

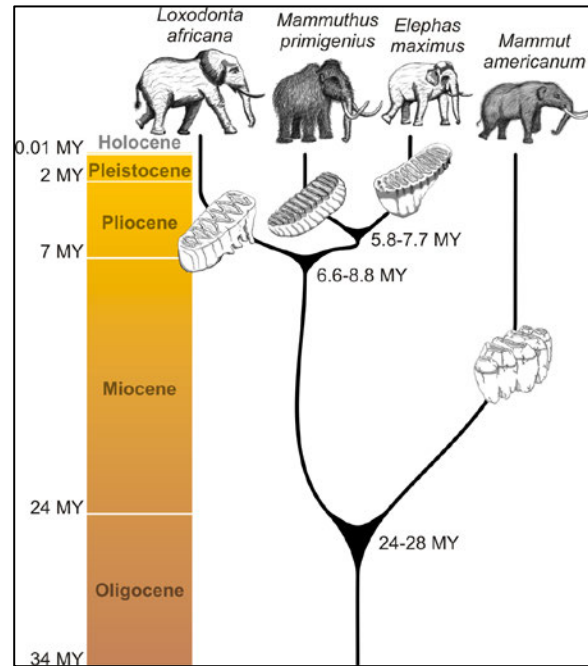
Mammutens genetiska historia



Naturhistoriska
riksmuseet

Love Dalén, Enheten för bioinformatik och genetik, NRM
www.palaeogenetics.com

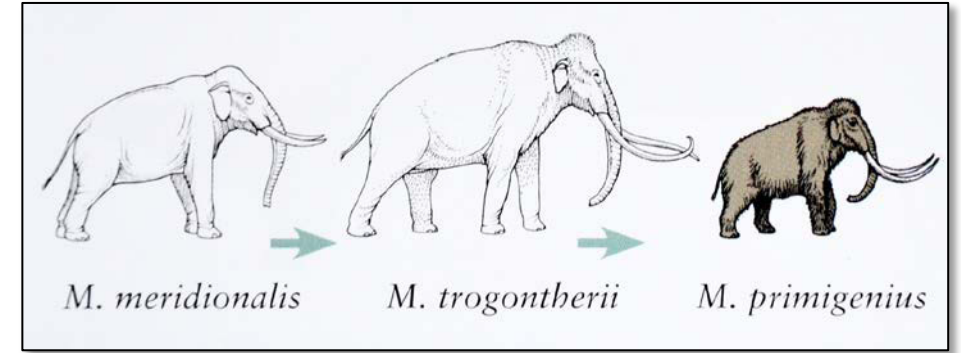
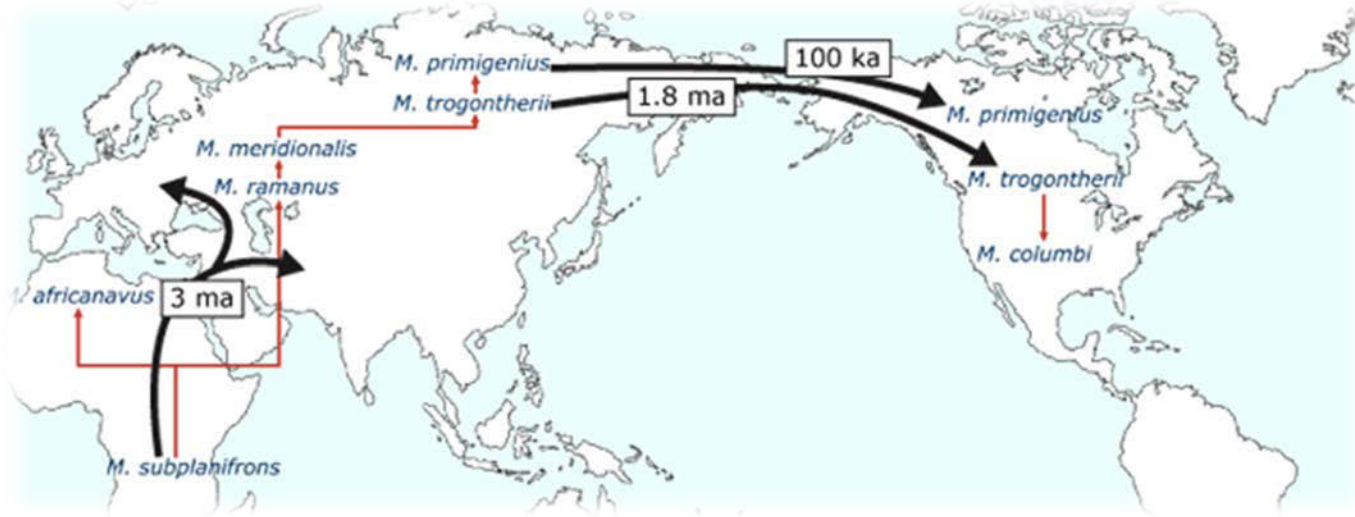
Elefanternas och mammutarnas släkträd



