

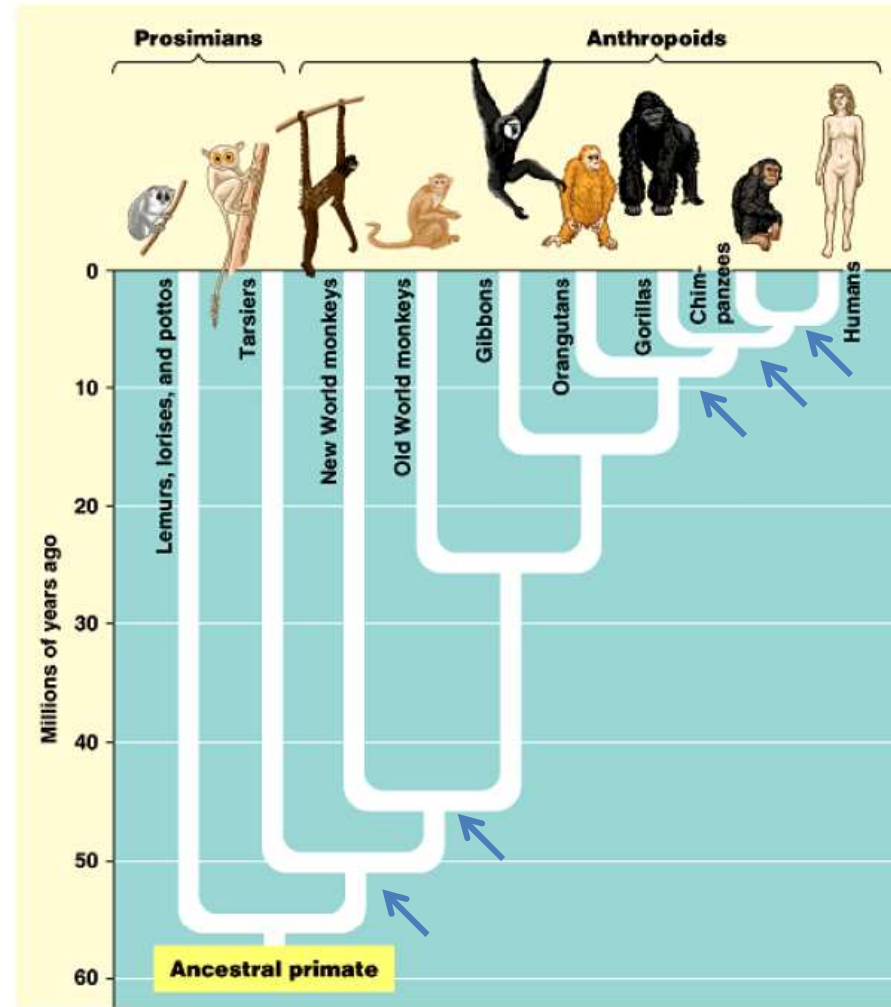
# Evoluzione dell'uomo



- ✓ Origine dell'uomo: cosa ci dicono I fossili?
- ✓ Quali sono i modelli di origine dell'uomo moderno?
- ✓ Cosa ci dicono i dati genetici?
  - ✓ DNA moderno
  - ✓ DNA antico

[...]e così, qualsiasi sistema di organi si sia studiato, quando si comparino le loro modificazioni nella serie delle scimmie, si arriva ad una sola conclusione: che le differenze strutturali che separano l'uomo dal gorilla e dallo scimpanzè non sono così grandi come quelle che separano il gorilla dalle scimmie inferiori.

T.H. Huxley, 1863



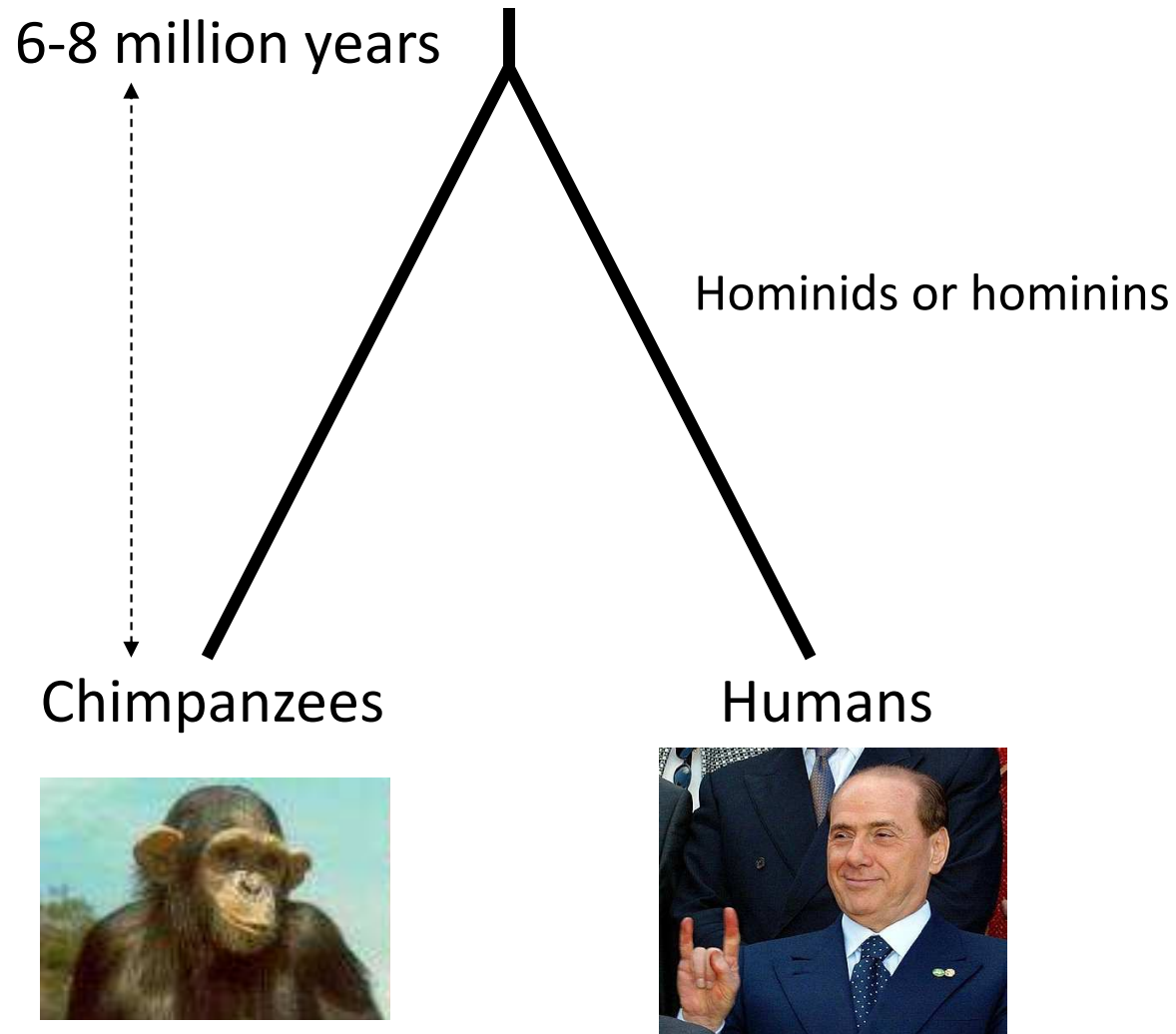
Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Antenato comune uomo-scipmanzè: circa 6 Ma

Antenato comune uomo-gorilla: 7-8 Ma

Antenato comune uomo-orangutang: 14 Ma

# Divergenza uomo-scimpanzè



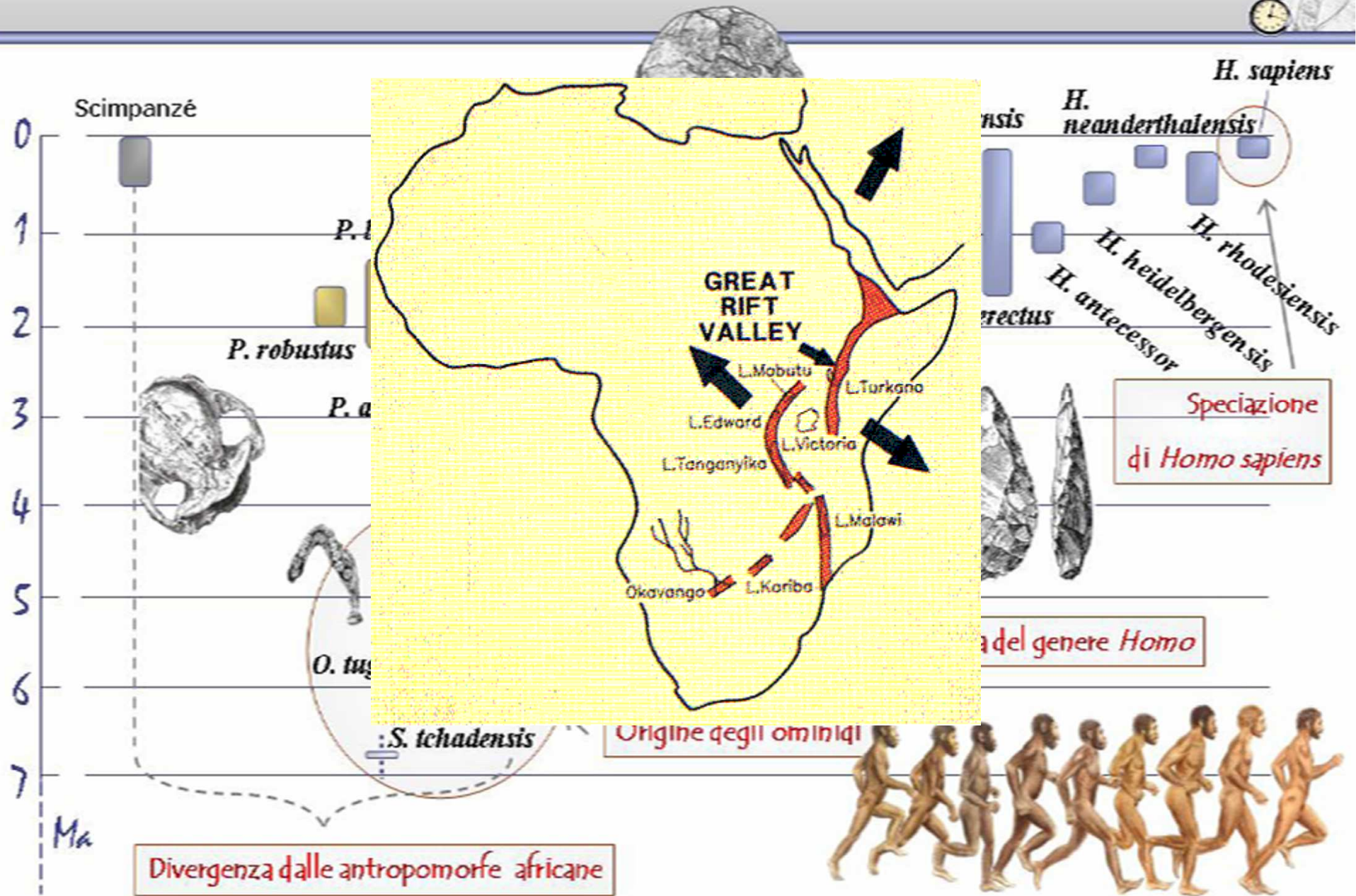
Uomo e scimpanzè condividono il 98% del genoma

# Di che tempi stiamo parlando?

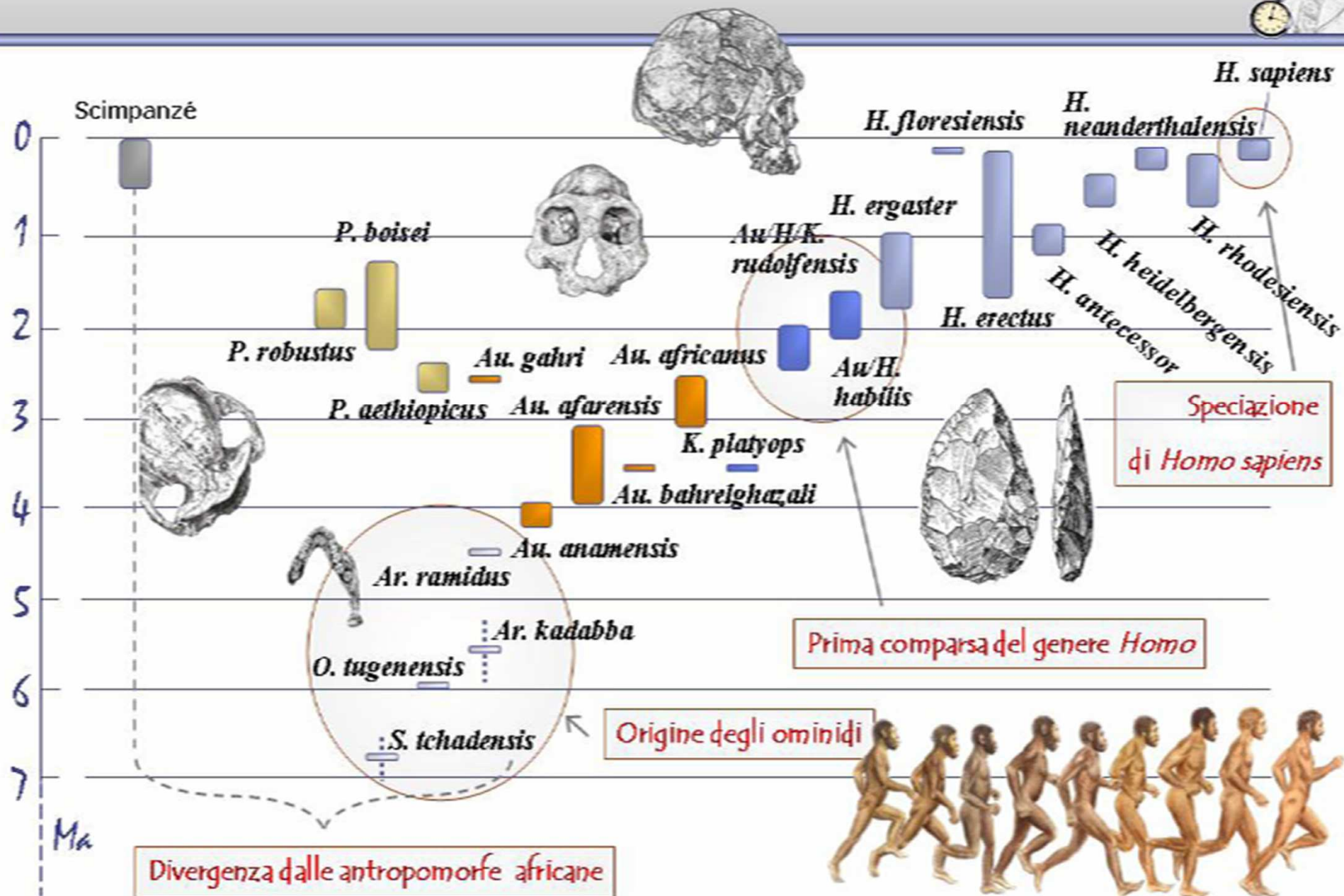
Paragoniamo la storia del pianeta Terra ad un singolo anno solare:

- ❖ 4 miliardi e 500 milioni di anni fa: formazione Terra, 1 gennaio
- ❖ da gennaio a fine ottobre non c'è vita sulla terra
- ❖ comparsa organismi pluricellulari (600 mln anni fa): 12 novembre
- ❖ affermazione dei vertebrati (500 mln anni fa): 20 novembre
- ❖ **origine dei primati (75 mln anni fa): 25 dicembre**
- ❖ scomparsa dei dinosauri: 26 dicembre
- ❖ **comparsa di *Homo Sapiens* : ultime 12-13 ore del 31 Dicembre**
- ❖ costruzione piramide di Cheope: 1 minuto prima di mezzanotte
- ❖ nascita di Cristo: 15 secondi dallo scoccare dell'anno nuovo
- ❖ con lo spumante in mano e il tappo di sughero che sta per uscire dal collo della bottiglia, ci siamo noi... speriamo bene per quello che deve accadere nei primi istanti dell'anno nuovo

# L'evoluzione umana



# L'evoluzione umana



# Bipedismo

**Owen Lovejoy (1981):** bipedismo evoluto come strategia di salvaguardia della prole → trasporto del cibo al gruppo.

Aumento successo riproduttivo e crescita della popolazione

**Day (1986) :** bipedismo è un vantaggio per fuggire dai predatori (nella savana)

**Wheeler (1991):** bipedismo permette di tollerare meglio il calore (minor superficie di esposizione)

**Manzi:** bipedismo evoluto nei continui passaggi negli spazi aperti (savana) tra foresta e foresta



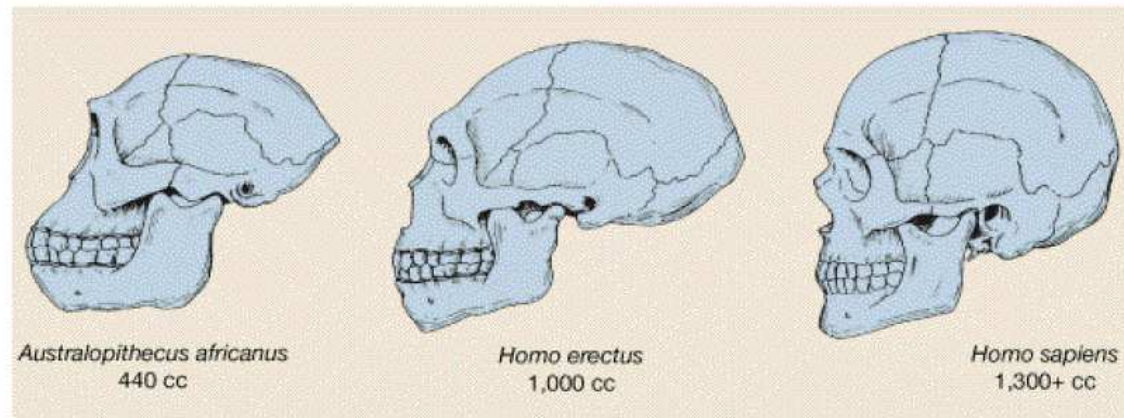
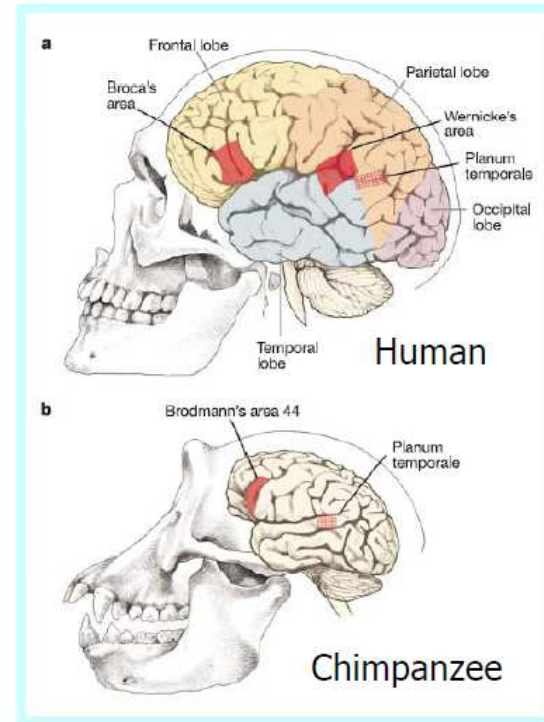
Orme di Laetoli, Etiopia, 3.6 Ma

