

Izginuli predniki in razvoj človeka

Nobelova nagrada za medicino oziroma fiziologijo (prvi del)

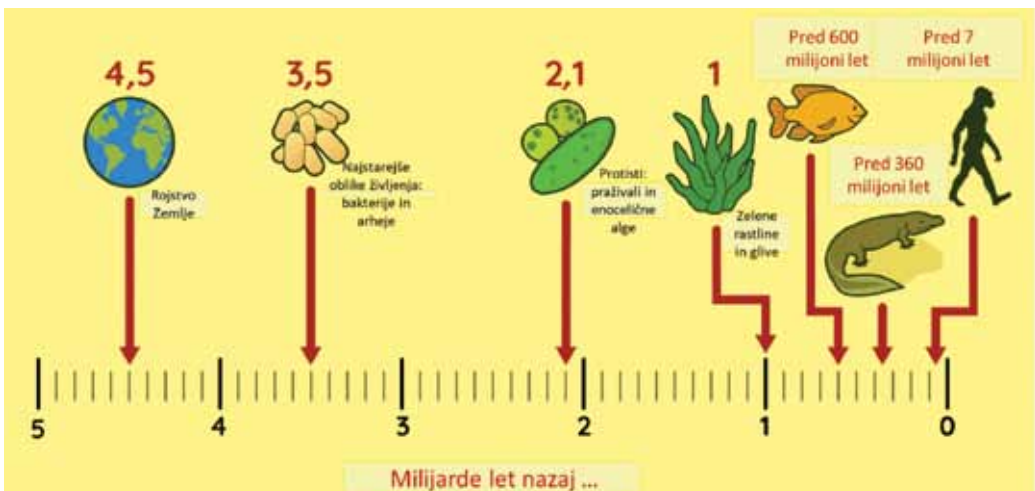
Radovan Komel

Članek je posvečen lanski Nobelovi nagradi za dosežke v medicini oziroma fiziologiji, ki je bila podeljena za razkritja genomov izumrlih homininov in posledično nov vpogled v človeško evolucijo. Projekt obsežnega mednarodnega konzorcija, imenovan *Projekt človeški genom*, je od začetka leta 1990 potreboval dobrih deset let, da je prišlo do objave osnutka zgradbe človeškega genoma, ki je bila dokončno, z vsemi podrobnostmi, ugotovljena in potrjena šele v preteklem letu. Ob tem so potekala desetletja skrbnih in natančnih genomskih raziskav tudi nam sorodnih živečih primatov, pa tudi izumrlih prednikov, ki osvetljujejo potek zgodovine našega razvoja in obstoja. V tem pogledu sta posebno pomembni in odmevni razkritje genoma neandertalca in odkritje istočasne, vendar na drugem geografskem področju živeče skupine denisovcev, katerih genomske sledi najdemo tudi v naših genomih.

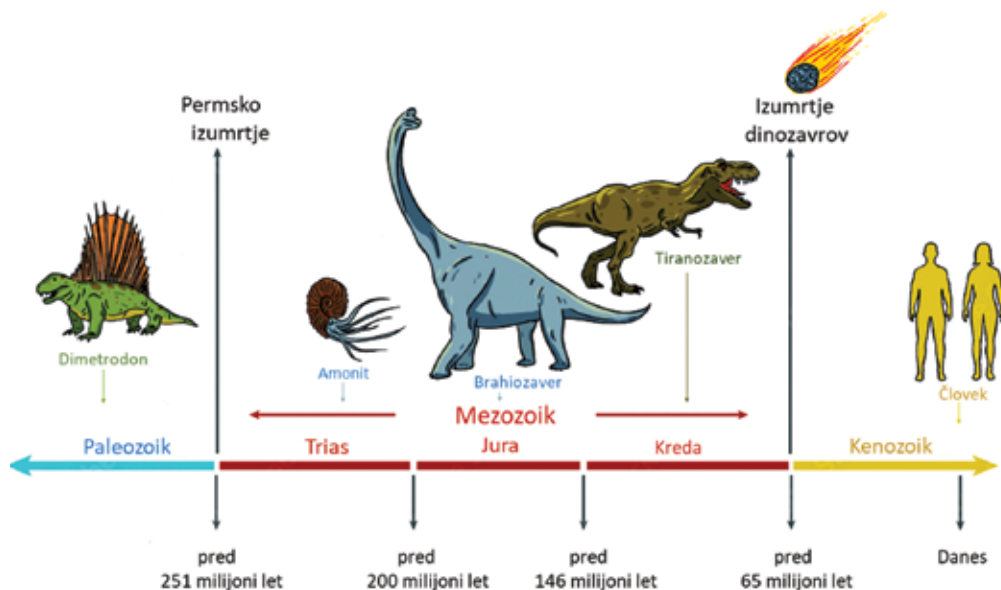
Človeštvo, kot ga poznamo danes, ima kratko zgodovino v časovnem razponu življenja na Zemlji. Že od nekdaj nas zanima naš izvor. Od kod prihajamo in kako smo povezani s tistimi, ki so bili pred nami? V čem se razlikujemo od prednikov in nam bližnjih sorodnikov? Toda preden se posvetimo tem vprašanjem, si za boljšo predstavbo časovnih dimenzij pogledajmo kratek prikaz zgodovine planeta Zemlja in življenja na njej.

