

# Hledání kódu lidství

**Člověk se od nejbližšího žijícího příbuzného – šimpanze – liší v pouhých 1,2 % písmen dědičné informace. Tak nepatrný rozdíl nám umožnil vytvořit celoplanetární civilizaci, formulovat náboženství, rozvinout složité jazyky, umění a vědu – a současně dovolil vystavět koncentrační tábory, zorganizovat genocidy a dal schopnosti ze dne na den zničit všechny dosavadní vymoženosti. Co stojí v pozadí lidství? Jsme schopni zjistit, které geny dělají člověka člověkem?**

text **EDUARD KEJNOVSKÝ, ZDENĚK KUBÁT**

**DŮKLADNĚ** porovnání lidského genomu s genomy našich příbuzných pomohlo nalézt oblasti, které se rychle měnily během posledních 6,5 milionu let, jež uběhlo od oddělení linií vedoucích k člověku, od linie, jejímž produktem jsou šimpanzi.

Přestože se lidský a šimpanzí genom shodují na sekvenční úrovni, pohled na uspořádání genů v genomech (tzv. kolinearitu) ukazuje, že procento odlišnosti je větší (asi 3 %). Příčinou jsou nově vznikající kopie (duplikace) a ztráty (delece) některých genů nebo jejich částí. Máme sice mnoho téměř stejných genů, některé se však díky těmto procesům „přestěhovaly“ na jiné místo nebo se do jejich okolí začlenil nový fragment DNA. Nové okolní sekvence mohou změnit regulaci genu – ovlivní, kdy a jak intenzivně bude gen aktivní. Změna regulace genů vede ke změně tvaru těla, anatomie a ontogeneze jedince a je pravděpodobně jednou z příčin našeho lidství, podobně jako vedla k vzniku nových druhů také u ostatních organismů. Člověk se vyznačuje množstvím unikátních retrogenů (kopií genů vzniklých zpětným přepisem z mRNA do DNA a následným vložením do genomu) aktivních v pohlavních orgánech (vaječnicích, varlatech) a v nervových tkáních. Ukázalo se, že geny, kterými se člověk nejvíce liší na sekvenční nebo regulační úrovni, souvisejí s řečí, abstraktním myšlením, kreativitou a vývojem mozku.

## GENY ŘEČI

Mezi 24 geny, kterými se moderní člověk nejvíce liší od ostatních blízkých

příbuzných, známe 8 genů souvisejících s funkcí mozku a vývojem nervového systému (*NOVA1, SLITRK1, KATNA1, LUZP1, ARHGAP32, ADSL, HTR2B, CBTNAP2*). Čtyři z těchto genů se účastní regulace růstu axonů a dendritů (*SLITRK1, KATNA1*) a přenosu nervového vzruchu na synapsích (*ARHGAP32 a HTR2B*) a dva se podílejí na vzniku autismu (*ADSL, CBTNAP2*). Rovněž gen *CNTNAP2* pravděpodobně souvisí s poruchami řeči. Je jedním z genů regulovaných veledůležitým genem *FOXP2*, což je transkripční faktor podílející se na vývoji řeči a jazyka i plasticity synapsí, tedy posilování a zeslabování synapsí v čase v reakci na jejich aktivitu. Proto se často spekuluje, že klíčovým momentem v evoluci moderního člověka byla změna přenosu nervového signálu na synapsích.

O genu *FOXP2* (Forkhead box protein P2) je známo, že nějak souvisí s řečí, kreativitou a abstraktním myšlením. Na jeho význam upozornily problémy jedné britské rodiny (označované jako rodina KE), jejíž členové trpěli závažnými poruchami řeči. Vyšetření odhalila, že příslušníci rodiny mají poškozený gen *FOXP2*.

Lidská forma genu *FOXP2* vznikla přibližně před 200 000 lety, v době formování *Homo sapiens*. V linii vedoucí k člověku se tento gen vyvíjel neobyčejně rychle a jeho stejnou podobu měl i neandertálec. Gen *FOXP2* totiž kóduje transkripční faktor a právě transkripční faktory se u člověka z nějakého důvodu vyvíjely rychleji než u šimpanze. Gen přítom najdeme také v dědičné informaci

mnoha obratlovců. Mladé myšky, které od rodičů zdědily jednu poškozenou kopii *FOXP2*, mají sníženou schopnost zvukově komunikovat, zatímco myšky s oběma poškozenými kopiemi umírají. *FOXP2* hraje roli také při echolokaci netopýrů, a dokonce při zpěvu ptáků.