Bipedismo fondamentale a partire da 3 Ma per l'adattamento al nuovo habitat: la savana

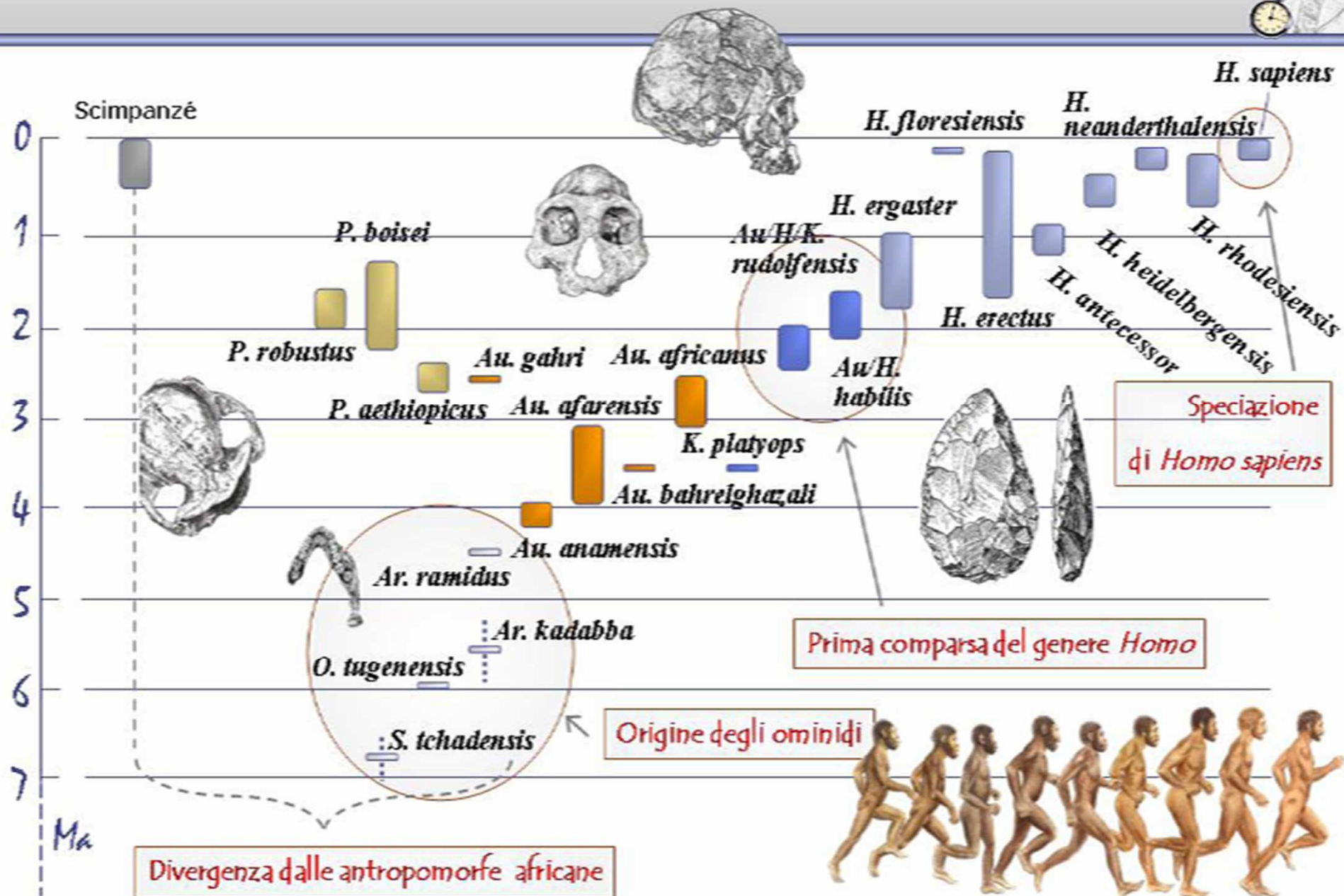


# Encefalizzazione

## Brain size



# L'evoluzione umana



## Caratteristiche del genere *Homo*

- Bipedismo obbligato
- Apparato scheletrico simile a Aus. e Par., ma diverso volume cranico e dentatura:
  - Encefalizzazione
  - Riduzione canini e aumento molari e premolari
- Cambio regime alimentare: predatore opportunisto
- Abilità nel produrre manufatti

## **I fossili del genere *HOMO***

da 2 milioni di anni fa fino alla comparsa dell'uomo  
moderno

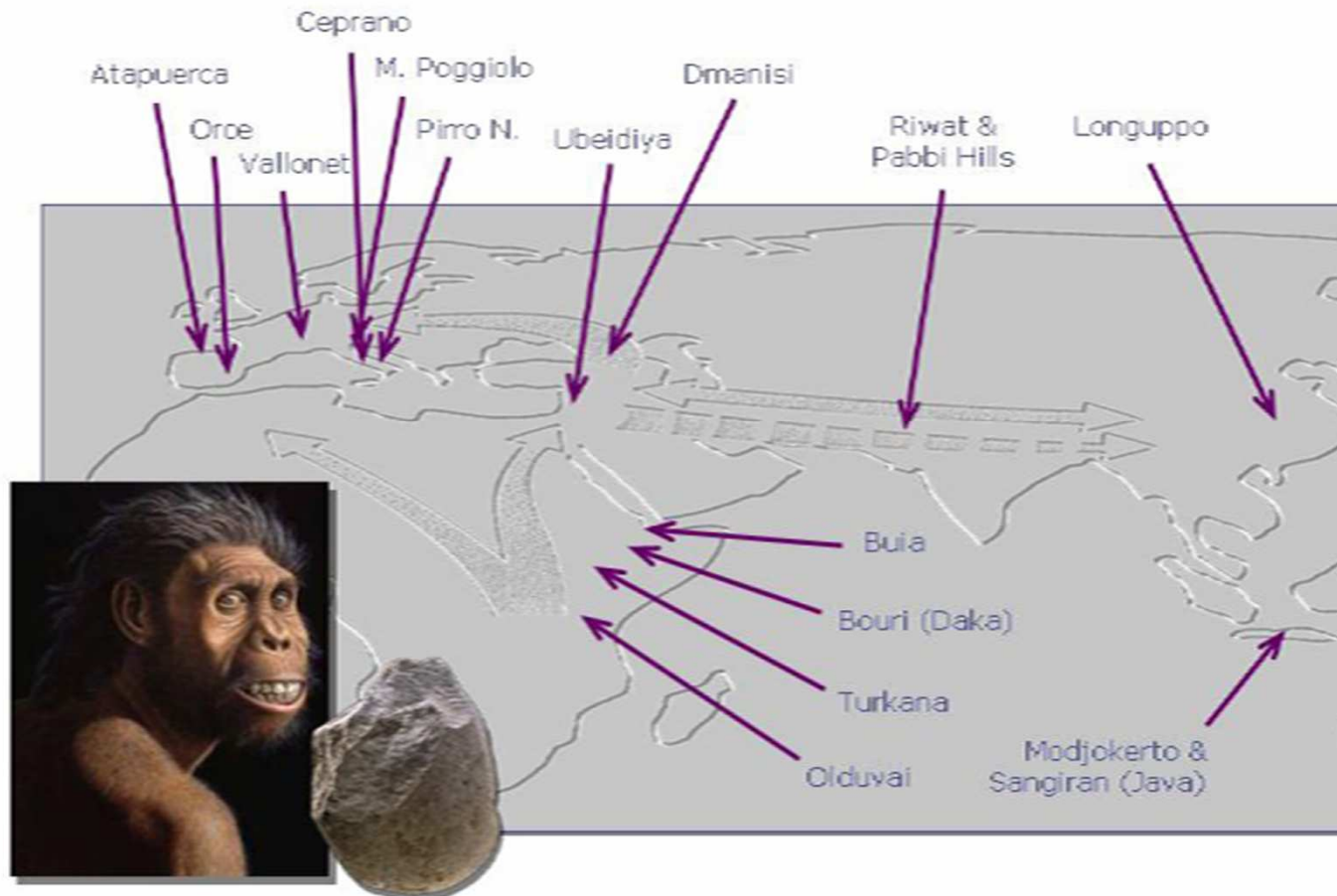
- ✓ Evidenze molecolari suggeriscono che la separazione tra ominidi e grandi scimmie sia avvenuta circa 6-7 milioni di anni fa
- ✓ 4.2 milioni di anni fa in Africa ci sono evidenze di bipedismo (*Australopithecus anamensis*)
- ✓ 1.8 milioni di anni fa in Africa appare *Homo erectus* (*H. ergaster*)

*H. ergaster*

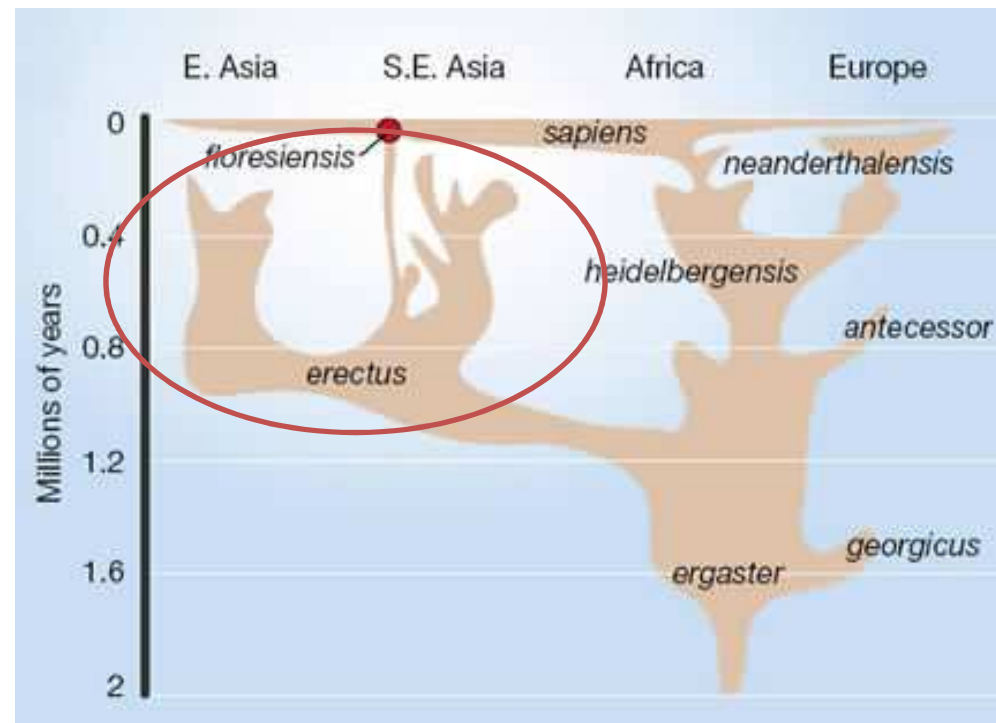


- Proporzione arti moderna
- Aumento dimensioni cervello
- Cambiamento dimensioni denti (diversa alimentazione)
- Produzione strumenti in pietra

Prima uscita dall'Africa (circa 2 milioni di anni fa):



- ✓ *H. Erectus* si diffonde in Europa orientale e nel sud est asiatico circa 1.7 milioni di anni fa
- ✓ Alcune popolazioni del sud est Asiatico di *H. erectus* sembrano sopravvivere fino a 54,000 -27,000 anni fa
- ✓ Presenza contemporanea nel sud est asiatico di una nuova specie (recentemente definita specie nana) chiamata *H. floresiensis*

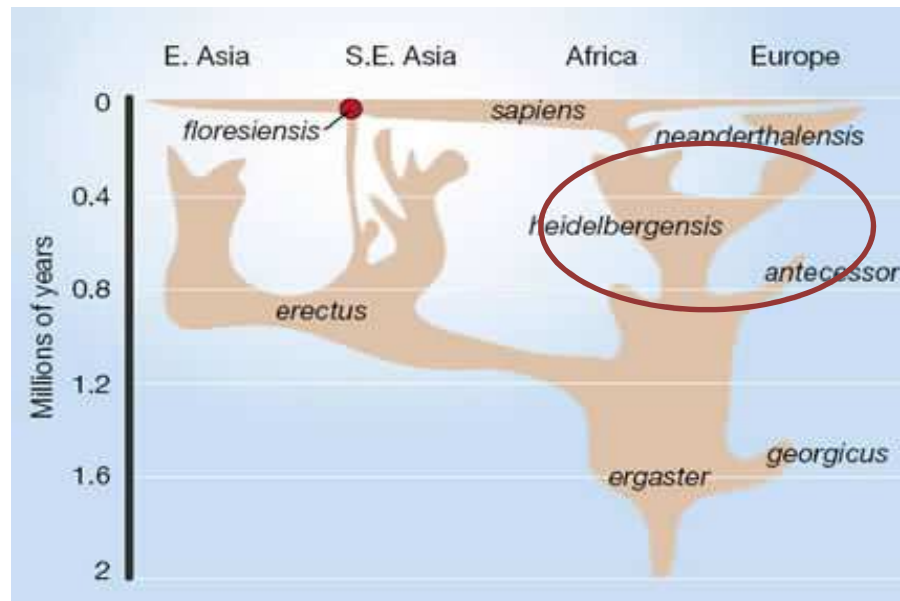




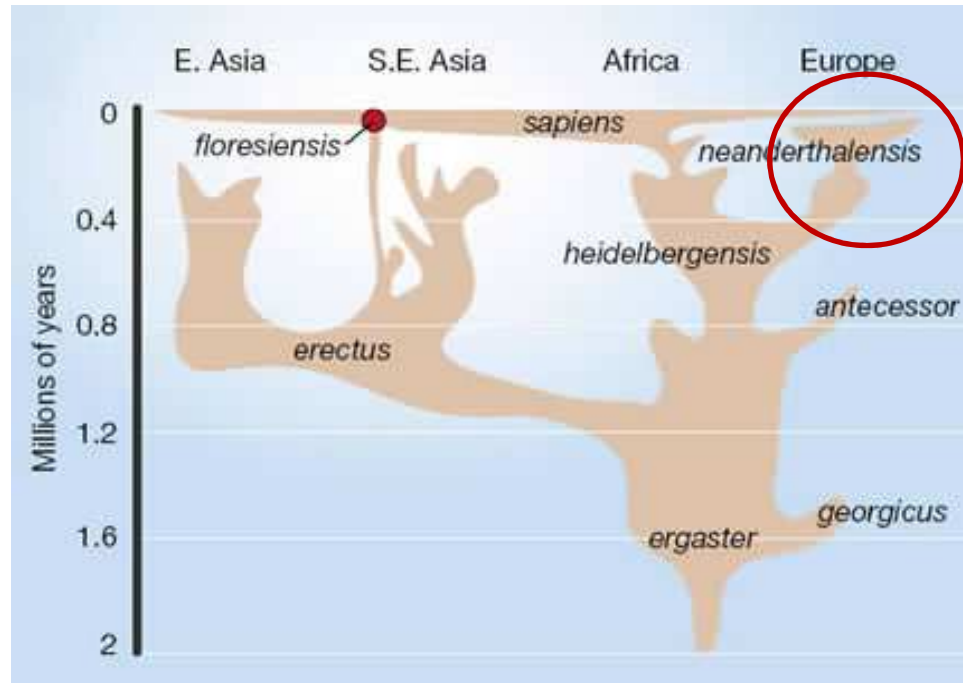
- dimensione cervello quasi come uomo moderno
- platicefalia
- rilievo sporgente sopra le orbite
- elevato spessore ossa craniche



✓ 800,000-200,000 anni fa si sviluppa in Africa e successivamente Europa ed Asia l' *Homo heidelbergensis*



