

RASKÓ ISTVÁN

Genetikai időutazás – az emberi populációk eredetének nyomában



Raskó István
genetikus
az MTA doktora

*„És mondta Isten: Teremtsünk embert a mi képünkre...
Teremté tehát Isten az embert az ő képére,
Isten képére teremté őt: férfivá és asszonnyá teremté őket”*
MÓZES I. (TEREMTÉS KÖNYVE) 1,26–27

A teremtés mítosza minden világvallás alapját képezi. Választ kapunk belőle arra a gyermekektől gyakran hallott kérdésre, hogy honnan jöttünk, valamint magyarázatot kapunk létezésünkre. De nem kapunk választ arra, hogy vajon mi az oka annak a hihetetlen változatosságnak, amit egy világváros utcáin sétálva a járókelőkön megfigyelhetünk. Az emberek közötti megjelenésbeli különbségnek biztosan van genetikai alapja, de ma már tudjuk, hogy ezek a tulajdonságok több gén együttes hatására alakulnak ki.

Az előadás megvizsgálja, hogy van-e genetikai alapja az emberi faj rasszokba sorolásának, hogy milyen genetikai módszerek állnak rendelkezésünkre a populációk származásának vizsgálatára, illetve néhány példán bemutatja a különböző népcsoportokban szelekcióval kialakult genetikai variánsok egészségügyi jelentőségét.

1939-ben született Budapesten. 1965-ben szerzett orvostudományi diplomát a Szegedi Orvostudományi Egyetemen. 1981-ben a biológiai tudomány kandidátusa, 1998-ban akadémiai doktora lett.

Pályáját a SZOTE Mikrobiológiai Intézetében kezdte, majd az MTA SZBK Genetikai Intézetében az emlős szomatikus sejtgenetikai csoportot vezette. Az Egyesült Államokban töltött posztdoktori időszak után az SZBK Genetikai Intézetében emlőssejt- és humángenetikával foglalkozott. 1993-tól a Szegedi Biológiai Központ Genetikai Intézetének igazgatója.

A Szegedi Tudományegyetem habilitált doktora, egyetemi magántanár, az Ulsteri Egyetem vendégprofesszora. Számos tudományos társaság és bizottság tagja, illetőleg tisztségviselője.

Főbb kutatási területe: a humán molekuláris genetika, az emlőssejt-genetika.



Genetikai különbségek populációk között

A különböző embercsoportok megjelenése eltérő, mivel őseiknek különböző biológiai története volt. De mennyire különböző ez a történet? Vajon az embercsoportok eltérése történeti baleset következménye, egy biológiai tréfa, vagy csak annyi a jelentősége, mint egy farsangi jelmezeknek?

Mielőtt belekezdenénk a válaszba, tisztázzuk, hogy mit tekintünk **populációnak**. A genetikai meghatározás alapján populációnak tekintjük az ugyanazon fajhoz tartozó, egy helyen és egy időben élő egyedek szaporodási közösségét.

Most tehát tekintsük át, hogy milyen genetikai bélyegek alkalmasak a populációk közötti különbségek vagy hasonlóságok – a rokonsági viszonyok – vizsgálatára. Bármilyen mérhető, látható tulajdonság alkalmas erre, így elsősorban olyan biokémiai jellegzetességek, mint a vércsoportok, az enzimek különböző formái, az antigének. A molekuláris genetika fejlődése pedig megmutatta, hogy bizonyos DNS-szakaszok is alkalmasak erre. A vizsgálatokhoz olyan egyszerű, a genetika szabályainak megfelelő öröklődési mintázatot mutató bélyegekre, markerekre van szükség, amelyek sokalakúságot, **polimorfizmust** mutatnak, ami azt jelenti, hogy egy populáción belül legalább két **alléll**ük van jelen. Minél nagyobb az adott bélyeg polimorfizmusa, annál finomabb az egyedek elkülönítése. Gondoljuk meg, egyetlen polimorfizmus alapján (A és B allélok) egy populáció csak két csoportra (A és B) osztható. Minél több a polimorfizmus, annál nagyobb az esélye annak, hogy a rokonsági viszonyokat az adott csoporton belül megállapítsuk. A klasszikus megközelítés alapja az, hogy egy populáció minden egyes tagjánál megvizsgálják, hogy az adott allél jelen van-e vagy sem. A populációban az allélt hordozók számát **frekvencia** (génfrekvencia) formájában fejezik ki. Az ügy akkor válik érdekessé, amikor a különböző populációk között ezeket a génfrekvenciákat összehasonlítják.

A vizsgált populációk génfrekvencia-értékei között tapasztalt eltérés utal a populációk közötti genetikai hasonlóság/különbség mértékére. Azok a populációk, amelyek egymáshoz hasonló génfrekvenciákkal rendelkeznek, valószínűleg rokonságban vannak egymással. A gének szintjén kimutatható különbségeknek vagy polimorfizmusoknak a mértéke genetikai történetünk, rokonsági fokunk „genetikai ujjlenyomataként” szolgál. Ha tudjuk, hogy a polimorfizmust előidéző mutáció milyen gyorsasággal történik, megállapítható, hogy hány év telt el a különböző polimorfizmat mutató csoportok szétválása között. Miután a populációk szétválását genetikai differenciálódás kíséri, a genetikai különbségek mintázatát felhasználhatjuk az evolúció rekonstrukciójára. A genetikai távolság és rokonság alapján származási fák rajzolhatók, melyeken a populációkat a fa különböző „ágai” jelenítik meg.

A gének variációnak szabályszerűségeit le lehet írni matematikai egyenletekkel, de ez a szabályszerűség csak olyan ideális populációkra érvényes,

Gén vagy lokusz:

az a DNS-szakasz, amely a klasszikus (mendeli) genetika szabályai szerint öröklődik, és egyetlen tulajdonságot határoz meg.

Genotípus:

egy adott lokusz genetikai információtartalma.

Fenotípus:

az egyén mérhető vagy látható jellegzetessége.

Populáció:

az ugyanazon fajhoz tartozó, egy helyen és egy időben élő egyedek szaporodási közössége.

Polimorfizmus:

egy allélból populáción belül legalább kettő van jelen.

Allélok:

olyan variánsok, amelyek hasonlóak, de nem azonosak, és génjük ugyanazon a kromoszómán, ugyanazon a helyen található.

Frekvencia, génfrekvencia:

az allélt hordozók számaránya egy populációban.

Recesszív:

az allél csak homozigóta állapotban látható.

amilyenek nem léteznek a valóságban. Egy ilyen ideális populációban nem fordul elő mutáció, szelekció, migráció, **házassági szelekció** és **genetikai sodródás**, pedig tudjuk, hogy ezek minden populáció genetikai eltéréseinek az alapjai.

Az emberi populációk genetikai jellemzésére használt első hasznos markerek a vércsoportok voltak, melyeket Karl Landsteiner fedezett fel a huszadik század elején. Vércsoport alapú populációvizsgálatot a Hirschfeld házaspár végzett először az első világháború alatt, a balkáni hadszíntéren harcoló, különböző nemzetiségű katonáknál. Megállapították, hogy az A és B vércsoportok előfordulási gyakorisága földrajzi megoszlást mutat. A B vércsoport ázsiai, míg az A vércsoport észak-európai népcsoportokra jellemző, az amerikai őslakók pedig majdnem kizárólag 0 vércsoportúak.

