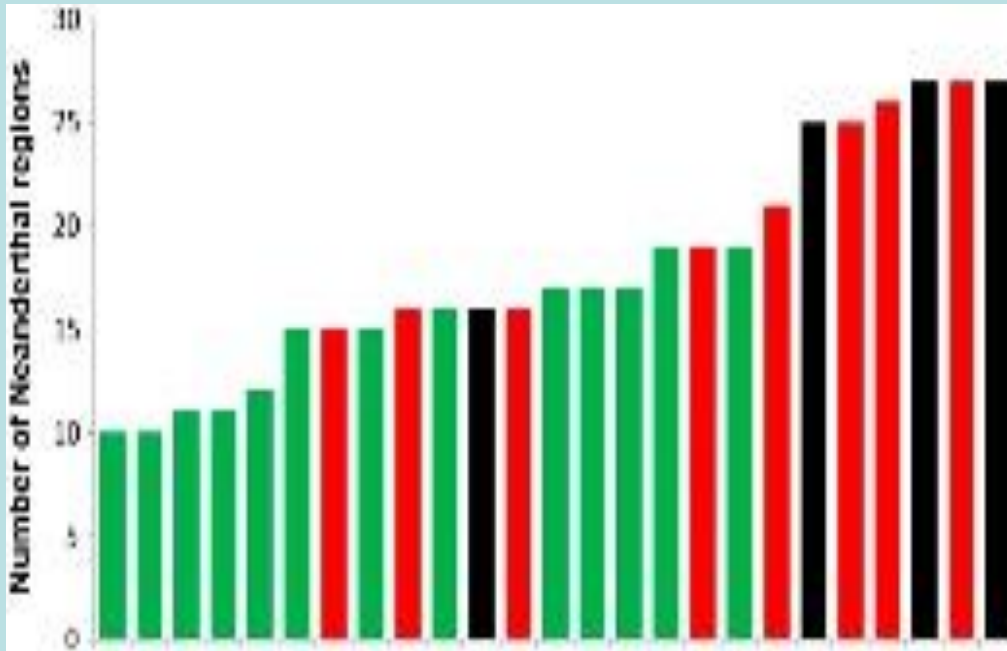


Генетические потоки между представителями рода Homo



1. Подтвержден вклад неандертальцев в генофонд современного населения.
2. Неандертальцы Кавказа генетически ближе к источнику неандертальского генетического материала в генофонде современных людей, чем алтайские.

Население Азии и Америки демонстрирует даже более значительное влияние неандертальцев, чем европейское.



Европейцы

Восточная Азия

Южная Азия

Датировка гибридизации с неандертальцами – 47-65 тысяч лет назад, совпадает с датировкой основной волны анатомически современных людей из Африки (Sankararaman et al., 2012)

Геномы ранних анатомически современных людей:

Усть-Ишим

(Fu et al., 2014):

Западная Сибирь, возраст ~ 43-47 тыс. лет.

Костенки-14

(Seguin-Orlando et al., 2014)

Восточная Европа (Воронежская обл., Россия),
возраст ~ 36-39 тыс. лет.



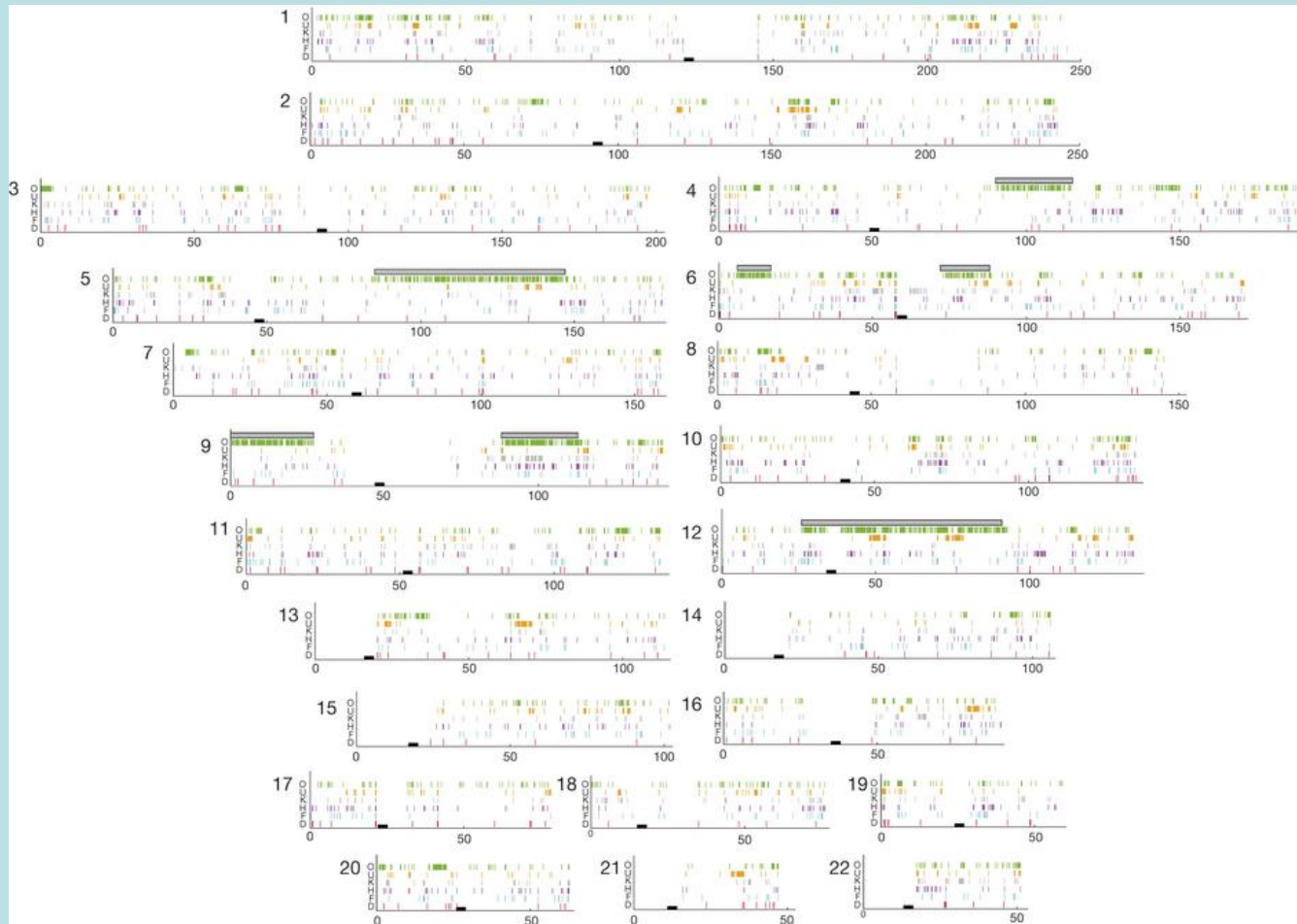
Гибридизация с неандертальцами произошла за
несколько тысячелетий до существования этих ранних
анатомически современных людей

