

## MEGFIGYELÉSEK AZ $A_2$ ALLOTÍPUS ÉS GÉNJÉNEK KIALAKULÁSÁBAN ÉS ELTERJEDÉSÉBEN

Rex-Kiss Béla

Szakorvosi Rendelőintézet, Szigetszentmiklós

REX-KISS, B.: Observations on the Development and Spreading of the „ $A_2$ ” Allotype and its Gene. Analysing the results of ABO blood-group investigations carried out by Mourant and co-workers the author reveals a connection between the frequencies ( $p$  and  $p_2$ ) of  $A$  and  $A_2$  genes. Generally he found the highest  $p_2$  frequencies in those races (populations) where the  $p$  frequency was high, on the other hand in populations with low  $p$  frequency the frequency of the  $A_2$  gene was also very low or it was completely missing. He supposed that as a result of spontaneous gene-mutation first appears the „strong”  $A_1$  material and later the „weak”  $A_2$ . In the formation of the latter one several factors could have taken place besides mutation. The further up to date known  $A$  variants can be regarded as even later products. Data are published on the appearance of  $p$  and  $p_2$  frequencies in Continents, in different regions and by populations.

Key words: A subgroup, Blood-group, Gene-geography.

### Bevezetés

A világszerte nagy számban végzett populációgenetikai vércsoport-vizsgálatok eredményei hozzásegítettek sok humán genetikai kérdés megválaszolásához, de ugyanakkor felvetettek újabb problémákat is. A vércsoportkutatás számára nagyon fontos és hasznos forrásmunka Mourant és munkatársainak 1976-ban megjelent „The distribution of the human blood groups and other polymorphisms” című könyve. A könyv ugyanis rendkívül sok adatot tartalmaz a különböző populációkban világszerte végzett vércsoportvizsgálatokról. A humán genetikára, közelebbről az antropológiára sok évtizedes kérdése a vércsoportok keletkezése és az egyes allotípusok jelenlegi megoszlásának kialakulása. Erre a kérdésre ma is csak elméletekkel tudunk válaszolni, meggyőző bizonyítékok nélkül. Jelen tanulmányunk kapcsán a következő kérdésre kívánunk választ kapni: *hogyan jött létre az ABO vércsoport-rendszer  $A_2$  allotípusának, illetőleg génjének jelenlegi megoszlása a Föld népességében, és megfigyelhető-e összefüggés az  $A$  és  $A_2$  fenotípusok előfordulása között.*\*

A bevezetőben röviden foglalkozunk az ABO vércsoport-rendszer allotípusainak kialakulására vonatkozó elméletekkel. Hirsfeld úgynevezett pleiad elmélete szerint filogenetikailag az ABO allotípusai ősananyagának a 0 (nulla) anyagot kell tekinteni. Inkomplet mutációk által a 0-anyag A- és B-irányban fejlődött, amelynek kapcsán mind több 0-anyag transzformálódott, míg végül az A-, illetve B-anyag (és ezzel az A- és B-, illetve AB allotípusok) keletkezéséhez vezetett. Morgan & Watkins szerint a Hirsfeld-féle 0-anyag nem más, mint egy „precursor” vagy más néven H alapanyag, amelyből mind A, mind pedig B fejlődhetik. A H-anyag mennyiségét az egyes allotípusokban a következő sorral ábrázolhatjuk:  $0 > A_2 > A_2 B > B > A_1 > A$ . A 0-típusú vörösvértestek semmi átalakult anyagot nem tartalmaznak, vagyis ezek tartalmazzák a legnagyobb mennyiségű H-anyagot. Az A-alcsoportok elsősorban abban különböznek egymástól, hogy mennyi H-, illetve átalakított A-anyagot tartalmaznak. Az  $A_1$  típusúak tartalmazzák a legtöbb A-anyagot és emellett kevés H-anyagot (Hirsfeld 1947, Hummel – Klemenz 1970, Salmon 1969, Simmons – D'Sena 1955, Voak – Lodge 1968, Watkins et al. 1955, 1959, 1962).

A délafrikai Bantu-néger vörösvértestjei általában több H-anyagot tartalmaznak, mint az európai rasszhoz tartozó népeké. Ez vonatkozik a 0, az  $A_1$  és a  $A_2$  típusokra. Az  $A_{1m}$  rendellenes típus (variáns), amely náluk és a keletafrikai néger között elég gyakori, nemcsak több A-anyagot tartalmaz, mint az  $A_2$ , hanem több H-t is. Így ennél a variánsnál a szokásos, fent említett viszony, amely szerint a több A vagy B jelenléte kevesebb H-anyaggal jár együtt, nem áll fenn. Az afrikai B-típusú vörösvértestekben nincsen több H-anyag, mint az európaiakéban, de több a B-anyag, valószínűleg azért, mert a kezdeti nagyobb H készletből több alakult át B-vé (Mourant et al. 1976).

