

VENETIANER PÁL

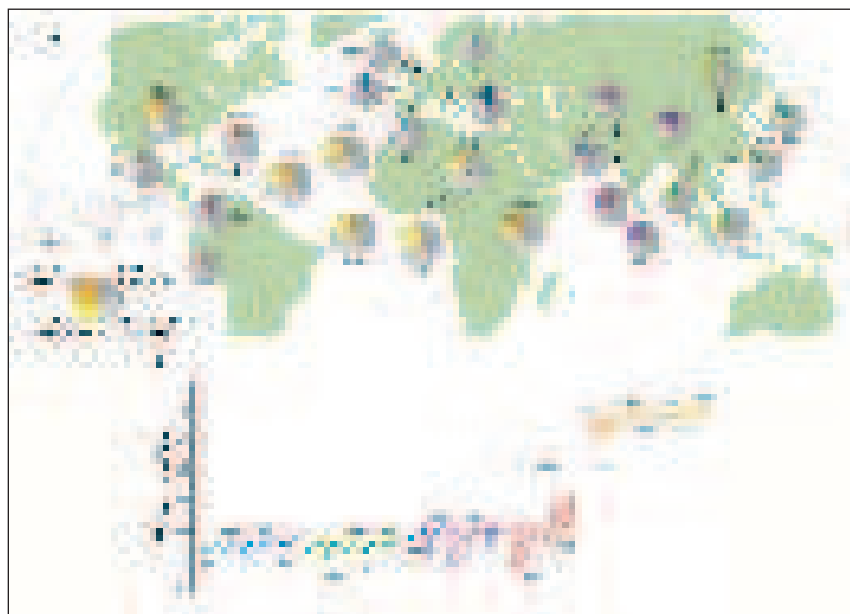
Az emberiség DNS-e

Az ezredforduló nagy tudományos szenzációja volt, hogy megfejtették az „ember” teljes örökletes információtartalmát, vagyis az öröklési anyag, a DNS 3 milliárdnyi nukleotidjának sorrendjét. Amikor erről egyetemi hallgatóknak előadást tartottam, rendre felvetődött a kérdés: „Ki volt az a kiválasztott, aki DNS-ének nukleotidsorrendjét megfejtették, hiszen minden egyén DNS-e kissé különbözik?”. A válasz többnyire derültséget keltett, mert úgy szólt: „A megfejtett szekvencia a vad típusú emberé”. Persze a „vad” szót itt nem annak mindennapi értelmében kell érteni, a vad típus a genetikai szakkifejezése, jelentése egyszerűen az, hogy „normális”, vagy „átlagos”, vagy „természetes”, azaz nem hordozója betegségkódozó, vagy az átlagtól való eltérést okozó mutációnak. A Humán Genom Programban ezt a célt úgy közelítették meg, hogy a vizsgált DNS-minta keverék volt, számos egyedtől származott, akiket úgy válogattak össze, hogy lehetőleg sokféle etnikai hátteret reprezentáljanak, és fele-fele arányban legyenek közöttük nők és férfiak. Ha ezek közül bárkinek, bárhol különbözött a DNS-e a többiekétől, azt elfedte a többségé, tehát valóban az „átlagos” sorrendet fejtették meg. Ezt a standardot azóta pontosították, tökéletesítették, és ma ez az egységes „vad típusú” emberi nukleotidsorrend található meg az adatbázisokban. Mondhatjuk, hogy ez az „ember” platoni ideájának genetikai információja, amely nem azonos egyetlen valódi személyével sem.

Természetesen mindenkor érdekes volt az a kérdés is, hogy az egyedi szekvenciák ettől mennyire térnek el. Az első becslések úgy vélték, hogy az eltérés átlagos mértéke 0,1%, illetve valamivel pontosabban: ennél is kevesebb, vagyis átlagosan 1300 nukleotidként található egyedi eltérések. Az akkori technika azonban csak a DNS-szakaszok sorrendi összehasonlítását tette lehetővé, hosszabb-rövidebb szakaszok megsokszorozódását vagy éppen kiesését nem tudta észlelni. Később kiderült, hogy ezek a szerkezeti variánsok, vagy példányszámvariánsok nevezett különbségek a korábbi becsléseknél nagyobb teszik az egyedi különbözőség mértékét, ez meghaladhatja a 0,5%-ot is. E különbözőségek pontos mértékének és az emberiség belüli eloszlásának meghatározásá-

ra indult 2008-ban az úgynevezett „1000 Genom Projekt”, amely most fejeződött be, eredményeit 2015 októberében közölte a *Nature*. Ebben a programban, a nevet meghazudtolva nem 1000, hanem 2504 egyén teljes DNS-szekvenciáját határozták meg, és hasonlították össze egymással. Az önkénteseket a jelenkori emberiség összességét reprezentáló 26 népcsoportból, etnikai közösségből (szakszóval: populációból) választották ki úgy, hogy minden vizsgált személynek legalább 3 nagyszülője legyen biztosan a szóban forgó etnikai csoport tagja.