Sokan próbálták az emberi fajt rasszokba sorolni elsősorban a fizikai antropológia módszereivel, külsődleges bélyegek alapján. Az ilyen besorolás alapja a növény- és állatvilágban ma is használatos Linné-féle osztályozás volt. (Itt nem szeretnék azonban azzal foglalkozni, hogy az **eugenika** nevében ezt a besorolást a történelem során hányszor használták a különböző népcsoportok kiirtására.) A genetika tudománya azonban az utóbbi évtizedekben kemény érveket szolgáltatott a rasszizmus ellen. Richard Lewontin, aki nem humán-genetikus, hanem *Drosophyla*- (ecetmuslica-) genetikus volt, analizálta a populációk közötti vércsoport-megoszlás korábbi vizsgálati eredményeit annak megállapítására, hogy a különálló emberi alfajok, rasszok léte alátámasztható-e genetikai bizonyítékokkal. Kutatásait kiegészítette annak vizsgálatával, hogy 15 gén különböző alléljai hogyan oszlanak meg a populációk között. Az 1970-es években közölt munkáiban kiindulási modellként az akkor divatos biogeográfiát használta. (Ez az akkori új tudomány a növények és az állatok földrajzi megoszlását tanulmányozta. Emlékezzünk Hirschfeldék kutatására: ők is a vércsoportok földrajzi megoszlását írták le.) Megállapította, hogy az összes genetikai különbség 85 százaléka populáción belüli és csak a különbségek 8 százaléka mutat populációkra jellemző mintázatot. Következtetése szerint az emberek nem oszthatók genetikai alapon rasszokra. Biológiai értelemben a legtöbb élőlény-populációban nagymértékű genetikai variabilitás figyelhető meg, ezért – az embert kivéve – jogosult a rasszokba, alfajokba sorolás.

A Humán Genom Program adatai teljes mértékben alátámasztják ezt a következtetést. A program eredményeként szervezett formában indult meg a genetikai különbségek kialakításában részt vevő, egyetlen **nukleinsav-bázis** polimorfizmus (SNP) formájában jelentkező eltérések azonosítása. Mivel az SNP-k génekben is megtalálhatók, génspecifikus jelként használhatók és laboratóriumi robotokkal tipizálhatók.

A humán genom első piszkozati példányának elkészültével már számos olyan következtetést sikerült bizonyítani, amelyre a kutatóknak más genetikai forrásokból is voltak információik. Kiderült, hogy a genom szintű eltérés az egyes emberek között kisebb, mint például az emberszabású majmoknál. Két ember között 0,2–0,4 százalékos eltérés lehet genom szinten, ez sokkal kisebb, mint két csimpánz közötti eltérés.

Látható tehát, hogy a genetikai kutatás véget vet a rasszizmus ideológiá-

Házassági szelekció:

nem véletlenszerűen biológiai alapú, hanem egyéb preferenciák a házastárs kiválasztásánál.

Genetikai sodródás:

egy populációban előforduló allélgyakoriságok véletlen megváltozása.

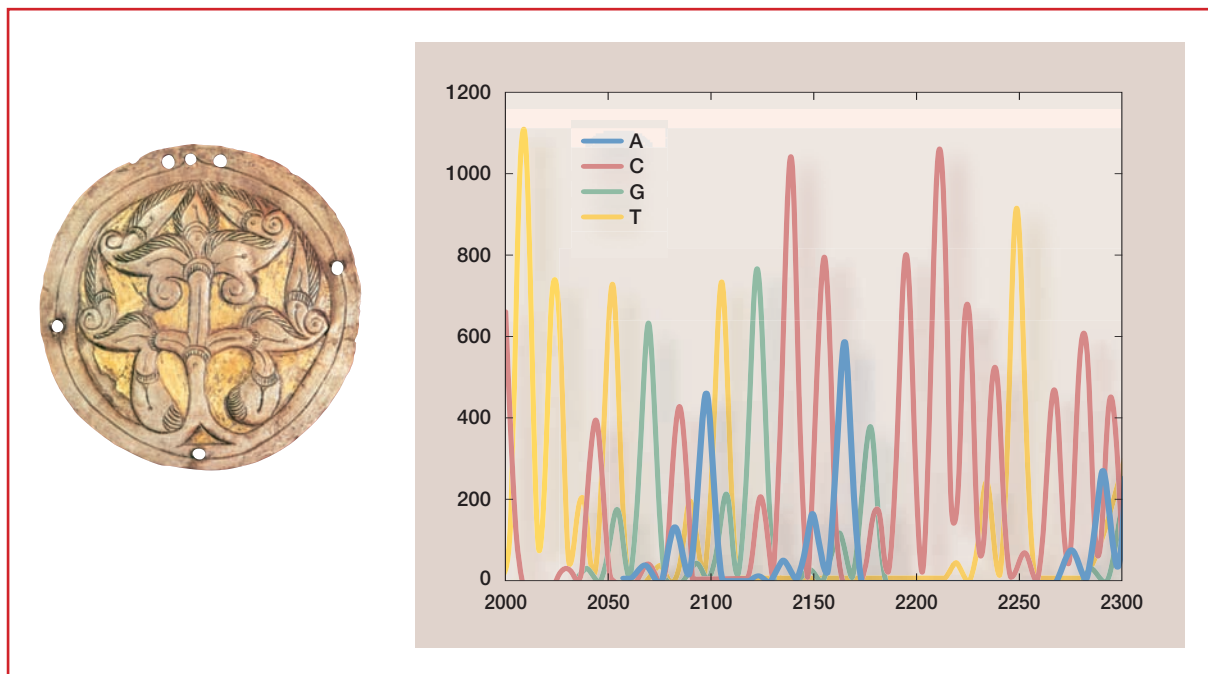
Eugenika:

az emberi faj tökéletesítésére kidolgozott, a genetika szabályain alapuló „szaporítási” program.

Nukleinsav-bázis:

adenin, citozin, guanin, timin: a DNS alkotórészei.





1. ábra. Régészeti és genetikai „lelet”

jának. Tudjuk, hogy különböző szociális viszonyok között az emberi viselkedés hihetetlenül képlékeny. A DNS-ünkben megírt történet pedig csodálatos lehetőség, nem pedig veszély.

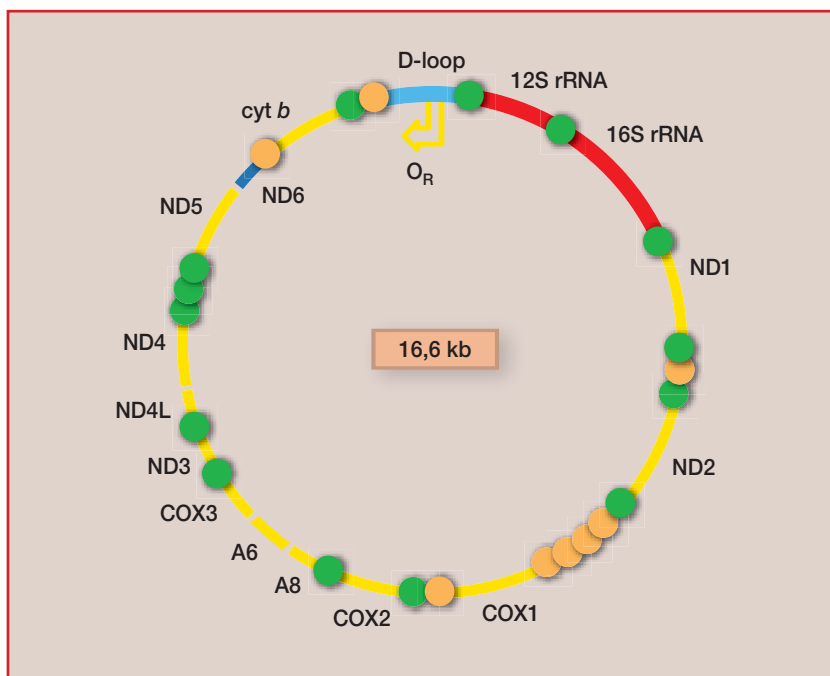
A populációk eredetének vizsgálatára használatos genetikai módszerek

Ha meg akarjuk érteni a régi és a mai populációk rokonsági viszonyait, illetve meg akarjuk határozni a régi populációk mozgását, a régi és a mai populációk genetikai jellegzetességeinek összevetéséhez folyamodhatunk. Ennek a módszernek az alkalmazására a kutatóknak csak az utóbbi időben nyílt lehetőségük. Szerencsére őseink nemcsak építészeti, művészeti emlékeket és egyéb tárgyakat hagytak ránk, hanem génjeiket is, mégpedig nemcsak örökített formában, hanem ténylegesen, az ásatásokkal feltárt csontokból kinyerhető DNS formájában. A régészeti leletek szépségével a „genetikai” leletek nem vehetik fel a versenyt: az utóbbiak esetén jószerivel egy értelmezhetetlen betűsört lát a témában gyakorlatlan (1. ábra).