\*Az allotípusok a vörösvérsejtek alloantigénjein alapuló örökléses típusok. Az alloantigének (régébbi elnevezéssel: isoantigének) olyan genetikailag determinált, antigén természetű anyagok, amelyek azonos fajon belül egymástól különböznek és vizsgálatukkal lehetővé válik az egyedek egymástól való megkülönböztetése, illetve csoportosítása.

Mai felfogásunk szerint az A alcsoportokat külön allélek határozzák meg. Witkins és Morgan szerint (1955, 1959) a H-anyag transzformálásában részt vevő enzimek (transzferázok) kevésbé hatásosak az  $A_2$ , mint az  $A_1$ -típusú egyénekben. A kvantitatív különbségek az  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  típusú vörösvértettek között bizonyítottak. Így például az  $A_2$  vörösvértettek csak negyedannyi, az  $A_3$  típusú vörösvértettek pedig csak nyolcadannyi anti-A IgG molekulát kötnek meg, mint az  $A_1$  típusú vörösvértettek (Mäkelä et al. 1969). De, mint ismeretes, a kvalitatív különbségek mellett is vannak bizonyítékok. Mindezek alapján feltételezik, hogy az A receptorok a makromolekulákon való kifejlődésében a specifikus transzferáz génje mellett – vele szoros kapcsolatban – még egy kvantitatíve modifikáló gén is szerepet játszik (Lenz 1970, Greenbury et al. 1963, Mäkelä et al. 1969).

A teljesség kedvéért beszélnünk kell e helyütt az A alcsoportok kialakulásával kapcsolatban az úgynevezett *genetikai variáció* kérdéséről is. Az A alcsoportok esetében ugyanis lényegében az A gén genetikai variánsairól van szó, hasonlóan az  $A_X$ -hez vagy az  $A_M$ -hez. A genetikai variáció klasszikus értelemben polimorfizmust jelent ugyanazon a lokuszon. Ez az elv az alapja a vércsoportok formális genetikájának (Race – Sanger 1962). A gént nemrégén még olyannak tekintették, mint a polimorfizmus lehetőségének kifejezőjét, amely mindig egy és ugyanazon terméket hoz létre, kivéve a mutáció esetét. Néhány évtizeddel ezelőtt még úgy gondolták a genetikusok, hogy a genetikai anyag érzéketlen bármilyen környezeti befolyásra, és, hogy a vércsoport-antigének változatlanúsága emberben erre jó példa. Amióta azonban ismeretesebb váltak az ABH antigének különböző modifikációi, azóta a környezettel kapcsolatban – elsősorban kvantitatív – variációk létrejöttének lehetőségeit már nem vitatják.

A variációnak 2-féle típusát határozhatjuk meg: (1) ami a gének aktivitásában nyilvánul meg, midőn azok egyik szervezetből a másikba (a szülőkből az utódokra) átöröklődnek; (2) ami csak az egyén életében fordul elő, tehát nem öröklődik (leukaemia, haemopatiák). Az utóbbi típus tárgyunk szempontjából nem tart érdeklődésre számot.

A variációk első típusa a *genetikai környezettel* kapcsolatos. A génaktivitásbeli variáció egy allél vagy egy független, önálló gén interakciójának eredménye lehet, a genetikai környezet megváltozása kapcsán.\*

a) Az *allél interakció* jelentőségét a vércsoportoknál már sok évvel ezelőtt felismerték, és különösen alaposan elemezték az ABO lokuszban. Így például Gillespie & Gold feljegyezte a B antigén reaktivitásának az allél partnerséggel kapcsolatos modifikációit. Többen megfigyelték (Camp et al. 1964, Cohan et al. 1969, Hrubisko 1968, Levine et al. 1955, Reviron et al. 1967, Willkie & Becker 1955), hogy a B antigén mennyisége nagyobb a vörösvértettekben, ha  $A_2$ -vel együtt van jelen, mint ha  $A_1$ -gyel. Valószínű, hogy itt az A- és B-allélek közötti versengésről van szó a H-anyag felhasználása tekintetében.