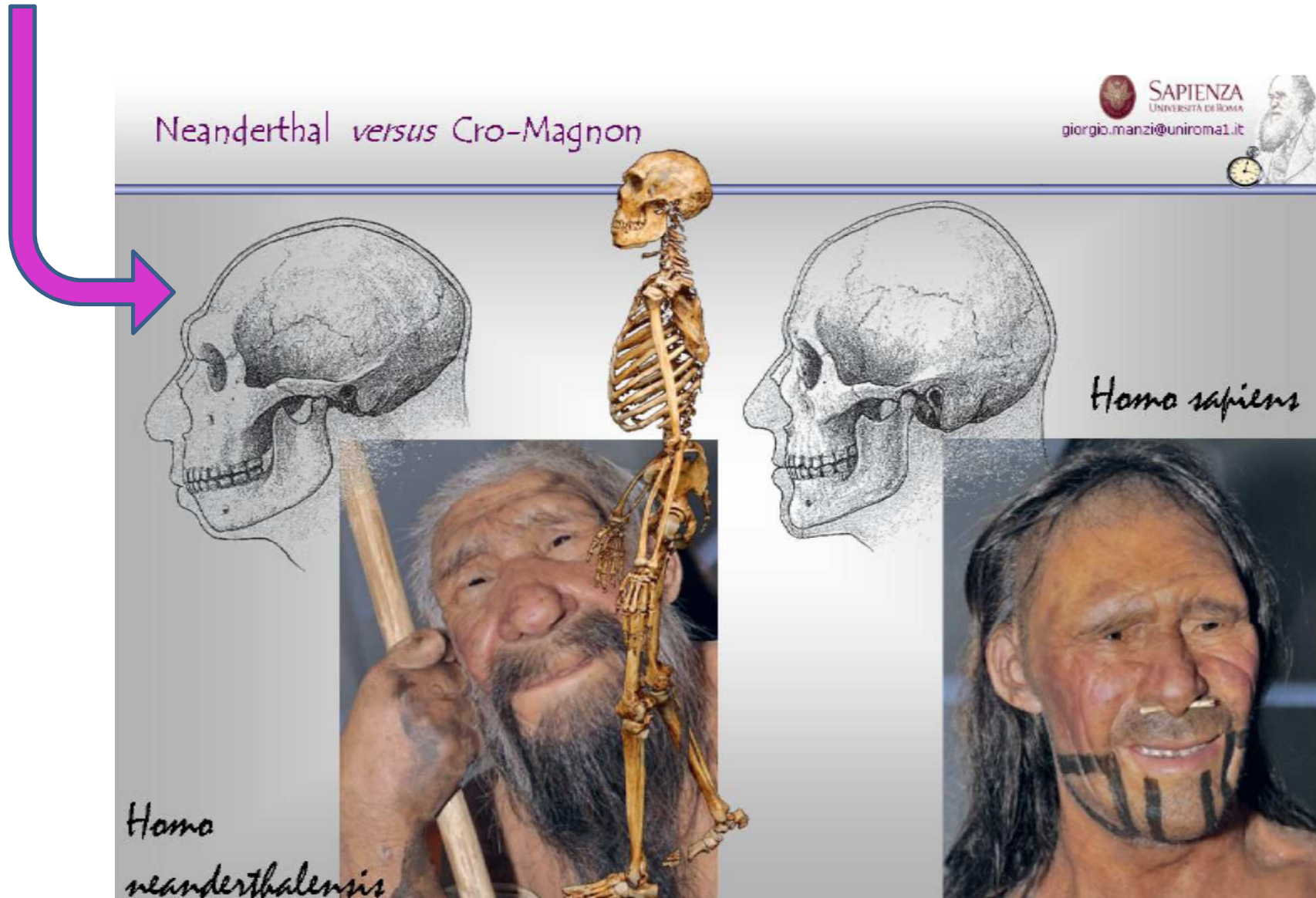
✓ in Europa e Asia dai 130,000 ai 28,000 anni fa compare l' Homo *neanderthaliensis*



✓ Da circa 50,000 anni fa in tutto il mondo si ha la comparsa di Homo *sapiens*



- ❖ Raggiunta completa encefalizzazione
- ❖ Struttura scatola cranica arcaica (bassa e allungata antero-posteriormente)
- ❖ Prognatismo medio-facciale con toro sopraorbitario

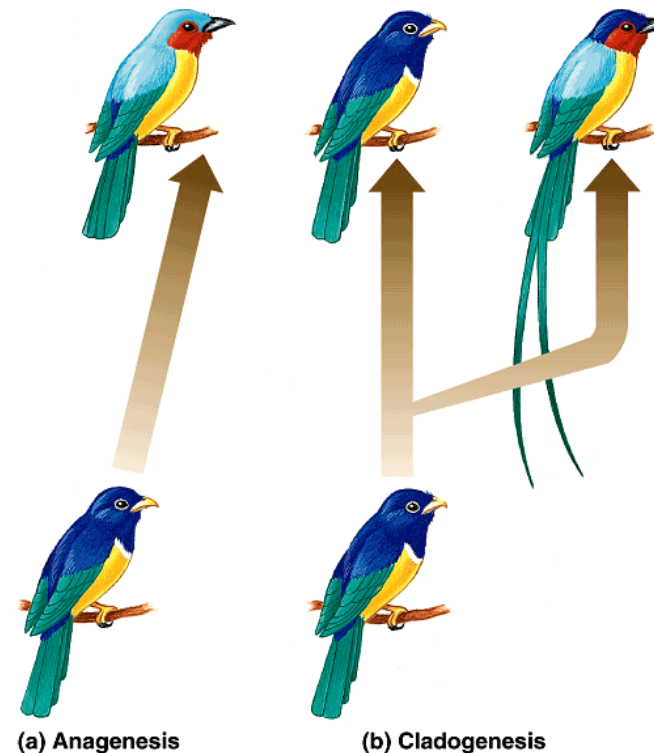


# Modelli di evoluzione dell'uomo moderno

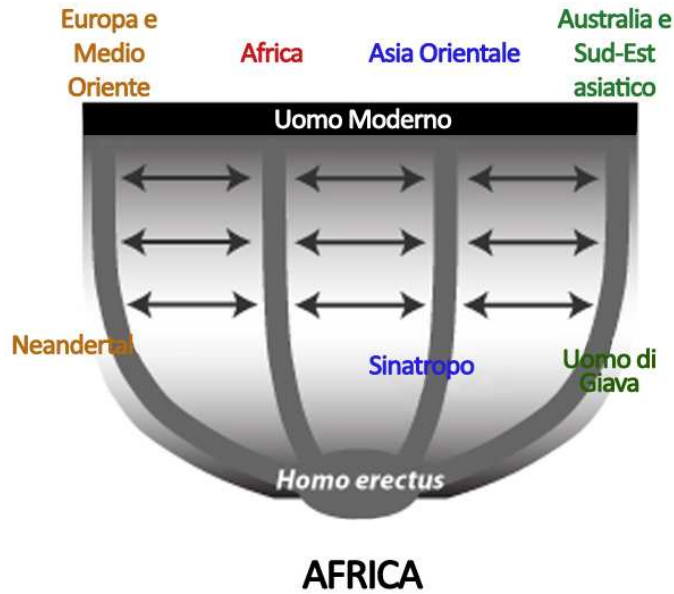
Le domande principali a cui si cerca di dare una risposta sono:

1- L'entità delle RELAZIONI EVOLUTIVE tra ominidi arcaici e moderni (cladogenesi o anagenesi?)

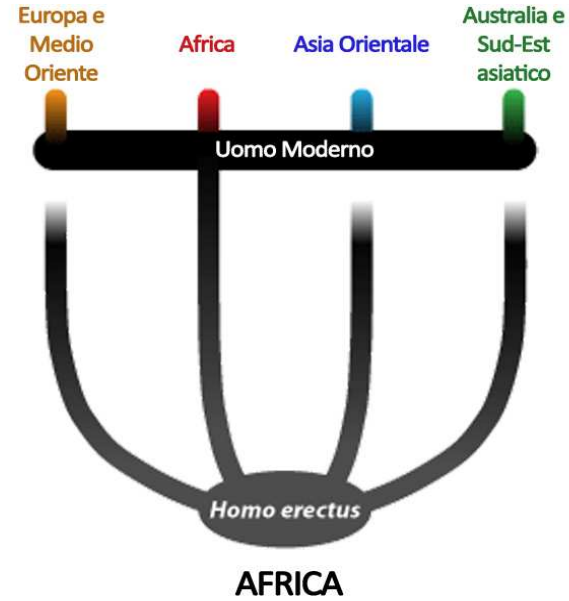
2- Il TEMPO e il LUOGO della transizione da forme di ominidi arcaiche a forme moderne



# Multiregionale vs Out of Africa



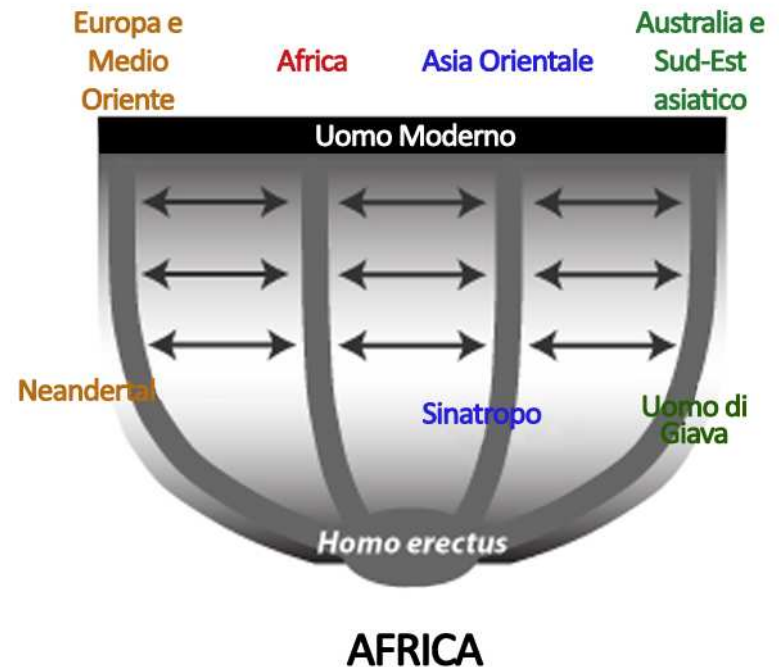
Multiregionale



Out of Africa

## Multiregional Model

Alcuni tratti , come l'aumento della capacità cranica e la riduzione della superficie facciale sono evoluti in modo sincrono in tutta l'Europa, mentre altre caratteristiche hanno mantenuto una continuità regionale



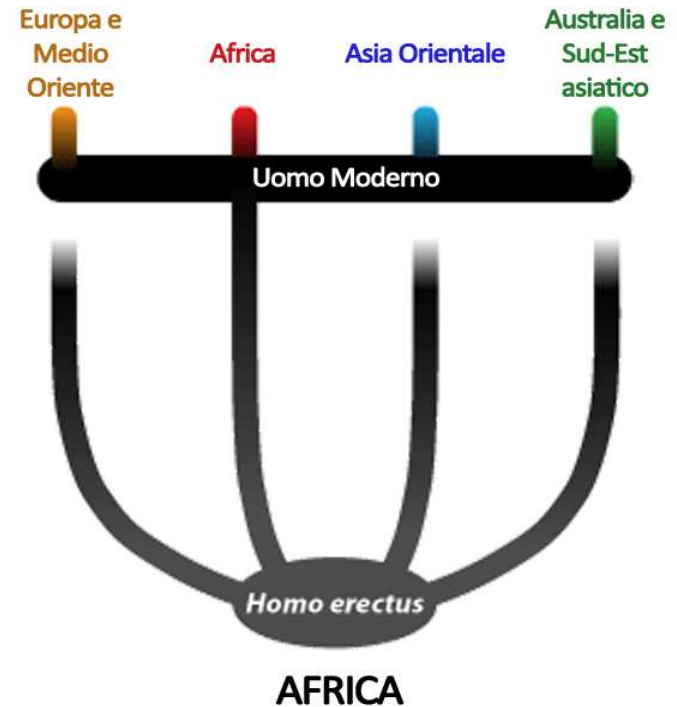
- Non c'è un singolo momento associabile alla comparsa dell'uomo moderno, ma una graduale evoluzione da forme più arcaiche a forme moderne
- migrazione consistente e determinante durante questo processo evolutivo

## Out of Africa o Replacement Model

L'uomo anatomicamente moderno compare come una nuova specie (*Homo sapiens*) in Africa tra i 150,000 e i 200,000 anni fa

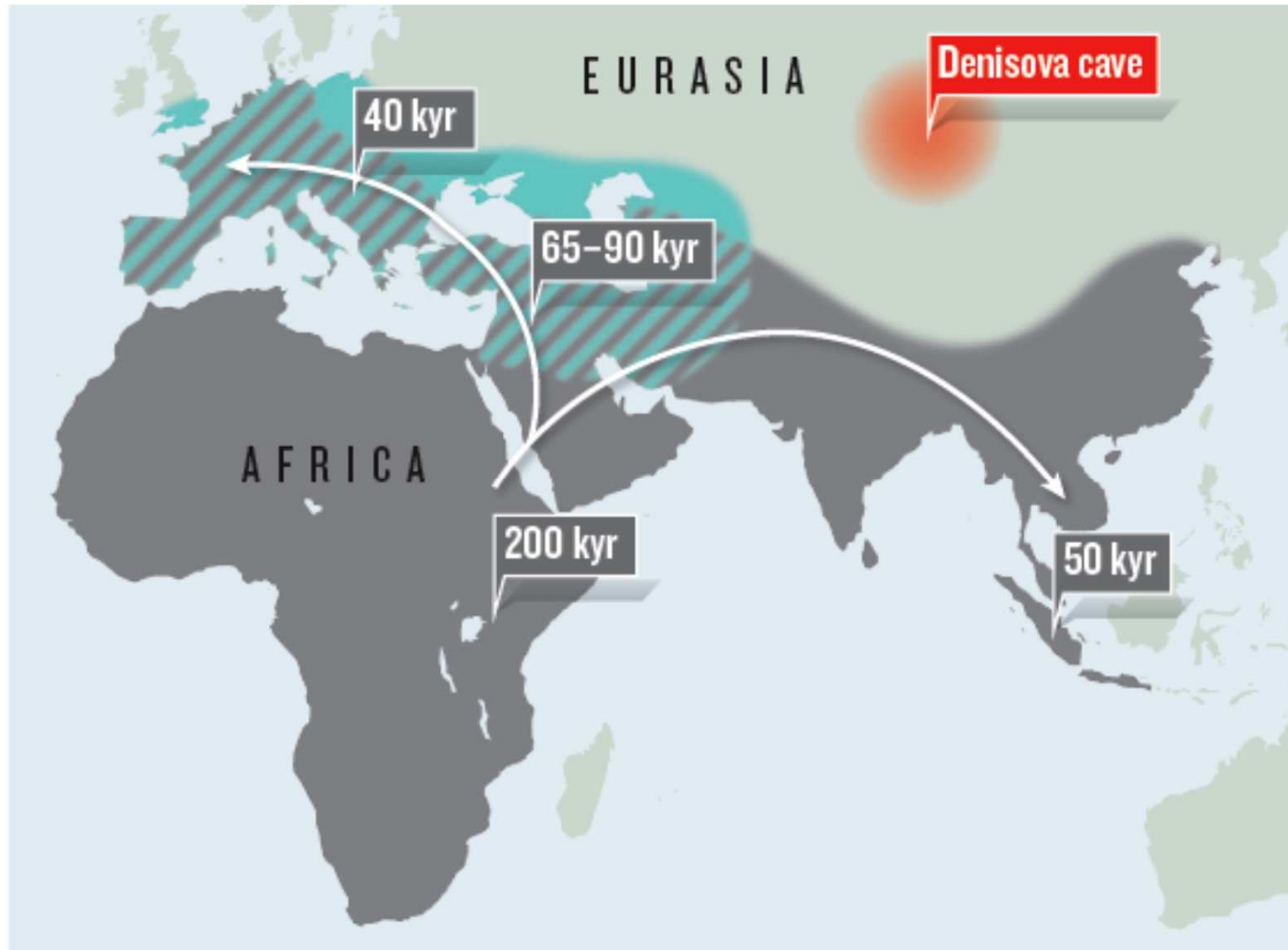
Circa 60,000-80,000 anni fa questa specie esce dall'Africa e comincia ad espandersi nel Vecchio Mondo

Rimpiazzo delle forme umane preesistenti (neandertal in Europa)



- Tutti gli uomini moderni possono posizionare il loro antenato comune in Africa al massimo 200,000 anni fa
- No input genetici dalle popolazioni arcaiche all'uomo moderno

# Out of Africa: Seconda uscita dall'Africa



Il modello Out of Africa e il modello Multiregionale rappresentano i due scenari estremi del dibattito sull'origine dell'uomo moderno

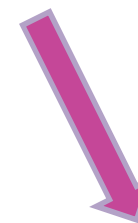
Altri modelli proposti combinano caratteristiche di questi modelli estremi, ipotizzando diversi tassi di migrazione, modalità e tempi di espansione dell'uomo moderno:

Es. 'primary African origin': l'uomo moderno si è originato in Africa ma durante la sua diffusione si è mescolato con forme arcaiche preesistenti (assimilation model)

Quale modello è il più supportato date le conoscenze che possediamo oggi?

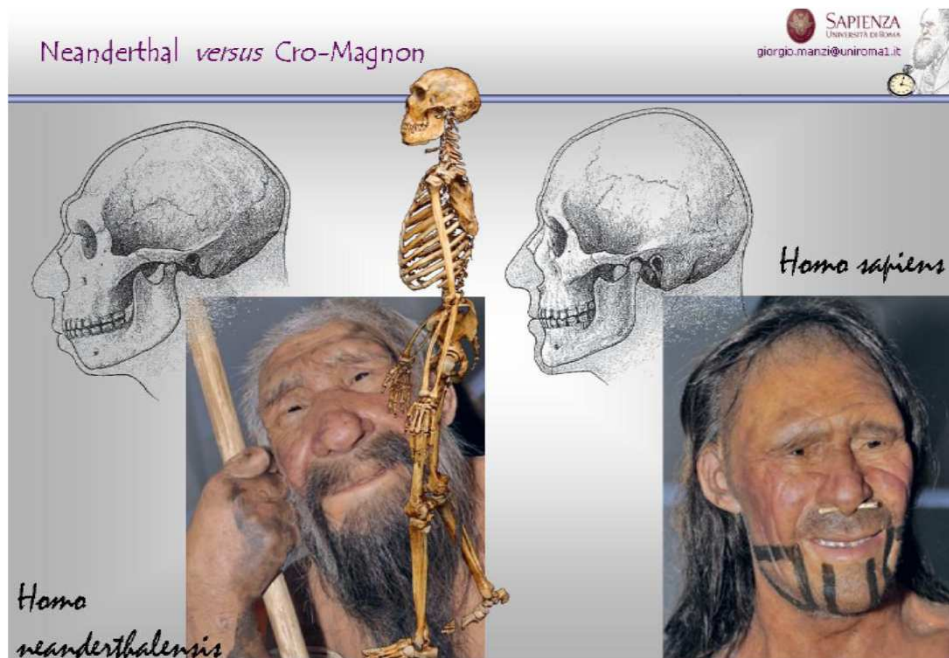


Dati archeologici , reperti fossili



- Evidenze genetiche
- DNA antico

# L'Europa...

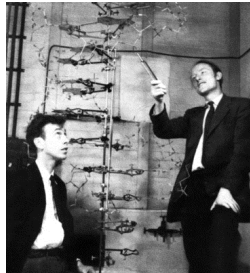


Dati fossili indicano che Neandertal e Cro-Magnon hanno coabitato l'Europa per circa 10,000 anni, da 40,000 a 30,000 anni fa

Studiare queste due forme di ominidi ci permette di esplorare a fondo come può essersi sviluppata la variabilità genetica moderna, e quali siano le relazioni genealogiche con le popolazioni arcaiche preesistenti



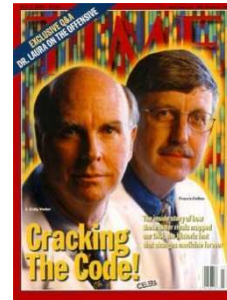
# Quanti dati genetici moderni abbiamo a disposizione?