A mitokondrium vizsgálata

A *Nature* egyik 1981-es számában három oldalon keresztül A-k, G-k, C-k, T-k sorakoztak különböző gyakorisággal. Az emberi mitokondrium 16 569 nukleinsav-bázisának sorrendjét közölték.

A mitokondrium az **eukarióták** sejtjeibe valamikor az ősidőkben bekevert baktérium „kövülete”. Sejtenként átlagosan néhány ezer példányban fordul elő. Feladata, hogy – mint egy törpe erőmű – a szervezetet energiával lássa el. Önálló genommal rendelkezik, mérete az ember esetén 16 569 bá-



2. ábra. Az ember mitokondriális DNS-e

Eukarióta:

sejtmaggal rendelkező sejt.

Intron:

a génnek szerkezeti alkotórésze, amely hírvivő RNS-sé nem érik.

Pontmutáció:

a génnek szerkezetében létrejövő öröklődő elváltozás, amely során egy nukleinsav-bázis egy másikra változik.

Hiszton:

a DNS kromatinná szerveződésében részt vevő bázikus fehérje.

Excíziós reparációs rendszer:

a DNS-ben bizonyos típusú károsodások által okozott hibákat kivágó, kijavító rendszer.

Rekombináció:

a szülői genetikai információ cseréje a meiózis során, eredményeként új génkombinációk alakulnak ki.

Kódoló DNS-régió:

egy fehérjében aminosavat vagy funkcionális szereppel bíró RNS-t meghatározó DNS-szakasz.

zispár, amely egy átlagos humán kromoszómának csak mintegy 1/8000 része. Míg a sejtmagban lévő DNS-ben átlagban minden ezredik, addig a mitokondriális DNS-ben minden századik bázis mutat polimorfíát. A sejtenkénti nagy mitokondrium-szám miatt mégis a sejt összes DNS-mennyiségének mintegy 0,5–1,0 százalékát jelenti. A mitokondrium genomja kettős szálú, kör alakú molekula, amelynek két láncát (H és L) a guanin-, illetve citozintartalmuk alapján választják el. A mitokondrium genomjának 93 százaléka kódoló szekvencia, kevés ismétlődést tartalmaz, csak nagyon rövid **intron**okat találunk benne. 37 gént hordoz, körülbelül 450 bázispár jut egy génre (2. ábra). A két lánc átíródása, replikációja mind térben, mind időben elkülönülő folyamat. A leghosszabb, mintegy 1200 bázispáros, nem kódoló szakasz – az úgynevezett D-loop régió – a H lánc átíródási kezdőpontjának közelében található. Ezen a területen a H lánc replikációja során átmeneti hármas szálú struktúra jön létre, és az így egyszálúvá vált régi H lánc ki van téve a mitokondrium oxidoredukciós tevékenysége eredményeképpen nagy mennyiségben jelen lévő oxigén szabadgyökök hatásának, mely elsősorban **pontmutációt** okoz.

A mitokondriumok az alábbi tulajdonságaik következtében kiválóan alkalmas szervecskék népcsoportok származási vonalainak vizsgálatára. A mitokondriális genomhoz nem kapcsolódnak sem **hiszton**ok, sem más fehérjék, amelyek védelmet nyújtanának a DNS-t érő mutagén hatások ellen. Nincs jelen a mitokondriumban **excíziós reparációs rendszer** sem, amely lehetővé tenné a bekövetkezett mutációk kijavítását. A mitokondrium anyai ágon öröklődik, az anyai öröklődési menetet mutató mitokondriális DNS-t tekintve a legközelebbi rokonságban a testvérek állnak egymással. A mitokondriumok öröklődése során nem játszódik le **rekombináció** (vagy csak igen-igen ritkán). Ha a mitokondriális mutáció **kódoló régiót** érint, súlyos, nemegyszer halálos betegségek fejlődhetnek ki az érin-



Közel 3,7 millió éves lábnyomok

Homoplazmia:

minden sejtben azonos típusú polimorfizmust hordozó mitokondrium található.

Mutációs ráta:

egy genetikai lokuszban generációnként bekövetkező öröklődő elváltozás frekvenciája.

Meiózis:

számfelező osztódás, melynek eredményeként egyszeres kromoszómakészletű (úgynevezett haploid) sejtek keletkeznek.

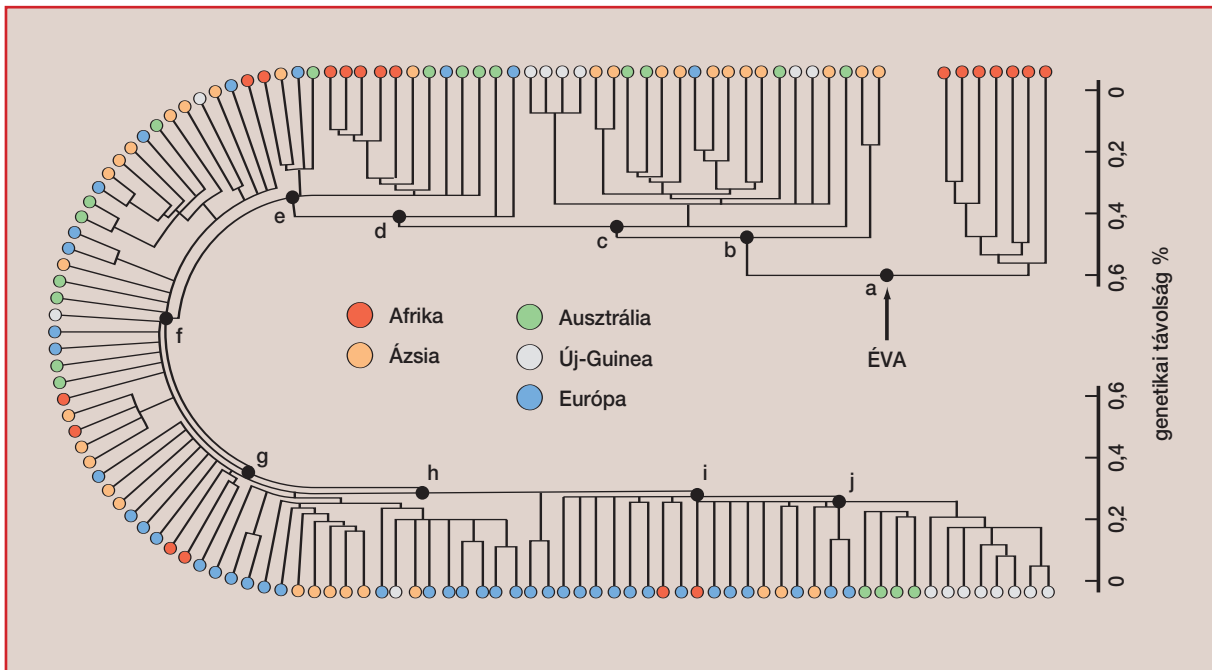
tettekben, és ezáltal az ilyen mutációk a populációkból elvesznek. Ha a mutáció nem kódoló, genetikailag közömbös szakaszt érint, akkor az nem szelektálódik ki, és új mitokondriális DNS polimorfizmusként mutatható ki az utódokban. A populációban megtalálható legtöbb ilyen polimorfikus mutáció nagyon régen keletkezett, és **homoplazmiát** mutat, azaz minden sejtben egyforma típusú polimorfizmust hordozó mitokondrium található. A nem kódoló, D-loop szakaszon bekövetkező mutációk gyorsan rögzülhetnek a genomban, illetve a populációban, hiszen erre a régióra evolúciós, szelekciós nyomás nem nehezedik. Ennek eredményeképpen a mitokondriális D-loop szakaszra jellemző **mutációs ráta** a nukleáris genom átlagos mutációs rátájának több mint tízszerese. Megállapították, hogy ezen a szakaszon körülbelül minden tízezredik évben rögzül egy mutáció, ezért molekuláris evolúciós óráként használható.