szeri elfajulásos betegségek stb.) létrejöttében milyen gének, illetve azoknak milyen változatai játszanak szerepet. Ezeknek az elemzéseknek a legfontosabb eszközei az úgynevezett GWAS-elemzések (genomwide association studies, azaz: teljes genomra kiterjedő társulási vizsgálatok). Ezek lényege, hogy igen nagyszámú beteg, és legalább annyi egészséges (pontosabban: a kérdéses betegségben nem szenvedő) kontrollgyed DNS-szekvenciáit hasonlítják össze, azokat a változatokat keresve, amelyek statisztikailag szignifikáns (azaz jelentős) mértékben gyakrabban találhatók meg



A vizsgált populációk helye a Földön és genváltozataik. (a) A körök területe arányos a változatok számával. A körök 4 szeletre vannak osztva. Balra a populációra jellemző változatok (sötétebb szín: csak az adott populáció, világosabb: az egész kontinens). Jobbra a kontinensre jellemző változatok (világos: csak az adott kontinens, sötét: valamennyi kontinens). A variánshelyek genomonkénti száma az egyes populációkban (b)

Mi a jelentősége ennek a felmérésnek? Egyrészt az, hogy felvilágosítást nyújt az egyes népcsoportok (populációk) rokonsági viszonyairól, történetéről. Ennél azonban talán fontosabb az orvosi jelentősége. Korunk orvostudományának egyik központi kérdése, hogy a hagyományos értelemben nem örökletesnek tekintett, de bizonyos fokig genetikai meghatározottságú (hajlam!) fontos betegségek (magas vérnyomás, cukorbetegség, bélgyulladás, rák, idegrend-

szel betegek, mint az egészséges kontrollok között. Ez azt jelenti, hogy a kérdéses változatnak valamilyen szerepe lehet az adott betegség kialakulásában. Noha egy-egy ilyen változat szerepe önmagában többnyire igen csekély, a vizsgált betegségek többségében igen sok (olykor több száz) változat azonosítható hajlamossító tényezőként.

Azt már régen tudjuk, hogy ezeknek a betegségeknek az előfordulási gyakorisága nagyon eltérő lehet a különböző népcso-

portoknál. Közismert például, hogy az USA fekete-afrikai lakosságában a prosztaták, vagy a cukorbetegség sokkal gyakoribb, mint a fehérekénél, még azonos életmód és környezet mellett is. Vagy hazai példát idézve: a szklerózis multiplex románoknál jóval ritkábban fordul elő, mint a többségi népességben. Nyilvánvaló, hogy ha ismerjük a különböző emberi népcsoportok (populációk) egészséges egyedek jellemző átlagos eltéréseit a vad típusától, ez nagyban segítheti az illető populációban végzett GWAS-vizsgálatok értékelését. Az „1000 Genom Program” lezárásával együtt közölték egy párhuzamosan elvégzett Nagy-Britannia lakosságára kiterjedő hasonló célú vizsgálat eredményeit, amelyben közel 10 000 egyén DNS-szekvenciáit határozták meg (az „1000 Genom Programnál” kisebb pontossággal) és itt már konkrétan kitértek néhány betegségre vonatkozó változatok eloszlásainak elemzésére is.

Milyen tanulságok vonhatók le ezekből az eredményekből? Először is az, hogy pontosabban tudjuk, mennyiben különbözik az egyes ember a vad típusától. Átlagosan a genom 4–5 millió helyén, és ezen eltérések több mint 99,9%-a pontmutáció (szaknyelven: SNP, azaz egy-egy nukleotid megváltozása), vagy rövid kiesés-betoldás (szaknyelven: indel), míg 2100–2500 a szerkezeti variáns, illetve példányszámvariáns. Ezek jóval hosszabbak, mint az indelek, és összességükben mintegy 20 millió nukleotidnyi szakaszt érintenek. A vad típusától való eltérések száma és mértéke jóval nagyobb az afrikaiaknál, mint a többi kontinensen lakóinál. Ennek oka az, hogy az emberiség afrikai eredetű, tehát az evolúciója, diverzifikációja jóval régebben kezdődött, így tovább is tartott, mint más világrészekben. Az adatok megerősítik azt a korábban is ismert állítást, hogy a mai ember, a *Homo sapiens* kialakulása 150 000–200 000 éve történt meg. Más szavakkal: ekkor élhetett Afrikában valamennyi ma élő ember közös őse. Az is kiderült, hogy Európában, Ázsiában és Amerikában 15 000–20 000 évvel ezelőtt jelentősen megritkult a népesség (demográfiai szűk keresztmetszet), volt olyan időszak, amikor a tényleges szaporodási közösségek ezeken a kontinenseken nem voltak nagyobbak, mint 1500 fő. Ezeket a szűk keresztmetszeteket általában rendkívül gyors népességnövekedési szakaszok követték, bár ez alól voltak kivételek (a vizsgált népcsoportok közül ilyenek például a peruiak, mexikóiak, finnek).

Az elemzés 762 000 olyan változatot talált, amely ritka a teljes mintában (azaz előfordulásának valószínűsége kisebb, mint 0,5%), de gyakori (több mint 5%) egyes populációkban. Ezek többnyire olyan népcso-

változatot) hordoz, amely egyik szülőjében sem fordult elő, nem tőlük örökölte.