Rohland *et al.* (2007) PLOS Biology



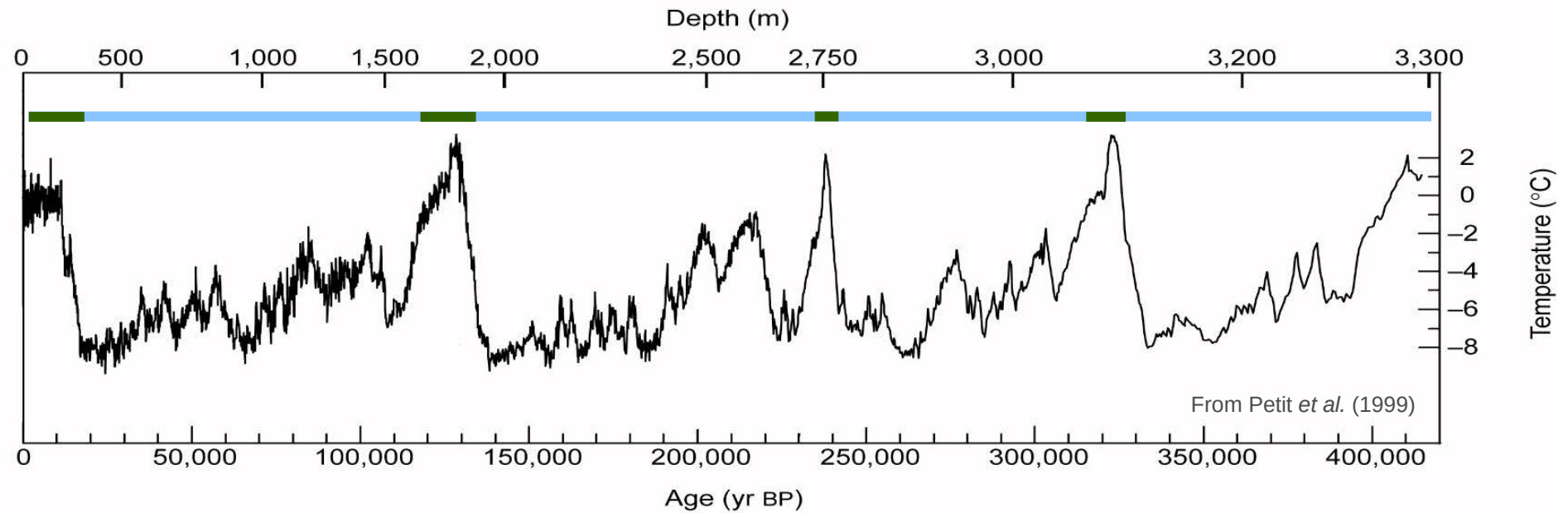
Den ullhåriga mammutens ursprung



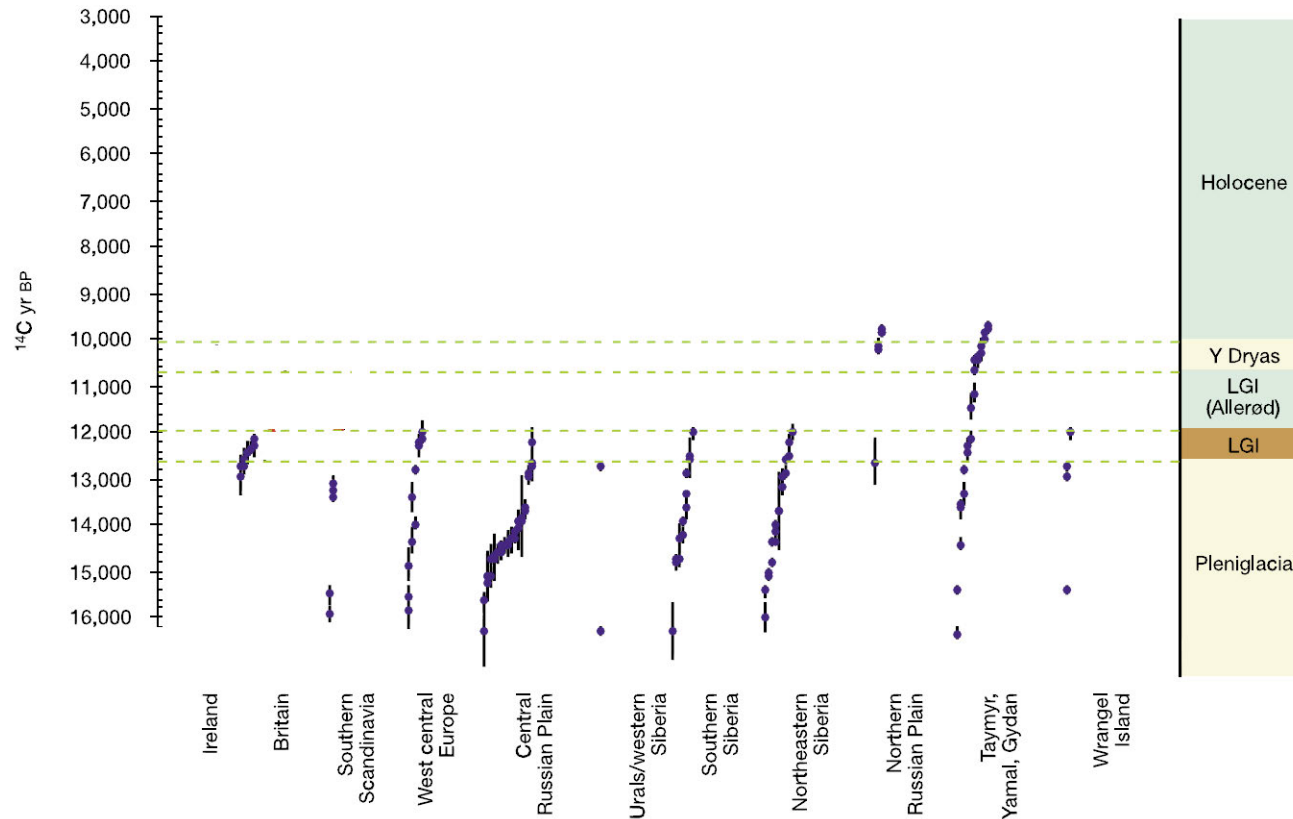
Lister & Bahn (2009) *Mammoths: Giants of the Ice Age*



Mammutens livsmiljö: förhistoriska klimatförändringar



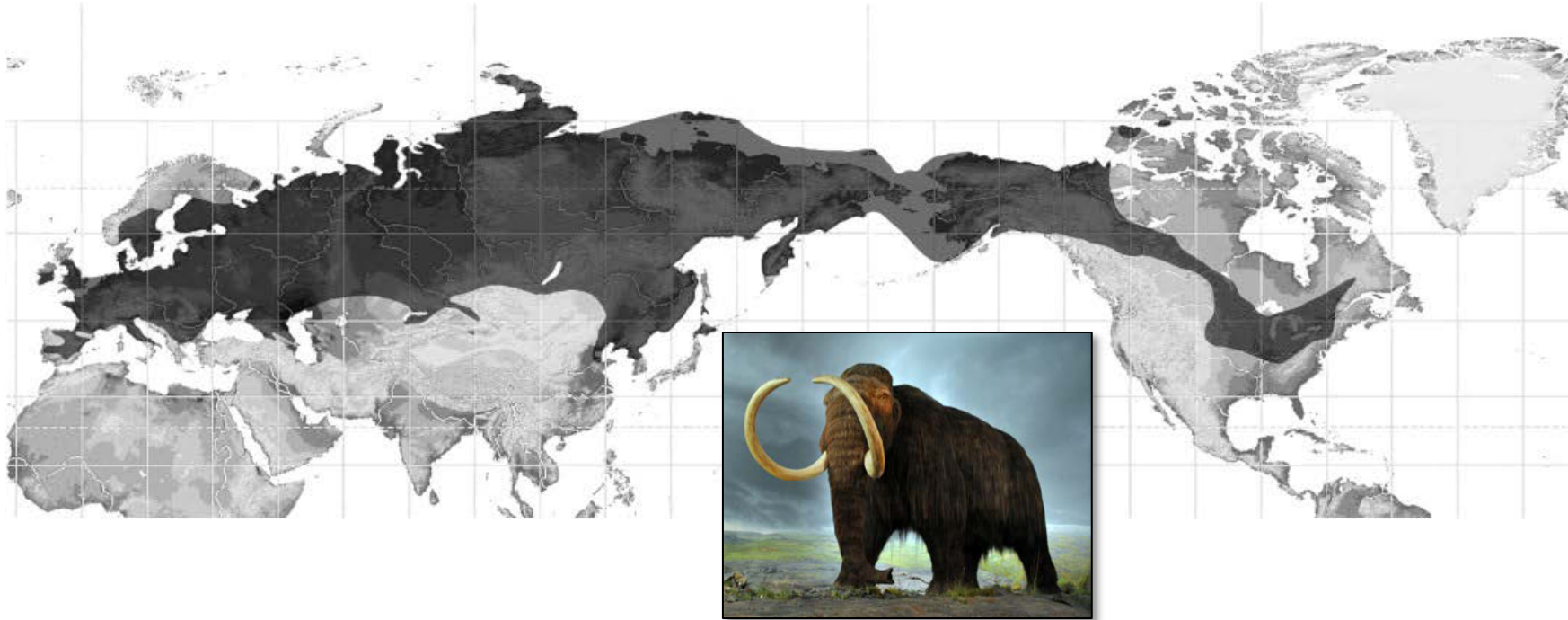
Utdöende på fastlandet 12-10 kya



Stuart *et al.* (2004) Nature



Den ullhåriga mammutens utbredning under senaste istiden

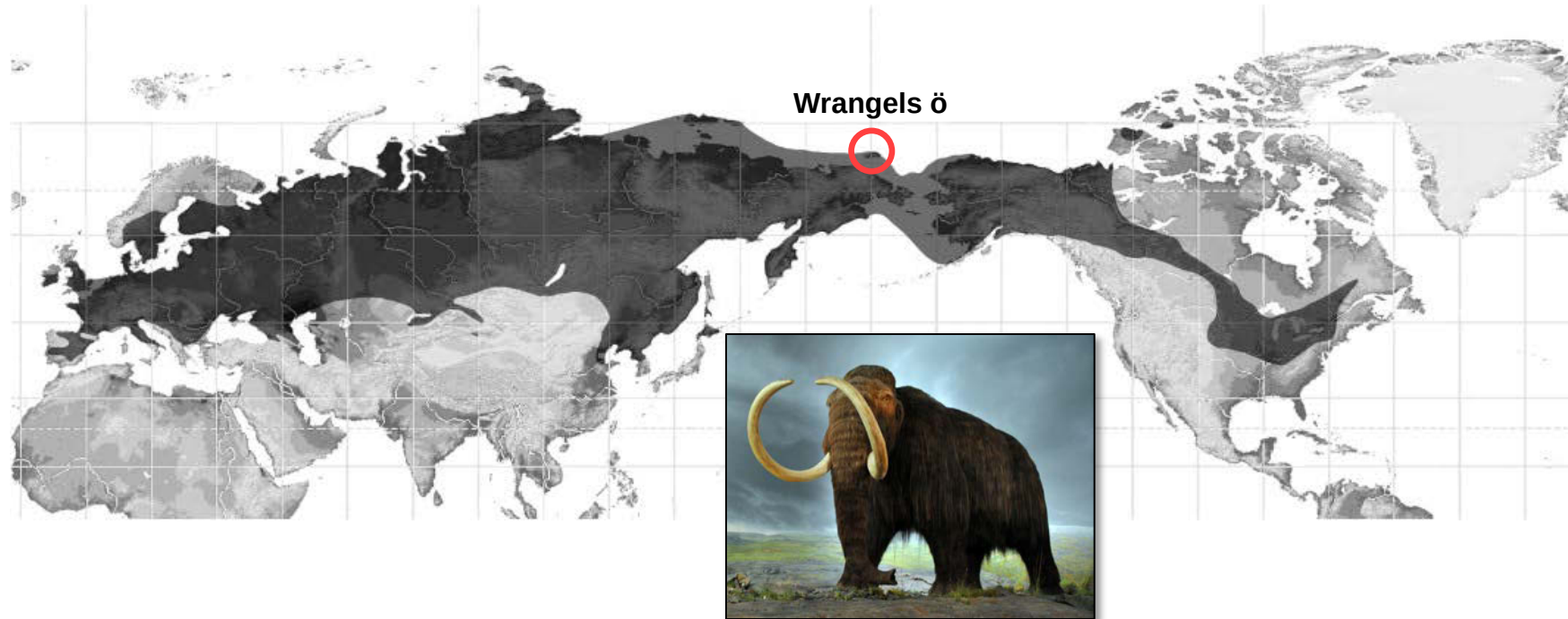


Karta från Álvarez-Lao *et al.* (2009)





De sista överlevande mammutarna fanns på Wrangels ö



Karta från Álvarez-Lao *et al.* (2009)