De hasonló jelenséggel találkozhatunk az A antigénnel kapcsolatban is. Ha ugyanis az  $A_2$  antigén mellett B antigén is termelődik, akkor  $A_2$ -ként nyilvánul meg egyes esetekben (Salmon et al. 1959, Szabó R et al. 1972). De nem tudjuk, hogy mi az oka annak, hogy ez nem mindig így van. Vannak azonban az allél-interakciónak olyan esetei is, amik még nehezebben érthetők meg. Nevezetesen, paradox módon az antigén erősödése is megfigyelhető bizonyos génkonstellációkban (pl.  $A_2$  partnerség esetén a gyengébb B variáns felerősödik vagy például az  $A_X$  gén B mellett bizonyos családokban  $A_2$  típusú antigén megjelenéséhez vezet; Hrubisko 1968, Salmon et al. 1958).

Allél-interakció jelenségével találkozhatunk az Rh-rendszerben is (pl. pozícióhatás következtében egyes antigének fejlődése gátolt lehet).

b) A genetikai variáció másik típusa a *független, önálló gének közötti interakcióval* kapcsolatos, ami szintén jól ismert jelenség. Ennek klasszikus példája az  $A_M$  fenotípus. Egyes esetekben egy különleges génről (y) van szó (Camp et al. 1964, Mäkelä et al. 1969, Weiner et al. 1957).

Ami az *ABO allotípusok keletkezését és a Föld népességeiben való elterjedését* illeti, abból a megfigyelésből kiindulva, hogy jelenleg az A-gén Európában (annak is elsősorban északi részében), a B-gén pedig Európa keleti részében, Közép- és Kelet-Ázsiában a leggyakoribb, az a tudományos felfogás alakult ki, hogy az A és B tulajdonság nem azonos helyen és időben fejlődött ki, hanem az A korábban és legvalószínűbben Európában, a B pedig később és Közép-Ázsiában, és a jelenlegi megoszlás keveredés, illetve más elmélet szerint szelekció (vagy mindkettő) eredménye (Boyd 1957, Prokop & Uhlenbruck 1966).

Ismeretes az a felfogás, amely szerint bizonyos allotípusokkal rendelkező szervezetek (egyedek) szelekciós előny birtokába juthatnak. Feltételezik ugyanis, hogy egyes típusok elősegítik a környezethez való alkalmazkodást azáltal, hogy a szervezet ellenállóképeségében szerepet játszó immunfunkciókat szabályozó génekkel vannak kapcsolatban.

\* *Genetikai tényezőkn* értjük azon kódutasítások összességét, amelyek alapján az illető szervezet felépül. *Környezeti tényezőkn* általában az organizmust kívülről érő minden hatást értünk, amik a genetikai kód vagy az ennek alapján felépült struktúrák megváltoztatására törekszenek. Jelen esetben csak a genetikai környezetről van szó, vagyis a szóban forgó allél (gén) közvetlen (kromoszomális) környezetéről, amelyben kölcsönhatás érvényesülhet.

## Vizsgálati anyag és módszer

Jelen tanulmányunkhoz túlnyomó részben Mourant és munkatársai már említett könyvében szereplő ABO vércsoport-vizsgálati eredményeket használtuk fel. Természetesen csak azokat a vizsgálatokat vettük alapul, amelyekben az  $A_1$  és  $A_2$  alcsoportok vizsgálatának eredményei is szerepeltek. Az egyes populációk vizsgálati eredményeit összesítettük, figyelembe véve a földrajzi elhelyezkedést és a rasszhoz való tartozást is, hasonlóan Mourant és munkatársai eljárásához.

Mivel az allotípusok %-os arányánál jellemzőbb egy-egy populációra az ezeket meghatározó gének előfordulási gyakorisága, frekvenciája ( $A_1 = p_1$ ,  $A_2 = p_2$ ,  $B = q$ ,  $O = r$ ), és pontosabb következtetéseket vonhatunk le a génfrekvenciák összehasonlítása alapján, ezért – alkalmazkodva a nemzetközi gyakorlathoz – mi is elsősorban a génfrekvenciákat és nem az allotípusok arányát tanulmányoztuk.

Az eredmények értékelésénél figyelembe kell venni azt a jelenséget, amellyel sok esetben találkozhatunk a populációgenetikai vércsoport-vizsgálatok alkalmával; olykor ugyanis jelentősen különböznek egymástól az allotípus- és génfrekvencia értékek, nemcsak a nagyobb tájegységek, hanem még közeleli városok, sőt, városrészek népességében is. Másrészt, megfigyelhető az is, hogy nagyobb területek (főként síkságok) több milliós népességében sincsenek jelentős különbségek a frekvenciákban. Ezeknek a jelenségeknek az okai ismeretesebbek, így ezekkel ez alkalommal nem kívánok foglalkozni.