**1953,**  
Watson e Crick  
scoprono la  
doppia elica

**1977,**  
Sviluppato il  
metodo di  
sequenziamento  
Sanger

**1985,**  
Inventata  
la PCR



**1998,**  
Parte il progetto  
genoma umano  
privato (Venter)



**2001,**  
Pubblicato il  
primo genoma  
umano



**2010,**  
16 genomi  
completi  
pubblicati

**2011,**  
sequenze  
di 1,092  
individui

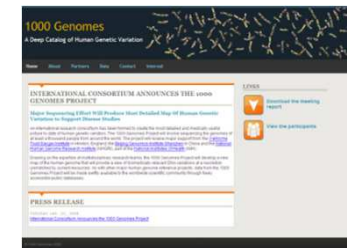
**1966,**  
Viene  
determinato il  
codice genetico

**1983,**  
Mappato il  
primo gene  
malattia

**1990,**  
Parte il progetto  
genoma umano  
pubblico

**1999,**  
Completata la  
sequenza del  
cromosoma 22

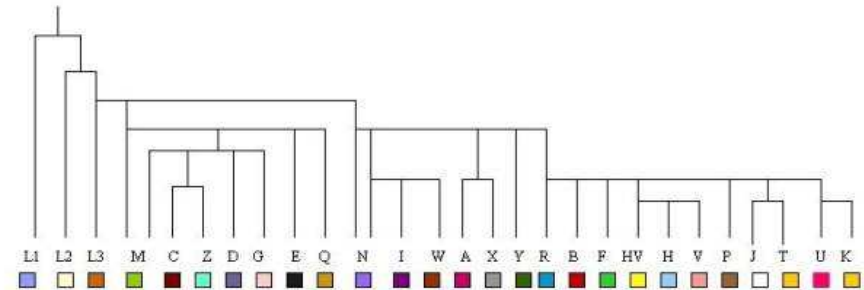
**2008,**  
Inizio progetto  
1,000 genomes



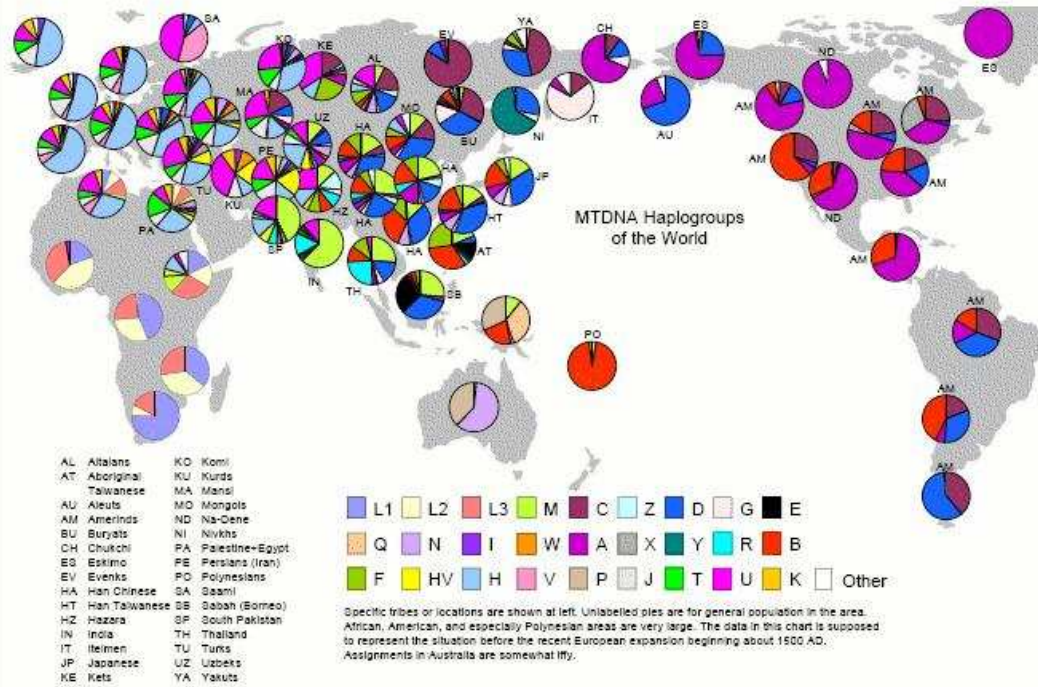
# ➤ Evidenze Genetiche

## DNA mitocondriale

Simplified Tree of Mitochondrial Haplogroups



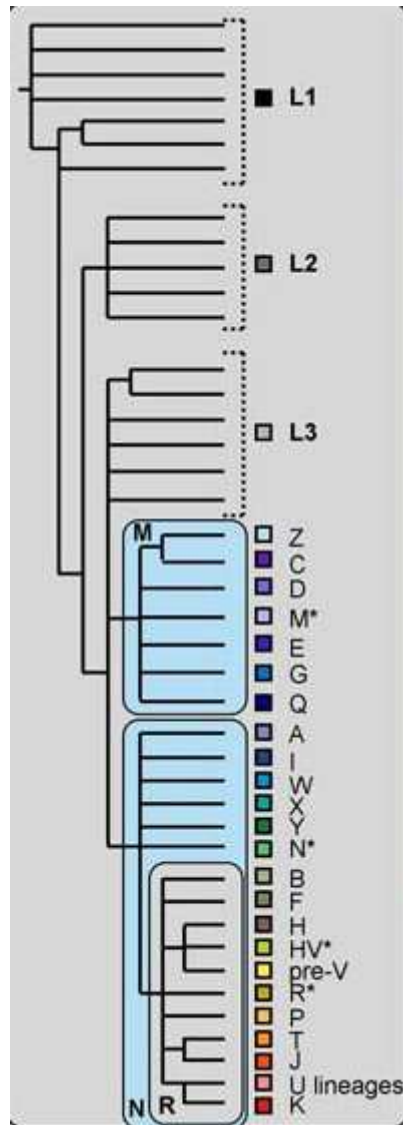
Note that unlike the Y-Chromosome Haplogroups the ones for the Mitochondrial DNA are not related in a simple way to alphabetical order. This is due to the historical nature of their definition. The native american groups A, B, C, and D were put together alphabetically. They are, as seen above, not closely related in the tree. M, N, and R are called "superhaplogroups" as indicated. Note that M and N are in fact somewhat heterogeneous.



- AL Aitalans
- AT Aboriginal
- AU Aleuts
- AM Amerinds
- BU Buryats
- CH Chukchi
- EO Eskimo
- EV Evenks
- HA Han Chinese
- HT Han Taiwanese
- HZ Hazara
- IN India
- IT Itelmen
- JP Japanese
- KE Kets
- KO Komi
- KU Kurds
- MA Mansi
- MO Mongols
- ND Na-Dene
- NI Nivkhs
- PA Palestine-Egypt
- PE Persians (Iran)
- PO Polynesians
- SA Sami
- SB Sabah (Borneo)
- SP South Pakistan
- TH Thailand
- TU Turks
- UZ Uzbeks
- YA Yakuts

- L1 L2 L3 M C Z D G E
- Q N I W A X Y R B
- F HV H V P J T U K Other

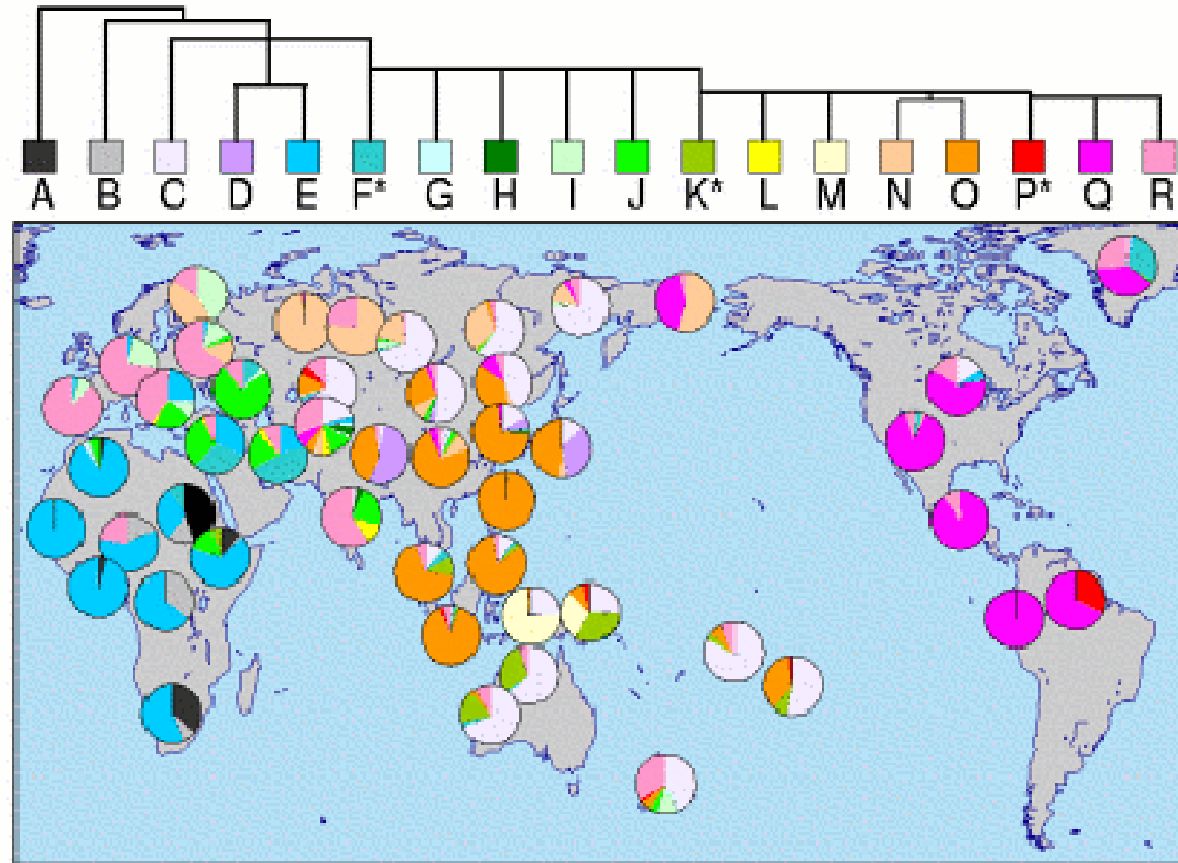
Specific tribes or locations are shown at left. Unlabelled pies are for general population in the area. African, American, and especially Polynesian areas are very large. The data in this chart is supposed to represent the situation before the recent European expansion beginning about 1500 AD. Assignments in Australia are somewhat iffy.



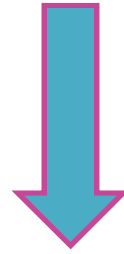
I primi studi di questo tipo fatti sul DNA mitocondriale (*Cann et al. 1987*) datarono l'MRCA a **200,000** anni fa e lo posizionarono in **Africa**. Successivamente altri studi confermarono questa recente origine dell'antenato comune mitocondriale.

Quintana-Murci et al. nel 1999 individuarono l'Etiopia come fonte di migrazione (presenza aplogruppo M).

## Cromosoma Y:



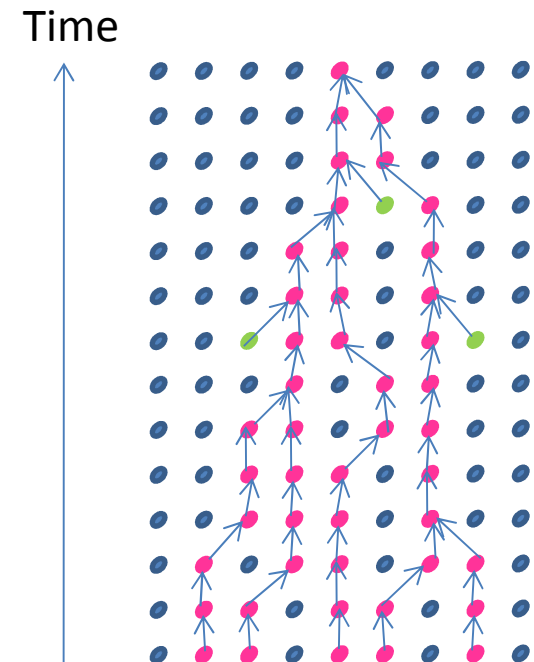
In generale anche le analisi sul cromosoma Y supportano una recente origine Africana dell'uomo moderno: tempo del Most Recent Common Ancestor recente.



Questi studi supportano il  
Recent Replacement Model

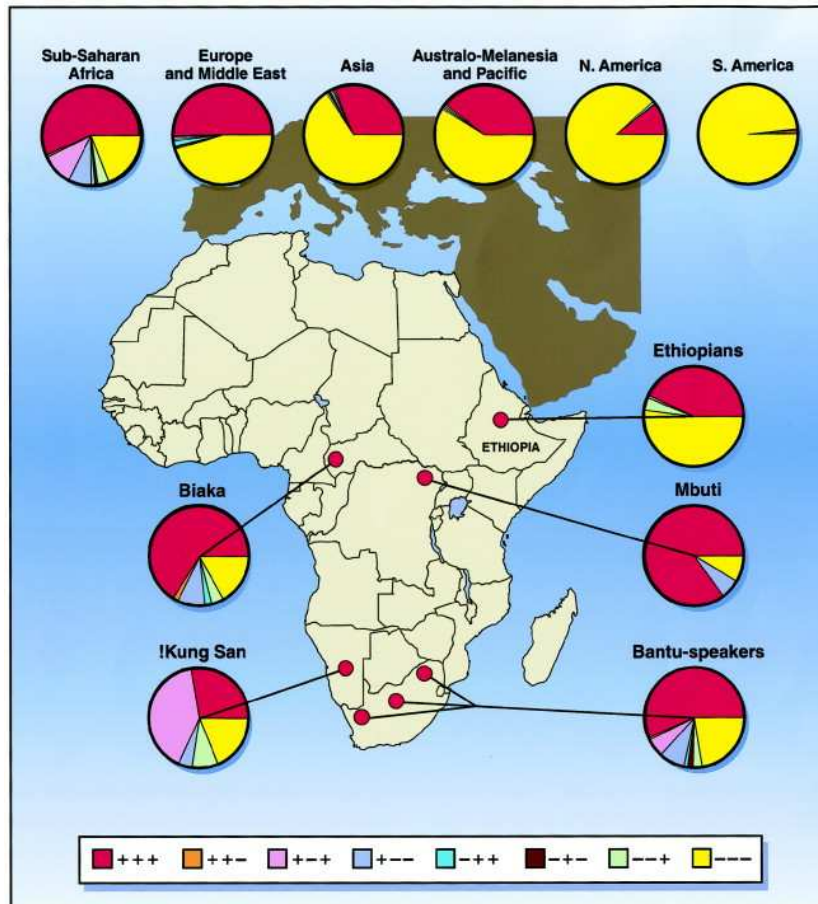
Le date stimate sono troppo recenti  
per essere compatibili col Modello  
Multiregionale

Differenti marcatori hanno diversi  
tempi per il MRCA (in quanto  
hanno differente modalità di  
trasmissione, diverso tasso di  
mutazione, e l'impatto di forze  
evolutive come deriva e selezione  
cambia in base alla regione  
analizzata

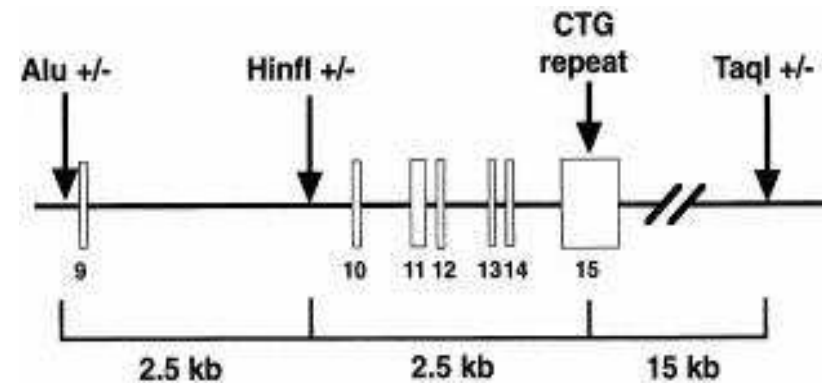


Altre evidenze da loci autosomici ...