Življenje na Zemlji se je začelo v oceanih. Najprej so se pojavile prave bakterije in verjetno tudi arheje, nato pa evkarionti. Evkarionti vključujejo živalim, rastlinam in glivam podobne enoceličarje (protiste), rastline, živali in glive. Najprej so se pojavili protisti. Rastline, živali in glive so se pojavile veliko kasneje. In šele pred približno 360 milijoni let so nekateri vretenčarji začeli prehajati na kopno.

Od pojava vretenčarjev, v kambriju, prvem



Prirjeno po American Museum of Natural History, www.amnh.org/explore/ology/marine-biology/what-do-you-know-about-life-on-earth.



Prirjeno po Adobe Stock (https://stock.adobe.com/images/dinosaurs-extinction-infographic-diagram-showing-paleozoic-mesozoic-cenozoic-eras-and-dinosaurs-periods-including-triassic-jurassic-cretaceous-million-years-ago-for-geology-science-education-vector/278747501?prev_url=detail).

obdobju paleozoika pred približno 518 milijoni let, je dolga obdobja razvoja živega sveta zaznamovalo tudi nekaj množičnih izumrtij, ki so včasih pospešila evolucijo življenja na Zemlji: ko namreč neka stara skupina izumre, lahko naredi prostor za novo in njen razvoj.

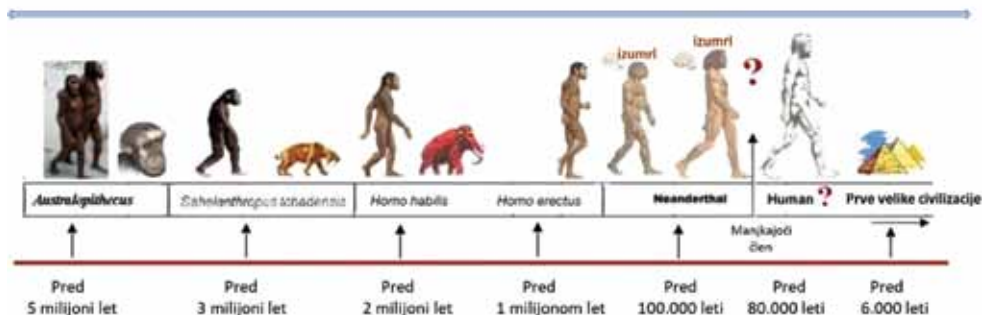
Permsko-triasno izumrtje je dogodek, ki se je zgodil pred približno 251 milijoni let, povzročili pa naj bi ga padec meteorita ali povečana ognjeniška dejavnost ali eksplozija supernove. Povzročil je izumrtje približno 96 odstotkov morskega življa in 70 odstotkov kopenskih strunarjev (vretenčarjev in njim sorodnih nevretenčarjev). Izprazen prostor je pomenil priložnost za arhozavre, velike skupine plazilcev, ki je vključevala krokodile, dinosavre in leteče plazilce, pterozavre. Dinosaury so na Zemlji kraljevali več kot 100 milijonov let, izumrli pa so konec krede, pred 65 milijoni let. Njihovo izumrtje je verjetno povezano z udarcem asteroida pred približno 66 milijoni let. Na

to kaže nenadna sprememba vsebnosti iridija v fosilnih plasteh. Dokazi kažejo, da je deset kilometrov široki bolid zadel polotok Jukatan v Mehiki, ustvaril stosedemdeset kilometrov široki krater in povzročil množično izumrtje približno 75 odstotkov kopenskih vrst in 33 odstotkov vseh pritrtjenih živalskih vrst v morju. Dogodek je naredil prostor za prevlado sesalcev in ptičev.