Oase 1, Pesteră cu Oase, Румыния



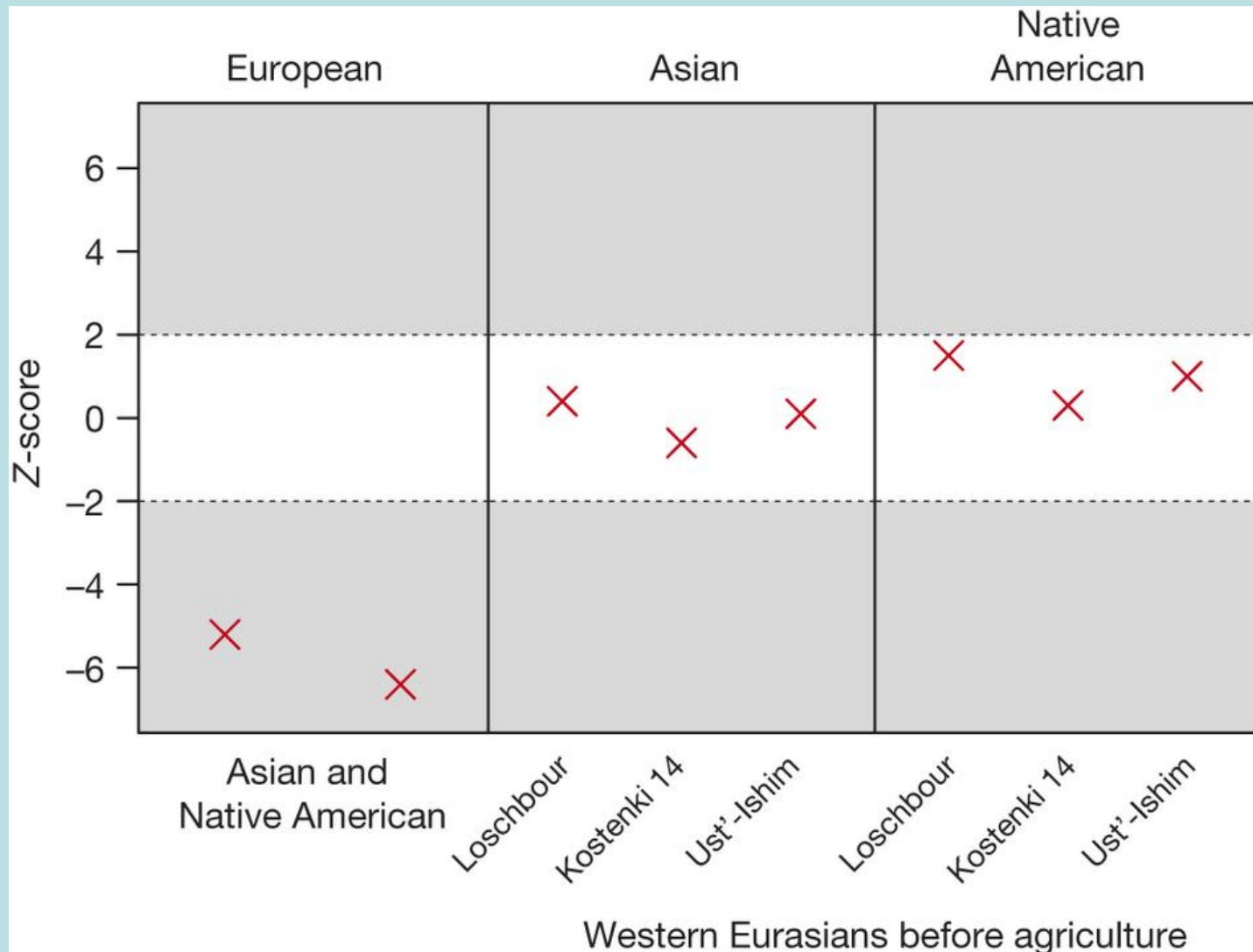
Раскопки 2002 года. Возраст ~37-42 тысяч лет.

Oase-1 (Румыния) : 6-9% генома от неандертальца (Fu et al., 2015)



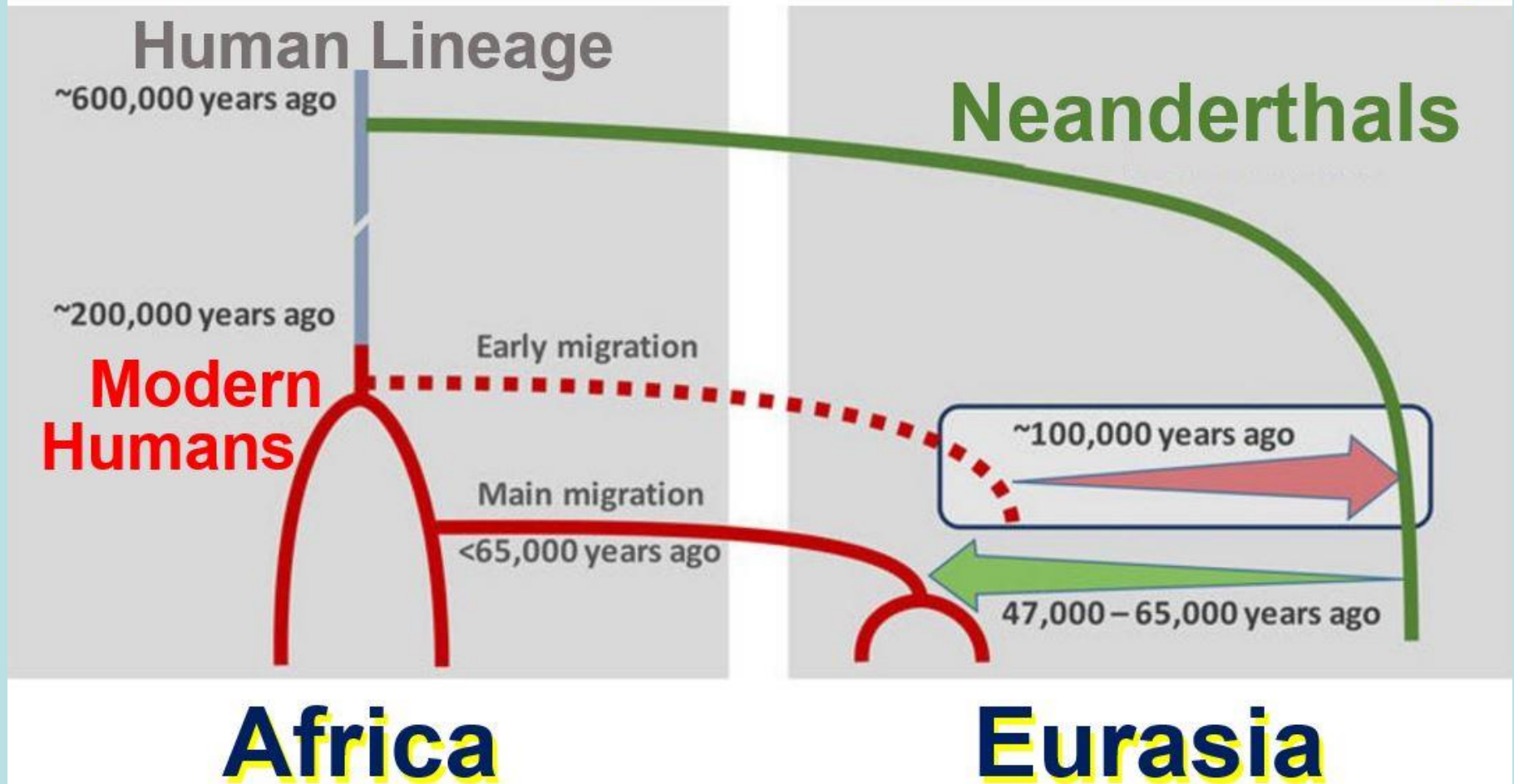
Размер «неандертальских» фрагментов генома (некоторые более 50 мегабаз) свидетельствует о гибридизации с неандертальцами всего за 4-6 поколений до его существования!

**Популяция, к которой принадлежал Oase-1, не
внесла существенного вклада в генофонд
современного населения Европы (Fu et al., 2014)**

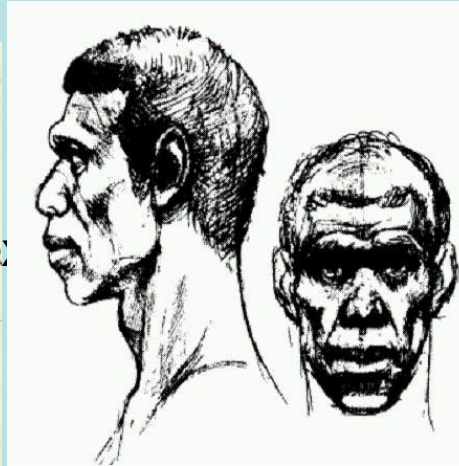


Поток генов от современных людей к неандертальцам ~100 тыс. лет назад : (зафиксирован только у восточных (алтайских)неандертальцев) (Kuhlwilm et al., 2016)

Modern Human & Neanderthal Interbreeding



Кем были ранние выходцы из Африки, повлиявшие на восточных неандертальцев.
Останки людей из пещер Схул (~120 тыс.л.) и Кафзех (~80 тыс.л), север Израиля.
Ранние анатомически современные люди в Китае (Fuyan Cave, Daoxian), 120 тыс. лет.