A molekuláris óra pontos idejének szinkronizálása az időszámítással vagy egy fosszilis lelet alapján, vagy egy ismert korban élő közös ős, vagy ismert időpontban bekövetkezett földtani folyamat (földrész-szétválás) alapján lehetséges. A molekuláris óra soha nem lesz olyan pontos, mint a régészeti leletek kormeghatározása radiokarbon alapon. Ennek az az oka, hogy a mutációk az egyes DNS-láncokon (kromoszómákon) nem egyenletesen fordulnak elő; illetve még ha előfordulnak is, az esetek egy részében halálosak az egyénre nézve, így a populációból elvesznek; vagy nem adódnak át a következő generációnak, mert egyeseknek nincsenek gyermekeik; míg más szekvenciák a **meiózis** során bekövetkező rekombinációkkal vesznek el.

A mutáció egyik jellegzetessége, hogy bizonyos egyéneknél jelentkezik, nem pedig egyszerre egy egész embercsoportban, mint egy divatirányzat. A mutációt hordozó egyén továbbörökíti a következő generációkba, és így a populációkban elszaporodhatnak a hordozó egyének. Amikor a genetikusok az ember történetét vizsgálják, nem tesznek mást, mint azt próbálják megfejtetni, hogy mikor és hol alakultak ki különleges mutációk, és ezek miként terjedtek el a különböző népcsoportoknál. A mitokondriális D-loop szekvencia analízise pedig pont erre ad lehetőséget, és így alkalmas a populációk genetikai eredetének vizsgálatára.

Az emberi populációk afrikai származása

Allan C. Wilson, Rebecca Cann és Mark Stoneking 1987-ben közölte, hogy 147, különböző emberfajtaéhoz tartozó egyéntől származó mitokondriális DNS (mtDNS) egyetlen gyökérhez vezethető vissza a D-loop szakasz polimorfizmusai alapján készített származási fán. Ez a gyökér a mitokondriális Éva, aki mintegy 150–200 ezer évvel ezelőtt, Afrikában élt (3. ábra). Nem ez az Éva volt az egyetlen nő, aki akkor élt, de ő volt az egyetlen szerencsés, akinek ma is élnek utódai leányágon. (Azoknak az asszonyoknak az mtDNS-öröksége, akiknek csak fiaik voltak, vagy a született lánygyermekük utód nélkül meghalt, vagy akik terméketlenek voltak, nem maradt ránk.) Az mtDNS a legnagyobb változatosságot Afrikában mutatja, ami azt bizonyítja, hogy ez a legrégebbi populáció, míg a legkevesebb változatosság a legfiatalabb népcsoportnál, az európaiaknál található.



Miért jelent a nagyobb változatosság korábbi szétválást? Erre A. W. F. Edwards példája adja a kézenfekvő magyarázatot. Egy törzs egy póznán száz korongot visz, ötven fehéret és ötven feketét. Minden évben két, véletlenszerűen kiválasztott, különböző színű korongot felcserélnek egymással. Amikor a csoport kettéválik, mindegyik továbbviszi a pózna másolatát az aktuális korong-sorrenddel, és ettől kezdve a korongok éves rendszeres cseréjét a két populáció egymástól függetlenül végzi. Belátható, hogy minél inkább eltér egymástól a csoportoknál lévő póznán a korongok mintázata, annál régebben történt a csoportok szétválása. Más szavakkal, minél nagyobb a genetikai távolság a két csoport között, annál régebben váltak szét útjaik. Ennek a módszernek az alkalmazásával a Föld valamennyi populációját magában foglaló származási fák készíthetők. A mitokondriális D-loop régió esetében (tízezer évenként egy mutáció keletkezését feltételezve) kiszámítható a populáció őseitől való elválás kora, vagy az eltérések számából meghatározható az az idő, amikor két populáció elvált egymástól.

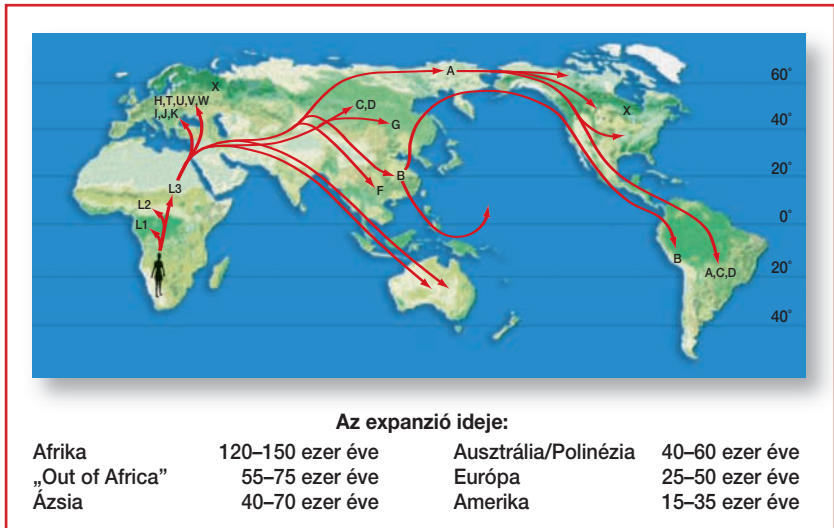
Az említett közleményben nem nemzeti alapon elkülönült populációkat, hanem a világ különböző földrajzi régióiból származó egyéneket helyeztek el az evolúciós fán, mitokondriális DNS-ük polimorfikus szerkezete alapján. Az evolúciós fa nagy ágain, nyalábjain található egyének általában azonos földrésről származnak, de vannak kivételek, amikor afrikai vagy ázsiai európaiakkal áll közelebbi rokonságban, és fordítva. Ez alátámasztja azt a tényt, hogy a biológiai evolúció nem populációk szintjén, kulturális, nyelvi alapokon, hanem individuálisan következett be. Az eddig végzett mtDNS-t felhasználó vizsgálatból az is kiderült, hogy egy adott népcsoportban számos mitokondriális típus előfordul, egyes esetekben – különösen a földrajzilag izolált populációkban – azonban egy bizonyos származási ághoz tartozó egyének vannak többségben. Ezeknek a genetikai átfedéseknek az az oka, hogy a migrációval az adott régiótól eltérő genetikai csoportok is

3. ábra. Különböző földrésről származó emberek mitokondriális eredetfája (Wilson, Cann, Stoneking alapján)



Rhodésiai őslakók

4. ábra. A Föld benépesedése a mitokondriális genetika alapján (a betűk a mitokondriális nyálábokat jelölik) (Cavalli-Sforza alapján)



bekerülhettek, és ezek a történelem során ott el is szaporodhattak. A népcsoportok genetikai összetételének időbeli változása a meleg nyári égbolt felhőihöz hasonló: egyik eltűnik, másik összeolvad egy másikkal, a harmadik kettéválik.

Ha megnézzük azt az eseménynaptárt, mely az mtDNS alapján megmutatja, hogyan népesítette be a modern ember a Földet, azt látjuk, hogy Afrikából az első hullám a Közel-Keletre 80–65 ezer évvel ezelőtt érkezett, Ausztráliába a tengerparti „gyorsúton” körülbelül hatvanezer évvel ezelőtt értek az emberek, Délkelet-Ázsiába és Európába az első hullám negyvenezer évvel ezelőtt jutott el, míg az Újvilágot az akkor még járható Bering-szoroson keresztül 15–10 ezer éve népesítették be (4. ábra). Genetikai adatok szerint a modern nem afrikai népcsoportok mintegy tíz–húszezer afrikai származású egyéntől eredeztethetők.

Az emberiség eredetének „out of Africa”-hipotézisét egyesek vitatják. Ők azt feltételezik, hogy a modern emberfajta a világ különböző részein egymással párhuzamosan alakultak ki, ez a multiregionális fejlődési hipotézis. Ennek azonban minden eddigi genetikai adat ellentmond.