Pojavili so se naši predniki in njihov razvoj se je odvijal s prilagajanjem spreminjajočim se geološkim in podnebnim razmeram planeta

Darwinova hipoteza o razvoju vrst nas uči, da morajo imeti vse sorodne skupine organizmov skupnega prednika in skupne značilnosti. To velja tudi za človeka, ki je po Linnéjevi razvrstitvi pripadnik živalskega kraljestva, in sicer razreda sesalci, reda prvaki (primati), družine človečnjaki (hominiidi) in rodu človek (homo).

Predniki današnjih prvakov, podobni dana-



Prirčeno po D. M. Guera, sallyannmelia.com.

šnjim polopicam, so se pojavili pred 55 do 66 milijoni let. Bili so majhni, vevericam podobni rastlinojedi in žužkojedi, ki so živeli na drevju. Pred 20 do 25 milijoni let so se iz prvakov razvile človeku podobne opice. Razširjene so bile po Evropi, Aziji in Afriki. Zadnji skupni prednik opic starega sveta in velikih opic je živel pred približno 25 milijoni let, skupni prednik človeka in šimpanzov pa pred približno 6 milijoni let. Prve sledi človekovih prednikov, tako imenovanih »južnih opic« ali avstralopitekov, so našli v Afriki, ki tako velja za »zibelko človeštva«. V Etiopiji so našli del okostja človečnjakinje, ki so ji nadeli vzdevek Lucy. Lucy ni bila višja od enega metra in je bila težka približno trideset kilogramov. Ocenjujejo, da je živela pred približno 3,5 milijona let. Po odkritju fosiliziranih stopinj v vulkanskem pepelu je bilo razvidno, da so avstralopiteki že hodili. Živeli so v skupinah v prostranih travnih savanah vzhodne Afrike in se preživljali z nabiralništvom in lovom na manjše živali.

Pred 2,5 do 1 milijonom let je živel še en rod, ki pa ne sodi med naše prednike. Parantrop je bil najverjetneje stranska, pretežno rastlinojeda veja avstralopitekov; latinsko ime Paranthropus pomeni »vštric s človekom«. Najverjetneje so jih pred milijonom let iztrebili naši predniki, ki so jih lovili in jedli. V zgodnjem pleistocenu (ledeni dobi v času izpred 2,58 do 0,8 milijona let) so arhaični

ljudje iz rodu *Homo* izviral iz Afrike in se razširili po Afro-Evraziji. Konec zgodnjega pleistocena zaznamuje prehod iz cikličnosti ledeniških ciklov, ki se spreminjajo vsakih 41.000 let, v asimetrične 100.000-letne cikle, zaradi česar so bile podnebne spremembe še bolj ekstremne. Pozna ledena doba je bil priča širjenju sodobnega človeka zunaj Afrike, hkrati pa tudi izumrtju vseh drugih človeških vrst. Ljudje so se prvič razširili tudi na avstralsko celino in Ameriko, kar se je ujemalo z izumrtjem večine velikih živali v teh območjih.

Rod *Homo*, v katerega sodi tudi sodobni človek, se je razvil pred približno 3 milijoni let. Pred 2 milijonoma let je živel »spretni človek« ali latinsko *Homo habilis*. Med najdbami v Tanzaniji in južni Afriki so našli mnogo preprostega kamnitega orodja, z nekaj udarci obsekanih prodnjakov, ki naj bi jih izdelal *Homo habilis*. Visok je bil približno 1,40 metra, se že gibal s hitro in lahkotno hojo in imel gibljiv palec na roki, ki skupaj s kazalcem omogoča spretno prijemanje predmetov. Ker fosilni ostanki kažejo na tedanje dokaj hitre spremembe, velja danes spretni človek za prehodno obliko, ki se je razvila v stabilno obliko, »pokončni človek« ali *Homo erectus*.