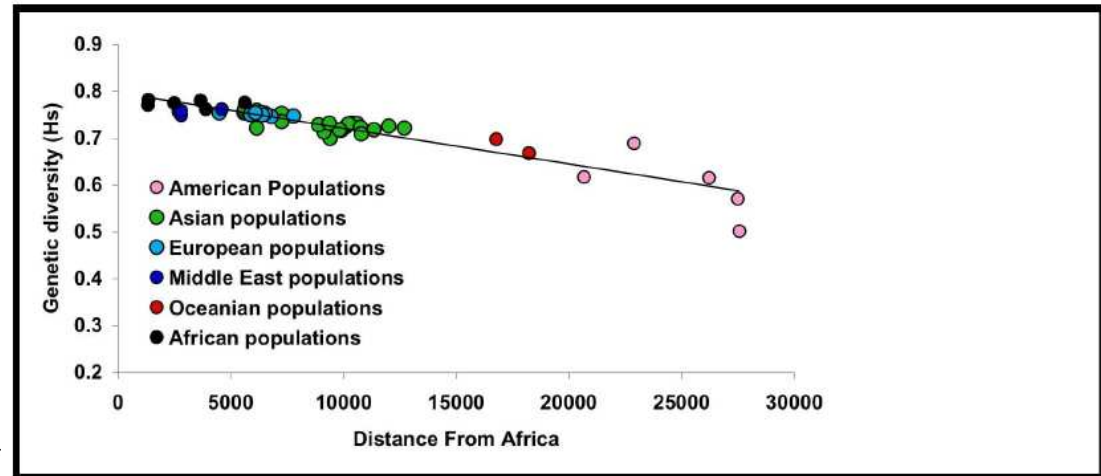
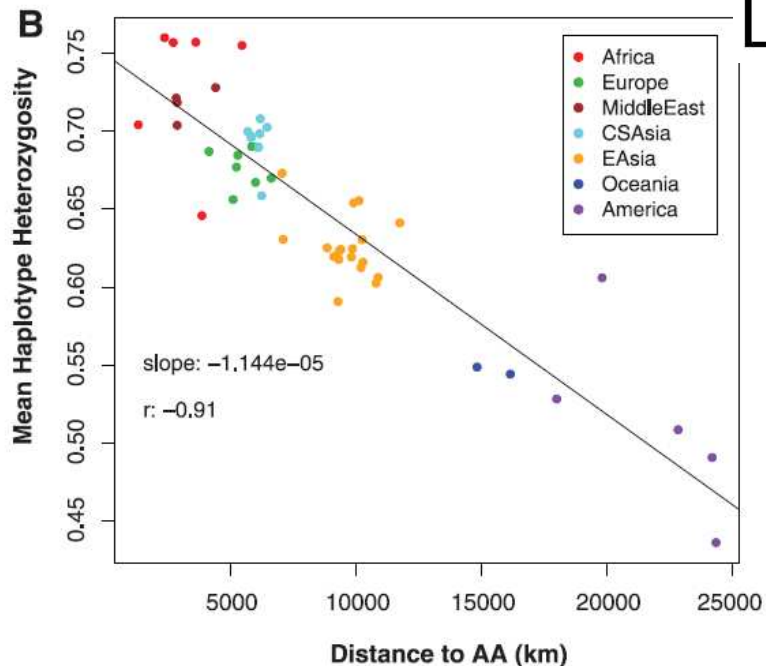
- ✓ La diversità genetica negli altri continenti è un sottoinsieme di quella africana



Tishkoff et al. (1998)



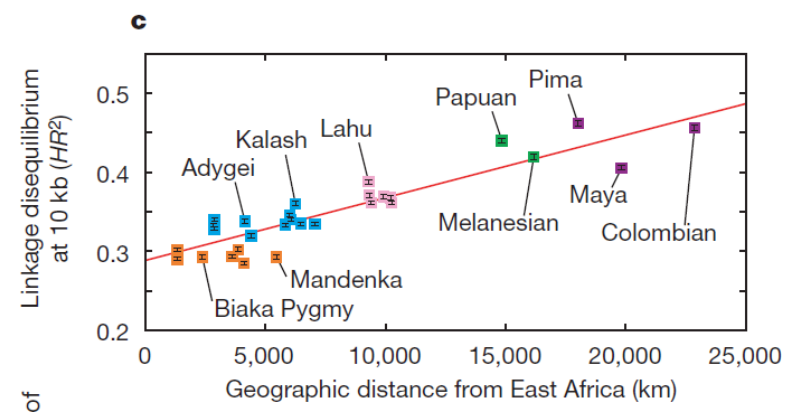
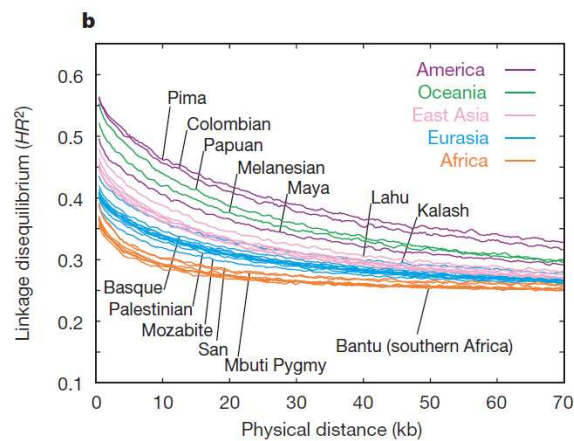
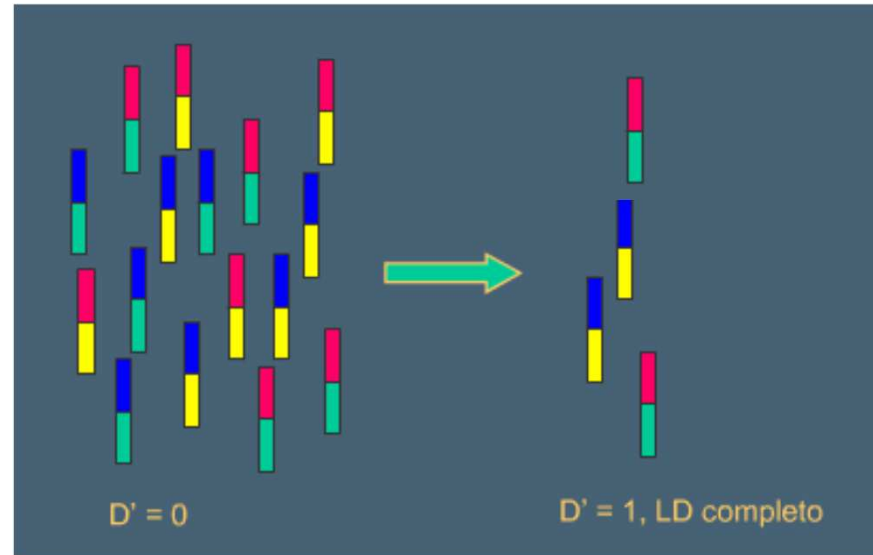
✓ Una progressiva **diminuzione** della **variabilità genetica** man mano che ci si allontana dall'Africa



Prugnolle et al, 2005  
377 autosomal microsatellite loci

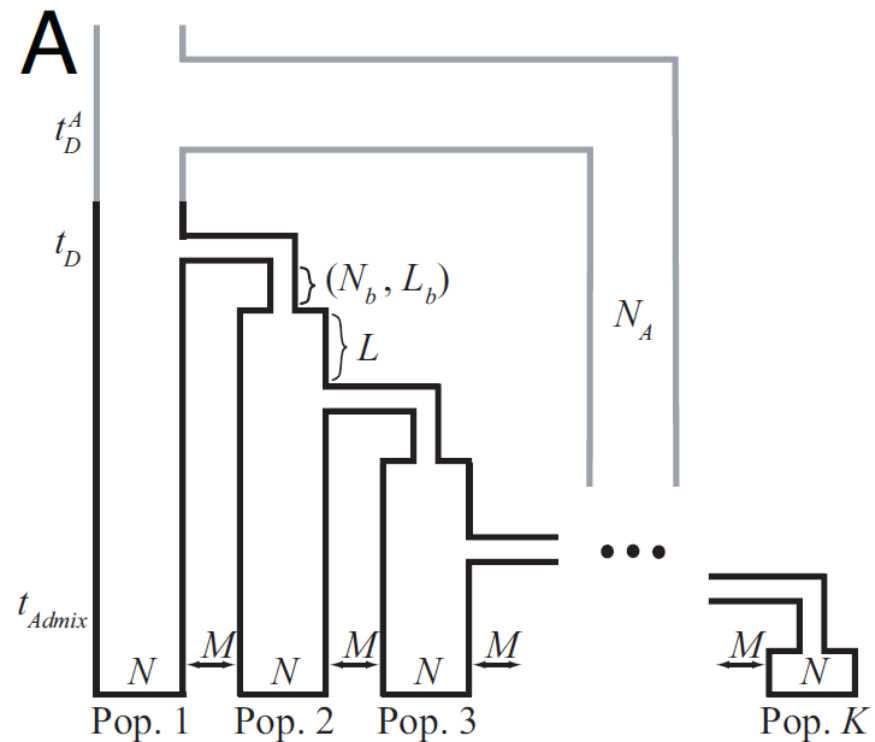
Li et al, 2008; 650,000 SNP

✓ Un progressivo **aumento** del **linkage disequilibrium** man mano che ci si allontana dall'Africa





Queste evidenze sono in accordo con un modello a effetto fondatore seriale, dove la popolazione sorgente è rappresentata dall'Africa (Out of Africa model)



## ➤ DNA antico

Prima estrazione di DNA da reperto antico nel 1985: **mummia egiziana**



Pääbo S et al. Nature. (1985)



# Evidence for a genetic discontinuity between Neandertals and 24,000-year-old anatomically modern Europeans

PNAS. 2003.

David Caramelli<sup>†</sup>, Carles Lalueza-Fox<sup>‡</sup>, Cristiano Vernesi<sup>§</sup>, Martina Lari<sup>†</sup>, Antonella Casoli<sup>¶</sup>, Francesco Mallegni<sup>||</sup>, Brunetto Chiarelli<sup>†</sup>, Isabelle Dupanloup<sup>§</sup>, Jaume Bertranpetit<sup>††</sup>, Guido Barbujani<sup>§</sup>, and Giorgio Bertorelle<sup>§††</sup>

<sup>†</sup>Dipartimento di Biologia Animale e Genetica, Università di Firenze, Via del Proconsolo 12, 50122 Florence, Italy; <sup>‡</sup>Departament de Biologia Animal, Universitat de Barcelona, Avenida Diagonal 645, 08028 Barcelona, Spain; <sup>§</sup>Dipartimento di Biologia, Università di Ferrara, via Borsari 46, 44100 Ferrara, Italy; <sup>¶</sup>Dipartimento di Chimica Generale e Inorganica, Chimica Analitica, Chimica Fisica, Università di Parma, Parco Area delle Scienze 17/A, 43100 Parma, Italy; <sup>||</sup>Dipartimento di Scienze Archeologiche, Università di Pisa, via Galvani 1, 56100 Pisa, Italy; and <sup>††</sup>Facultat de Ciències de la Salut i de la Vida, Universitat Pompeu Fabra, Doctor Aiguader 80, 08003 Barcelona, Spain

## The Etruscans: A Population-Genetic Study

Cristiano Vernesi,<sup>1</sup> David Caramelli,<sup>2</sup> Isabelle Dupanloup,<sup>1,\*</sup> Giorgio Bertorelle,<sup>1</sup> Martina Lari,<sup>2</sup> Enrico Cappellini,<sup>2</sup> Jacopo Moggi-Cecchi,<sup>2</sup> Brunetto Chiarelli,<sup>2</sup> Loredana Castrì,<sup>3</sup> Antonella Casoli,<sup>4</sup> Francesco Mallegni,<sup>5</sup> Carles Lalueza-Fox,<sup>6</sup> and Guido Barbujani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Biologia, Università di Ferrara, Ferrara, Italy; <sup>2</sup>Dipartimento di Biologia Animale e Genetica, Laboratori di Antropologia, Università di Firenze, Firenze, Italy; <sup>3</sup>Dipartimento di Biologia Evoluzionistica e Sperimentale, Università di Bologna, Bologna, Italy;

<sup>4</sup>Dipartimento di Chimica Generale e Inorganica, Chimica Analitica, Chimica Fisica, Università di Parma, Parma, Italy; <sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Archeologiche, Università di Pisa, Pisa, Italy; and <sup>6</sup>Unitat de Biologia Evolutiva, Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

Am.J.Hum.Genet.; 2004

## Neandertal Evolutionary Genetics: Mitochondrial DNA Data from the Iberian Peninsula

Carles Lalueza-Fox,<sup>\*1</sup> María Lourdes Sampietro,<sup>\*</sup> David Caramelli,<sup>†</sup> Yvonne Puder,<sup>\*2</sup> Martina Lari,<sup>†</sup> Francesc Calafell,<sup>\*</sup> Cayetana Martínez-Maza,<sup>‡</sup> Markus Bastir,<sup>‡</sup> Javier Fortea,<sup>§</sup> Marco de la Rasilla,<sup>§</sup> Jaume Bertranpetit,<sup>\*</sup> and Antonio Rosas<sup>‡</sup>

<sup>\*</sup>Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain; <sup>†</sup>Laboratori di Antropologia, Dipartimento di Biologia Animale e Genetica, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italy; <sup>‡</sup>Departamento de Paleobiología, Museo Nacional de Ciencias Naturales, CSIC, Madrid, Spain; and <sup>§</sup>Área de Prehistoria, Departamento de Historia, Universidad de Oviedo, Oviedo, Spain

Mol. Biol Evol.; 2005.

## ARTICLES

# Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA

Richard E. Green<sup>1</sup>, Johannes Krause<sup>1</sup>, Susan E. Ptak<sup>1</sup>, Adrian W. Briggs<sup>1</sup>, Michael T. Ronan<sup>2</sup>, Jan F. Simons<sup>2</sup>, Lei Du<sup>2</sup>, Michael Egholm<sup>2</sup>, Jonathan M. Rothberg<sup>2</sup>, Maja Paunovic<sup>3</sup>† & Svante Pääbo<sup>1</sup>

Neanderthals are the extinct hominid group most closely related to contemporary humans, so their genome offers a unique opportunity to identify genetic changes specific to anatomically fully modern humans. We have identified a 38,000-year-old Neanderthal fossil that is exceptionally free of contamination from modern human DNA. Direct high-throughput sequencing of a DNA extract from this fossil has thus far yielded over one million base pairs of hominoid nuclear DNA sequences. Comparison with the human and chimpanzee genomes reveals that modern human and Neanderthal DNA sequences diverged on average about 500,000 years ago. Existing technology and fossil resources are now sufficient to initiate a Neanderthal genome-sequencing effort.



## NIH Public Access

### Author Manuscript

*Science*. Author manuscript; available in PMC 2008 November 14.

Published in final edited form as:

*Science*. 2006 November 17; 314(5802): 1113–1118. doi:10.1126/science.1131412.

## Sequencing and Analysis of Neanderthal Genomic DNA

James P. Noonan<sup>1,2</sup>, Graham Coop<sup>3</sup>, Sridhar Kudaravalli<sup>3</sup>, Doug Smith<sup>1</sup>, Johannes Krause<sup>4</sup>, Joe Alessi<sup>1</sup>, Feng Chen<sup>1</sup>, Darren Platt<sup>1</sup>, Svante Pääbo<sup>4</sup>, Jonathan K. Pritchard<sup>3</sup>, and Edward M. Rubin<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>U.S. Department of Energy Joint Genome Institute, 2800 Mitchell Drive, Walnut Creek, CA 94598, USA

<sup>2</sup>Genomics Division, Lawrence Berkeley National Laboratory, 1 Cyclotron Road, Berkeley, CA 94720, USA

<sup>3</sup>Department of Human Genetics, University of Chicago, 920 East 58th Street, Chicago, IL 60637, USA

<sup>4</sup>Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Deutscher Platz 6, 04103, Leipzig, Germany

# A Draft Sequence of the Neandertal Genome

Richard E. Green,<sup>1\*</sup>†‡ Johannes Krause,<sup>1†</sup>§ Adrian W. Briggs,<sup>1†</sup>§ Tomislav Maricic,<sup>1†</sup>§ Udo Stenzel,<sup>1†</sup>§ Martin Kircher,<sup>1†</sup>§ Nick Patterson,<sup>2†</sup>§ Heng Li,<sup>2†</sup> Weiwei Zhai,<sup>3†</sup>|| Markus Hsi-Yang Fritz,<sup>4†</sup> Nancy F. Hansen,<sup>5†</sup> Eric Y. Durand,<sup>3†</sup> Anna-Sapfo Malaspinas,<sup>3†</sup> Jeffrey D. Jensen,<sup>6†</sup> Tomas Marques-Bonet,<sup>7,13†</sup> Can Alkan,<sup>7†</sup> Kay Prüfer,<sup>1†</sup> Matthias Meyer,<sup>1†</sup> Hernán A. Burbano,<sup>1†</sup> Jeffrey M. Good,<sup>1,8†</sup> Rigo Schultz,<sup>1</sup> Ayinuer Aximu-Petri,<sup>1</sup> Anne Butthof,<sup>1</sup> Barbara Höber,<sup>1</sup> Barbara Höffner,<sup>1</sup> Madlen Siegemund,<sup>1</sup> Antje Weihmann,<sup>1</sup> Chad Nusbaum,<sup>2</sup> Eric S. Lander,<sup>2</sup> Carsten Russ,<sup>2</sup> Nathaniel Novod,<sup>2</sup> Jason Affourtit,<sup>9</sup> Michael Egholm,<sup>9</sup> Christine Verna,<sup>21</sup> Pavao Rudan,<sup>10</sup> Dejana Brajkovic,<sup>11</sup> Željko Kucan,<sup>10</sup> Ivan Gušić,<sup>10</sup> Vladimir B. Doronichev,<sup>12</sup> Liubov V. Golovanova,<sup>12</sup> Carles Lalueza-Fox,<sup>13</sup> Marco de la Rasilla,<sup>14</sup> Javier Fortea,<sup>14</sup>¶ Antonio Rosas,<sup>15</sup> Ralf W. Schmitz,<sup>16,17</sup> Philip L. F. Johnson,<sup>18†</sup> Evan E. Eichler,<sup>7†</sup> Daniel Falush,<sup>19†</sup> Ewan Birney,<sup>4†</sup> James C. Mullikin,<sup>5†</sup> Montgomery Slatkin,<sup>3†</sup> Rasmus Nielsen,<sup>3†</sup> Janet Kelso,<sup>1†</sup> Michael Lachmann,<sup>1†</sup> David Reich,<sup>2,20\*</sup>† Svante Pääbo<sup>1\*</sup>†

Science. 2010.