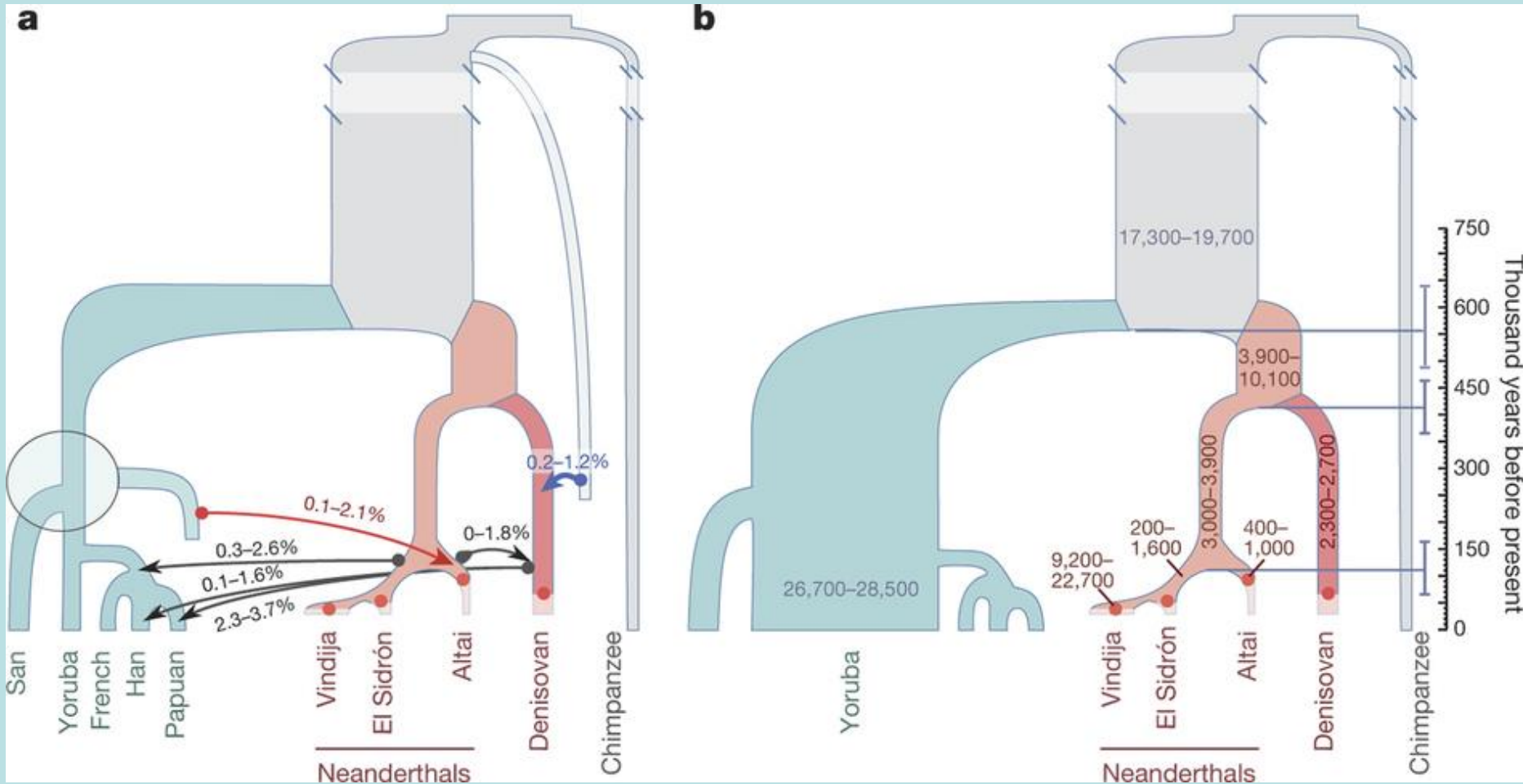


Человек из пещеры Схул
(рисунок, основанный на
черепе Схул-5)

Ранние анатомически
современные люди в
Китае (пещера Fuyan
Cave, Daoxian)



Причины вымирания неандертальцев: низкая эффективная численность популяции, накопление вредных мутаций (Kuhlwilm et al., 2016)



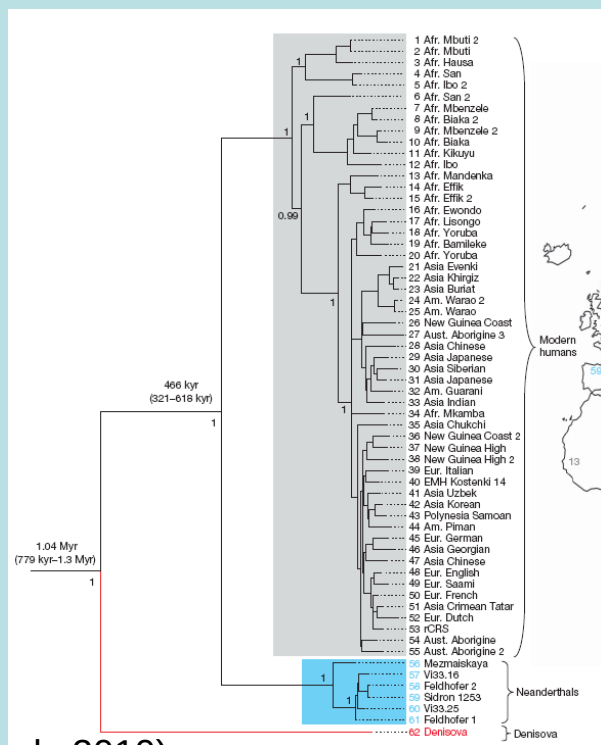
Раскопки в Денисовой пещере: открытие денисовского человека



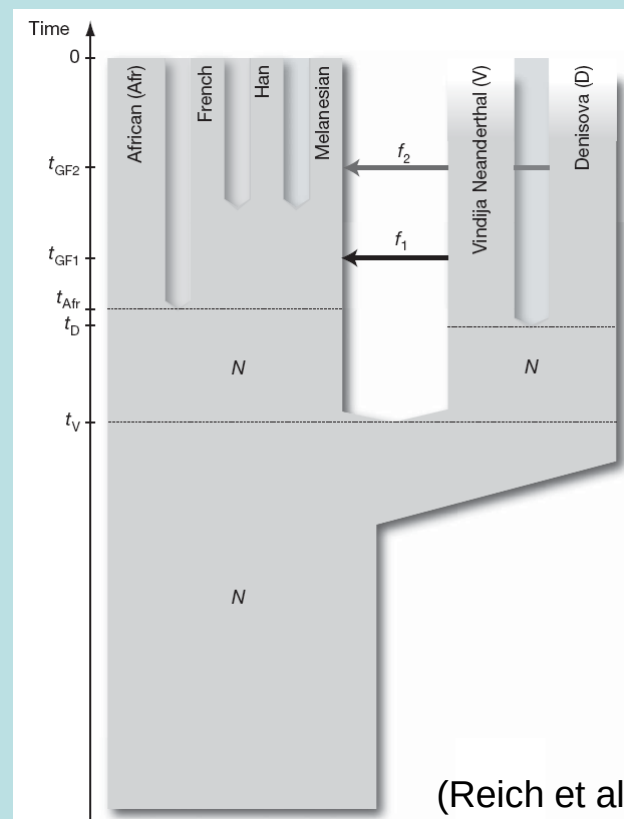
Фаланга – Denisova 3



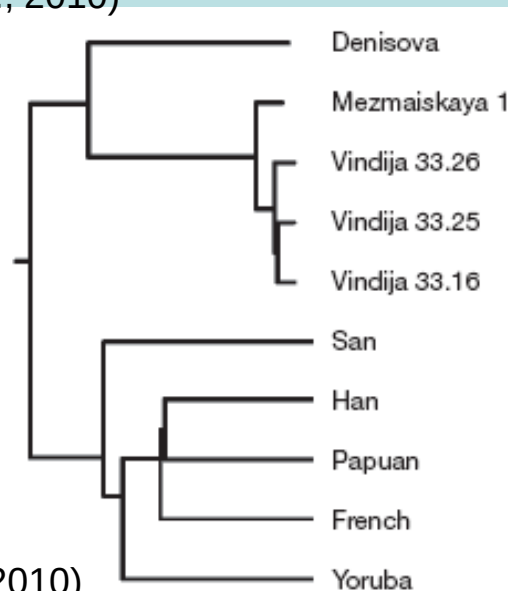
Данные по полному ядерному геному денисовца.