Homo erectus je na sceno stopil pred 1,8 milijona let. Hodil je vzravnano. Po najdbah sodeč je živel predvsem na tleh. V savani je nabiral rastlinske plodove, prehranjeval pa

se je tudi z mesom. Pri iskanju in pripravi hrane je uporabljal kamnito orodje. Tako kot večino evlucijskih procesov so tudi za našo zgodnjo zgodovino značilne številne genetske veje, od katerih so bile mnoge na koncu neuspešne. Vendar pa je *Homo erectus* preživel dlje kot katera koli druga vrsta človečnjakov in je bil prvi znani hominin, ki se je preselil iz Afrike, kjer je nadaljnja evolucija pripeljala do *Homo neanderthalensis*, naših arhaičnih sorodnikov, neandertalcev. Fosilne ostanke *Homo erectus* so našli na ozemlju današnje Kitajske, Izraela in na otoku Javi.

Neandertalec je dobil ime po najdbišču kostnih ostankov v kraju Neandertal blizu Düsseldorfa v Nemčiji. Najstarejše najdeno okostje je staro 150.000 let. Živel je v času, ko je bila v Evropi ledena doba. Na hladno podnebje je bil prilagojen z obliko in zgradbo telesa. Imel je močne kosti in bil nizke čokate rasti, s kratkimi mišičastimi nogami, masivno štrlečo lobanjo in negibljivim vratom. Zadnja izkopavanja in najdeni predmeti kažejo, da je bil na evropskih tleh prvi človek z visoko kulturo. Svoje pokojne je pokopaval, njegov duhovni svet pa razkriva tudi naluknjana kost, najdena v jami Divje babe nad Cerknim, za katero menijo, da je bila piščal. Neandertalci so naseljevali Evropo in Azijo pred približno 400.000 do 30.000 leti, takrat pa so izumrli.

Anatomsko sodoben človek, »misleči človek« ali latinsko *Homo sapiens*, z okostji, kot jih ima današnji človek, se je v Afriki prvič pojavil pred približno 300.000 leti. Iz jugovzhodne Afrike se je pred približno 60.000 do 70.000 leti začel prek Bližnjega vzhoda širiti v Azijo, Avstralijo in prek Beringovega preliva tudi v Severno Ameriko. V Evropo je verjetno prišel prek Balkanskega polotoka pred 45.000 leti. V času ledene dobe je bistveno izpopolnil orodje, ki ga je znal nasaditi na ročaj. Izdeloval je dleta, strgala, svedre, šila in celo šivanke. Iznašel je kopje, harpuno in lok. Orodje je tudi umetniško okraševal. Od mrtvih se je poslavljaj z ver-

skimi obredi, za dober ulov in življenje se je zaklinjal bogovom. Na stene jam je vrezoval in slikal živalske podobe.

S širjenjem po Evraziji pred približno 60.000 do 70.000 leti je *Homo sapiens* prišel v stik s staroselci neandertalci, s katerimi je sobival vsaj 20.000 let. Neandertalci so dokončno izumrli pred približno 27.000 leti, med vzroke za njihovo izumrtje pa lahko štejemo počasno prevlado bolj opremljenih prišlekov in slabo prilagoditev na nenadno podnebno spremembo, ki je bila posledica katastrofičnega vulkanskega izbruha v Sredozemlju. Ob teh in številnih drugih domnevah pa je postalo vse bolj jasno, da je za osvetlitev odnosa med nami in našimi sorodniki neandertalci potrebna zelo poglobljena in natančna raziskava z najsodobnejšimi orodji, kar jih premore znanost.

Orodja za določevanje starosti vzorcev, ki vsebujejo ostanke prazgodovinskega življenja

Paleontologija je veda, ki preučuje starodavno življenje oziroma išče informacije o več vidikih preteklih organizmov, kot so njihova identiteta in izvor, njihovo okolje in razvoj ter kaj nam lahko povedo o organski in anorganski preteklosti Zemlje. Glavne vrste dokazov o starodavnem življenju so telesni ostanke (fosili) in sledi telesnih ostankov. Bistvena je ocena starosti teh ostankov, kar omogoča radiometrično datiranje. Radiometrična metoda primerja količino naravno prisotnega radioaktivnega izotopa v preiskovanem materialu s količino njegovih razpadnih produktov, ki nastajajo z znano hitrostjo razpada. Radiokarbonsko datiranje, imenovano tudi datiranje z ogljikom, omogoča določanje starosti »mlajših« starodobnih, organski material vsebujočih vzorcev. Temelji na dejstvu, da zaradi interakcije kozmičnih žarkov z dušikom v Zemljinem ozračju nenehno nastaja izotop ogljika ^{14}C . Nastali ^{14}C se povezuje s kisikom v ozračju in tvori radioaktivni ogljikov dioksid, ki se s fotosintezo vgrajuje v rastline, z uživanjem