Jakten på DNA från de sista mammutarna





































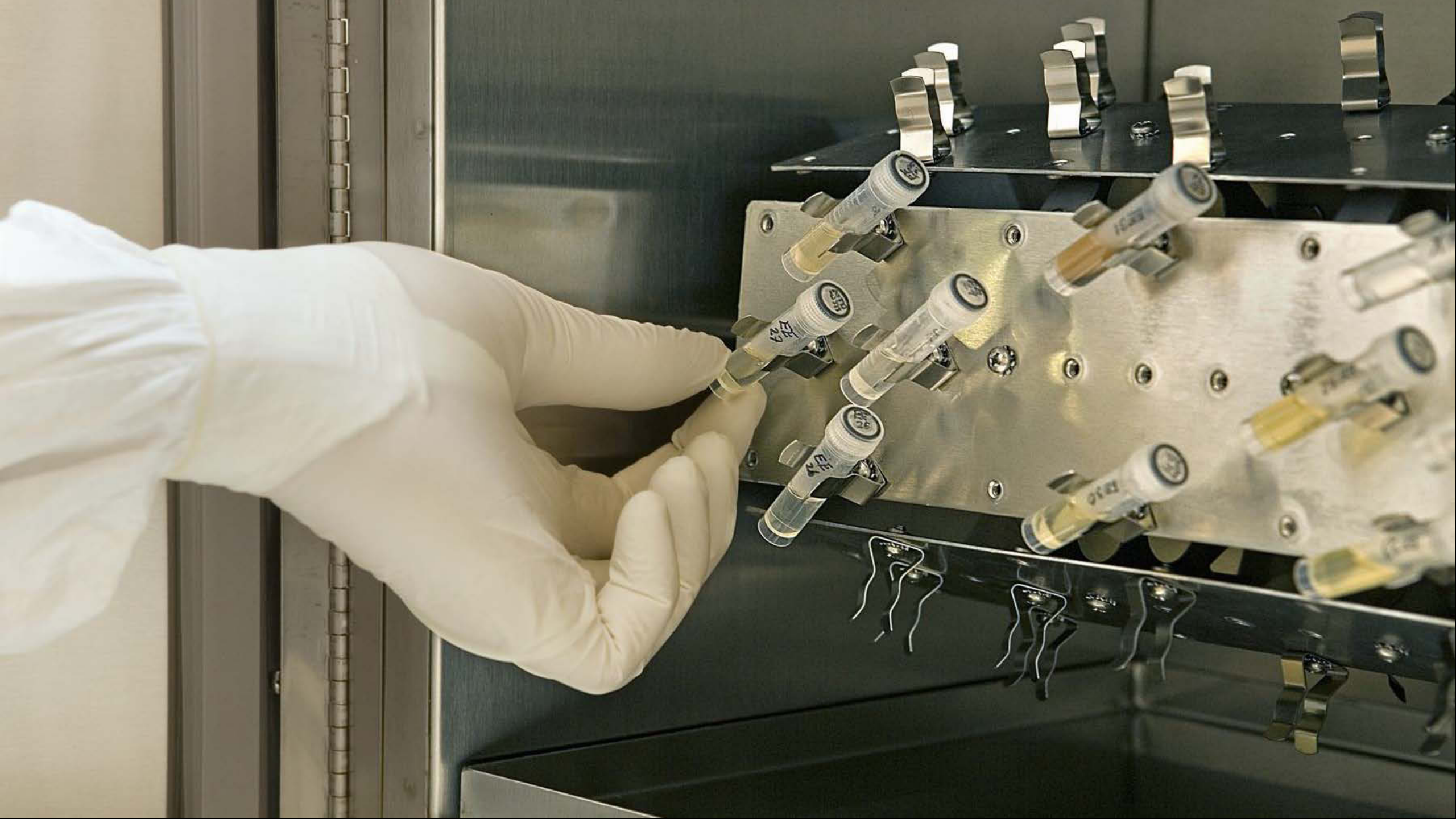
3324



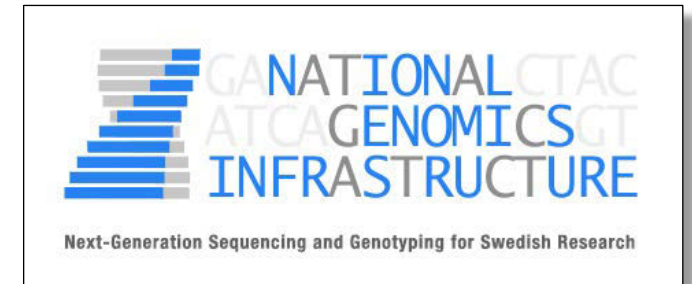
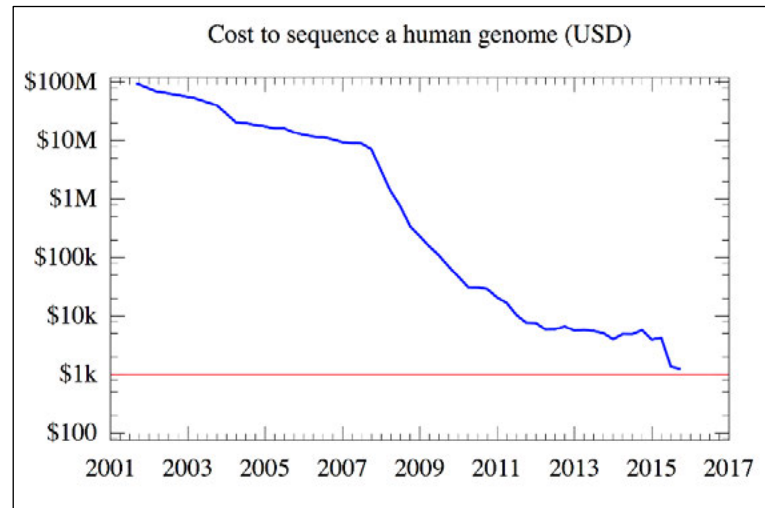
CL-1000 Ultraviolet Crosslinker