Az A alcsoportok és variánsok felismerése, illetőleg identifikálása azok különböző reakcióképessége, illetve a különböző specifikus ellenanyagokkal szembeni viselkedése alapján történik, haemagglutinációs és abszorpciós vizsgálattal. Mivel jelen tanulmány célja csak az A-, illetve ezen belül az  $A_1$  és  $A_2$  allélek megoszlásának vizsgálata, ezért csupán az A- és AB alcsoportok kimutatásáról ejtke néhány szót, megjegyezve, hogy ezzel pár évvel ezelőtt több közleményben is foglalkoztunk (Hartmann & Rex-Kiss & Hartmann 1970). Az identifikálás emberi eredetű, irreguláris alfa-1 és alfa-2 isoantitestekkel,  $A_2$  típusú emberi vörösvértestekkel abszorbeált B-szérummal (anti- $A_1$ ) és növényi eredetű anti- $A_1$  és anti- $A_2$  (H) reagensekkel (phytagglutininekkal) történt. Mint említettük, a populációgenetikai alcsoport vizsgálatoknál lényeges hibaforrást jelent a nem friss vérminták vizsgálata. Ha ugyanis az alcsoport vizsgálat nem friss vérmintákkal történik, akkor az A tulajdonság a vörösvértestekben annyira legyengülhet, hogy az egyébként  $A_1$  (vagy  $A_1 B$ ) típusú vérmintát könnyen  $A_2$ -nek (vagy  $A_2 B$ -nek) határozhatjuk meg. Éppen ezért a vizsgálatokat 48 óránál nem idősebb és +4 °C-on tárolt vérmintákkal végeztük.

## Vizsgálati eredmények

Vizsgáljuk meg legelőször az A-, illetve AB allotípusok keletkezésében szerepet játszó és jelen tanulmány szempontjából legfontosabb A-gén elterjedését a Föld népességeiben.

Az ABO allotípusok megoszlása tekintetében legalaposabban az európai populációkat tanulmányozták. Megállapították, hogy a Botteni-öböl, Balti-tenger és az Elba folyó mentén húzott észak–déli vonaltól nyugatra a p frekvencia nagyobb, a q pedig kisebb, ettől keletre viszont a helyzet fordított, vagyis a p frekvencia kisebb, a q pedig jelentősen nagyobb az európai átlagnál, bár a q frekvencia Keleten sem múlja felül a p-ét, kivéve a Szovjetunió európai részének keleti szegélyét. Ezzel szemben Európa legnyugatibb peremén (Ízland, Wales, Skócia, Írország) a nagyon magas O frekvencia mellett a nyugat-európai átlagnál valamivel magasabb B frekvenciát találunk. A lappok pedig Észak-Skandináviában teljesen különböznek a többi ismert európai populációtól az ABO génfrekvenciák tekintetében.

A legtöbb vizsgált európai populáció-minta 25–30% közötti p frekvencia értékeket mutat. A p gyakoriság legmagasabb Északon a lappok és az eszkimók között (az utóbbiak a mongolid rasszhoz tartoznak). Itt találjuk a legnagyobb (30%-on felüli) p értékeket. Ezután következik Svédország 30% körüli vagy e feletti értékekkel; de alig kisebb ez az érték Norvégiában, Dániában és Finnországban. A többi észak- és közép-európai népek általában 25%-on felüli átlagos p értékeket mutatnak, de találunk kisebb területeken 30%-on felüli értékeket is, így például Nyugat-Svájcban, a Rajna vidékén, Dél- és Kelet-Franciaországban, Spanyolország északnyugati tartományaiban, a Baszk-földön, Erdélyben és Bulgáriában; amint látható tehát, túlnyomóan a hegyes vidékeken. Hazánkban a p frekvenciát közel 30%-osnak (29,9) találtuk (Hartmann & Rex-Kiss 1970, Rex-Kiss & Szabó

L. 1979, Rex-Kiss & Hartmann 1970). Európán kívül a közel-keleti török, örmény, az észak-afrikai arab népek, a Kanári-szigetek lakói és Amerika európai eredetű fehér lakosága között viszonylag nagy  $p$  frekvenciát (25% körül) találunk. Kelet-Ázsiában (Japánban, Koreában) szintén viszonylag nagy (20–25%-os)  $p$  frekvencia található.

A négereknél – mind Afrikában, mind Amerikában 15–20% körül van a  $p$  frekvencia. Érdekes, hogy viszonylag magas (30, sőt 40%-on felüli)  $p$  értékek találhatók a polinéz- és a Hawaii szigetek lakói között is. A legkisebb  $p$  értékeket az amerikai indiánok között találjuk (4–12%).