teh pa ga nato pridobijo živali. Ko žival ali rastlina pogine, se preneha izmenjava ogljika z okoljem, zato vsebovana količina ^{14}C zaradi radioaktivnega razpada začne upadati. Izmerjeno količino ^{14}C v vzorcu mrtve rastline ali živali, kot sta kos lesa ali delček kosti, uporabimo za izračun, kdaj je žival ali rastlina umrla. Starejši kot je vzorec, manj ^{14}C zaznamo, in ker je razpolovna doba ^{14}C (obdobje, po katerem bo polovica danega vzorca razpadla) približno 5.730 let, so po enačbi izračuna najstarejši datumi, ki jih je mogoče s tem postopkom zanesljivo izmeriti, približno 50.000 let. Izračuni, kakšen naj bi bil delež ^{14}C v ozračju v zadnjih petdeset tisoč letih, so prerisani v obliko umeritvene krivulje, ki se sedaj uporablja za pretvorbo izmerjene količine radioaktivnega ogljika v pravadnem vzorcu v oceno koledarske starosti vzorca. Razvoj radiokarbonskega datiranja je močno vplival na arheologijo. Poleg tega, da omogoča natančnejše datiranje znotraj arheoloških najdišč kot prejšnje metode, omogoča primerjavo datumov dogodkov, ki so se zgodili ločeno na velikih zemljepisnih razdaljah, kot so bili ključni prehodi v različnih regijah konec zadnje ledene dobe in v začetku neolitika in bronaste dobe.

Dolgo časa so študije evolucije človeka temeljile izključno na analizah starodavnih kostnih ostankov in njihovih morfoloških značilnostih ter preiskavah orodij in drugih arheoloških artefaktov. Za sestavo evolucijskih »družinskih dreves« so paleontologi uporabljali tako imenovano kladistiko, po kateri so organizmi na podlagi hipotez o zadnjem skupnem predniku razvrščeni v skupine, imenovane »klade«. Dokazi za domnevna razmerja so običajno skupne izpeljane značilnosti, ki jih ne najdemo v bolj oddaljenih skupinah in prednikih. Zadnji skupni prednik in vsi njegovi potomci tako lahko sestavljajo klado. Na ta način je bilo s primerjanjem telesnih značilnosti, razbranih iz redkih fosilnih ostankov, mogoče povezati različne prednike iz različnih časovnih obdobji v razvoju človeka. V zadnji

četrtini dvajsetega stoletja pa se je razvila molekularna filogenetika, ki raziskuje, kako tesno so si organizmi sorodni, z merjenjem podobnosti DNA v njihovih genomih. Molekularno filogenetiko so uporabili tudi za oceno datumov, ko so se vrste razšle in izumrle ali doživele ločeni nadaljnji razvoj ter živele druge ob drugi. *Homo sapiens* je sobival z neandertalci v Evraziji vsaj 20.000 let, verjetno tudi dlje. Vendar je narava njunih medsebojnih vplivov ostala nerazjasnjena vse do današnjega dne, ko je bistvena spoznanja o tem prinesla molekularna genetska analiza.