UVP





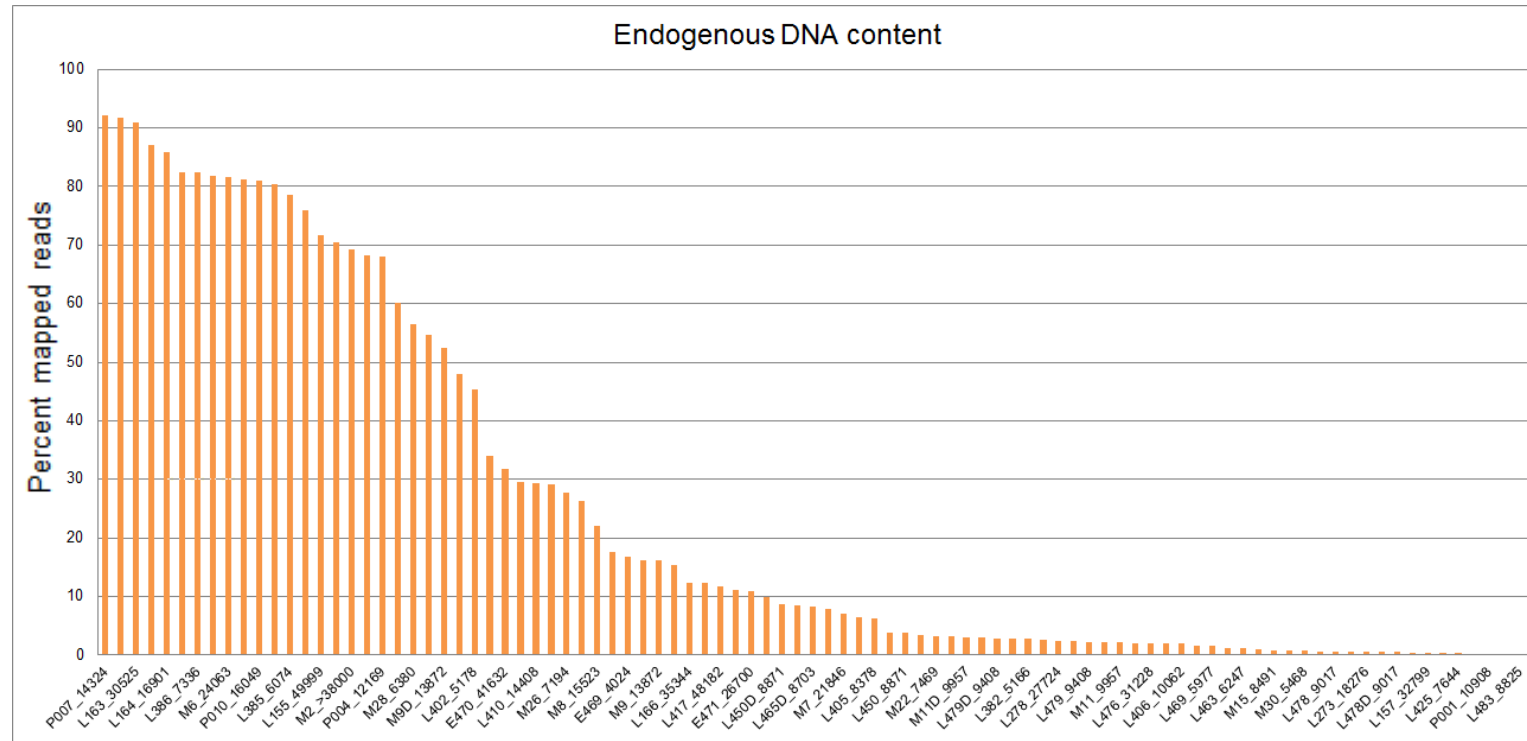
En revolution inom DNA-sekvensering



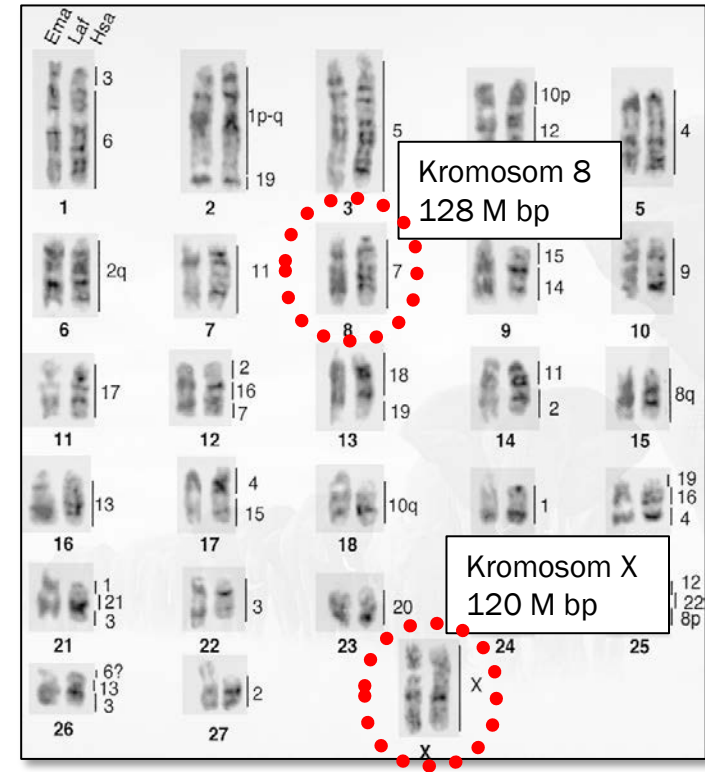
Sekvensering av DNA från mammutars ben, tänder och betar



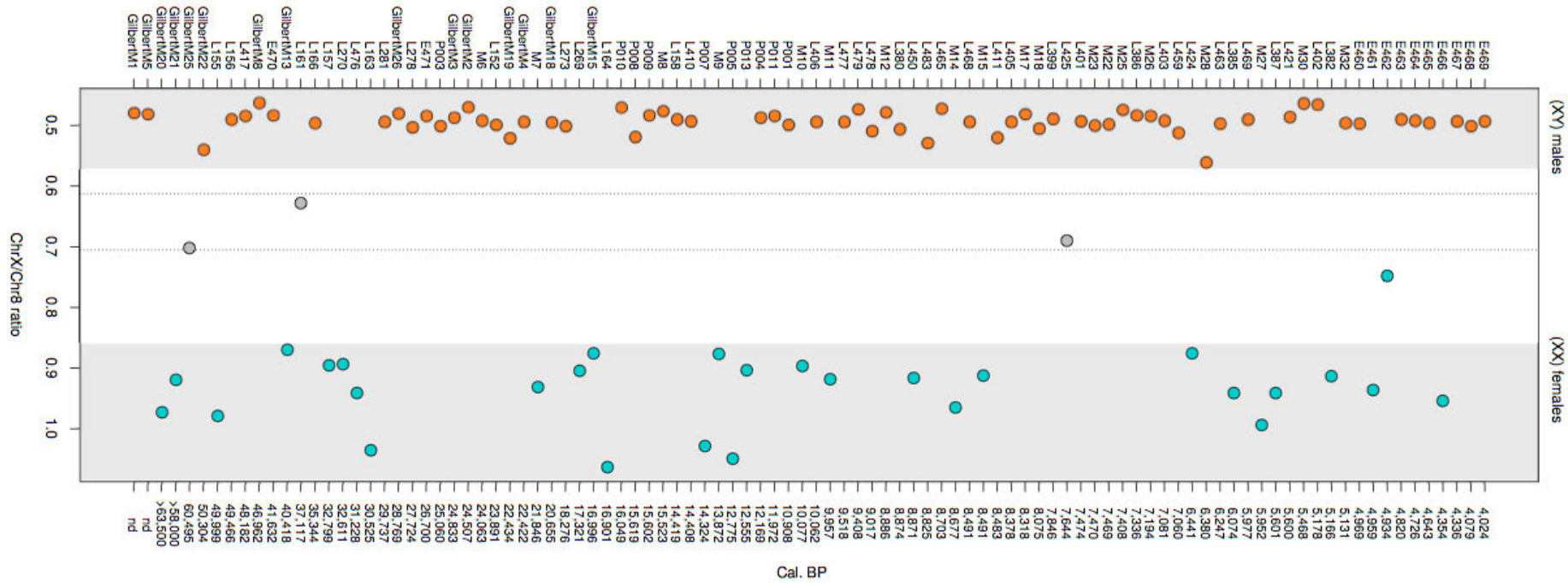
Är DNA:t från dessa ben, tänder och betar från mammut?



A black and white photograph of an adult elephant and a young elephant standing in a savanna landscape. The adult elephant is on the right, facing forward, with large ears and prominent tusks. The young elephant is on the left, slightly behind the adult, also facing forward. They are standing in tall grass under a cloudy sky.



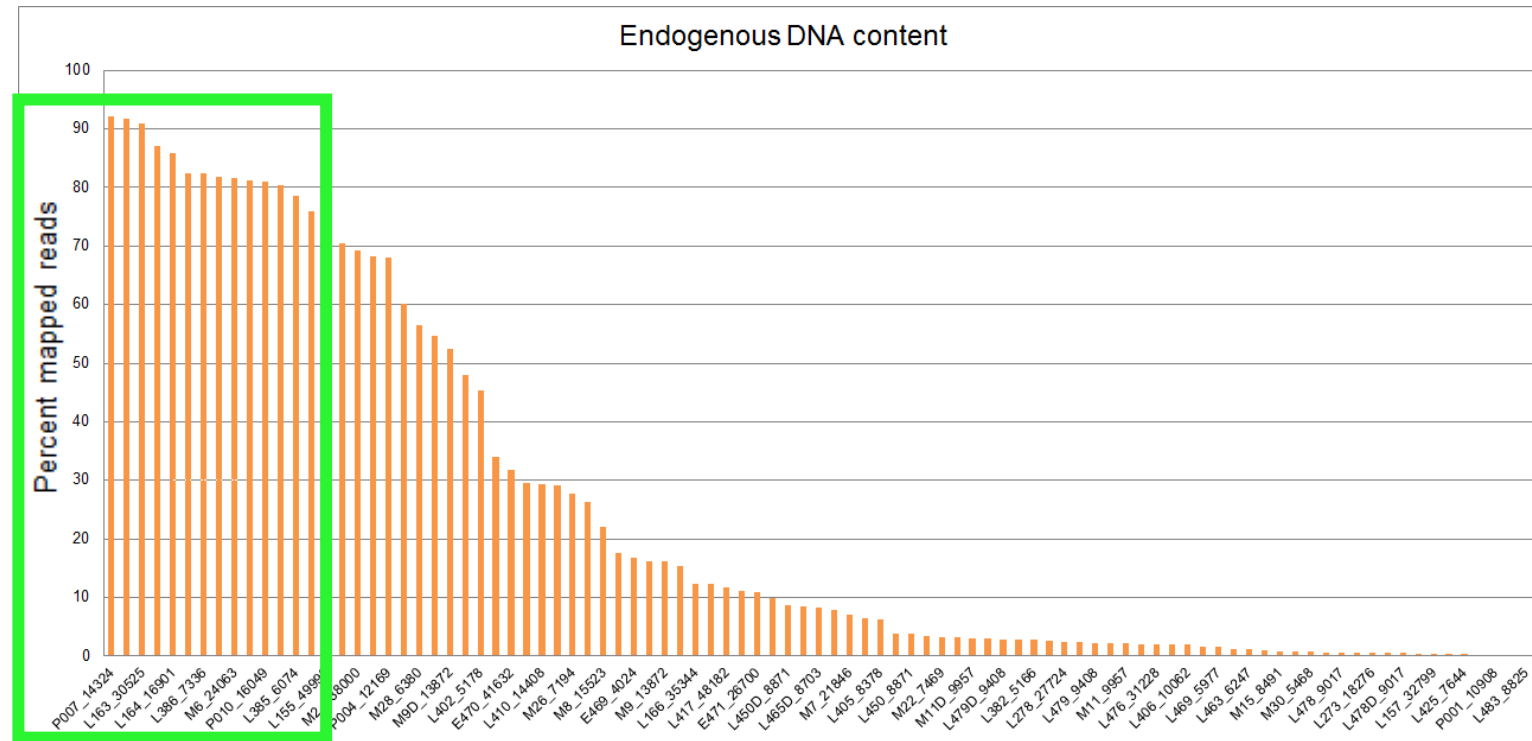
Könstypning av mammut-fossil från Sibirien



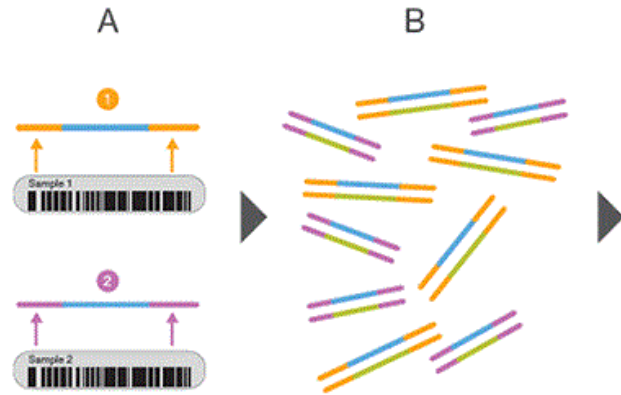
Varför är de flesta mammutfossil från hanar?