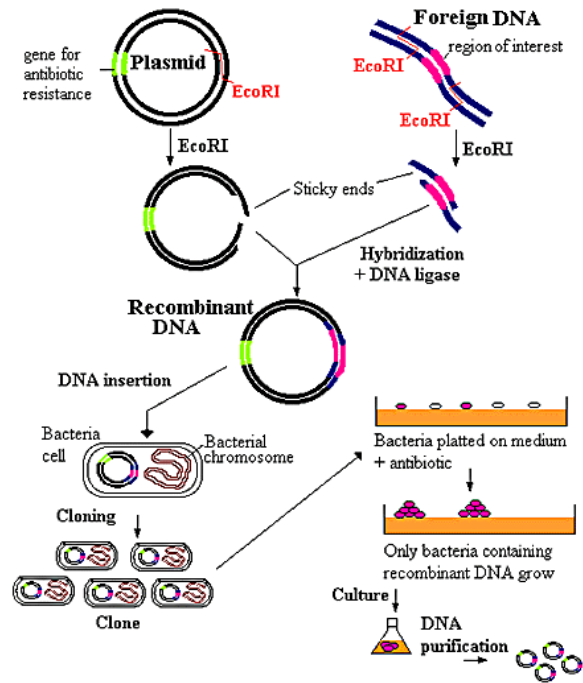


# Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia

David Reich<sup>1,2\*</sup>, Richard E. Green<sup>3,4\*</sup>, Martin Kircher<sup>3\*</sup>, Johannes Krause<sup>3,5\*</sup>, Nick Patterson<sup>2\*</sup>, Eric Y. Durand<sup>6\*</sup>, Bence Viola<sup>3,7\*</sup>, Adrian W. Briggs<sup>1,3</sup>, Udo Stenzel<sup>3</sup>, Philip L. F. Johnson<sup>8</sup>, Tomislav Maricic<sup>3</sup>, Jeffrey M. Good<sup>9</sup>, Tomas Marques-Bonet<sup>10,11</sup>, Can Alkan<sup>10</sup>, Qiaomei Fu<sup>3,12</sup>, Swapan Mallick<sup>1,2</sup>, Heng Li<sup>2</sup>, Matthias Meyer<sup>3</sup>, Evan E. Eichler<sup>10</sup>, Mark Stoneking<sup>3</sup>, Michael Richards<sup>7,13</sup>, Sahra Talamo<sup>7</sup>, Michael V. Shunkov<sup>14</sup>, Anatoli P. Derevianko<sup>14</sup>, Jean-Jacques Hublin<sup>7</sup>, Janet Kelso<sup>3</sup>, Montgomery Slatkin<sup>6</sup> & Svante Pääbo<sup>3</sup>

Nature. 2010.

# Ancient DNA laboratory



Cloning into a plasmid

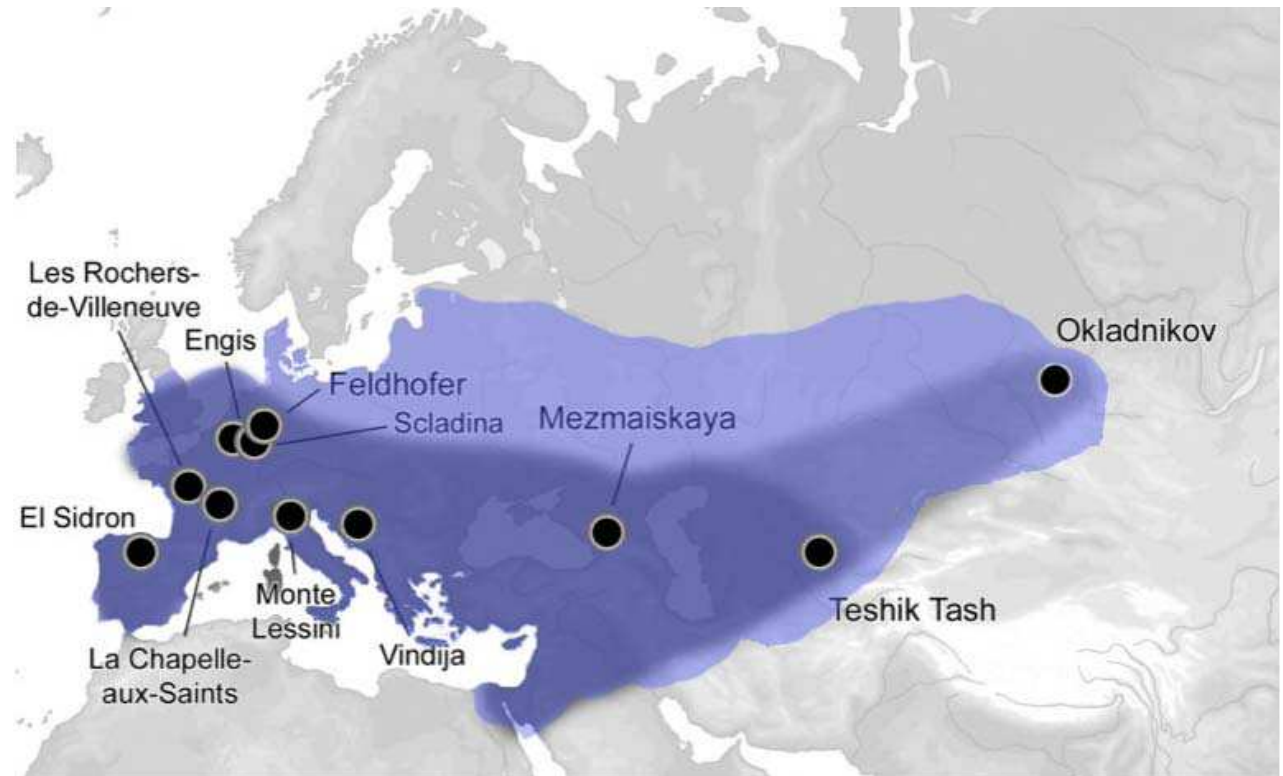
Operando un confronto diretto tra sequenze antiche e moderne si possono rispondere a domande quali:

- Come si colloca la variabilità genetica antica (neandertaliana ad esempio) nel pattern di variabilità genetica moderna?
- I *neandertal* rappresentano una sottospecie di *Homo sapiens* o sono una specie a parte?
- C'è stato un contributo delle popolazioni arcaiche alle popolazioni moderne? E se c'è stato, di quale entità?

Rispondere a queste domande permette di fare chiarezza su quale sia il reale modello evolutivo dell'uomo moderno

Le prime sequenze di DNA antico neandertaliano furono prodotte da Krings *et al.* nel 1997 (378 paia di basi del DNA mitocondriale)

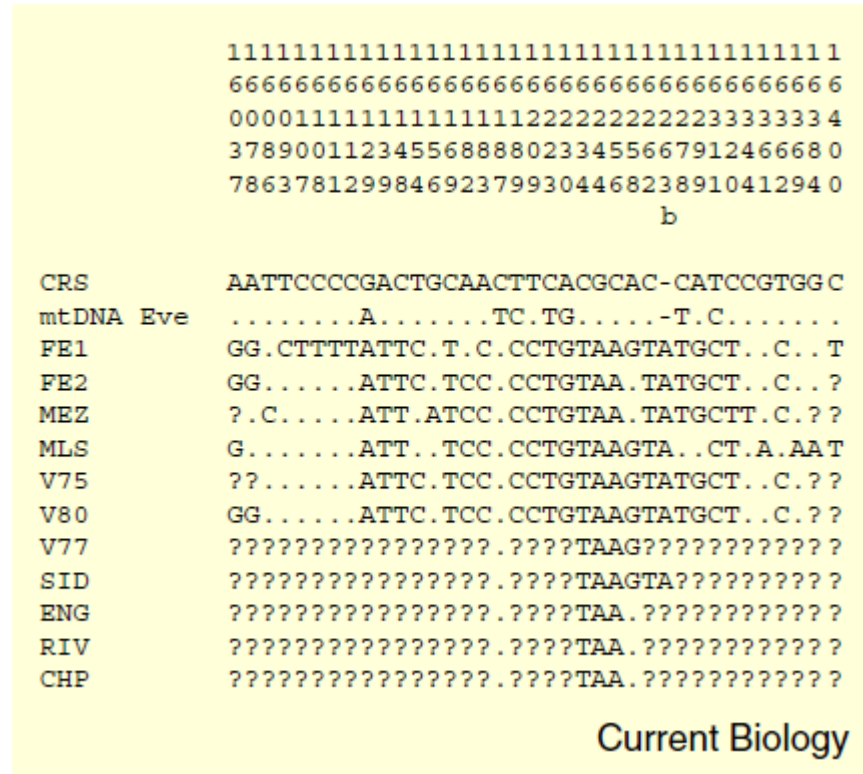
Ora disponiamo di sequenze mitocondriali neandertaliane provenienti da 12 siti di campionamento (Krause *et al.* 2007)



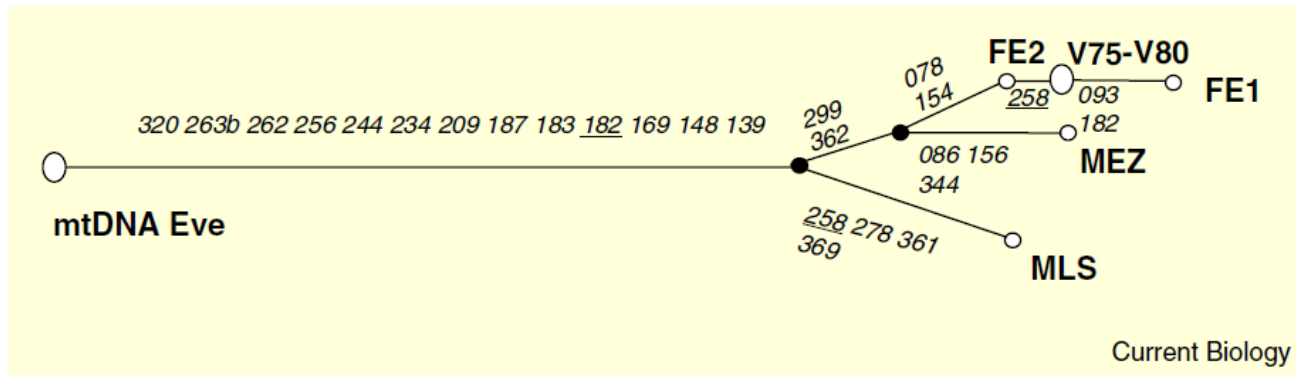


Cosa ci dicono i dati di variabilità genetica antica **mitocondriale** neandertaliana se confrontata con quella moderna?

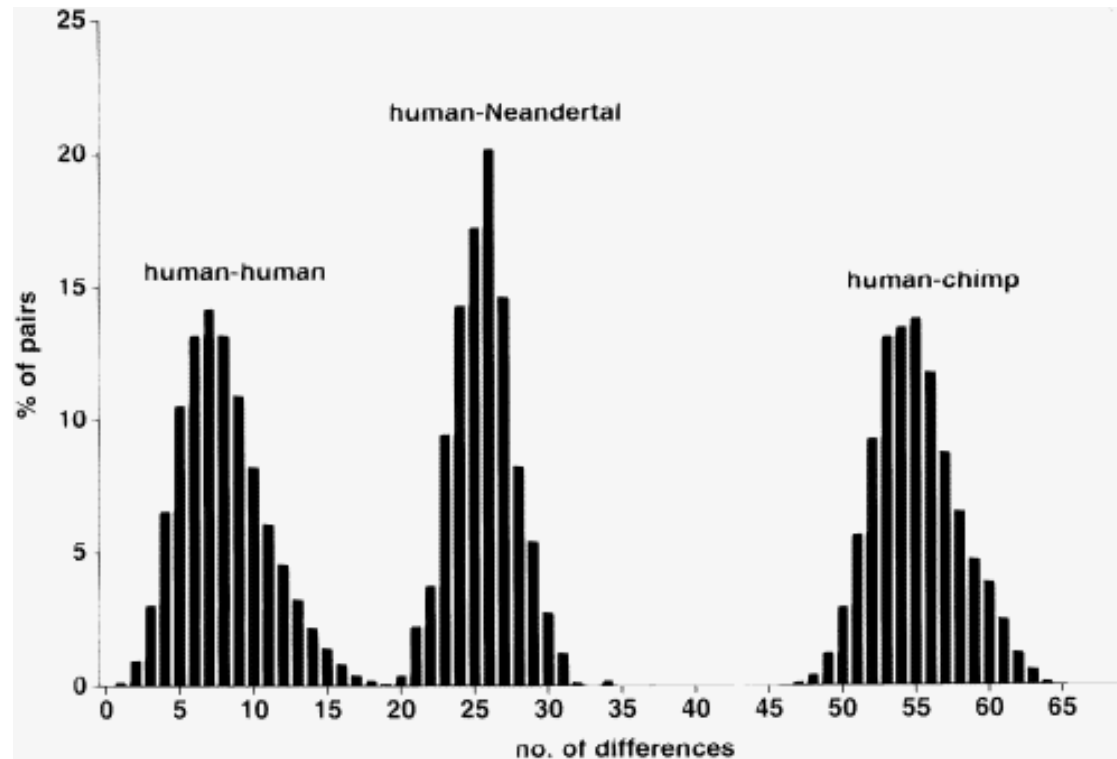
Al contrario di quanto si pensava inizialmente, quando si disponeva di poche sequenze, con l'accumularsi di campioni neandertaliani è emerso che presentano una certa variabilità



Caramelli et al. 2006

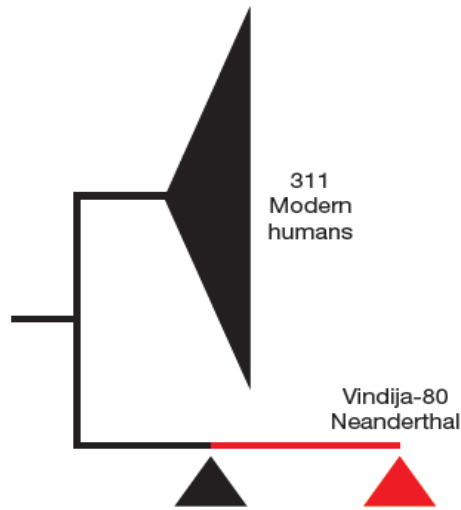


✓ Le differenze tra la variabilità mitocondriale neandertaliana e moderna è stata spesso interpretata come evidenza di un fenomeno di speciazione



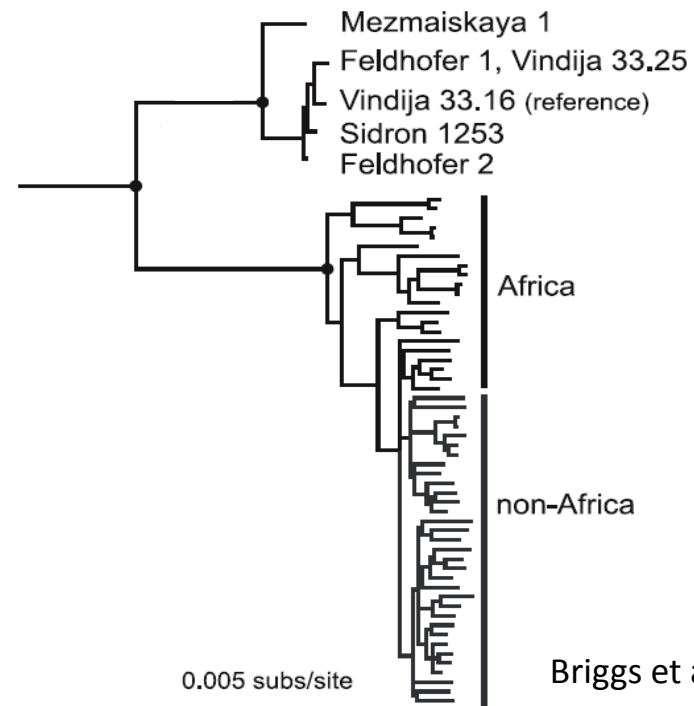
✓ Le differenze tra neandertal e moderni sono paragonabili a quelle riscontrate tra alcune subspecie di scimpanzè, quindi questa teoria non è stata universalmente accettata

✓ Ad oggi non è stata trovata **nessuna sequenza mitocondriale neandertaliana** condivisa con le popolazioni moderne



**Figure 3 | Schematic tree relating the Vi-80 Neanderthal mtDNA sequences to 311 human mtDNA sequences.** The Neanderthal branch length is given with uncorrected sequences (red triangle) and after correction of sequences via independent PCRs (black triangle). Chimpanzee and bonobo sequences (not shown) were used to root the neighbour-joining tree. Several substitution models (Kimura 2-parameter, Tajima-Nei, and Tamura 3-parameter with uniform or gamma-distributed ( $\gamma = 0.5-1.1$ ) rates) yielded bootstrap support values for the human branch from 72–83%.

Green et al.2006



Briggs et al. 2009

2003 e 2008. Nei laboratori di Firenze e di Ferrara si sequenzia e si analizza DNA proveniente da reperti Cro –Magnoidi estratti nella cava di Paglicci, in Puglia.