Genom in metode genetske analize

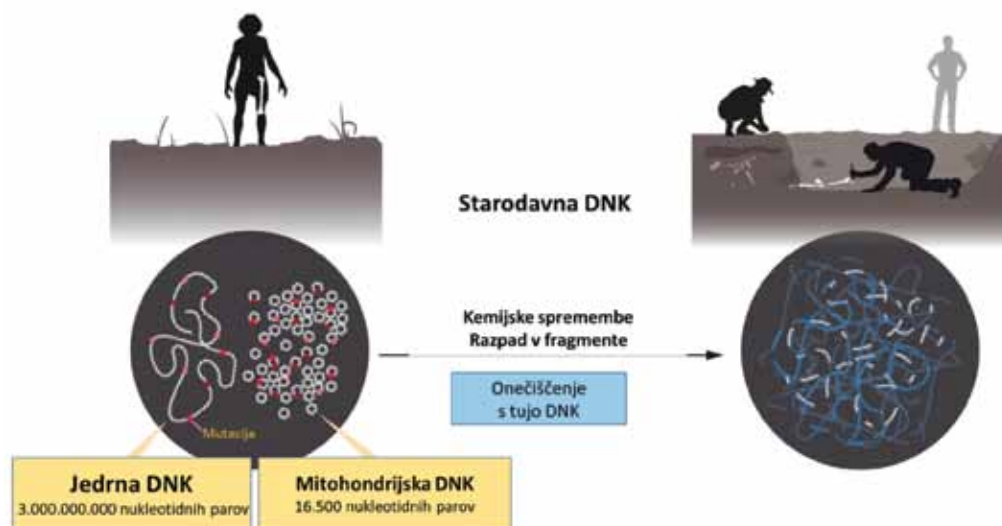
Človeški genom je skupno, sestavljeno zaporedje baznih parov nukleotidnih gradnikov nukleinskih kislin, kodiranih v obliki DNA v 23 parih kromosomov v celičnih jedrih (jedrni genom) in v majhni molekuli DNA, ki se nahaja v posameznih mitohondrijih (mitohondrijski genom). V tem pogledu govorimo o haploidnem človeškem genomu, kot ga obravnavamo v genetskih analizah. V resnici je genom človeških telesnih celic diploiden, saj en niz kromosomov izvira iz matere in drugi iz očeta; posamezni molekuli DNA v ujemajočih se kromosomih (homolognih kromosomskih parih) se sicer razlikujeta v podrobnostih, načeloma pa sta zaporedji identični. Ker je v celicah navadno prisotno večje število celičnih dihalnih organelov mitohondrijev, v vseh pa je navzoč enak mitohondrijski kromosom, v genetskih analizah genoma mitohondrijski genom obravnavamo kot eno edinstveno molekulo, ob edinstvenem celokupnem nukleotidnem zaporedju jedrnega genoma.

Po genomskem nukleotidnem zaporedju se posamezniki sicer nekoliko razlikujemo, saj se v povprečju na vsakih tisoč baznih parov vzdolž kromosomov pojavljajo mutacije oziroma zamenjave posameznih baz (polimorfizmi posameznih nukleotidov, angleško *single-nucleotide polymorphism*, kratica *SNP*), vendar upoštevajoč velikost ostalega dela genoma lahko privzamemo, da »smo

vsi, ne glede na raso, genetsko 99,9 odstotka enaki«. Pa vendar, čeprav je več kot 99 odstotkov zaporedij DNA v človeškem genomu identičnih med posamezniki, majhno število razlik v zaporedjih lahko uporabimo kot genetske različice za primerjanje in razlikovanje med ljudmi in po drugi strani za ugotavljanje njihovih bližnjih in daljnjih sorodstvenih povezav. Polimorfizmi posameznega nukleotida oziroma mutacije ene »črke« genetskega zaporedja v alelu (aleli so alternativna zaporedja DNA, različice na enem in istem položaju v molekulah DNA različnih oseb), ki se razširijo po populaciji, v funkcionalnih delih genoma lahko potencialno spremenijo tako rekoč vse možne lastnosti, od telesne višine in barve oči do dovzetnosti za različne bolezni. Če okolje ostane stabilno, se bodo »koristne mutacije« razširile po lokalnem prebivalstvu v številnih generacijah, dokler ne postanejo prevladujoča genetska lastnost. Izjemno koristni alel je lahko postal vseprisoten v populaciji že v nekaj stoletjih, medtem ko tisti, ki so »manj koristni«, običajno potrebujejo tisočletja.