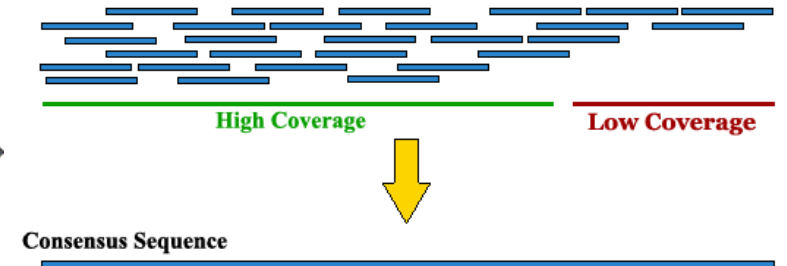
Vissa prover har en synnerligen hög procent mammut-DNA



Djup-sekvensering av DNA från en mammut



Sekvensering



Kartläggning av mammutens hela arvsmassa

Current Biology
Report

CellPress

Complete Genomes Reveal Signatures of Demographic and Genetic Declines in the Woolly Mammoth

Eleftheria Palkopoulou,^{1,2,*} Swapan Mallick,^{3,4,5} Pontus Skoglund,^{3,4,6} Jacob Enk,^{7,8} Nadin Rohland,^{3,4} Heng Li,^{3,4} Ayça Omrak,⁶ Sergey Vartanyan,⁹ Hendrik Poinar,⁷ Anders Götherström,⁶ David Reich,^{3,4,5} and Love Dalén^{1,*}

¹Department of Bioinformatics and Genetics, Swedish Museum of Natural History, 10405 Stockholm, Sweden

BBC

Sign in

News

Sport

Weather

Shop

Earth

Travel

NEWS

Home

Video

World

UK

Business

Tech

Science

Magazine

Entertainment &

Mammoth genome sequence completed

By Pallab Ghosh

Science correspondent, BBC News

The New York Times

SCIENCE

Last Mammoths Spent Final Years on Solitary Island

By NICHOLAS BAKALAR MAY 4, 2015

Researchers have now sequenced the genome of the woolly mammoth



Kartläggning av mammutens hela arvsmassa

Current Biology
Report

CellPress

Complete Genomes Reveal Signatures of Demographic and Genetic Declines in the Woolly Mammoth

Eleftheria Palkopoulou,^{1,2,*} Swapan Mallick,^{3,4,5} Pontus Skoglund,^{3,4,6} Jacob Enk,^{7,8} Nadin Rohland,^{3,4} Heng Li,^{3,4} Ayça Omrak,⁶ Sergey Vartanyan,⁹ Hendrik Poinar,⁷ Anders Götherström,⁶ David Reich,^{3,4,5} and Love Dalén^{1,*}

¹Department of Bioinformatics and Genetics, Swedish Museum of Natural History, 10405 Stockholm, Sweden

svt NYHETER

Nyheter

Lokalt

Sport

SVT Play

Barn

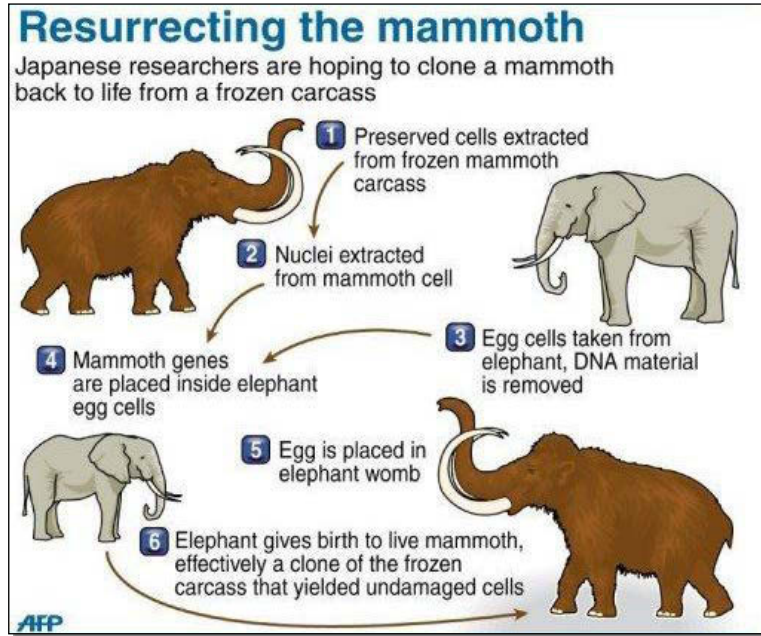
/ VETENSKAP

Svenska forskare kan återskapa mammut – inom några år

Svenska forskare vid Naturhistoriska riksmuseet är först i världen med att kartlägga en mammutens hela arvsmassa. Resultaten kan användas till att återskapa en levande mammut inom fem till tio år.



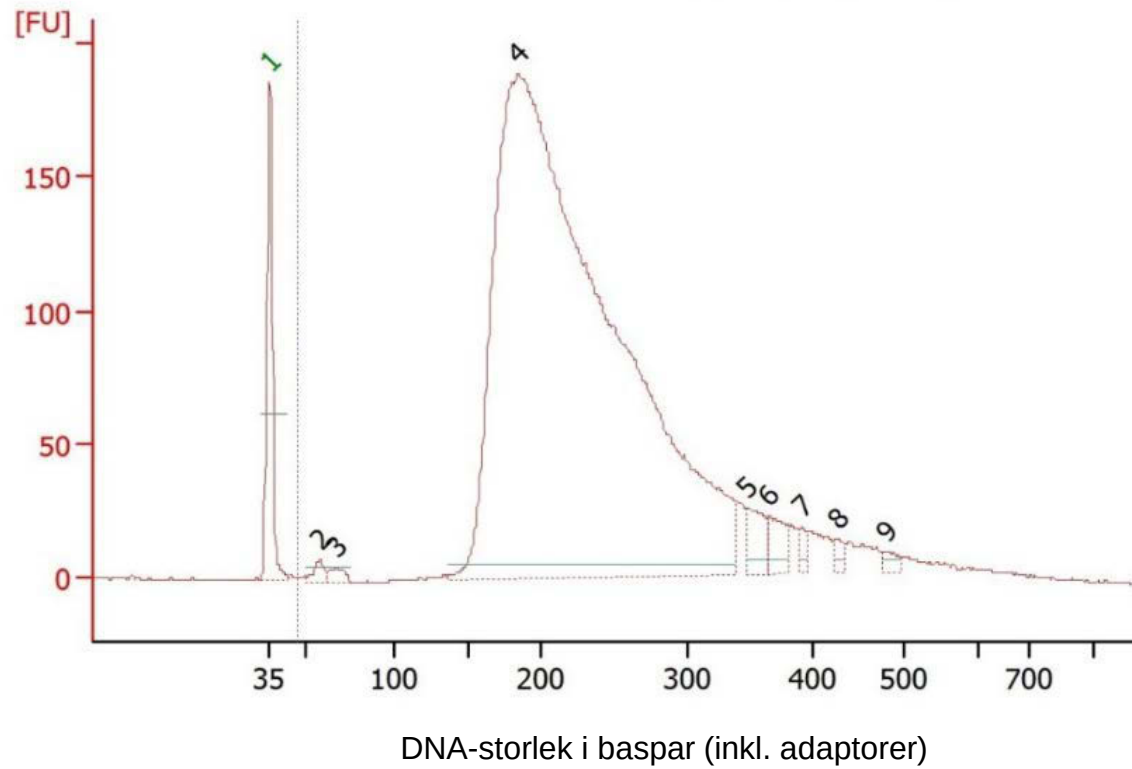
Kommer vi kunna klona mammuten?