Az egyes betegségekben szerepet játszó génváltozatok részletes feldolgozása nem szerepelt az „1000 Genom Program” célkitűzései között, csak azt az általános megállapítást tették, hogy genomonként átlagosan körülbelül 2000 olyan változat fordul elő, amelyet korábbi GWAS-elemzések valamilyen gyakori (nem örökletes) betegséggel asszociáltak, és 24–30 olyan változat, amelyről ismert volt, hogy ritka, valóban örökletes betegséget okozhatnak (homozigóta formában).

Ezzel szemben a már említett közel 10 000 nagy-britanniai lakosra kiterjedő vizsgálat számos betegségre vonatkozó elemzést is végzett. Azon kívül, hogy azonosítottak mintegy 24 millió új, eddig ismeretlen szekvenciavariáns, meghatározták a változatok jellemző eloszlását nyolc ritka körképben, továbbá a gyermekkori elhízásban szenvedőkben, autistákban és skizofrénekben is. Azt is vizsgálták, hogy a ritka variánsok hogyan oszlanak meg Nagy-Britannia 13 földrajzi régiójában. Ebből kitért, hogy míg Dél- és Kelet-Anglia lakossága meglehetősen homogén genetikailag, a velszi, észak-angol, skót és északír régiókban jóval nagyobb a különbözőség.

Míndzen DNS-vizsgálatok (és a nyomukban nyilvánvalóan következő sok más hasonló elemzés) eredményei természetesen a szakembereknek szólnak, a részletek ismertetése az olvasónak, az átlagembernek, sőt a gyakorló orvosnak is kevés közvetlen tanulsággal szolgálhat. Az azonban nyilvánvaló, hogy az orvosi kutatásoknak, a gyógyszerfejlesztésnek, a demográfának és sok más alkalmazott diszciplínának nélkülözhetetlen segédeszközei már ma is, és még inkább így lesz ez a jövőben.

	Populáció	Kód	Egyedszám
Afrikai	Nigériai Esan	ESN	99
	Gambiai Mandinka	GWD	113
	Kenyai Luhya	LWK	99
	Sierra Leone-i Mende	MSL	85
	Nigériai Yoruba	YRI	108
	Barbadosi Karibi	ACB	96
	USA délnyugati fekete	ASW	61
Amerikai	Kolumbiai (Medelin)	CLM	94
	Los Angeles-i mexikói	MXL	64
	Perui (Lima)	PEL	85
	Porto Ricoi	PUR	104
Kelet-ázsiai	Dai kínai (Xishuangbanna)	CDX	93
	Han kínai (Beijing)	CHB	103
	Déli Han kínai	CHS	105
	Japán (Tokio)	JPT	104
	Kinh vietnami (Ho Si Minh város)	KHV	99
	Európai	Észak-európai származásúak Utahból	CEU
Britek (Angol és skót)		GBR	91
Finnek		FIN	99
Spanyolok		IBS	107
Olaszok		TSI	107
Dél-ázsiai	Bengáli (Banglades)	BEB	86
	Gudzerati indiai (Houston)	GIH	103
	Telugu indiai (Anglia)	ITU	102
	Pundzsabi (Lahore, Pakisztán)	PJL	96
	Sri Lanka-i tamil (Anglia)	STU	102
	Összesen		

A vizsgált etnikai csoportok (populációk) és kódjelek

portokban fordulnak elő, amelyek földrajzilag viszonylag izoláltak a kontinensen belül (peruiak, finnek, japánok).

Az összehasonlító elemzés azonosított olyan génváltozatokat, amelyek egyes populációkban evolúciós alkalmazkodás, szelekció révén halmozódtak fel. Ezek közül az európai népekben már régebben ismeretek voltak a bőrszínnel, szemszínnel, tejcukor-emésztő képességgel kapcsolatos egyes gének. Az viszont új eredmény, hogy több hasonlóan adaptív jellegű gént találtak egyes afrikai és dél-ázsiai populációkban is.

Egy további érdekes eredménye az „1000 Genom Programnak” annak köszönhető, hogy a vizsgált személyek között voltak gondosan kiválasztott szülőpár-iker-gyermek négyes kombinációk. Ennek az a jelentősége, hogy a szülői genomok ismeretében pontosan megállapítható, hogy az utódokban található eltérések közül melyek újak, azaz nem a szülőktől származóak, és ebből kiszámítható volt az emberi fajra jellemző mutációs gyakoriság. Ez nukleotidonként és nemzedékenként körülbelül 10⁻⁸-nak adódott. Más szavakkal ez annyit jelent, hogy minden emberi újszülött átlagosan 50–70 olyan új mutációt (gén-

Irodalom

The 1000 Genomes Project Consortium (2010) A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*, 467, 1061-1073.

The 1000 Genomes Project Consortium (2015): A global reference for human genetic variation. *Nature*, 526, 68-74.

Leslie, S. et al. (2015) The fine-scale genetic structure of the British population. *Nature*, 519, 319-324.

The UK10K Consortium (2015): The UK10K project identifies rare variants in health and disease. *Nature*, 526, 82-90.