(Krause et al., 2010)



(Reich et al., 2010)

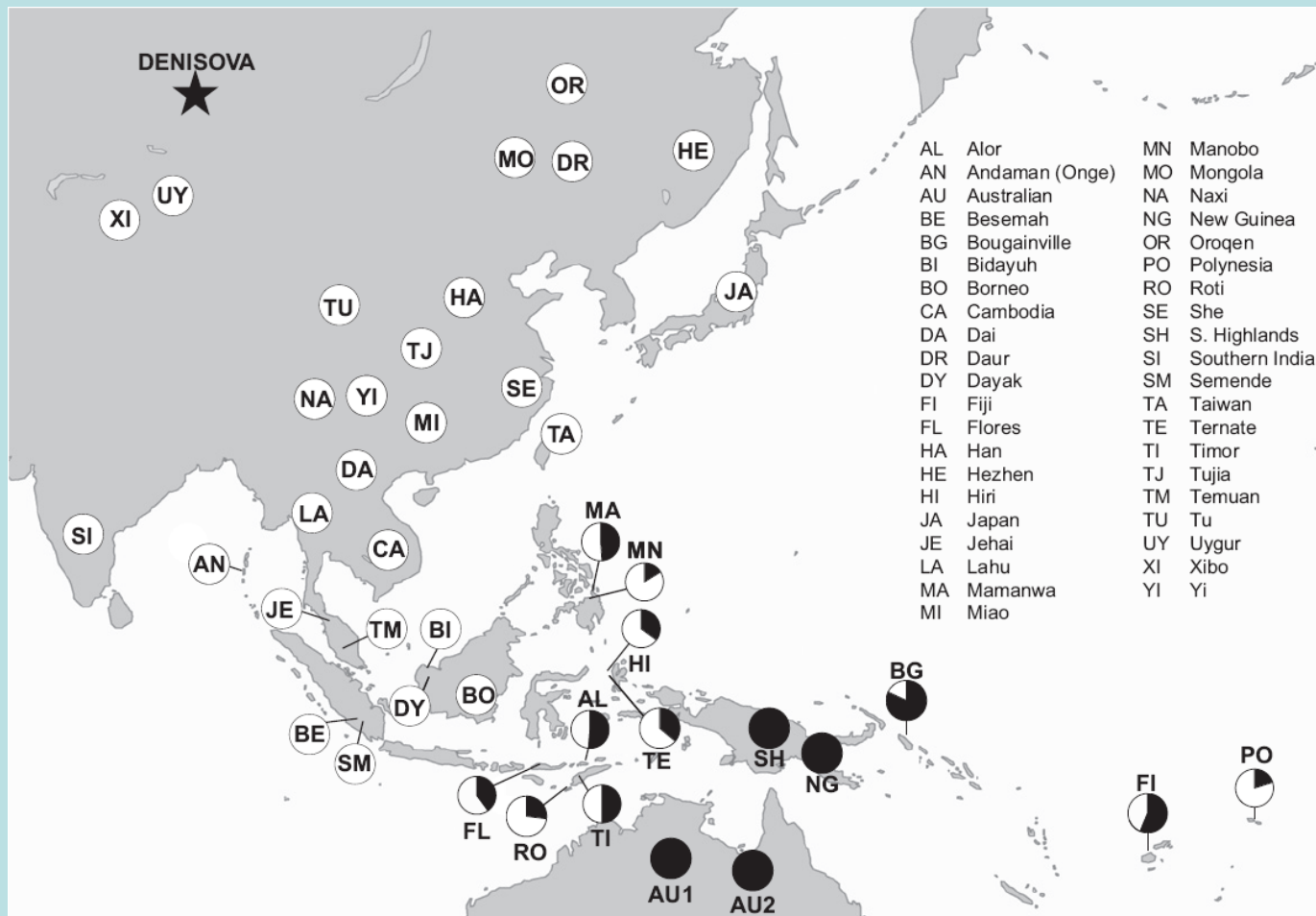


(Reich et al., 2010)

Филогения денисовцев по ядерной и мтДНК отличаются: ДНК денисовцев вместе с неандертальской отделились от африканцев порядка 800000 лет назад, и дивергировали друг от друга порядка 640000 лет назад.

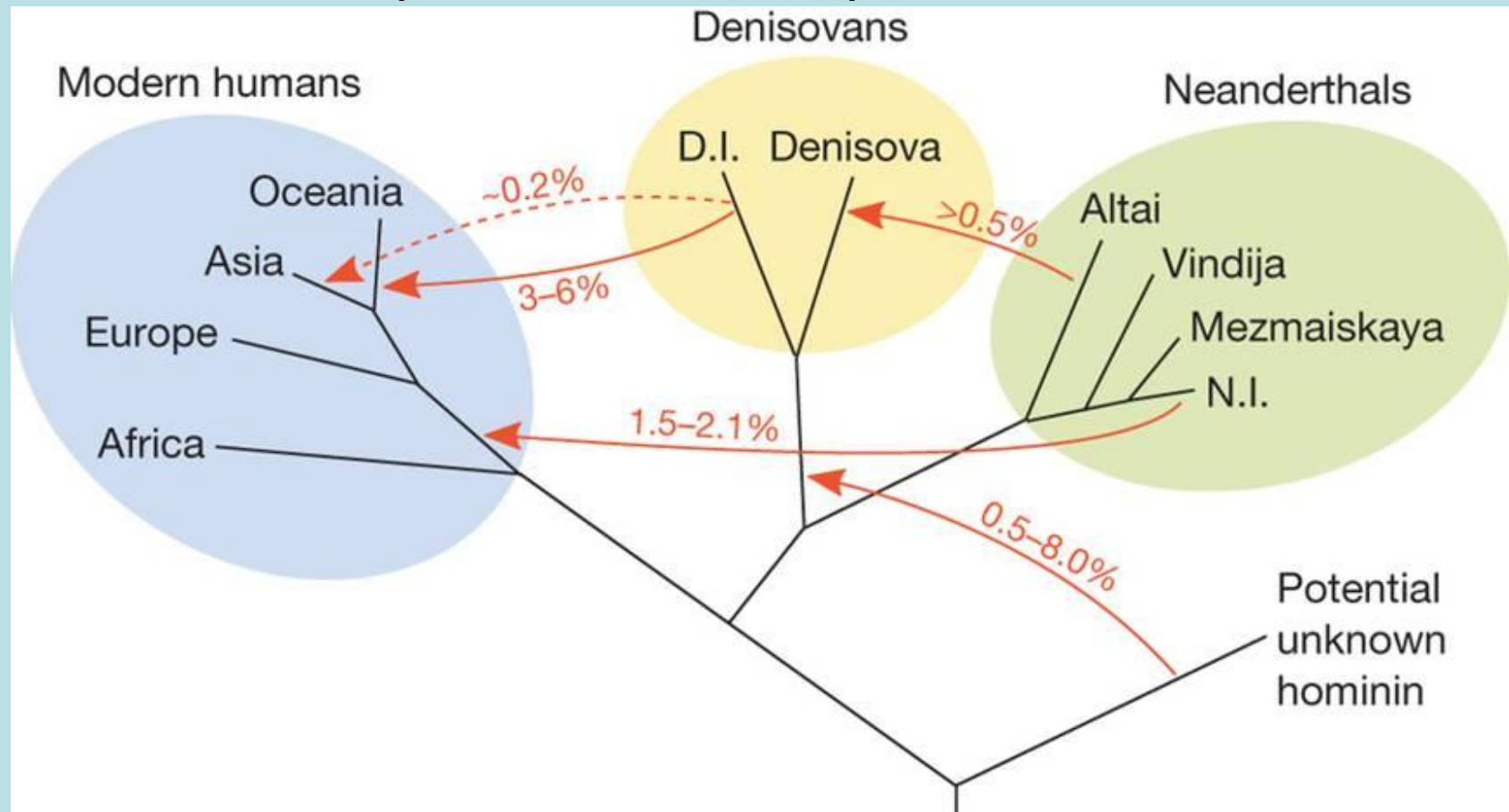
Таким образом, денисовцы и неандертальцы имели период общей эволюции после дивергенции от предка современных людей.

Распространение генетического материала денисовцев в генофондах современных популяций (относительно популяций Австралии и Океании)



(Reich et al., 2011)

Генетические взаимодействия денисовцев с другими представителями рода Homo



1. Денисовцы внесли вклад в генофонд современных коренных популяций Океании (3-6 %) и континентальной Азии и Северной Америки (~0.2 %).
2. В геноме денисовцев есть вклад алтайских неандертальцев (не менее 0.5%).
3. В геноме денисовцев есть вклад неизвестного гоминина, отделившегося от общей ветви человека, денисовца и неандертальца более миллиона лет назад.