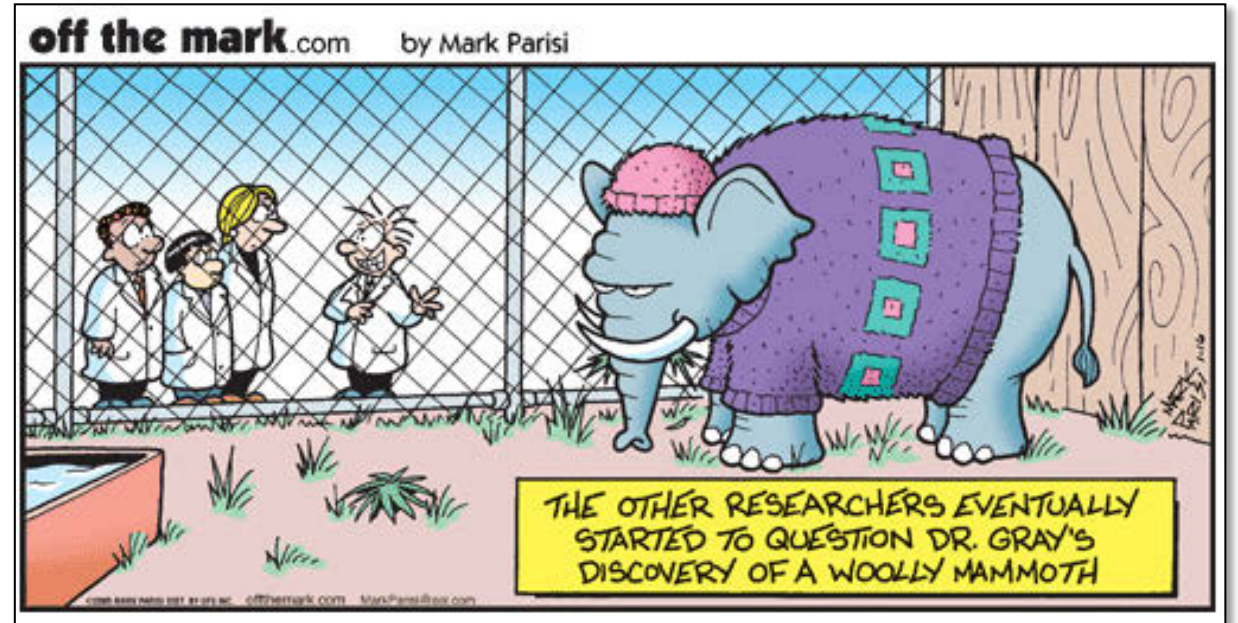
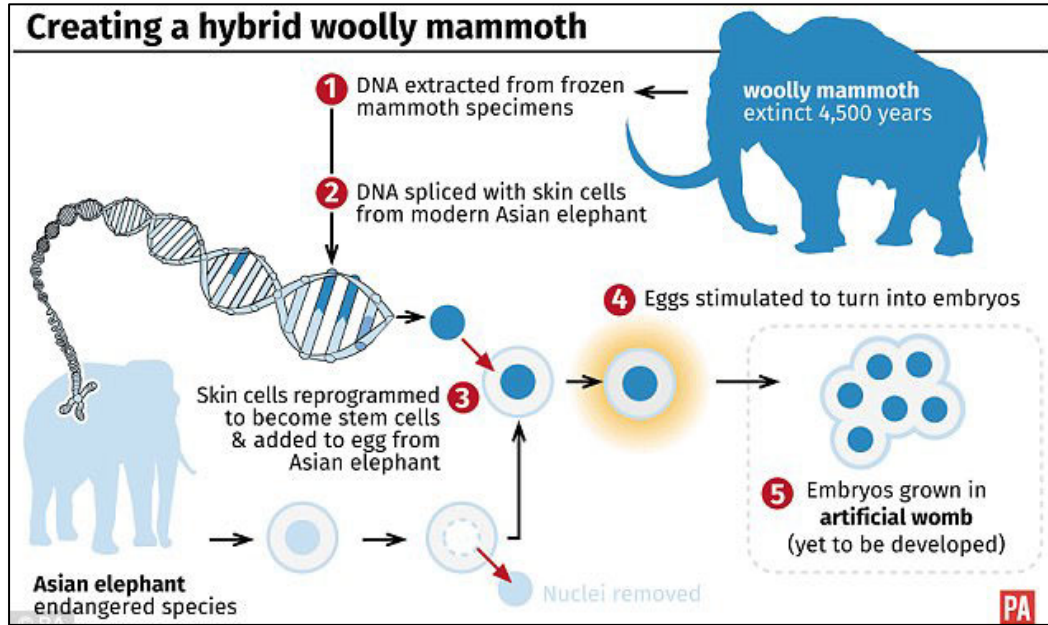
Kommer vi kunna klonar mammuten?



Kommer vi kunna kлона mammuten?



Kan man återskapa mammuten med gen-editering?



Tillbaka till forskningsprojektet: var är vi nu?

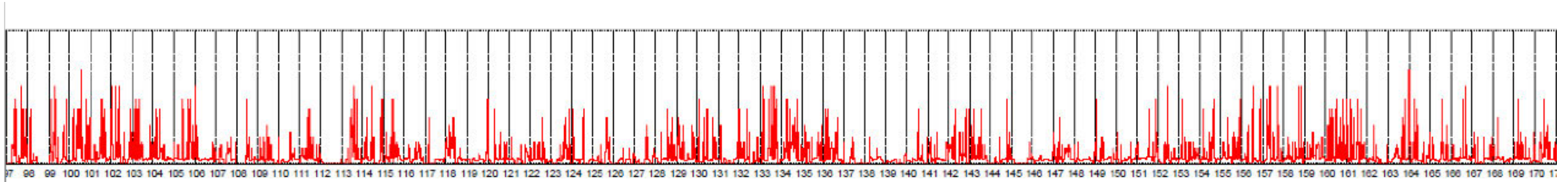
Helgenomsekvensering av mammutens arvsmassa

Lab ID	Location	Calibrated age	M reads	Endogenous DNA	Genome coverage
Oimyakon	Siberia	44,806	1,401	64%	11 X
L164	Chukotka	16,901	1,418	79%	16 X
P005	New Sib Islands	12,798	1,398	88%	14 X
L386	Wrangel	7,336	2,387	74%	25 X
E467	Wrangel	4,336	1,262	76%	17 X
E469D	Wrangel	4,024	2,502	30%	5 X



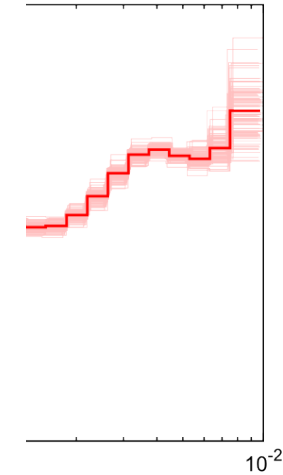
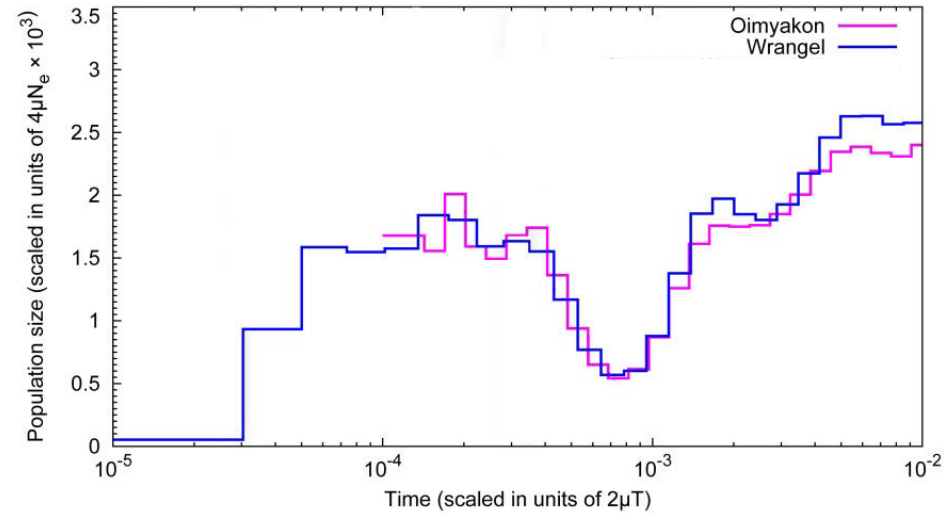
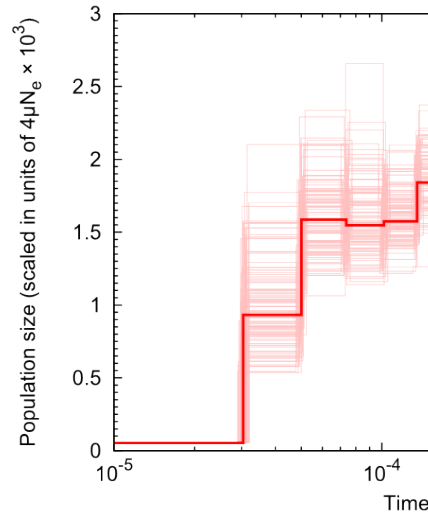
Variation mellan systerkromosomer medgör analys av demografisk historia

Pairwise Sequentially Markovian Coalescent (PSMC)



Mammutens demografiska historia baserat på två helgenom

a) Wrangel genome



Arvsmassans mutationshastighet: $\sim 1.2 \times 10^{-9}$ mutationer / bp / år

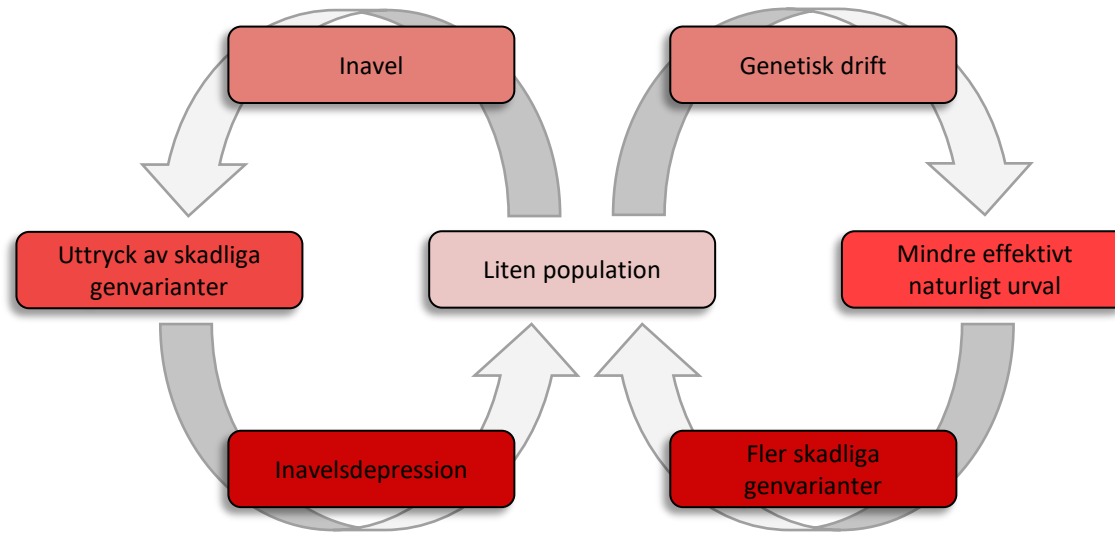
Palkopoulou *et al.* (2015) Curr Biol



Wrangels ö: ekologisk bärkraft för mammutar = 149 - 819 individer



Hur påverkas små populationer av genetiska faktorer?