Az európai populációk származása

Honnan származnak az európai populációk génjei? A *Homo sapiens sapiens* negyvenezer évvel ezelőtti európai jelenléte már paleontológiai adatokkal bizonyított. Ebben az időben azonban Európa érdeiben egy a *Homo sapiens sapiens*-től sokkal robusztusabb embercsoport is élt, az utólag neandervölgyieknek elnevezett emberek. Minden jel szerint ez az embercsoport az idők folyamán eltűnt, genetikai nyomai a *Homo sapiens sapiens* utódaiban nem lelhetők fel, így egyesek szerint őket az evolúció zsákcájának tekintethetjük. Májig kérdéses, hogy a kétféle embertípus párosodott-e egymással, születtek-e utódaik, és azok termékenyek voltak-e, vagy az őszvérekhez hasonlóan terméketlenek maradtak. Nem ismerjük a neandervölgyiek kihalásának az okát. Elhelyezésüket az evolúciós fán nagymértékben segítette a teljes mitokondriális DNS-ük összehasonlítása a modern embereké-

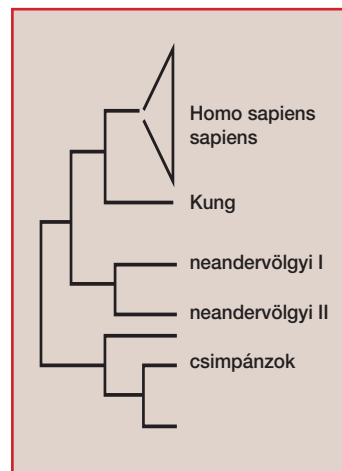


Neander-völgyi őselet

vel (5. ábra). A neandervölgyi ősember csontjaiból származó mtDNS háromszor annyi eltérést tartalmazott, mint a két ember közötti átlageltérés, de körülbelül a felét annak, amely a csimpánz és az ember közötti átlag. Ez kizárja azt, hogy a neandervölgyiek génkészletének az öröksége jelen lenne a modern emberben.

Kérdés, hogy az európai népesség génkészletének milyen frakciója származhat a korai telepesektől és mennyi a későbbi bevándorlóktól. Luigi Cavalli-Sforza híres populációgenetikusról szerint a ma élő európaiak a jégkorszak utáni populációrobbanás utódai, elsősorban azoknak a földművelőknek a leszármazottjai, akik a Közel-Keletről érkeztek a földművelés elterjedésével egy időben, Kr. e. 10 000-ben (ez azt is jelenti, hogy a földművelés populációk mozgásával terjedt át a Közel-Keletről Európába, nem pedig kulturális érintkezés során). Bryen Sykes oxfordi genetikus ezzel szemben úgy véli, hogy Európa genetikai történetének fő meghatározói azok a vadászó-gyűjtögetők, akik túléltek a jégkorszakot, és újranepestették a földrészt még a földművelők előtt. A vita a genetika eredményei alapján eldönthető. Ha találnak olyan mtDNS-nyalábot, amely megvan a ma élő emberekben, és bizonyítottan vadászó-gyűjtögetőtől származik, Sykes feltételezése igazolódik.

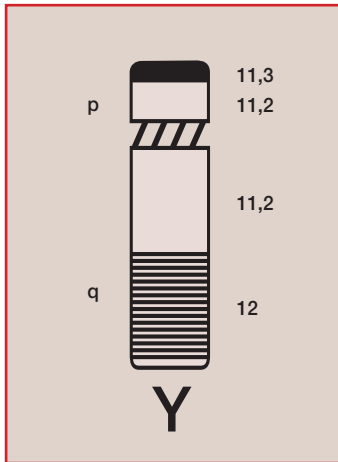
Angliában a híres melegvizű fürdőhely, Bath mellett van egy barlangrendszer, ahol egy viszonylag jól megőrzött fosszíliát találtak, amely olyan embertől származik, aki a földművelés Britanniába érkezése előtt háromezer évvel élt. Ennek a leletnek, valamint egy olyan fiatal ember mtDNS-ének a vizsgálata, aki hétezer évvel a mezőgazdaság Britanniába érkezése előtt élt, választ adott a kérdésre. A kapott mtDNS-szekvenciák megtalálhatóak a mai Európában fellelhető hét mitokondriális nyaláb között. Ugyanakkor az Alpokban talált, a neolitikumból származó fosszíliák mtDNS-nyalábja leggyakrabban a közel-keleti népeknél fordult elő (6. ábra).



5. ábra. Modern emberek és a neandervölgyiek mitokondriális rokonsági fája



6. ábra. Európa mitokondriális nyalábjai és azok időrendi eredete (B. Sykes és Cavalli-Sforza alapján)



7. ábra. Az Y kromoszóma szerkezete

Pszeudoautoszomális szakasz:

az X és Y nemi kromoszóma-végeken található homológ szakaszok, amelyek kicserélődnek a hímvarsejtek meiózisa során.

Mini- és mikroszatelliták:

a genomban véletlenszerűen előforduló bázisismétlődések (miniszatellita: 100–20 000 bázispár hosszú DNS-szakaszon 200–800 bázispáros ismétlődések, mikroszatellita: kevesebb mint 100 bázispár hosszú, 2–7 bázisos ismétlődések).

A mai genetikai variációk mintázatát és a fossziliákat analizálva megállapítható tehát, hogy Európa genetikai diverzitása azt tükrözi (amit az archeológiai adatok is alátámasztanak), hogy az első benépesedés a paleolitikumban történt, a jégkorszak után populációrobbanásra került sor, és a neolitikumban populációáramlás következett be a Közel-Keletről, a földművelés elterjedésével egy időben.

Az Y kromoszóma vizsgálata

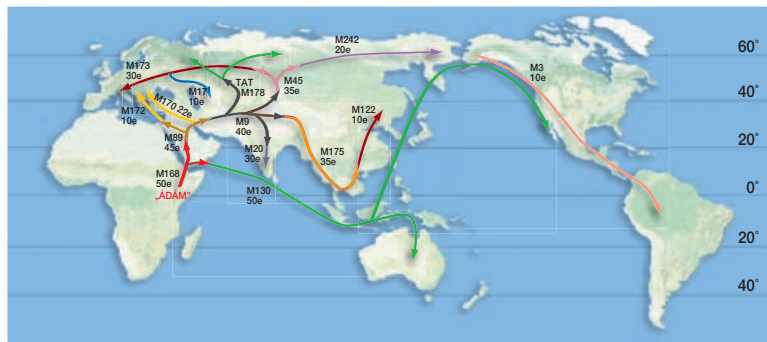
Az előzőekben találkoztunk Évával, most ismerjük meg Ádámot is!

Populációk rokonsági viszonyainak meghatározásánál az anyai öröklődést mutató mitokondriális DNS-en túl és egyéb kromoszomális markerek mellett az apai öröklődésű Y kromoszomális szakaszokat is alkalmazzák.

Ezek a szakaszok a kromoszóma azon részén találhatók, ahol nincsenek gének, tehát amelyet a genetikusok a „szemét” DNS kategóriába szoktak sorolni (7. ábra). Ám ezek a szakaszok valóságos aranyrögök a populációgenetikusok számára. Öröklődésük nyomon követésével ugyanis a populációk apai öröklődési vonalai – hasonlóan a mitokondriális szakaszoknál leírtakhoz – visszavezethetők az alapító apákhoz, illetve az afrikai Ádámhoz.

Az Y kromoszóma-markerek vizsgálatának populációgenetikai célja a mai Y kromoszómák evolúciós fájának megszerkesztése, illetve a különböző populációkban előforduló különböző Y kromoszómák frekvenciájának meghatározása. Rokon populációk hasonló frekvenciákat, az egymással nem rokon népeknél lényegesen eltérő Y kromoszómás mintázatot mutatnak, ahogy ezt az előzőekben más genetikai jellegzetességek kapcsán is említettük. Hasonlóan a mitokondriális DNS-hez az Y kromoszómának az a szakasza, amely a populációgenetikai vizsgálatokban használatos, nem rekombinálódik (szemben a szintén Y kromoszomális pszeudoautoszomális szakasszal). A vizsgálatokhoz **mini- és mikroszatellita** ismétlődéseket alkalmaznak, amelyek nagy polimorfizmust mutatnak egy populáción belül (a mini- és mikroszatelliták a genomban véletlenszerűen előforduló bázisismétlődések). A fossziliák vizsgálata esetén problémát jelenthet, hogy szemben az mtDNS-sel, a kópiaszám a mintákban alacsony, miután csak egyetlen Y kromoszóma található a férfiak minden egyes sejtjében.