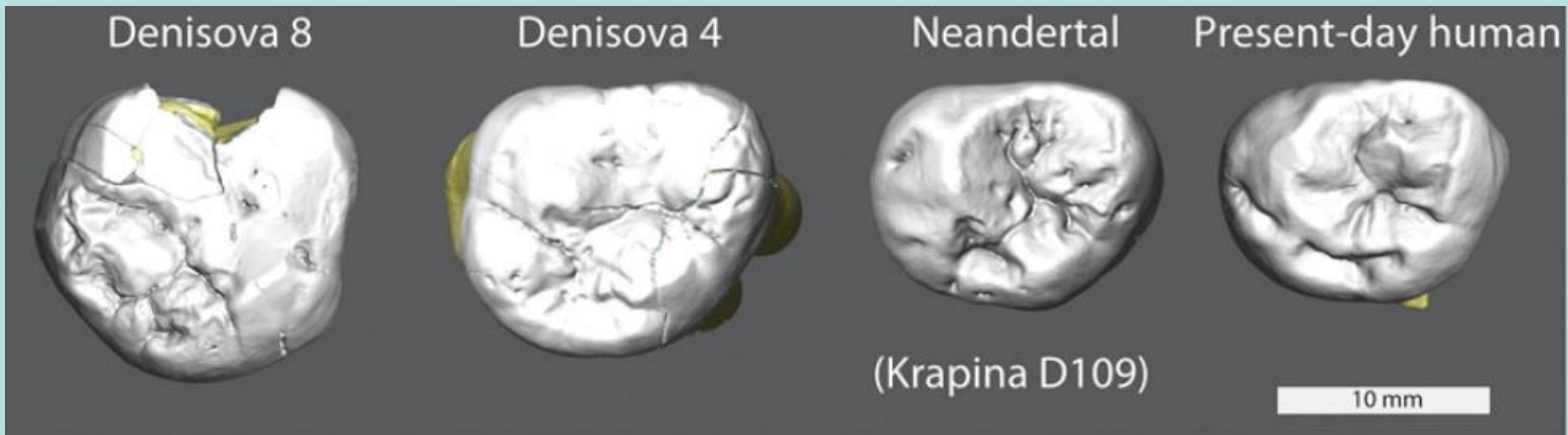
Данные о новых денисовцах

Моляр – Denisova 4 (раскопки 2000г.). Возраст ~50 000 лет (сопоставим с Denisova3.



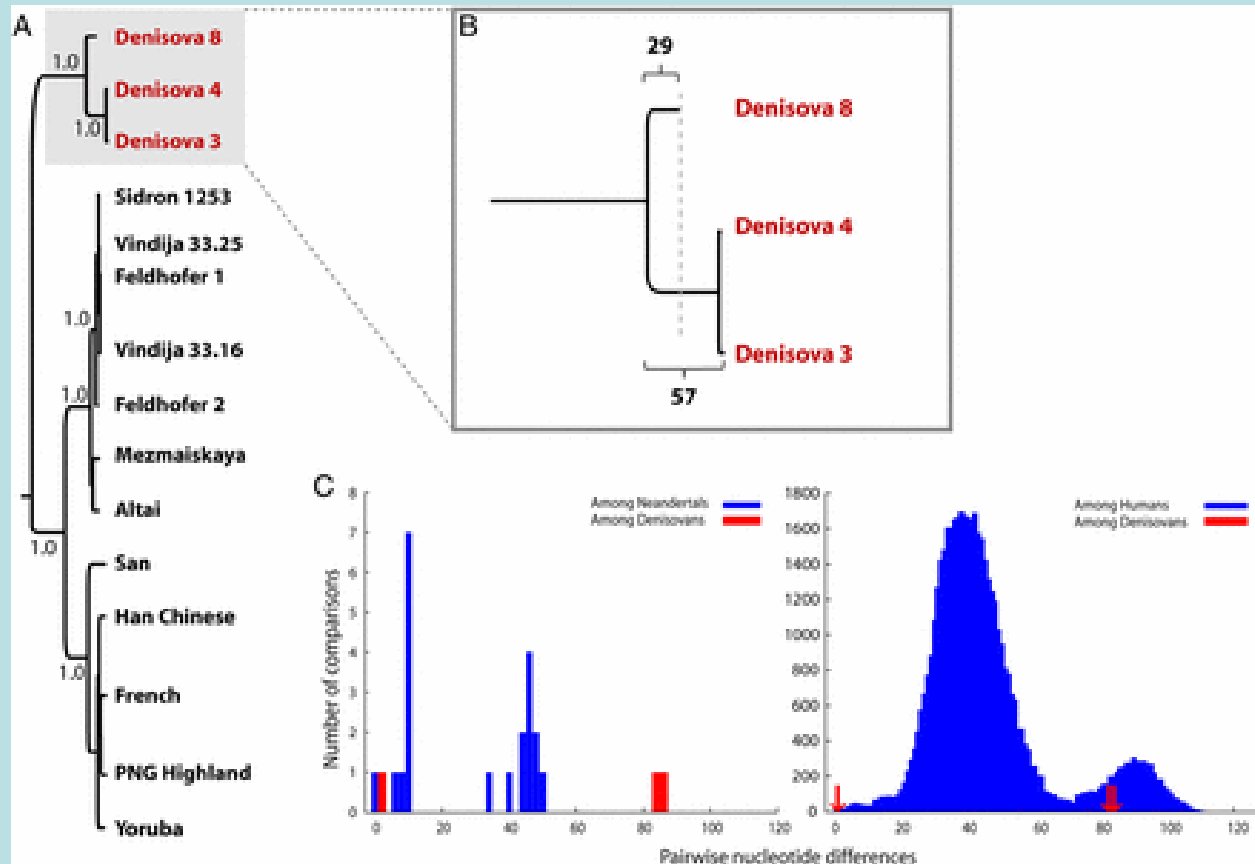
Новый моляр – Denisova 8 (раскопки 2010 г.).

Возраст – больше, чем у Denisova 3 и 4.



Получены данные по устойчивым особенностям морфологии зубов, которые позволят осуществлять поиск новых денисовских материалов в одонтологических коллекциях (Sawyer et al., 2015)

Генетические данные о Denisova 4, 8 (Sawyer et al., 2015)