## Evidence for a genetic discontinuity between Neandertals and 24,000-year-old anatomically modern Europeans

David Caramelli<sup>†</sup>, Carles Lalueza-Fox<sup>‡</sup>, Cristiano Vernesi<sup>§</sup>, Martina Lari<sup>†</sup>, Antonella Casoli<sup>¶</sup>, Francesco Mallegni<sup>¶</sup>, Brunetto Chiarelli<sup>†</sup>, Isabelle Dupanloup<sup>§</sup>, Jaume Bertranpetit<sup>††</sup>, Guido Barbujani<sup>§</sup>, and Giorgio Bertorelle<sup>§\*\*</sup>

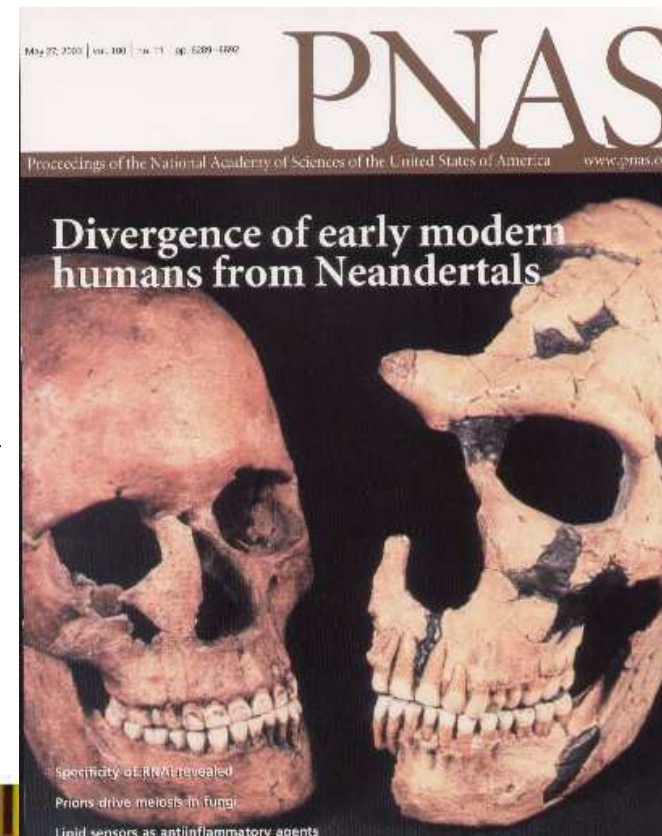
<sup>†</sup>Dipartimento di Biologia Animale e Genetica, Università di Firenze, Via del Proconsolo 12, 50122 Florence, Italy; <sup>‡</sup>Departament de Biologia Animal, Universitat de Barcelona, Avenida Diagonal 645, 08028 Barcelona, Spain; <sup>§</sup>Dipartimento di Biologia, Università di Ferrara, via Borsari 46, 44100 Ferrara, Italy; <sup>¶</sup>Dipartimento di Chimica Generale e Inorganica, Chimica Analitica, Chimica Fisica, Università di Parma, Parco Area delle Scienze 17/A, 43100 Parma, Italy; <sup>¶</sup>Dipartimento di Scienze Archeologiche, Università di Pisa, via Galvani 1, 56100 Pisa, Italy; and <sup>\*\*</sup>Facultat de Ciències de la Salut i de la Vida, Universitat Pompeu Fabra, Doctor Aiguader 80, 08003 Barcelona, Spain

OPEN ACCESS Freely available online



## A 28,000 Years Old Cro-Magnon mtDNA Sequence Differs from All Potentially Contaminating Modern Sequences

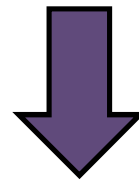
David Caramelli<sup>1</sup>, Lucio Milani<sup>1</sup>, Stefania Vai<sup>1,2</sup>, Alessandra Modi<sup>1</sup>, Elena Pecchioli<sup>3</sup>, Matteo Girardi<sup>3</sup>, Elena Pilli<sup>1</sup>, Martina Lari<sup>1</sup>, Barbara Lippi<sup>4</sup>, Annamaria Ronchitelli<sup>5</sup>, Francesco Mallegni<sup>4</sup>, Antonella Casoli<sup>6</sup>, Giorgio Bertorelle<sup>2</sup>, Guido Barbujani<sup>2\*</sup>



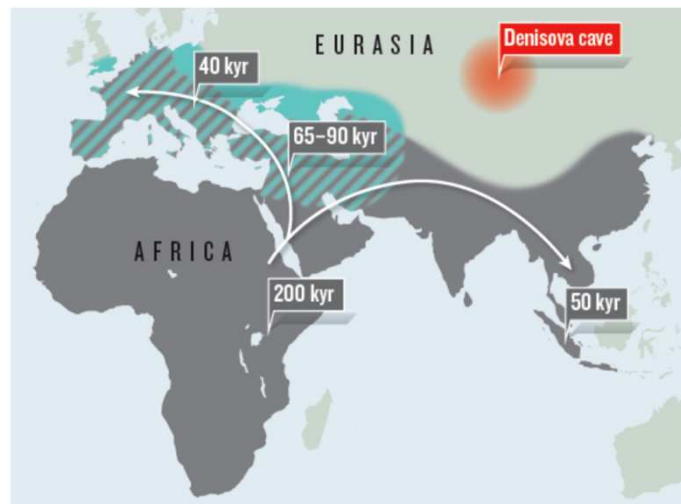


**Neandertal** → Forma Arcaica

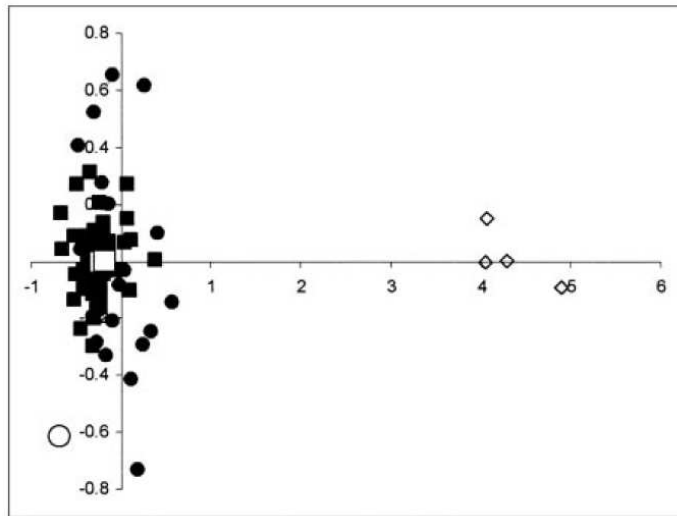
**Cro-Magnon** → *Homo sapiens*, AMH (anatomically modern human)



Avere a disposizione l'informazione genetica proveniente dai reperti di Cro-Magnon permette un confronto diretto della variabilità genetica di ominidi che hanno convissuto in Europa per più di 10,000 anni.

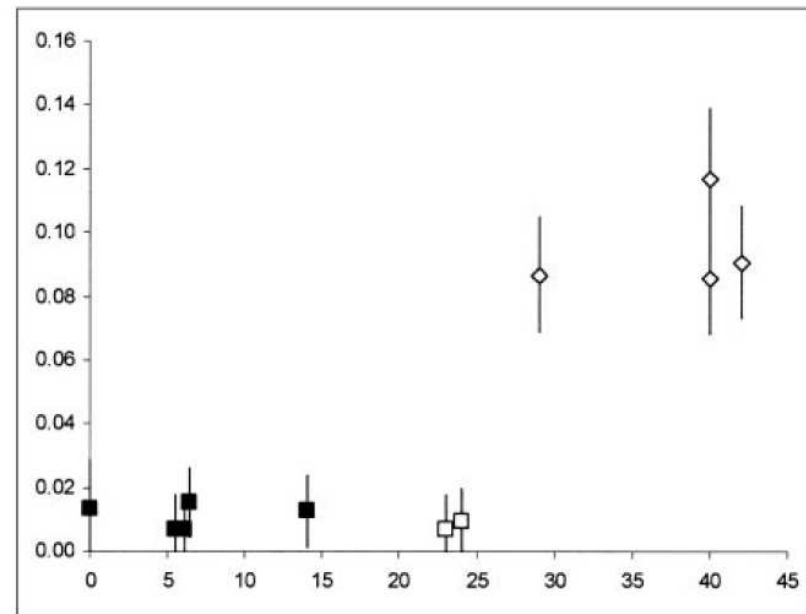


- ✓ I Cro-Magnon rientrano nel range di variabilità mitocondriale della popolazione moderna



**Fig. 1.** MDS of HVRI sequences of 60 modern Europeans (filled squares), 20 modern non-Europeans (filled circles), 4 Neandertals (open diamonds), the Australian Lake Mungo 3 (open circle), and the two early a.m.h. typed in this study (open squares). European and non-European sequences in this figure were selected to represent the most divergent lineages observed in modern individuals. Note that the axes have different scales. The stress value for this analysis was 0.128.

Caramelli et al 2003



**Fig. 2.** Average genetic distance between ancient and modern samples (2,566 sequences of modern Europeans; y axis), as a function of the samples' age (x axis, in thousands of years). Vertical lines represent two standard deviations above and below the mean. Squares, a.m.h. Diamonds, Neandertals. The Paglicci samples typed in this study are indicated by open squares. The point at 0 years indicates the average pairwise difference between present-day samples.

- Analisi descrittive della variabilità genetica mitocondriale antica e moderna in Europa supportano il Recent Replacement Model (Out of Africa)
- Questo tipo di analisi non ci danno informazioni sulla reale probabilità associata a questi modelli di evoluzione, e sull'eventuale presenza di scambi genetici tra popolazioni arcaiche (Neandertal) e moderne (Cro-Magnon)

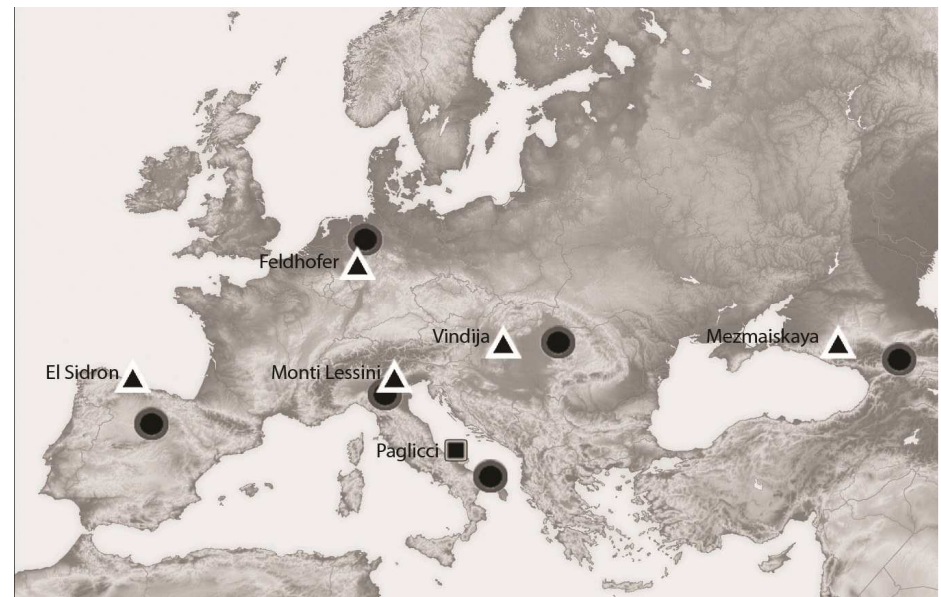
## Analisi di modelli demografici

Sequenze di DNA mitocondriale utilizzate:

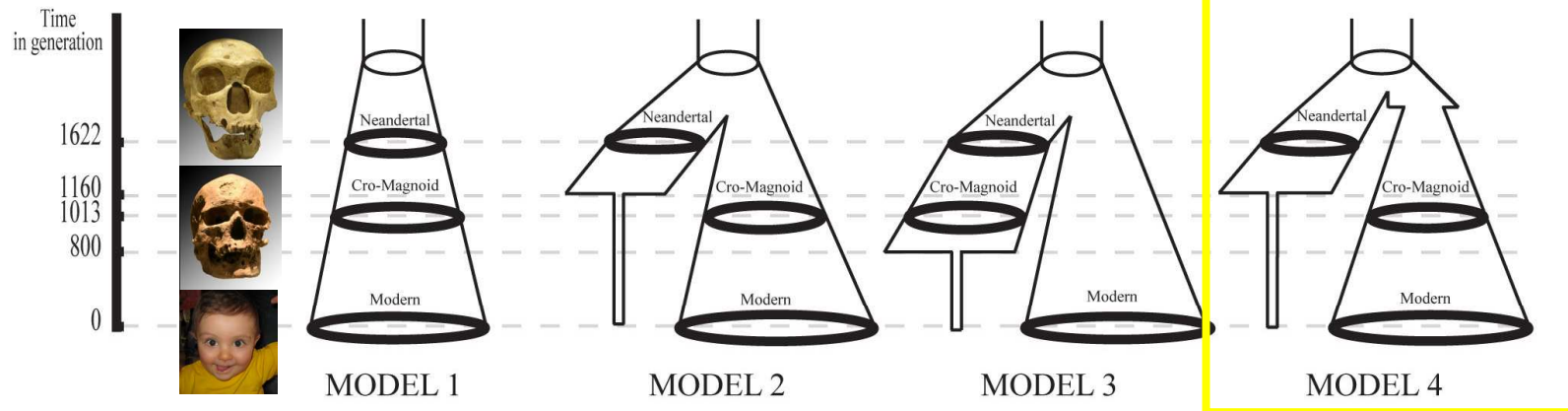
▲ 7 sequenze neandertaliane

■ 3 sequenze cro-magnoidi

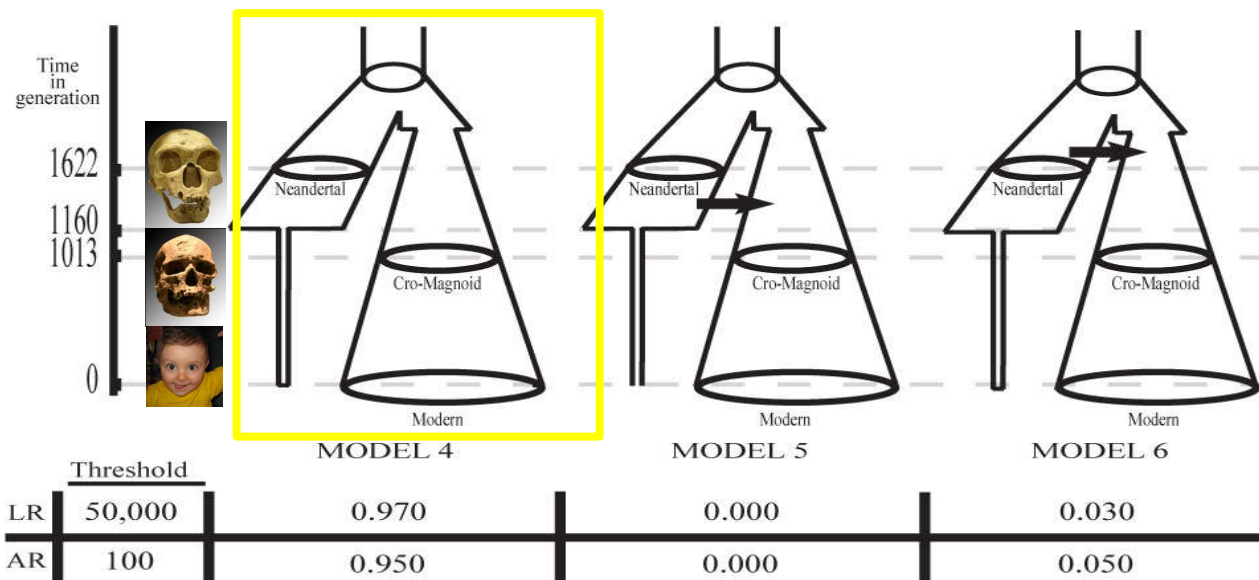
● 150 sequenze Europee Moderne



## Modelli demografici testati e probabilità associate:



	Threshold				
LR	50,000	0.001	0.059	0.107	0.833
AR	100	0.000	0.000	0.000	1.000

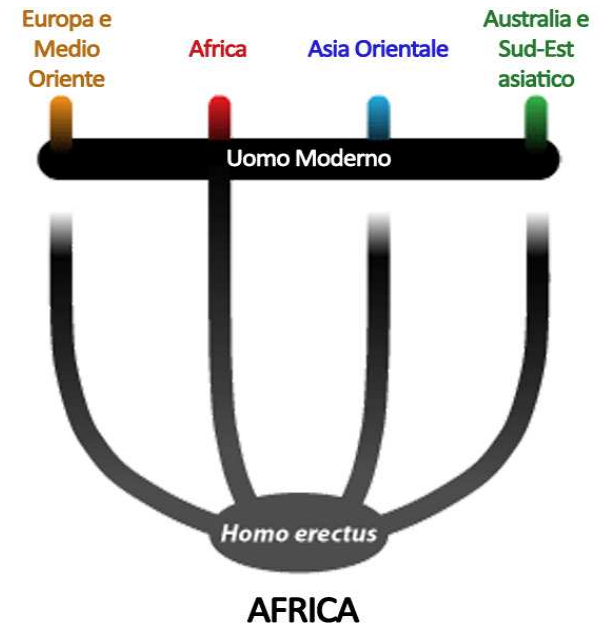


	Threshold			
LR	50,000	0.970	0.000	0.030
AR	100	0.950	0.000	0.050



→ Analisi di modelli demografici che ricostruiscono la storia genealogica mitocondriale di Neandertal, Cro-Magnon ed Europei Moderni supportano il modello “Out of Africa”.

→ La probabilità di flusso genico **mitocondriale** tra popolazioni arcaiche e moderne è stata stimata essere pari a zero, la popolazione di Cro-Magnon, quando è arrivata in Europa, ha rimpiazzato completamente la popolazione neandertaliana preesistente senza scambi genetici.