8. ábra. A Föld benépesítésének története az Y kromoszóma genetikai alapján (a fő polimorfizmusok jele, valamint az adott területre „érkezésének” ideje szerepel) (S. Wells alapján)



Az emberi eredetvizsgálatokban nagyon fontos, hogy az Y kromoszóma ugyanazt a történetet hordozza, mint a mitokondriális DNS, a férfiak és a nők genetikai története fedi egymást (8. ábra). Ádám találkozott Évával.

A populációk eredetének feltárása – néhány példa

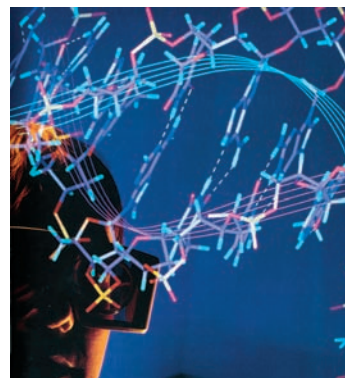
Most néhány példán nézzük meg, hogy az mtDNS és az Y kromoszóma-vizsgálatokkal milyen eredményeket kaptak különböző populációk eredetének vizsgálatában!

Az mtDNS-vizsgálatok tisztázták, hogy a csendes-óceáni szigeteket nem Dél-Amerikából származó hajósok népesítették be, ahogy azt Thor Heyerdahl gondolta, hanem Ázsiából, valószínűleg Tajvanról érkező emberek, akik az eddigi hiedelemmel ellentétben képesek voltak a tengeráramlatokkal és az uralkodó széljárással szemben hajózva hatalmas távolságokat megtenni.

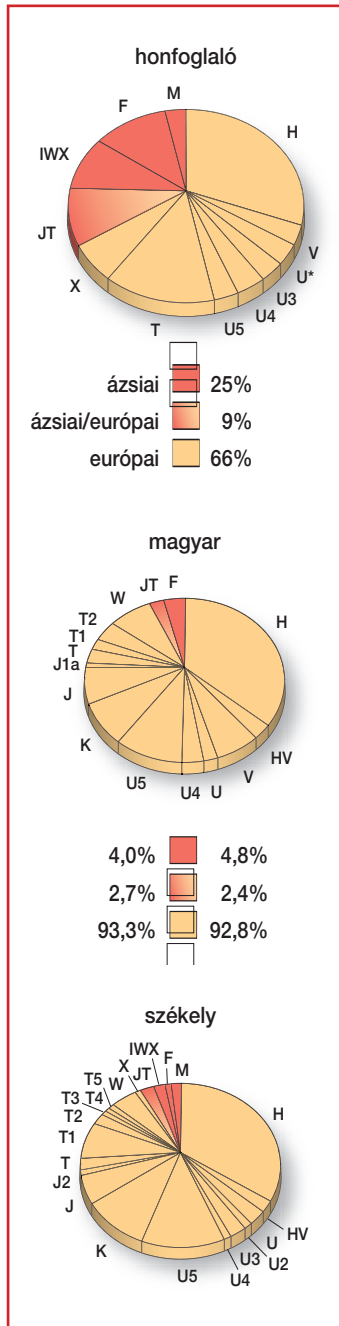
A zsidó populációban a férfiak és a nők meglepően eltérő genetikai történettel rendelkeznek. Hét, különböző országban élő zsidó közösségből származó férfiak egymással, illetve a palesztin és szír populációkkal mutatnak genetikai hasonlóságot, de a befogadó populációkkal nem, míg a nők esetében nagyon kevés mtDNS-változatosságot találtak, ami arra utal, hogy igen kevés alapító őszanya volt a populáció történetében, és ezek nem keveredtek a befogadó populációkkal. Az anyák azonban genetikailag egyik közel-keleti populációval sem mutattak rokonságot, ezért genetikai származásuk nem tisztázott.

Az MTA Szegedi Biológiai Központ humángenetikai laboratóriumában négy éve kezdünk régészeti genetikával kapcsolatos kutatásokba egy ásatás kapcsán. 1975-ben a Szegedtől nem messze lévő Csengele település mellett egy középkori templom maradványaira bukkantak, melynek környezetében 38 sír került elő. Régészeti elemzés szerint a sírok egy része a 13–14. századból származik. Az ide temetettek egy részét a régészeti leletanyag alapján kunoknak tartották. 1999-ben a középkori templom romjaitól alig 50 méternyire előkerült az első, régészek által feltárt, hiteles magyarországi kun vezéri sír. A kun népcsoport valószínűleg ázsiai eredetű, antropológiai jellegei alapján a mongoloid embertani típusba sorolható, genetikai eredete azonban nem ismert. Tizenöt csontleletet választottunk ki vizsgálatra, és ezek közül tizenegyből sikerrel izoláltunk „ősi DNS-t” (tíz templomi leletből és a kun vezér maradványából). Az általunk vizsgálni kívánt mitokondriális DNS-szakaszt az „ősi DNS” töredezettsége miatt rövidebb, egymással átfedő DNS-darabok szekvenciájából kellett összeilleszteniünk. A korai kun csoport és a mai magyar populáció rokonsági viszonyainak meghatározása céljából összegyűjtöttünk az irodalomban eddig közölt eurázsiai populációkból származó DNS-szekvenciákat, valamint megvizsgáltuk 110 ma élő és 84 székelgyén DNS-mintáját.

Páronkénti genetikai távolságot számítottunk a populációk között, és az így kapott távolságmátrixot két dimenzióban ábrázoltuk. Itt szorosan együtt térképeződött a legtöbb vizsgált európai populáció és azoktól jól elkülönülten csoportosultak az ázsiaiak. A kun csoport az európai populá-



A DNS szerkezete



9. ábra. Honfoglalók, modern magyarok, székelyek mitokondriális nyálájainak megoszlása és eredete

ciókkal térképeződött, de ez a csoport mutatta az ázsiaiaktól a legkisebb genetikai távolságot.

Az MTA Régészeti Intézetével karöltve elindult az a kísérletsorozat, melynek célja a honfoglalás kori magyarság genetikai összetételének feltérképezése – a 6–13. századi temetőkből származó csontok molekuláris genetikai feldolgozásával és az innen származó archaikus mtDNS vizsgálatával. Az általunk megvizsgált csontleletek Magyarország öt különböző régiójában fellelhető temetkezési helyekről származnak. Ezek közül érdekességként szolgál az ausztriai Gnadendorfból, az eddigi legnyugatibb honfoglalás kori lelőhelyről származó lelet.

Az eddig feldolgozott 10–12. századi temetkezési helyekről származó ötven csontlelet alapján megállapítható, hogy bár a leletek szekvencia szinten heterogén mintázatot mutatnak, mégis besorolhatók összesen nyolc európai, illetve ázsiai típusú **haplocsoportba**. Európai és ázsiai típusú genetikai elemek nagyjából ugyanolyan gyakorisággal jelennek meg ebben az archaikus populációban. Az európai népcsoportokat tekintve a honfoglalóknál talált **haplotípusok** uráli, kelet-európai, közép-európai és balkáni populációkban leírt szekvenciákkal mutatnak azonos mutációs mintázatot. A csontokból nyert adatokat mai magyar (125 minta), illetve székely (80 minta) populációkkal összehasonlítva azt látjuk, hogy a két mai populációban előfordulnak még az ázsiai típusú genetikai elemek, de a honfoglaló populációhoz képest már jóval kisebb gyakorisággal. Ugyanakkor mind a két modern populációban az európai típusú haplocsoportok **dominanciáját** figyelhetjük meg (9. ábra).