Vědci si s genem *FOXP2* „pohráli“ a jeho lidskou variantu přenesli do myši. Zvíře sice bylo zdravé, ale na rozdíl od jiných myší svého druhu komunikovalo v ultrazvukové části spektra, bylo méně zvědavé a vyznačovalo se nižší koncentrací dopaminu, což poukazovalo na vliv *FOXP2* na bazální ganglia. Neurony myši s lidským genem měly zvýšenou plasticitu synapsí. Experiment naznačil, že změny v oblasti mozkové kůry a bazálních ganglií byly pravděpodobně důležité pro evoluci lidské řeči a jazyka.

## VYBROUŠENÉ ADAPTACE

Pozornost badatelů upoutala také překvapivě vysoká rychlost evoluce oblastí lidského genomu označovaných jako HAR (human accelerated region). Jde o 49 úseků, které jsou konzervované mezi obratlovci, ale silně odlišné u člověka (zejména ve srovnání se šimpanzi). Několik těchto rychle se proměňujících úseků máme v genech kódujících bílkoviny nebo regulační molekuly RNA důležité pro vývoj nervového systému nebo některé unikátní lidské znaky. Například oblast HAR2 kóduje bílkovinu zesilovač transkripce, který mohl přispět k evoluci protichůdného palce člověka a možná také k přizpůsobení nohou, jež umožnilo vzpřímenou chůzi. Oblast HAR1 obsahuje dva geny (*HAR1A* a *HAR1B*), jejichž výsledným funkčním produktem jsou dlouhé nekódující molekuly RNA (tzv. lncRNA z anglického long non-coding RNA), které mají regulační funkci a hrají roli při vývoji mozku. Ukazuje se, že geny důležité pro fungování mozku se u nás měnily nejrychlejším tempem a jsou evolučně nejvybroušenější. Naproti tomu

**Doc. RNDr. EDUARD KEJNOVSKÝ, CSc.**, viz Vesmír 100, 60, 2021/1.

**Mgr. ZDENĚK KUBÁT, Ph.D.**, (\*1980) vystudoval Přírodovědeckou fakultu Masarykovy univerzity. V Biofyzikálním ústavu AV ČR v Brně se zabývá studiem pohlavních chromozomů a dynamikou genomů rostlin. Přednáší na Mendelově univerzitě v Brně a příležitostně na PŘF Masarykovy univerzity.



člověk	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110
bonobo	MMQESATETI	SNSSMNQNGM	STLSSQLDAG	SRDGRSSGDT	SSEVSTVELL	HLQQQALQA	ARQLLLQQQT	SGLKSPKSSD	KQRPLQVPVS	VAMMTPQVIT	PQQMQQLQQ	
šimpanz												
gorila												
orangutan		V										
gibbon												
člověk	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	
bonobo	QVLSPPQLQA	LLQQQAVML	QQQLQEFYK	KQEQHLHLQL	IQQ-QQQQQ	QQQQQQQQQ	QQQQQQQQQ	QQQQQQQQQ	QQHPGKQAKE	QQQQQQQQQ	LAAQLVLFQQ	
šimpanz					Q							
gorila					Q							
orangutan												
gibbon												
člověk	230	240	250	260	270	280	290	300	310	320	330	
bonobo	QLLQMQLLQ	QQHLLSLRQ	GLISIPGQA	ALPVQSLPQA	GLSPAETIQL	WKEVTGVHSM	EDNGIKHGGL	DLTTNNSST	TSSNTSKASP	PITHHSIVNG	QSSVLSARRD	
šimpanz									T		N	
gorila									T		N	
orangutan									T		N	
gibbon									T		N	
člověk	340	350	360	370	380	390	400	410	420	430	440	
bonobo	SSSHEETGAS	HTLYGHGVCK	WPGCESICED	FGQFLKHLNN	EHALDDRSTÁ	QCRVQMQRVQ	QLEIQLSKER	ERLQAMMTHL	HMRPSEPKPS	PKPLNLVSSV	TMSKNMLETŠ	
šimpanz												
gorila												
orangutan												
gibbon												
člověk	450	460	470	480	490	500	510	520	530	540	550	
bonobo	PQSLPQTPTT	PTAPVTPITQ	GPSVITPASV	PNVGAIARRR	SDKYNIPMSS	EIAPNYEFYK	NADVRPPFTY	ATLIRQAIME	SSDRQLTLNE	IYSWFTRTFÁ	YFRRNAATWK	
šimpanz												
gorila												
orangutan												
gibbon												
člověk	560	570	580	590	600	610	620	630	640	650	660	
bonobo	NAVRHNLSSL	KCFVRVENVK	GAVWTVDEVÉ	YQRRSQKIT	GSPTLVKNIP	TSLGYGAALN	ASLQAALAES	SLPLLSNPGI	INNASSGLLQ	AVHEDLNGSL	DHIDSNNGNSŠ	
šimpanz												
gorila												
orangutan												
gibbon												
člověk	670	680	690	700	710	717						
bonobo	PGCSPQPHIH	SIHVKEEPVI	AEDEDPCMSL	VTTANHSPEL	EDDREIEEEP	LSEDL*						
šimpanz												
gorila												
orangutan												
gibbon												