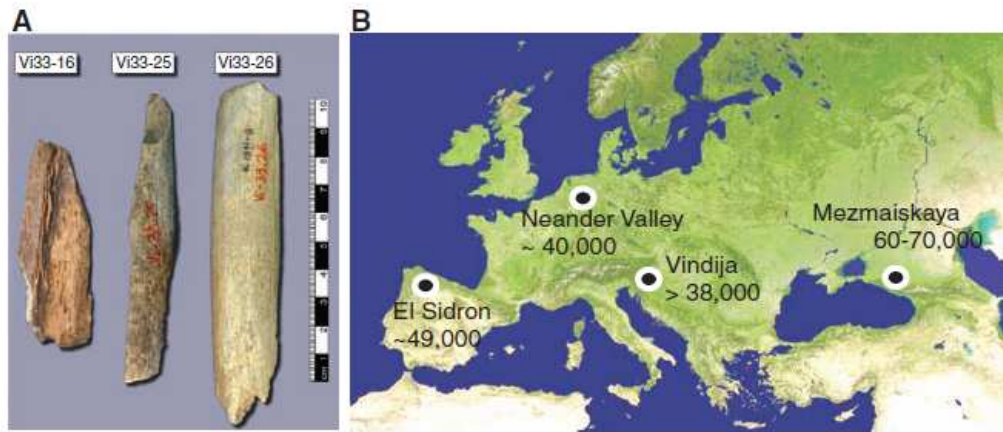


## RESEARCH ARTICLE

### A Draft Sequence of the Neandertal Genome

Richard E. Green,<sup>1\*</sup> Johannes Krause,<sup>1†§</sup> Adrian W. Briggs,<sup>1†§</sup> Tomislav Maricic,<sup>1†§</sup> Udo Stenzel,<sup>1†§</sup> Martin Kircher,<sup>1†§</sup> Nick Patterson,<sup>2†§</sup> Heng Li,<sup>2†</sup> Weiwei Zhai,<sup>3†||</sup> Markus Hsi-Yang Fritz,<sup>4†</sup> Nancy F. Hansen,<sup>5†</sup> Eric Y. Durand,<sup>3†</sup> Anna-Sapfo Malaspinas,<sup>3†</sup> Jeffrey D. Jensen,<sup>6†</sup> Tomas Marques-Bonet,<sup>7,13†</sup> Can Alkan,<sup>7†</sup> Kay Prüfer,<sup>1†</sup> Matthias Meyer,<sup>1†</sup> Hernán A. Burbano,<sup>1†</sup> Jeffrey M. Good,<sup>1,8†</sup> Rigo Schultz,<sup>1</sup> Ayinuer Aximu-Petri,<sup>1</sup> Anne Butthof,<sup>1</sup> Barbara Höber,<sup>1</sup> Barbara Höffner,<sup>1</sup> Madlen Siegemund,<sup>1</sup> Antje Weihmann,<sup>1</sup> Chad Nusbaum,<sup>2</sup> Eric S. Lander,<sup>2</sup> Carsten Russ,<sup>2</sup> Nathaniel Novod,<sup>2</sup> Jason Affourtit,<sup>9</sup> Michael Egholm,<sup>9</sup> Christine Verna,<sup>21</sup> Pavao Rudan,<sup>10</sup> Dejana Brajkovic,<sup>11</sup> Željko Kucan,<sup>10</sup> Ivan Gušić,<sup>10</sup> Vladimir B. Doronichev,<sup>12</sup> Liubov V. Golovanova,<sup>12</sup> Carles Lalueza-Fox,<sup>13</sup> Marco de la Rasilla,<sup>14</sup> Javier Fortea,<sup>14</sup> Antonio Rosas,<sup>15</sup> Ralf W. Schmitz,<sup>16,17</sup> Philip L. F. Johnson,<sup>18†</sup> Evan E. Eichler,<sup>7†</sup> Daniel Falush,<sup>19†</sup> Ewan Birney,<sup>4†</sup> James C. Mullikin,<sup>5†</sup> Montgomery Slatkin,<sup>3†</sup> Rasmus Nielsen,<sup>3†</sup> Janet Kelso,<sup>1†</sup> Michael Lachmann,<sup>1†</sup> David Reich,<sup>2,20\*†</sup> Svante Pääbo<sup>1\*†</sup>

Cosa ci dicono le recenti analisi effettuate sul genoma completo di Neandertal?



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

Sequenziate circa 4 Gb di DNA nucleare

Coverage basso (1.2 x)

Sequenza Neandertaliana confrontata con 5 genomi moderni:



Due genomi africani

Tre genomi non Africani:



cinese



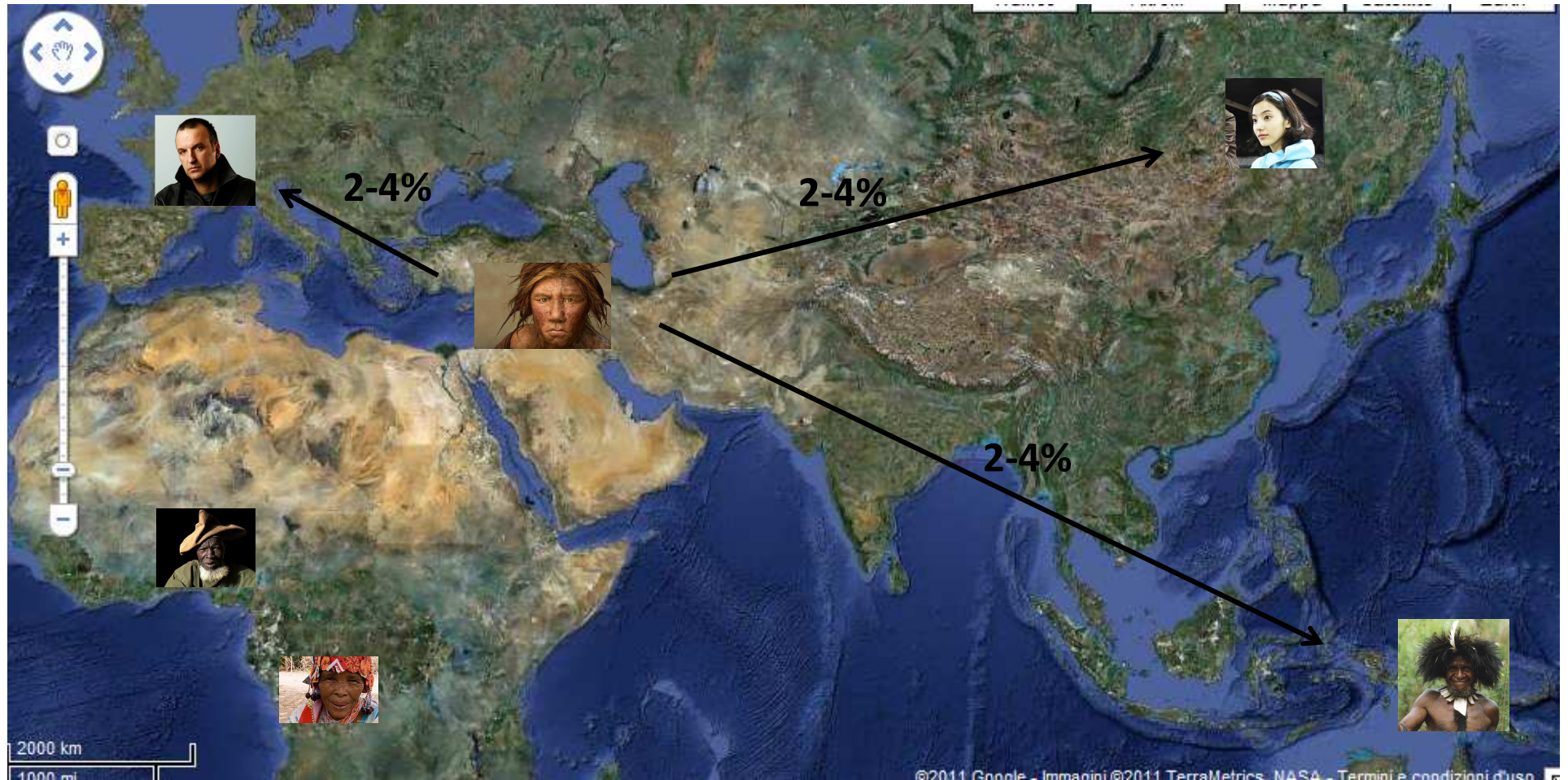
francese



papuano

Una maggior somiglianza tra **Neandertal** e **non-Africani** rispetto agli **Africani**, è stata interpretata come **evidenza di flusso genico** tra i Neandertal e l'antenato comune di Europei e Asiatici

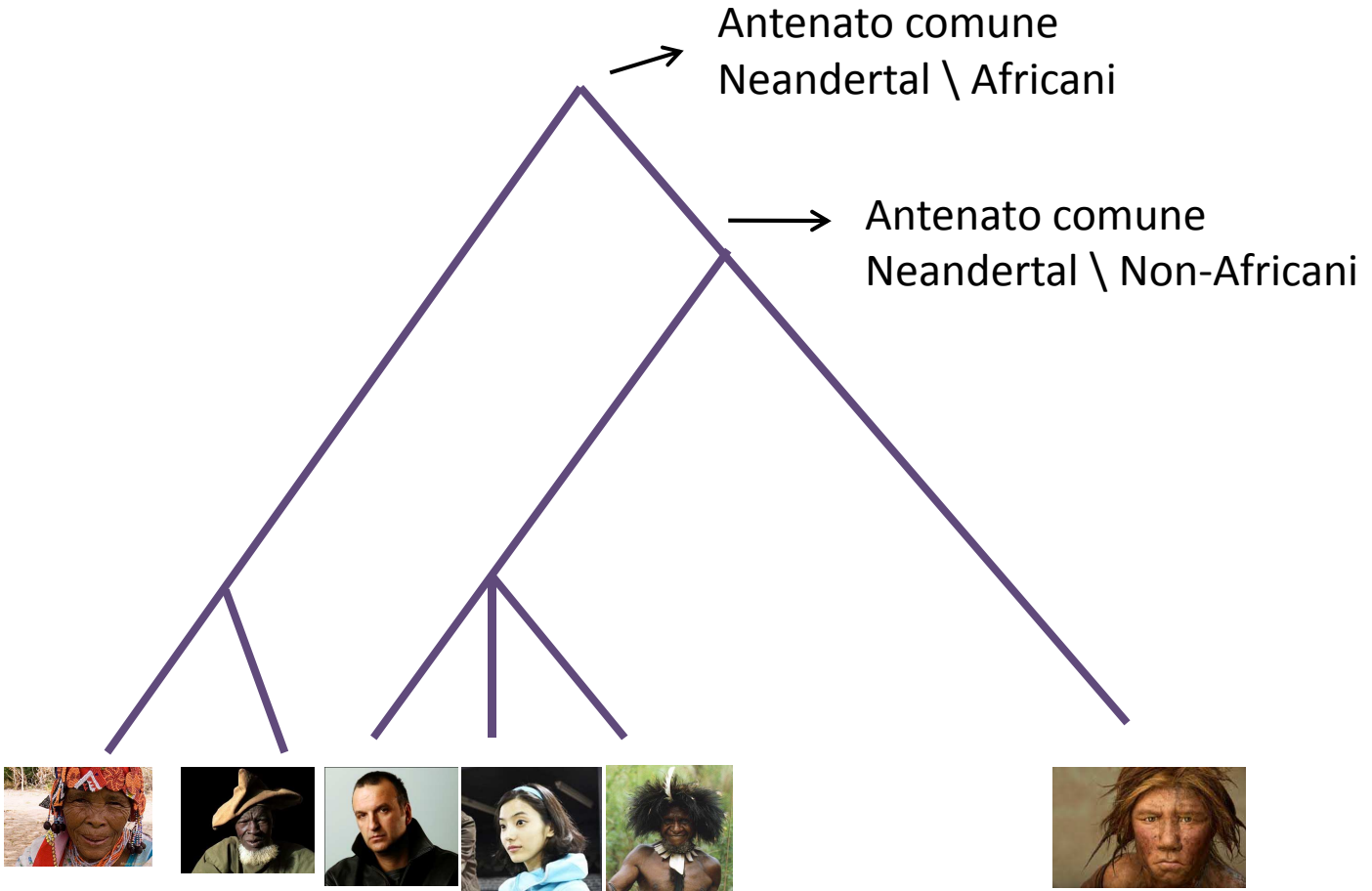
Ipotesi di admixture:



## **Come riconciliare i risultati provenienti dal DNA mitocondriale con quanto è emerso analizzando il genoma completo di Neandertal?**

- La maggior somiglianza tra genomi non-Africani e neandertaliani può essere dovuta alla presenza di popolazione strutturata in Africa ai tempi dell'antenato comune di uomo moderno e neandertal.
- Non-Africani e Neandertal potrebbero in tal caso avere un antenato comune più recente rispetto all'antenato comune degli Africani e del Neandertal sequenziato in questo studio. La somiglianza sarebbe quindi dovuta alla condivisione di una porzione maggiore della genealogia.

Ipotesi di struttura:



# Strong reproductive isolation between humans and Neanderthals inferred from observed patterns of introgression

Mathias Currat<sup>a,1</sup> and Laurent Excoffier<sup>b,c,1</sup>

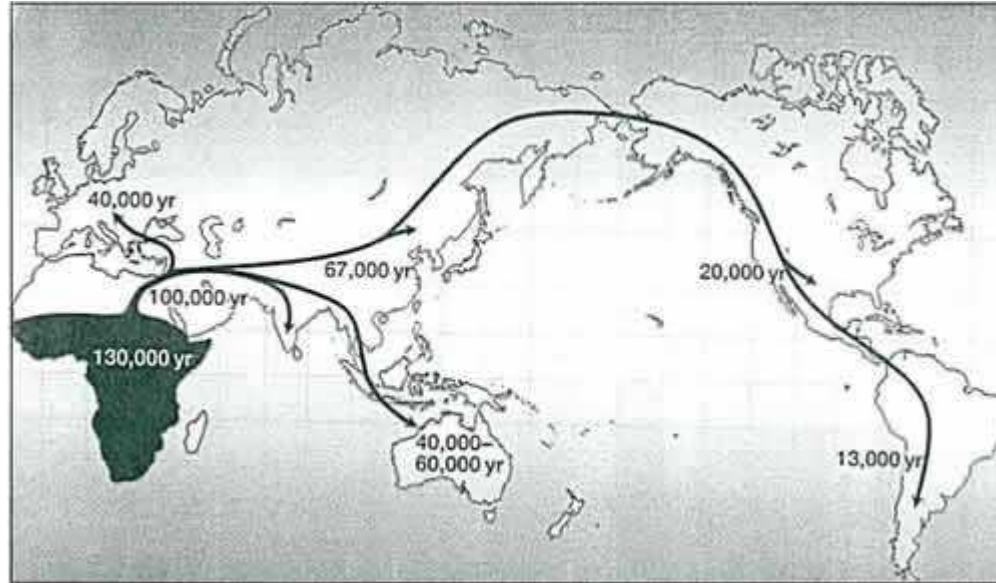
<sup>a</sup>Anthropology, Genetics, and Peopling History Laboratory, Anthropology Unit, Department of Genetics and Evolution, University of Geneva, 1227 Geneva, Switzerland; <sup>b</sup>Computational and Molecular Population Genetics Laboratory, Institute of Ecology and Evolution, University of Berne, 3012 Berne, Switzerland; and <sup>c</sup>Swiss Institute of Bioinformatics, 1015 Lausanne, Switzerland

“Low interbreeding success of human-Neanderthal hybrids that we obtain (<2%) is in keeping with previous analyses of mtDNA data that suggested **very limited hybridization between Neanderthals and early modern humans**”



Fig. 1. Simulated landscape used in our simulations. The union of the dark green and brown zones represents the conventionally assumed Neanderthal range (22) (scenario A' in Table 1), whereas the violet zone represents a larger range, including the Altai Mountains, where Neanderthals remains have been identified recently. The brown zone represents an even more restricted area of potential hybridization in the Middle East (scenario A'' in Table 1). The gray zone is the Himalayan range, where migrations have been disallowed. The dark green dot is an arbitrary place of origin for the expansion out of Africa, and the two red dots are the locations of the two samples where introgression is measured (Paris, France and Beijing, China). In our simulations, the continental areas have been divided into square cells (cell size = deme area =  $100 \times 100 \text{ km}^2$ ) where a human population and a Neanderthal local population could potentially coexist, compete, and exchange migrants.

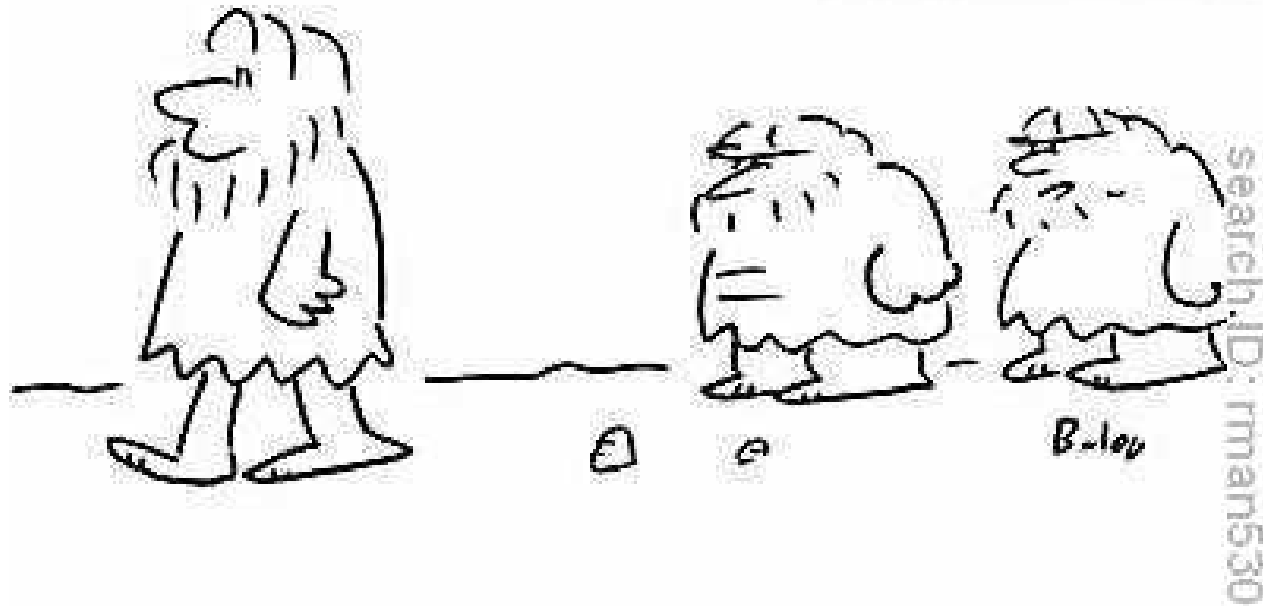
✓ E' **universalmente accettata** l'ipotesi dell'**Out of Arica** come modello di evoluzione dell'uomo moderno



✓ E' ancora aperto il dibattito su **quali siano state, e di quale intensità, le interazioni tra popolazioni arcaiche e moderne**: non solo Europei e Neandertal ma anche Denisova e popolazioni Asiatiche

✓ Analisi di altri campioni antichi e lo sviluppo di metodologie di analisi sempre più accurate permetteranno nei prossimi anni di fare chiarezza anche su questo punto.

© Original Artist  
Reproduction rights obtainable from  
[www.CartoonStock.com](http://www.CartoonStock.com)



"Poor guy — maybe someday they'll  
find a *cure* for Cro-Magnonism."