Teoretiska modeller förutsäger:

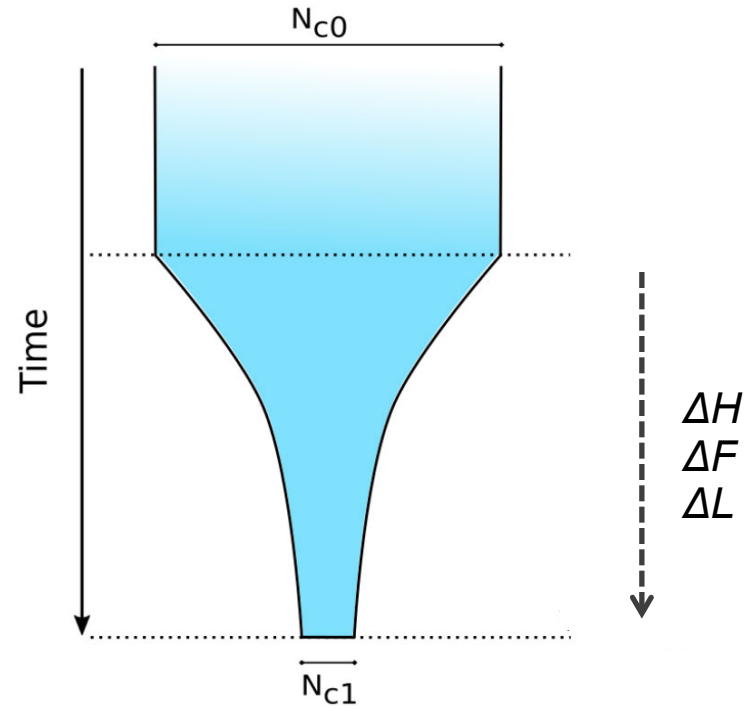
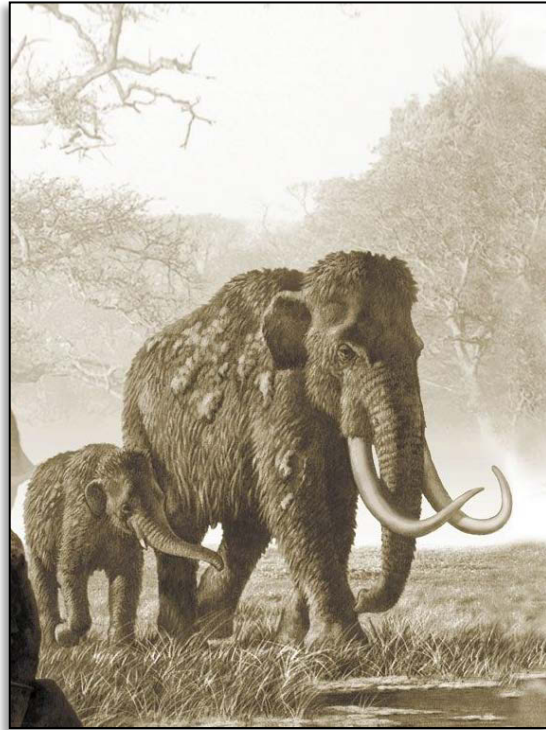
- Ökad inavel
- Förlust av genetisk variation
- Ökning av skadliga genvarianter

Konsekvenser:

- Inavelsdepression
- Minskad evolutionär potential
- "Genetisk härdsvälta"



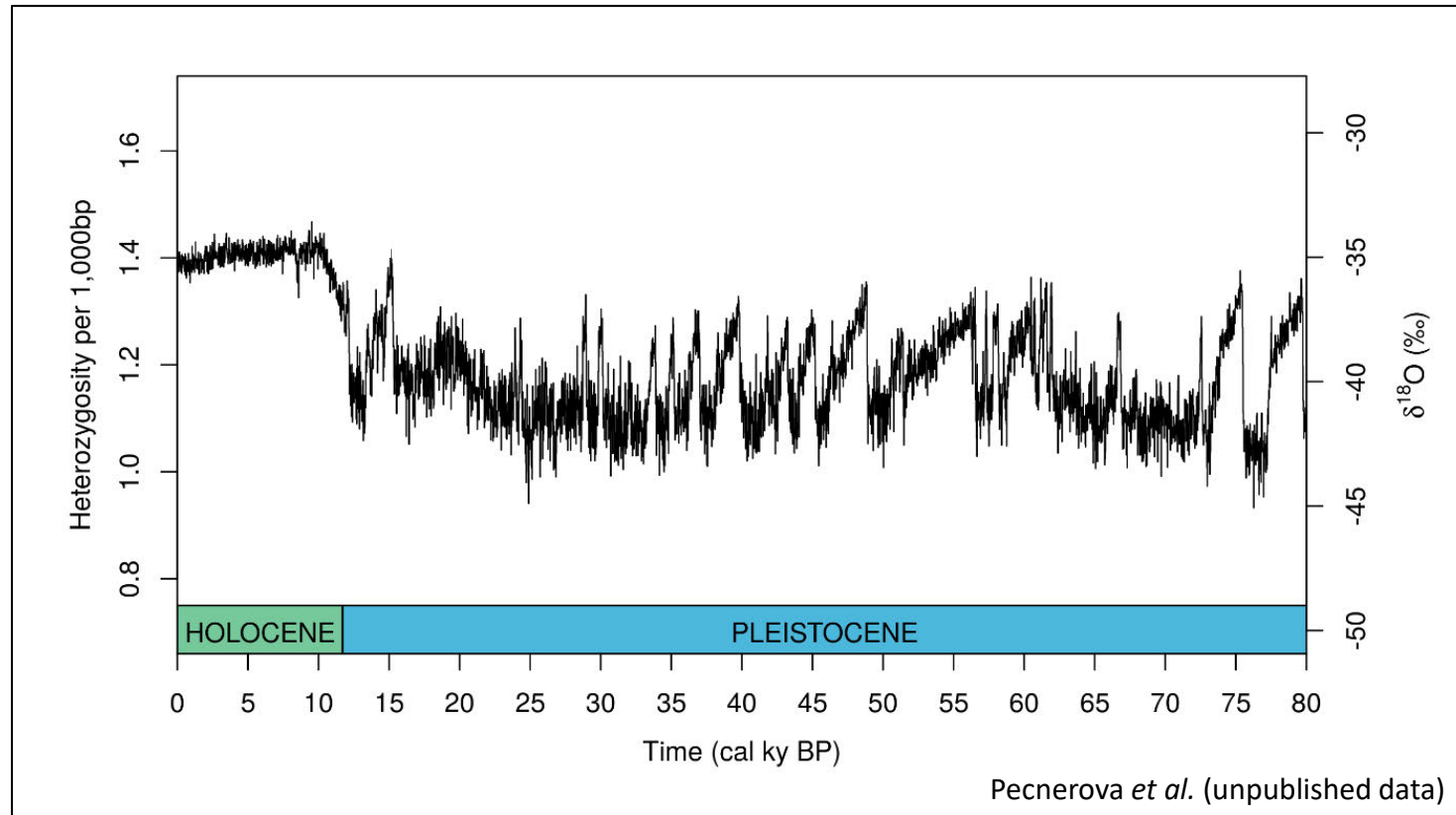
Mammutarna på Wrangels ö – en modell för hotade arter?