Populációfüggő genetikai variánsok és orvosi következményeik

Az emberi genomkészlet általában véve nagyon kevert, mégis vannak olyan tulajdonságok, amelyek szisztematikus földrajzi eloszlást mutatnak, mint a bőrszín, az arcforma, a hajtextúra és a táplálékemésztéssel kapcsolatos jellegzetességek. Ezek a különbségek láthatóan azokon a testtájainkon jelentkeznek, amelyek a környezetünkkel közvetlen kapcsolatba kerülnek. Ezért nem nehéz elképzelnünk, hogy ezeket szelekció alakította ki, különösen, ha tekintetbe vesszük, hogy történetünk legnagyobb része viszonylag kisszámú egyeden zajlott.

Bár a bőr pigmentáltságát több gén szabályozza, megállapították, hogy az angoloknál és az íreknél megfigyelhető fehér bőr és vörös haj kapcsolatban van egy hormonreceptor (melanocyta stimuláló hormonreceptor), génjének egyik variációjával. Az afrikai lakosság ennek a génnek egy ősi variánsát hordozza, míg a nem afrikaiaknál megtalálható mind az ősi variáns, mind új variánsok. Az a variáns, amely a sötét bőrszínhez kapcsolható, szelekciós előnyt jelentett Afrikában az ultraibolya sugárzással szembeni védelem miatt, míg Afrikán kívül a szelekciós nyomás megszűnt, sőt más variánsok jelenthettek szelekciós előnyt.

Földrajzi tagozódást mutat a tejalapú táplálékok emésztésének képessége is. Amíg az Európából származó embereknél a laktóztolerancia (az a képes-

ség, hogy felnőtt korban is képesek a tejet megemészteni), addig a világ teljes népességének 70 százalékánál a laktóz-intolerancia a normális állapot. Mindenki képes a tej emésztésére körülbelül ötéves korig (egyébként nem tudnánk anyatejjel táplálkozni), de azután a felnőtté válás során a legtöbb ember ezt a képességét elveszti. Azok, akiknél a laktóztolerancia megmarad, általában olyan populációkból származnak, amelyeknél az évezredek során a tejtermékek adták táplálékuk nagyobb részét. A legtöbb ilyen csoport európai volt (1. táblázat).

Laktózemésztők (%)	
Grönlandi eszkimók	15,0
Kung-Afrika	2,5
Tuaregek (Afrika)	85,0
Bantuk (Afrika)	0,0
Szaúd-arábiai arabok	86,0
Észak-afrikai szefárd zsidók	38,0
Dánok	98,0
Csehek	100,0
Ausztrál őslakosok	15,0
Fekete amerikaiak	25,0

1. táblázat. Laktózlebontás populációk szerinti megoszlása

Genetikai múltunk ismerete egy váratlan forrásból származik. A betegségek genetikai okainak kutatása embercsoportok történetét is megvilágítja. A biomedicina kutatói előtt ma már világos, hogy ha meg akarják fejteni, hogy az egyik ember miért egészséges és a másik miért beteg, akkor a két egyén közötti genetikai különbségeket is azonosítaniuk kell. Ezek a különbségek azonban az emberi történetből fakadnak, abból, hogy néhány ezer évvel ezelőtt egy bizonyos férfi és egy bizonyos nő utódokat hozott létre.

A különböző populációk genetikai variációinak megismerése a populációk szintjén megmutatkozó eltérő betegséghajlam megértéséhez vezet. Érdekesebb példa a sarlósejtes anémiát okozó mutáció szelekciós előnye. Egy kenyai származású kutató ismerte fel, hogy a betegség előfordulása kapcsolatba hozható a malária elterjedésével. Ahol a malária előfordult, azokban a régiókban volt sarlósejtes anémia is (10. ábra). Tudjuk, hogy ez a súlyos betegség azoknál jelentkezik, akik két példányban hordozzák a mutáns gént (**homozigóták**). A betegség tüneteit nem mutató, csak egyetlen hibás gént hordozó **heterozigóták** ellenállóak a maláriafertőzéssel szemben. Ez a tulajdonság megmaradt a rabszolgaként Amerikába hurcolt feketék utódaiban is: bár az Egyesült Államokban nincs malária, a sarlósejtes anémia jelentkezik náluk. Az utódok tehát súlyos árat fizetnek az ősök kedvező rezisztenciájáért. A betegségre hajlamosító mutáció tesztelése folyamatban van, és hosszú távon az várható, hogy miután a maláriát okozó szúnyogok az Egyesült Államokban nem fordulnak elő, ez a mutáció eltűnik a populációból.

Haplocsoport:

adott helyen található, azonos polimorfizmust hordozó mitokondriális haplotípusok összessége.

Haplotípus:

kapcsolt allélek sora ugyanazon a kromoszómán, vagy egy egyéntől származó mitokondriális DNS, a benne lévő mutációkkal, polimorfizmusokkal.

Domináns:

egy mutáns allél heterozigóta állapotban is felismerhető.

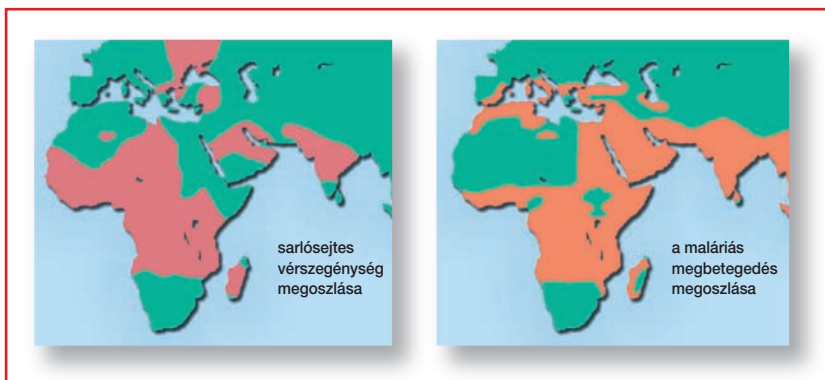
Homozigóta:

olyan genotípus, amit azonos allélok alkotnak.

Heterozigóta:

a genotípusban két allél kombinációja történik.

10. ábra. Malária és sarlósejtes anémia előfordulása a Földön



Sarlósejtes anémia

Hasonló kapcsolat létezik a cisztás fibrózis és a tífuszfertőzéssel szembeni rezisztencia között is. A cisztás fibrózis, amely az esetek egy részében igen súlyos, halálos genetikai betegség – hasonlóan a sarlósejtes anémiához –, csak a homozigótákban okoz tüneteket, azoknál tehát, akik mindkét kóroki génben mutációt hordoznak. A cisztás fibrózist okozó mutáció az európai lakosságnál gyakrabban fordul elő, mint az ázsiaiaknál. A mutáció európai elterjedését elősegíthették a középkori európai nagyvárosok ismétlődő tífuszjárványai, mivel a mutációt hordozó, tünetmentes heterozigóták ellenállók a tífusszal szemben. A tífuszt okozó szalmonella baktérium ugyanis a **gén vad típusát** használja a fertőzés kialakításához.

Afrikából származó őseink hideghez való alkalmazkodását segíthette az a mutáció, amely a mitokondriumok energiaszolgáltató képességét befolyásolta. A mitokondriumban termelt energiát a sejtek kétféle módon használják. Vagy a testhőmérséklet fenntartására, vagy egy energiatároló molekula előállítására, amelyet később a szervezet munkavégzése során használunk fel. A hidegebb éghajlatra vándorolt afrikai őseinkben bekövetkezett mutáció a testhőmérséklet biztosítása irányába fordította az energiatermelést, a „mutánsok” jobban tudták elviselni a zord északi klímát. A jelenlegi technológiai fejlődés (fűtött szoba) azonban már feleslegessé teszi ezt a mutációt, ugyanakkor az energiadús táplálkozás a mutációt hordozóknál kóros elhízást és az ezzel kapcsolatos valamennyi betegség nagyobb előfordulási gyakoriságát okozza, mint a mutációtól mentes egyéneknél.