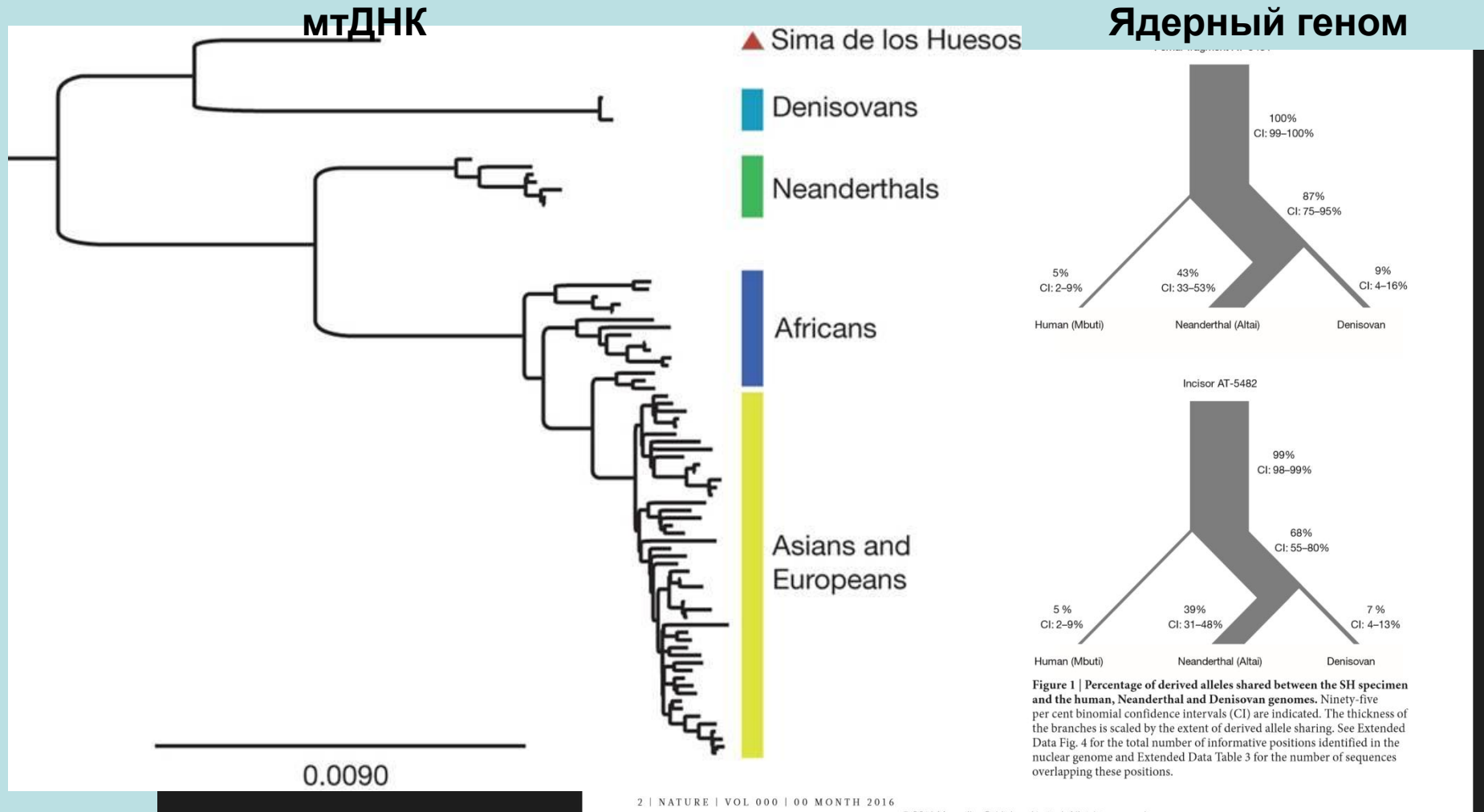


1. Denisova 8 на ~60 тыс. лет старше, чем Denisova 3 и 4.
2. Денисовцы могли присутствовать на юге Сибири длительное время (десятки тыс. лет).
3. Демонстрируют более высокое разнообразие мтДНК, чем неандертальцы (высокая дивергенция внутри популяции денисовцев).

Митохондриальный геном гоминида (*H. heidelbergensis* ?) возрастом более 400 тысяч лет. Испания (Meyer et al., 2014)

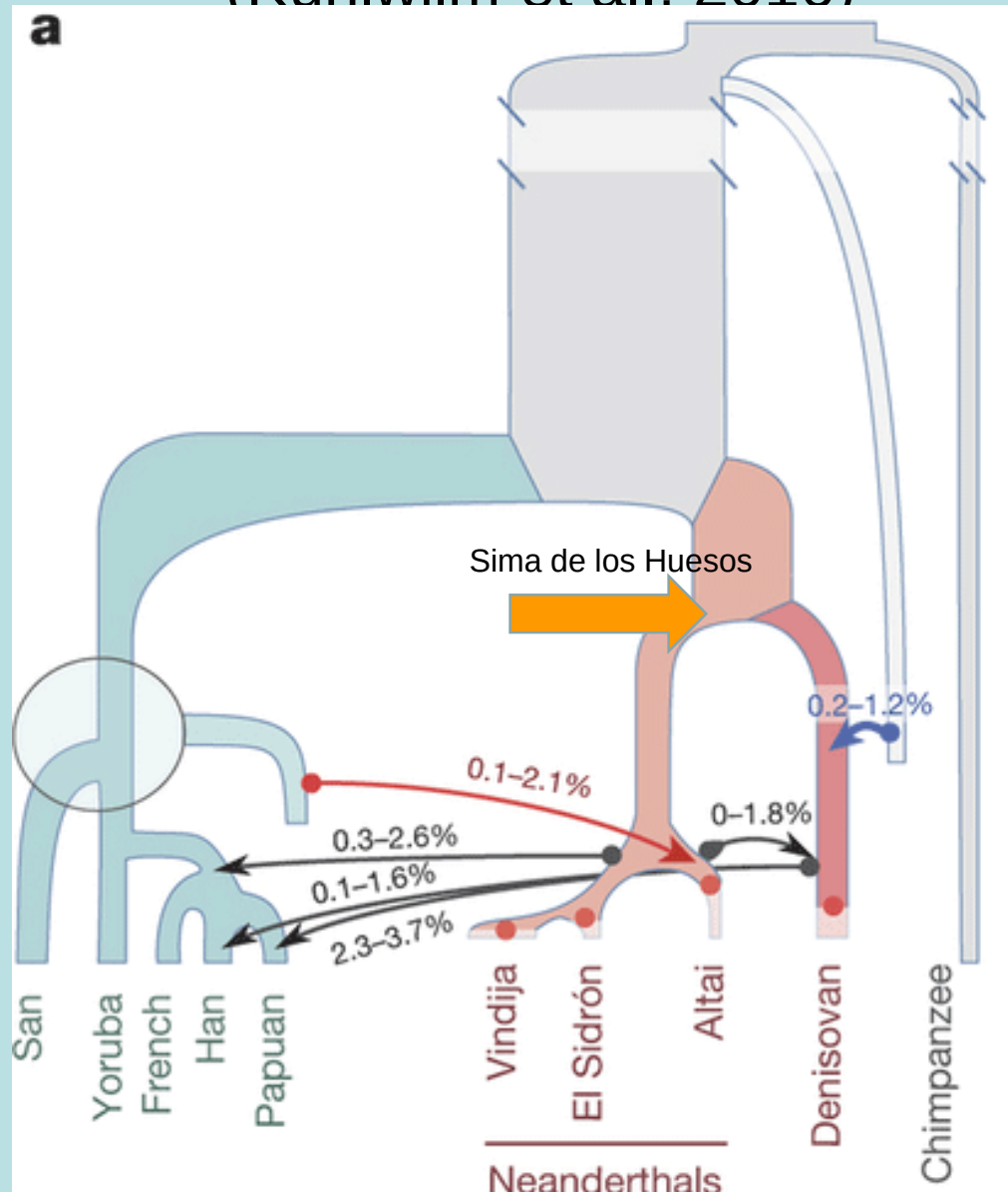


Данные по мтДНК и ядерному геному гоминина возрастом более 400 тысяч лет.



Популяция из Sima de los Huesos является предковой для неандертальцев.

Генетические взаимоотношения поздних представителей рода Homo (метапопуляция гомининов) (Kuhlwilm et al.. 2016)



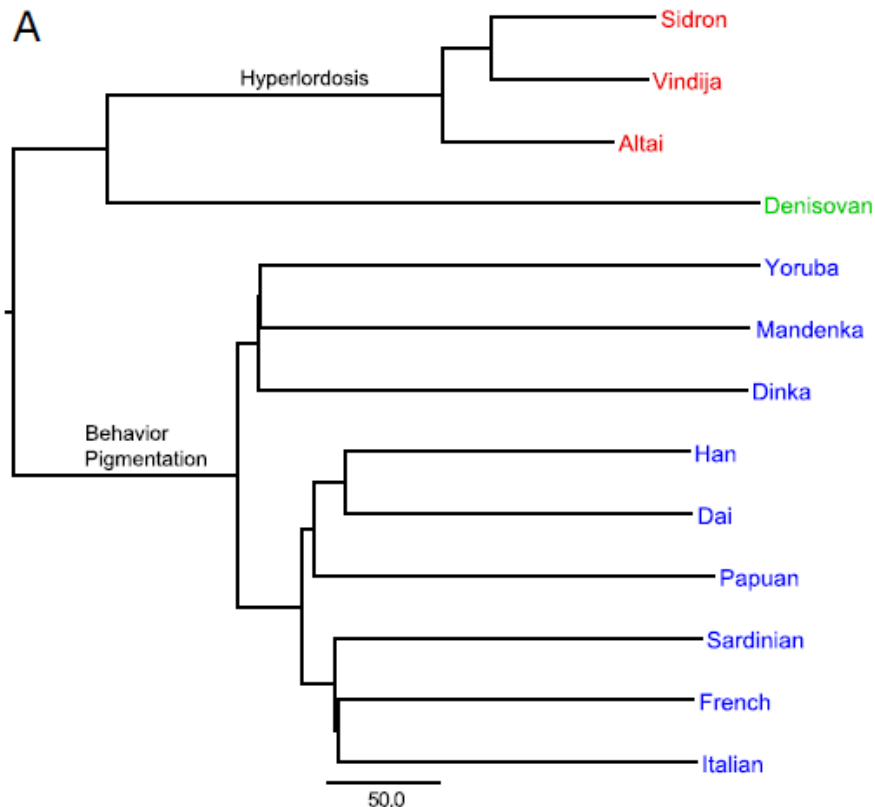
Генетическое наследие неандертальцев и денисовцев



Генетические отличия человека современного типа (по Meyer et al., 2014)