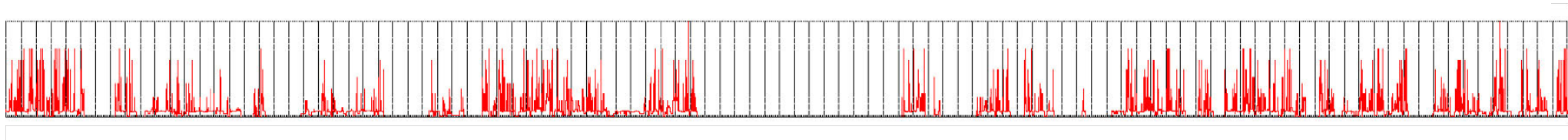
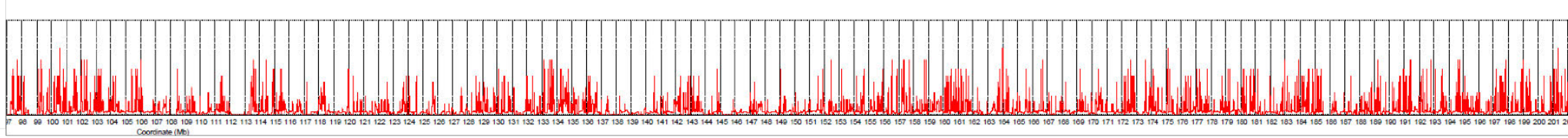
Díez et al. (2018) TREE



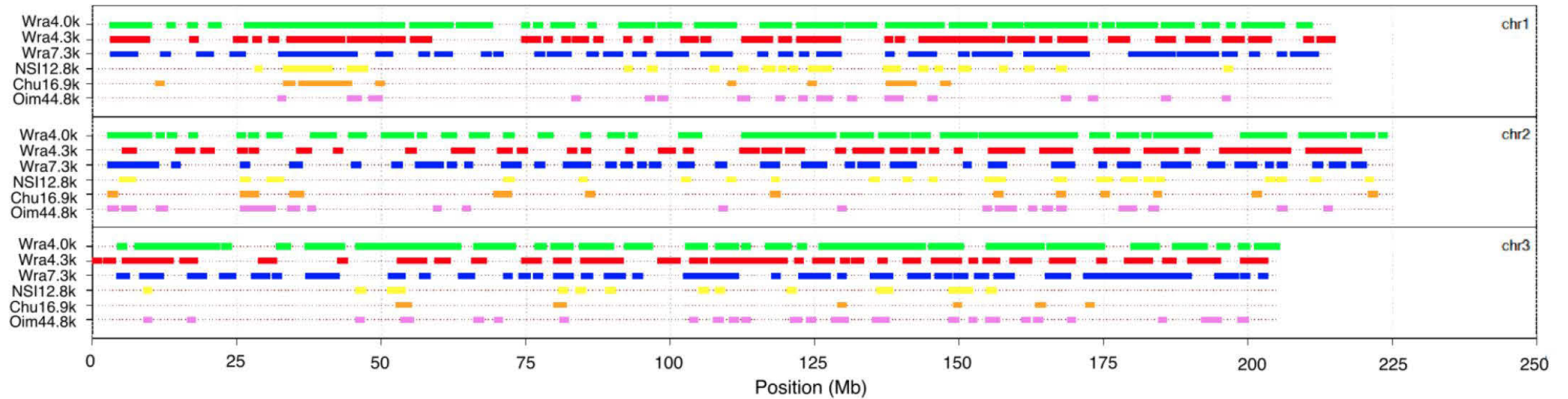
Förändringar i genetisk variation från 45 kya till 4 kya



Sekvensering av hela arvsmassan gör det möjligt att mäta inavel



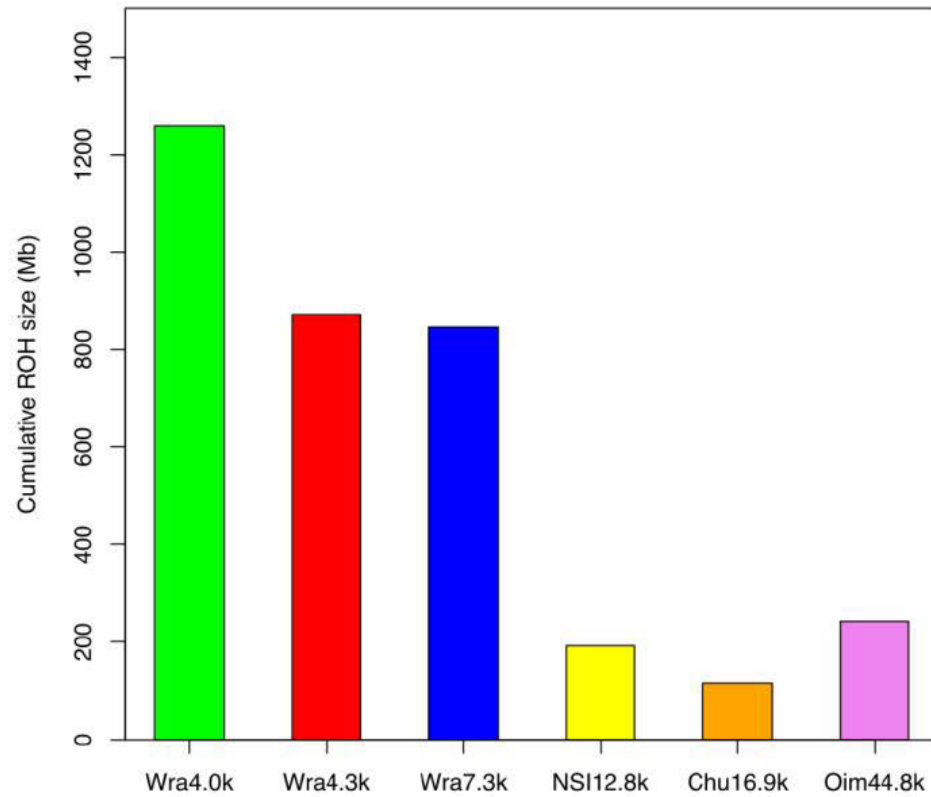
Jämförelse av inavel mellan olika mammutar



Pecnerova *et al.* (unpublished data)



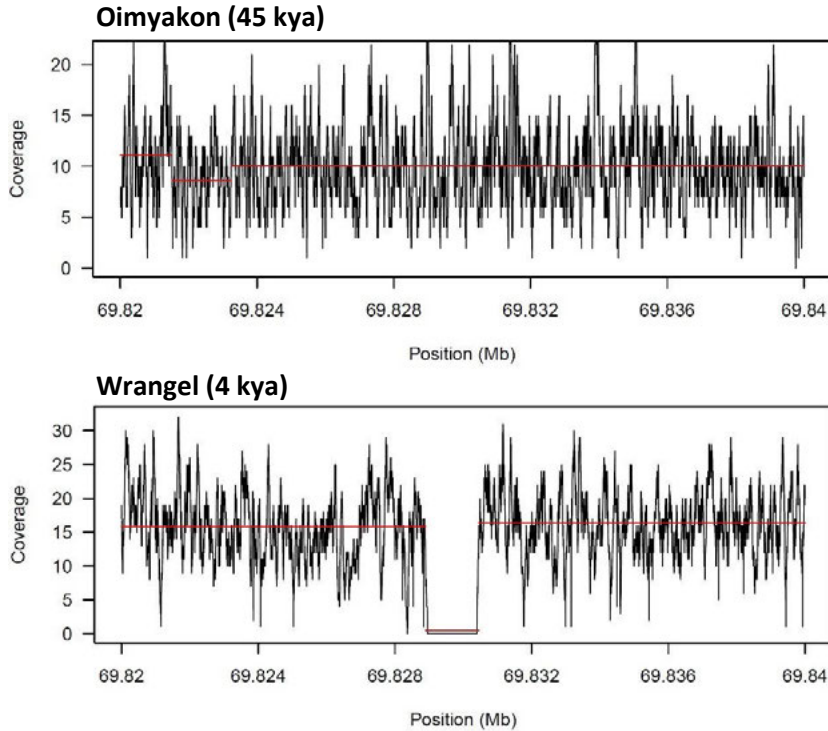
Förändringar i inavelsgrad över tid



Sample	Calibrated age (calBP)	Sequenced reads (M)	Average Coverage	Average Heterozygosity (per 1000bp)	Runs of homozygosity		
					Number	Cumulative size (Mb)	F_{ROH}
Oim44.8k	44806	1401	10.6	1.24	302	243,33	0,074
Chu16.9k	16901	1417.6	20.1	1.53	146	115,46	0,035
NSI12.8k	12798	1398.2	14	1.37	246	191,69	0,059
Wra7.3k	7336	2387	30.6	1.08	631	845,45	0,258
Wra4.3k	4336	1261.8	18.4	1.01	712	873,14	0,267
Wra4.0k	4024	2501.8	5.9	0.81	1058	1258,75	0,385



Ackummulering av skadliga genvarianter på Wrangels ö?



- c. 320 "proteindödande" mutationer hos en Wrangel-mammut
- c. 510 gener saknas helt eller delvis hos Wrangel-mammuten pga genom-deletioner

Exempel på fenotypiska effekter:

- Delvis genomskinlig päls
- Nedsatt luktsinne
- Minskad spermiefunktion



Palkopoulou *et al.* (2015) Curr Biol, Rogers *et al.* (2017) PLoS Gen, Fry *et al.* (2017) BioRxiv



Sammanfattning – slutsatser och framtida planer

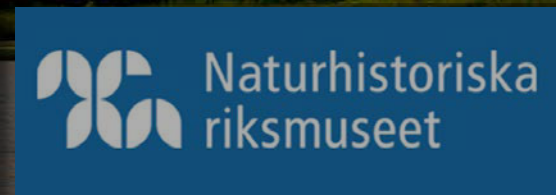
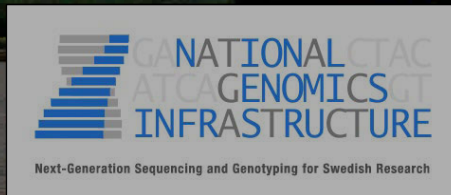
Slutsatser såhär långt

- Wrangels ö var sannolikt för liten för att upprätthålla en genetiskt livskraftig population
- Visst stöd för teorin om "genetisk härdsmäta"
- Genetiska faktorer orsakade troligen mammutens utdöende

Framtida målsättningar

- Kartläggning av 100 mammutars arvsmassa
- Analyser på nu levande men hotade arter







Sekvensering av DNA från mammutars ben, tänder och betar