**ROZDÍLY** mezi lidskými geny a geny našich příbuzných primátů jsou často překvapivě malé. Například lidská bílkovina **FOXP2**, důležitá pro rozvoj řeči a kreativitu, se od stejné bílkoviny ostatních primátů liší jen v několika aminokyselinách. Dobře je to vidět při srovnání pořadí aminokyselin bílkoviny **FOXP2** (kódované genem **FOXP2**). Tečky označují místa shody lidských a primátů sekvencí. Lidský gen se liší mutací 304. a 326. aminokyseliny (červeně), zatímco mutace typické pro některé z primátů jsou označeny zeleně. Další drobnou odlišností je polyglutaminový úsek bílkoviny (poly Q) označený modře, který má u člověka délku 40 aminokyselin, zatímco u ostatních primátů kolísá mezi 38 a 41 aminokyselinami. Na úrovni genetického kódu zapsaného v DNA bychom samozřejmě našli více rozdílů a rozpoznat lidskou sekvenci od ostatních by bylo snazší. Vlivem tzv. degenerace genetického kódu (stejná aminokyselina je kódována několika kombinacemi tří nukleotidových bází – triplety) se ale tyto rozdíly neprojeví na pořadí aminokyselin a pro funkci bílkoviny nejsou důležité.

Převzato a upraveno ze Staes N. et al.: Scientific Reports, 2017, DOI: 10.1038/s41598-017-16844-x

u šimpanzů se nejrychleji měnily geny související s funkcí varlat.

Moderní člověk se vyvinul v Africe a po dlouhé desítky, možná stovky tisíc let žil oddělen od svých bratranců neandertálců a denisovanů, kteří obývali rozlehlou Eurasii v éře střídajících se dob ledových. Velkou neznámou bylo, zda se neandertálci a denisované shodovali s moderními lidmi v počtu chromozomů, tedy zda měli shodný karyotyp. Je známo, že přestavby genomu většího měřítka (změny karyotypu) vytvářejí nebo upevňují reprodukční bariéru. Šimpanzi a další velcí lidoopi totiž mají o jeden pár chromozomů více (24 párů) než člověk (23 párů). Lidský chromozom číslo dva kdysi vznikl fúzí dvou menších chromozomů. Vědci zajásali, když v genomech neandertálce i denisovana našli úseky souvisle přemostující místo fúze, což svědčilo o tom, že oba druhy měly stejný počet chromozomů jako moderní člověk a mají s ním společného předka. Na neandertálce a denisovany tedy můžeme nahlížet jako na starší skupiny lidí, s nimiž jsme ušli kus společné cesty při putování časem na planetě Zemi. Když moderní lidé opustili Afriku, křížením s těmito geneticky příbuznými získali především adaptace na drsnější klimatické podmínky. Proto nacházíme příspěvky genomu neandertálců i denisovanů u různých dnešních populací. Neandertálci přispěli ke genomu všech současných etnik žijících mimo Afriku, zatímco denisované geneticky přispěli

## Čtení v genomech

LIDSKÝ GENOM se podařilo přečíst roku 2003. Brzy nato jsme získali informace také o genomu šimpanze (2005), orangutana (2011), gorily (2012) a dalších primátů. Současně s tím jsme dokázali rozluštit tisíce let starý genom našich předků či jejich bratranců – neandertálce (2010) a denisovana (2012).

Genom člověka je s genomem šimpanze shodný v 98,8 % a s genomem neandertálce v 99,7 %. Velikost lidského genomu (bez chromozomu Y) nejnovější analýzy (z července 2021) stanovují na 3 054 832 041 párů bází.

Vzhledem k tomu, že zakladatelská populace moderního člověka měla jen několik tisíc jedinců, je dnešní lidstvo velmi homogenní. Všichni lidé na Zemi jsou si geneticky podobnější než členové populace šimpanzů v tanzanské rezervaci Gombe. Platí to navzdory naší výrazně větší početnosti – odhaduje se, že na Zemi dosud žilo asi 100 miliard lidí.





zejména k etnikům jihovýchodní Asie a Oceánie. Například přenos genů, jako je gen EPAS1, z genomu denisovanů do genetické informace předků dnešních Tibeťanů umožnil tomuto etniku žít ve vysokých nadmořských výškách při nižší koncentraci kyslíku. Za nejvýznamnější objevy v této oblasti vdčíme skupině profesora Svante Pääba z Ústavu evoluční antropologie Maxe Plancka v Lipsku.