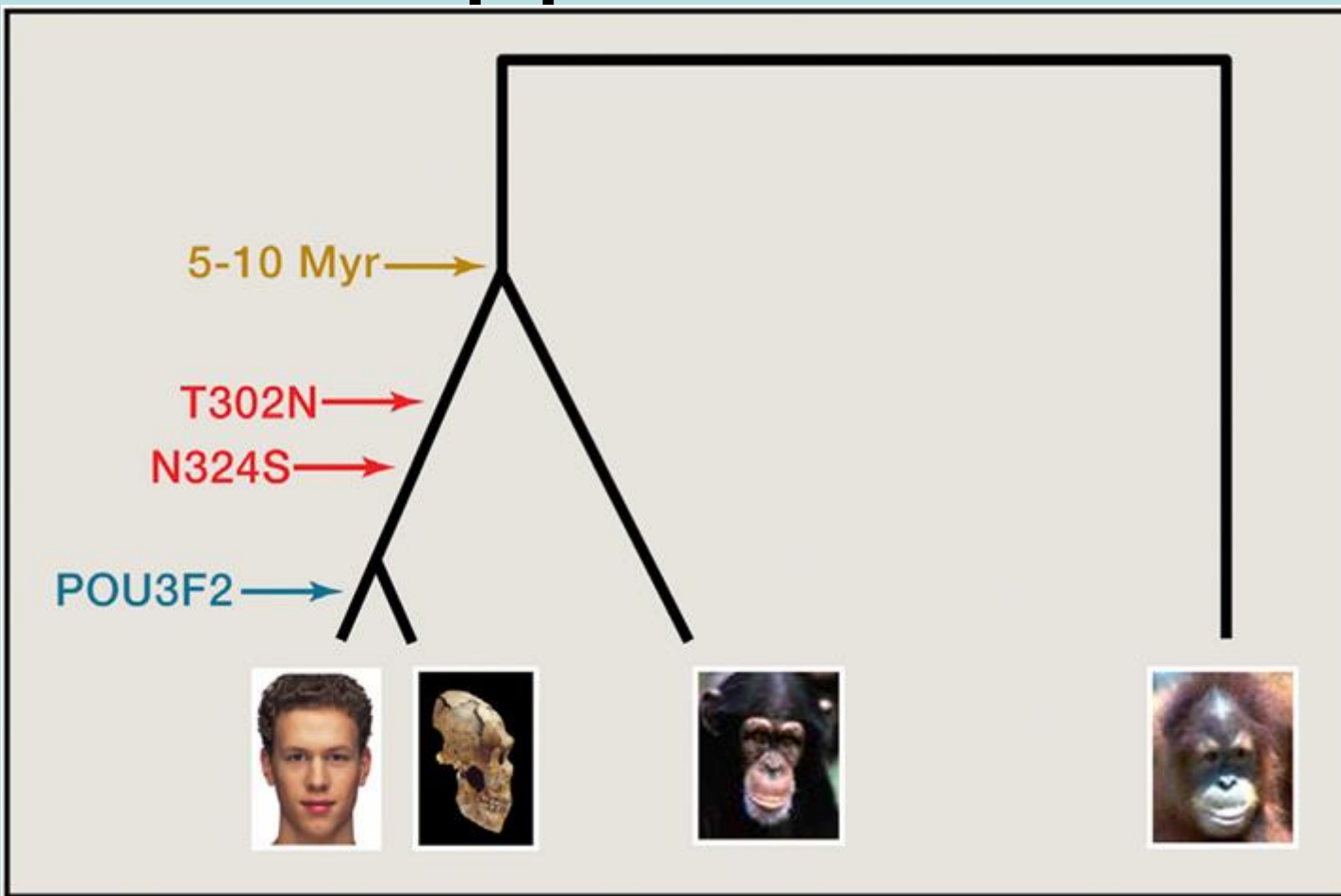
- 31389 ОНП в геноме всех современных людей отличаются от неандертальцев и денисовцев.
- 3117 ОНП предположительно попадают в регуляторные регионы.
- 32 повреждают предполагаемые сайты сплайсинга.
- 96 ОНП изменяют аминокислотный состав 87 белков.
- Среди измененных генов 5 играют роль в развитии коры головного мозга.

Исследование экзоменов неандертальцев (N=3, Алтай, Испания, Хорватия) 17367 белок-кодирующих генов



1. Неандертальцы демонстрируют очень низкий уровень генетического разнообразия.
2. У неандертальцев повышена доля несинонимичных замен влияющих на структуру и функцию белков (меньше эффективный размер популяции).
3. У неандертальцев сильнее менялись Гены, связанные с морфологией скелета, У современных людей – с поведением и пигментацией.

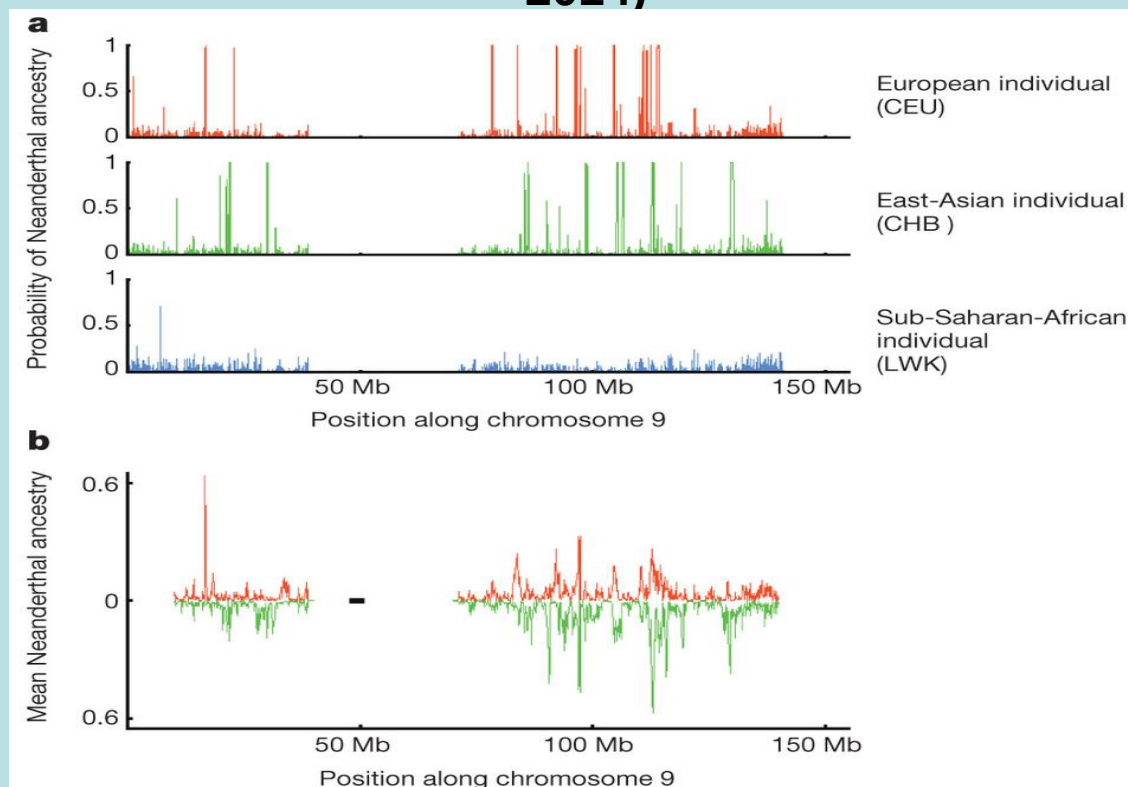
Полиморфизм гена FOXP2



Krause et al., 2007; Maricic et al., 2013; Paabo, 2014.

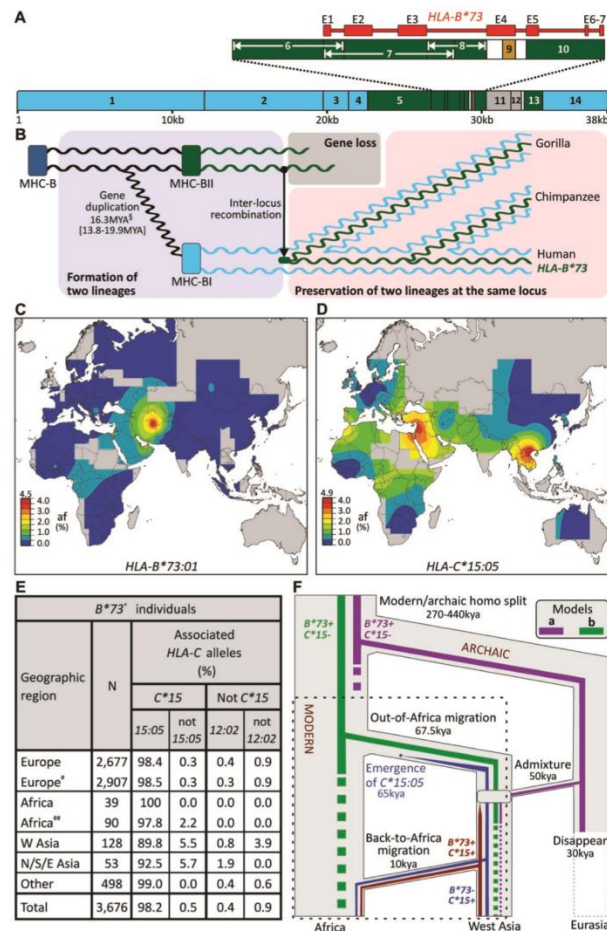
Аллельные варианты, обеспечивающие активность лактазы, амилазы, алкогольдегидрогеназы сформировались у человека независимо.