A CCR5 egyes immunsejtek felszínén található **kemokin** jelátviteli molekulákat kötő receptor. Ez a kölcsönhatás az immunsejtek aktivációját és a sejtek migrációját eredményezi a gyulladással helyekhez. Az AIDS okozója, a HIV-vírus, az immunsejtekbe jutáshoz ezt a receptort is bitorolja. Mivel a receptornak vannak mutáns formái is, a mutációt homozigóta formában hordozóknál HIV-rezisztencia fordul elő (jelenleg egyetlen homozigóta személyről tudnak, aki HIV-pozitív). A mutációra nézve az európai populáció egy százaléka homozigóta és 10–20 százaléka heterozigóta. Ázsiaiaknál és afrikaiaknál a mutációt eddig nem tudták kimutatni. A CCR5 allél szelekcióját egyesek szerint az ismétlődő himlőjárványok segítették, mások a bubópestis-járványokra gyanakodnak. Valószínűleg a mintegy hétszáz évvel ezelőtt pusztító nagy pestisjárvány túlélői adták tovább ezt a tulajdonságot, amely az AIDS járvány megjelenésével új értelmet kapott.

Gén vad típusa:

a természetes populációban leggyakoribb genotípus.

Kemokin:

kémiai anyagok (fehérjék), amelyek védekező rendszerekben vesznek részt.

A különböző patogén szervezetek fertőző hatása kitörölhetetlen nyomot hagyott az emberi genomban. Az interleukin – négy **gén túlkifejeződését** okozó polimorfizmus – a jelen populációban fokozott allergiahajlammal jár együtt, de ez a mutáció olyan szelekció eredményeként jött létre, amelyben a külső patogének játszották a szelektív tényezőt. Ma ez a mutáció is HIV-rezisztenciával jár, és leggyakrabban Kamerunban, illetve Kínában fordul elő.

A klasszikus vércsoportok „védő hatása” régen ismert, kiderült ugyanis, hogy a különböző vércsoportú egyének eltérően érzékenyek a kolerafertőzésre. A 0 vércsoportúak a legérzékenyebbek, míg az AB vércsoportúak a legimmúnisabbak (persze nekik sem ajánlott a Gangesz vizét inni). A 0-s vércsoportnak is van előnye: bizonyos védelmet nyújt a maláriás és a szifilisz fertőzések ellen.

Érdekes az Alzheimer-kórra és az érelmeszesedésre hajlamosító **apolipoprotein** genetikai variánsok populációs megoszlása. Ennek a génnek fontos szerepe van a koleszterin-anyagcserében. Az egyik genetikai variáns, az APO E 4 hajlamosít mind Alzheimer-kórra, mind korai infarktusra. Ennek a variánsnak háromszor akkora az előfordulási gyakorisága a svédeknel és a finneknel, mint az olaszoknál. Nagyjából hasonló a koronáriabetegségek megoszlása is. Ez a variáns európaiaknál átlag 30 százalékban, keleti népeknel 15 százalékban, feketéknel 40–50 százalékban fordul elő. Ez valószínűleg az évezredek alatt kialakult étkezési szokások miatt van így. Azok a népcsoportok, amelyeknél magas arányban fordulnak elő a hordozók, történetük során zsírszegény étrenden éltek, ezért ha ők európai vagy amerikai szokásoknak megfelelően elkészített táplálékot fogyasztanak (például hamburgert sült krumplival), megnő a valószínűsége annak, hogy korai szívinfarktust kapnak.

Az így azonosított genetikai markerek populációs szinten alkalmazhatóak arra, hogy megállapítsák az asszociációs fokukat a gyakran előforduló, komplex multifaktoriális betegségekkel. Így meg lehet állapítani egy populáció fogékonyságát egy adott kórképre. Hasonlóképpen igen hasznos és a gyógyításban is alkalmazható információ lehet a bizonyos betegségekkel szembeni populáció szintű rezisztencia genetikai okainak megfejtése. Ilyen céllal nemzeti programok indultak Izlandon, Észtországban és Angliában. A programok ellenzői szerint a legnagyobb veszély az azonosított gének kommersziális felhasználása – a gyógyszeripar számára hasznosítható genetikai variációkat szabadalmaztatnák, ezeket széles körben diagnosztikai célra, csak a szabadalmi díj kifizetésével használhatnák –, az egyének genetikai identitásának sérülése. Az ellenzők azt is felvetik (joggal), hogy úgynevezett tiszta populációk csak elvétve találhatók a Földön, így a nyert adatok antropológiai szempontból használhatatlanok lesznek.

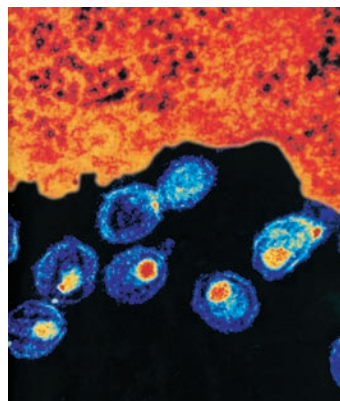
Egy tudomány társadalmi hasznosságát az is meghatározza, hogy miként járul hozzá más tudományok által felvetett kérdések megválaszolásához. A modern genetika alkalmazása a régészeti, történelmi, egészségtudományi megközelítésekben egy új forráscsoport bevonását jelenti. Természetesen a genetika nem a Szent Grál, még nagyon sok technikai és elméleti fejlődésnek kell bekövetkeznie a teljes értékű hasznosulásáig.

Géntúlkifejeződés:

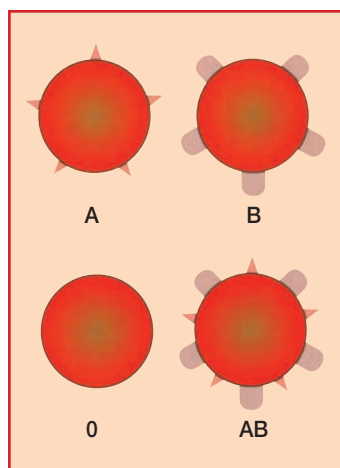
a génekről a normálistól eltérően nagymérvű RNS-átíródás.

Apolipoprotein:

lipidkötő fehérjék a vérben.



HIV-vírusrészecskék



Vércsoportok



Ajánlott irodalom

Cavalli-Sforza, Luca: Genetikai átjáró. Bp.: HVG Könyvek, 2002.

Cavalli-Sforza, Luca – Menozzi, Paolo – Piazza, Alberto: The History and Geography of Human Genes. Princeton University Press, 1994.

Czeizel Endre: A magyarság genetikája. 2., korszerűsített kiad. Bp.: Galenus, 2003.

Jones, Martin: The Molecule Hunt. Penguin Books, 2001.

Olson, Steve: Mapping Human History. Mariner Books, 2003.

Raskó István: Mutációk. In: *Kopper László, Marcsek Zoltán* (eds.): Molekuláris medicina. Bp.: Medicina, 1997.

Raskó István: Az emberi „öröklődés könyve” In: *Tér és Világ*, 131(2000): 482–483.

Raskó István: Populációgenomika. In: *Magyar Tudomány*, 2002/5: 589.

Raskó István – Kalmár Tibor: Emberi populációgenetika, különbségek emberek között, politika nélkül. In: *Hidvégi Egon* (szerk.): A Genom. Bp.: Széphalom Könyvműhely, 2003.

Raskó, István – Downes, C. Stephen: Genes in Medicine: Molecular biology and human genetic disorders. London: Chapman and Hall, 1995.

Sykes, Bryan: Éva hét leánya. Bp.: Európa, 2002.

Szabó Erika – Kalmár Tibor – Horváth Ferenc – Raskó István: Régészeti leletek molekuláris biológiai vizsgálata. In: *Hidvégi Egon* (szerk.): A Genom. Bp.: Széphalom Könyvműhely, 2003.

Wells, Spencer: The Journey of Man. Penguin Books, 2003.