## CESTA K LIDSTVÍ

Co se tehdy odehrálo v genomu člověka a postrčilo jeho evoluci vpřed? Jak při vzniku druhu *Homo sapiens*, tak později? Odpověď zatím neznáme. Popsané změny se vážou spíše k počátkům druhu *Homo sapiens*. Co ale provázelo další krůčky k lidství? Souvisí snad nějaká další genetická změna nebo změny s dramatickou proměnou chování člověka, kterou Jared Diamond obrazně označil jako „velký skok vpřed“, Richard Klein zase za „úsvit lidské kultury“? O co jde? Archeologové a antropologové si všimli, že kamenné nástroje, jež člověk vyráběl po statisíce let, se v zásadě neměnily. Šlo zpravidla o primitivní pěstní klíny a jiné předměty řazené do tzv. broušené a štípané kamenné industrie. Před přibližně 50 tisíci lety, ve středním paleolitu, se však spektrum vyráběných nástrojů náhle proměnilo, člověk začal používat nové technologie.

Ať již je označení jakékoliv, jednalo se o první lidskou kulturní revoluci, revoluci doby mladého paleolitu, kdy poslední neandertálcí ještě obývali jihozápad Evropy a moderní člověk se stal pánem kontinentu. Vytryskla tvořivá síla, mladopaleolitický

**PODOBNÍ A PŘECE JINÍ.** Šimpanzi mají o jeden pár chromozomů víc než lidé, neboť lidský chromozom 2 vznikl spojením dvou chromozomů společného předka. Nejméně podobností najdeme mezi lidským a šimpanzím chromozomem Y; šimpanzí je menší a ve srovnání s lidským nese jen dvě třetiny genů. Ostatní chromozomy jsou si podobnější, ale v některých případech je část chromozomu orientována opačně, chybí, nebo se naopak zkopírovala a v genomu se vyskytuje dvakrát. Takové zkopírované úseky chromozomů tvoří téměř 14 % lidského genomu, zatímco jen 5 % šimpanzího. Oba genomy obsahují přibližně 90 milionů bází druhově specifických sekvencí, to je jen asi 0,3 % celkové délky genomů. Většina těchto sekvencí vznikla v důsledku aktivity genomových parazitů, transpozonů a endogenních retrovirů. Jde o „zdomácnělé“ retroviry, které zůstaly v našich genomech poté, co naše předky infikovaly. U lidí se nachází unikátní rodina endogenních retrovirů zvaná HERV-K, zatímco u šimpanzů jsou to PtERV-1 a 2. Nejméně rozdílů najdeme v bílkovinných sekvencích. Téměř 30 % bílkovin je zcela identických, u zbývajících je průměrná odlišnost jen ve dvou aminokyselinách.

člověk začal z hlíny vyrábět sošky Venuší, z mamutoviny figurky zvířat, barevnými kresbami vyzdobil jeskynní obrazárny, jaké známe z jeskyní Altamira či Lascaux, vytvářel dokonalejší pasti a měnil i pohřební rituály. Tehdy asi vznikla kultura, umění, schopnost abstrakce. Něco se v mysli člověka dříve nevidaným způsobem pohnulo.

Zdá se, že oněch důležitých kroků k lidství bylo více, a to jak před statisíci lety (gen *FOXP2* měli již neandertálcí), tak poměrně nedávno. Mohl jediný gen či několik málo genů způsobit tak zásadní změnu chování? Nevíme. Je však možné, že nějaká zatím neznámá genetická událost narušila dosavadní souhru genů, změnila nastavení sítě jejich interakcí tak, aby život zazněl v plné síle a v širokém spektru tónů. Jinak než dosud - lidsky. Anebo byly určité genetické změny jen podmínkou pro to, abychom se stali

lidmi? Ano, kultura je zásadní, jak ukazují různé případy „vlčích dětí“. Je jasné, že to, co nás činí lidmi, zdaleka není jen genom.

Pokud jednou najdeme odpovědi na tyto otázky, možná nás přiblíží k poodhalení toho, co dělá člověka člověkem. Jsme ale vůbec schopni naše lidství pochopit? My, pozdní příchozí, kteří se plahočíme pod hvězdným nebem, v srdci si vlečeme mravní zákon a ptáme se po smyslu svého bytí? ●

## K dalšímu čtení...

- Green R. E. et al.: A draft sequence of the Neandertal genome. *Science* 328, 710–722, 2010, DOI: 10.1126/science.1188021.
- Meyer M. et al.: A high-coverage genome sequence from an archaic denisovan individual. *Science* 338, 222–226, 2012/6104, DOI: 10.1126/science.1224344.
- Enard W. et al.: A humanized version of *Foxp2* affects cortico-basal ganglia circuits in mice. *Cell* 137, 961–971, 2009/5, DOI: 10.1016/j.cell.2009.03.041.