Карты участков интрогрессии от неандертальца (Sankararaman et al., 2014)



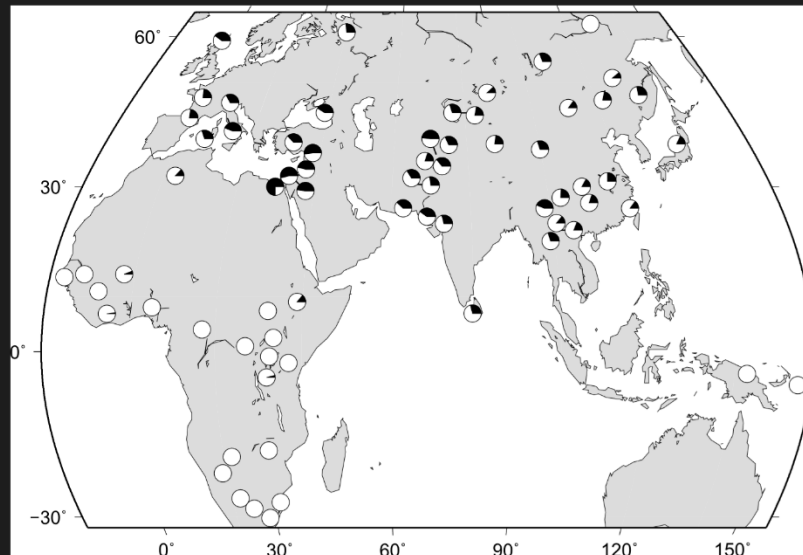
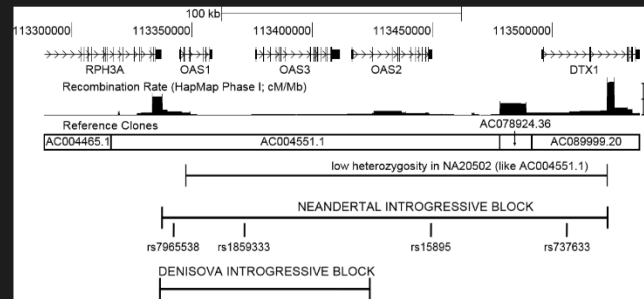
Biological pathway (GO categorization)	Neanderthal ancestry	Europe FWER	East Asian FWER
nucleic acid binding (molecular_function, GO:0003676)	Depleted	0.018	0.032
RNA processing (biological_process, GO:0006396)	Depleted	0.004	0.049
ribonucleoprotein complex (cellular_component, GO:0030529)	Depleted	<0.001	0.027
organelle part (cellular_component, GO:0044422)	Depleted	<0.001	0.037
intracellular organelle part (cellular_component, GO:0044446)	Depleted	<0.001	0.025
mRNA metabolic process (biological_process, GO:0016071)	Depleted	<0.001	0.014
nuclear lumen (cellular_component, GO:0031981)	Depleted	0.039	0.017
nuclear part (cellular_component, GO:0044428)	Depleted	0.005	0.022
keratin filament (cellular_component, GO:0045095)	Enriched	<0.001	<0.001

Аллели генов иммунной системы. HLA локусы (Abi-Rached et al., 2011)

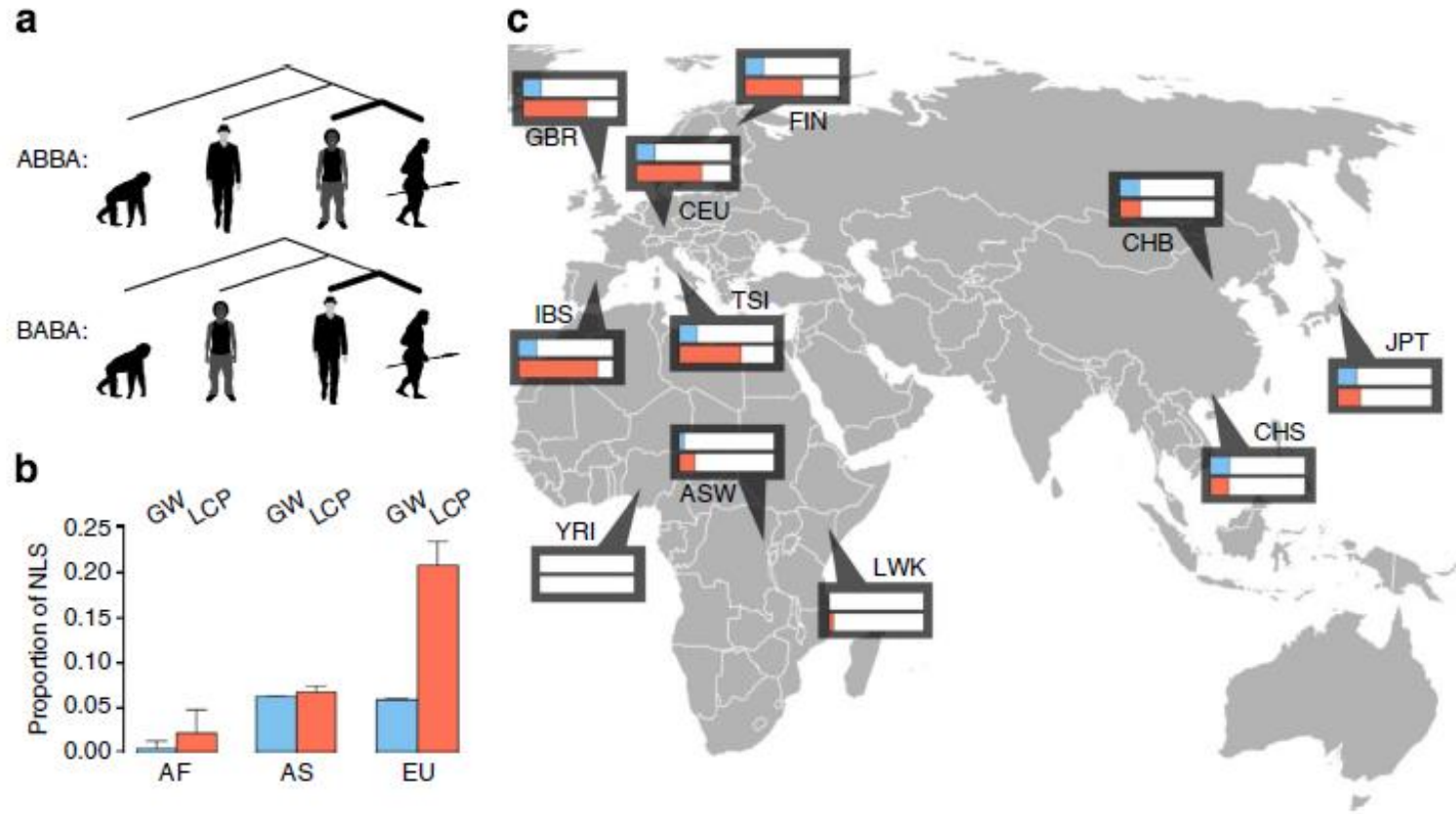


Ряд аллелей HLA-генов, доминирующих в популяциях за пределами Африки имеют неандертальское и денисовское происхождение.

Неандертальское и денисовское происхождение вариабельности OAS генов



Гены системы катаболизма липидов в европейских популяциях (Khrameeva et al., 2014)



Вариант гена SLC16A11 – для коренных популяций Америки - фактор Предрасполагающий к диабету 2 типа (The SIGMA Type 2 Diabetes Consortium , 2014)

Адаптация к условиям высокогорья у тибетцев (Huerta-Sanchez et al., 2014) Ген EPAS1

Denisovan alleles in modern Tibetans

Altitude adaptation in Tibetans caused by



Haplotype network based on the number of pairwise differences between the 40 most common haplotypes

Haplotype network based on the number of pairwise differences between 43 unique haplotypes defined from the 20 most differentiated SNPs between Tibetans and the 14 populations (1000 Genomes Project)



Благодарю за внимание!