Za preučevanje, kako smo sodobni ljudje med seboj povezani, in za razjasnitev na-

šega evoliucijskega izvora so v začetku - v raziskavah, katerih izsledke so objavili leta 1987 - uporabili primerjalne analize mitohondrijske DNA (mtDNA) trenutnih afriških in neafriških populacijskih skupin. Mitohondrijska DNA je bila za take raziskave zelo primerna, saj gre za razmeroma majhno molekulo, 16.500 baznih parov, v primerjavi s 3 milijardami baznih parov jedrnega genoma, zaradi številnih mitohondrijev pa je prisotna v velikem številu kopij v vsaki celici. MtDNA se deduje le po materini strani; jajčeca namreč vsebujejo povprečno po 200.000 molekul, medtem ko človeški spermij vsebuje povprečno 5 molekul mtDNA, ki se tudi razgradi v moškem genitalnem traktu in v oplojenem jajčecu. Rezultati omenjene raziskave so pokazali skupen izvor v Afriki za vse podpopulacije *Homo sapiens* in bili temeljni za teorijo o evoluciji človeka iz Afrike. Za dokončno potrditev teorije o izvoru in razvoju sodobnega človeka pa so bili potrebni obsežnejši podatki, ki bi jih bilo mogoče pridobiti iz jedrnega genoma. Preučevanje človeškega jedrnega genoma je omogočil *Projekt človeški genom* (angleško *Human Genome Project, HGP*), ki ga je leta 1990 začel velik mednarodni konzorcij, nje-



gov namen pa je bil ugotoviti zaporedje nukleotidov oziroma baznih parov haploidnega jedrnega genoma (sekvenciranje DNA) in z označitvijo izbranih mest izdelati referenčni »zemljevid« genoma za prihodnje študije. Zaporedje človeškega genoma je bilo objavljeno leta 2001 v obliki dveh osnutkov *Projekta človeški genom* in konkurenčne družbe *Celera Genomics*, dokončno, po razjasnitvi najbolj zapletenih območij, pa šele lani. Referenčni genom, ki je sedaj na voljo, je temeljni vir za razumevanje genetike človeške populacije in raziskovanje naše evolucijske preteklosti. Vendar pa odgovor na vprašanje, kako smo povezani z izumrlimi hominini, kot so neandertalci, zahteva mnogo več od sklepanja iz sodobne človeške DNA. Zahteva izločitev (ekstrakcijo) in sekvenciranje zelo stare DNA iz arheoloških ostankov iz-

umrle vrste, kar je bila orjaška naloga, ki se je zdela nedosegljiva.

Molekularna filogenetika, ki se je usmerila v preučevanje razvoja in medsebojne povezanosti človeških vrst, je naletela na dve težavi. Prva težava je bila izredno majhna navzočnost dovolj dobro ohranjenih vzorcev DNA v ostankih kosti oziroma kot sledi v drugem arheološkem materialu, drugo težavo pa je predstavljalo onečiščenje starodavne DNA s tujo DNA, izvirajočo iz okužb z mikroorganizmi ali iz stika z drugimi organizmi, na primer plenilci, mrhovinarji, drugimi osebkami iste vrste, v novejšem času pa tudi iz stika s sodobnimi ljudmi, ki ravnaajo z vzorci.

Drugi del članka bo objavljen v sledeči številki.

Nobelove nagrade za leto 2022 • Ko kemija klikne

Ko kemija klikne Nobelova nagrada za kemijo za odkritje in razvoj »klik« kemije

Martin Gazvoda, Janez Košmrlj

Nobelovo nagrado za kemijo za leto 2022 so prejeli Carolyn Ruth Bertozzi, Morten Meldal in Karl Barry Sharpless (slika 1) za razvoj »klik« kemije in bioortogonalne kemije. Ob tem je odbor za podeljevanje nagrad podal obrazložitev, da je razvoj »klik« in bioortogonalne kemije kemijo popeljal v dobo funkcionalizma (<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/press-release/>).

Kemijske reakcije so orodja sinteznih kemikov

Brez kemije si danes ne moremo več predstavljati vsakodnevnega življenja. Njen na-

predek v zadnjih sto letih je neposredno vplival na razvoj civilizacije na vseh področjih, vključno s pridelavo in predelavo hrane, pripravo čiste vode, razvojem zdravil, tekstilno industrijo, transportom in telekomunikacijo. Pri tem je vsako od področij kemije ponudilo nekoliko drugačne produkte in izume, odvisno od tega, s kakšno vrsto snovi in procesi se ukvarja.

Letošnja Nobelova nagrada za kemijo je bila podeljena za odkritje s področja organske kemije. Če bi bili natančnejši, bi jo umestili v sintezno organsko kemijo, če pa bi želeli poenostaviti, ne bi pretiravali, če bi rekli, da