MacArthur és Penrose (1950) kiszámította az ABO-rendszer géngyakorisági értékeit a Föld egész népességére vonatkozóan. A  $p$  géngyakoriságot 21,5%-nak, a  $q$ -ét 16,2%-nak, az  $r$ -ét 62,2%-nak találták. A nagy  $r$  gyakoriság oka az, hogy az A és B fenotípus jelentős hányada heterozygota (A0, B0).

Az  $A_2$  alcsoport (illetve  $p_2$  frekvencia) előfordulására nézve viszonylag kevés vizsgálat történt. Ennek oka elsősorban az, hogy csak nemrég rendelkezünk az  $A_1$  és  $A_2$  (ill.  $A_1B$  és  $A_2B$ ) allotípusok biztos elkülönítését lehetővé tevő módszerekkel, másrészt pedig, hogy az identifikáláshoz csak friss vérminták alkalmasak, amiknek biztosítása az antropológiai vizsgálatoknál csak nehezen lehetséges.

A megbízhatónak tekinthető alcsoport-vizsgálatok eredményei szerint az európai populációk többségében a  $p_2$  frekvenciák 4–8% között vannak. Ez azt jelenti, hogy a  $p$  frekvencia kb. 22–23%-a esik a  $p_2$ -re (nem számítva ide az eszkimókat, a lappokat, baszkokat, skandinávokat). A  $p_2$  gyakoriságot táblázatunkban az összes  $p$  gyakoriságban való részese-  
dés %-ában is feltüntettük. Erre azért van szükség, hogy könnyen megállapítsuk, mekkora a  $A_2$  gén részese-  
dése az egyes populációkban (1. táblázat).

1. táblázat. Az  $A(p)$  és  $A_2(p_2)$  gének előfordulási gyakorisága a Föld különböző területein

Table 1. Frequency of gene  $A(p)$  and  $A_2(p_2)$  in different parts of the world

| Populációk (minták)<br><i>Populations (Samples)</i>                   | N       | $p$<br>% | $p_2$<br>% | $p_2$ a $p$ %-ában<br><i>Ratio of <math>p_2</math> in percent of <math>p</math></i> |
|---|---------|----------|------------|---|
| Eszkimók  | 4.279   | 32.09    | 1.3        | 4.1   |
| Lappok  | 2.171   | 36.77    | 23.9       | 65.0  |
| Izlandiak   | 135     | 13.51    | 4.6        | 33.9  |
| Skandinávok (Svédek, Norvégek, Dánok, Finnek)                         | 27.025  | 28.16    | 7.6        | 27.1  |
| Egyéb európaiak   | 239.837 | 27.84    | 6.3        | 22.7  |
| Európaiak (USA)   | 2.992   | 25.87    | 6.5        | 25.2  |
| Baszkok   | 113     | 29.63    | 13.2       | 44.5  |
| Oroszok, litvánok, kaukázusiak  | 2.351   | 24.85    | 3.5        | 14.2  |
| Törökök, Irániak, Irakiak   | 2.094   | 23.27    | 5.0        | 21.6  |
| Arabok (Arab-félsziget)   | 4.213   | 15.01    | 6.1        | 40.8  |
| India, Pakisztán, Nepal, Afganisztán                                  | 20.108  | 20.87    | 1.54       | 13.5  |
| Burma   | 1.614   | 18.94    | 1.6        | 8.5   |
| Tibet   | 765     | 15.03    | 0.7        | 4.8   |
| Kína  | 490     | 16.48    | 0.0        | 0.0   |
| Korea (Dél)   | 3.531   | 22.90    | 0.0        | 0.2   |
| Japán   | 340     | 25.10    | 0.0        | 0.0   |
| Indokína (Vietnam, Laos, Kambodzsa, Thaiföld)                         | 1.053   | 14.61    | 0.7        | 4.5   |
| Indonézia (Borneo, Java)  | 1.962   | 17.08    | 0.7        | 4.3   |
| Ausztrál benszülöttek   | 1.069   | 15.51    | 0.0        | 0.0   |
| Melanézia   | 22.096  | 19.80    | 0.0        | 0.2   |
| Mikronézia  | 3.229   | 19.20    | 0.1        | 0.4   |
| Polinézia   | 637     | 38.40    | 0.0        | 0.0   |
| Egyéb csendesóceáni szigetek  | 1.907   | 27.49    | 0.0        | 0.0   |
| Kanári szigetek   | 409     | 25.26    | 5.2        | 20.4  |
| Arabok (Marokkó, Líbia, Egyiptom)                                     | 18.015  | 23.23    | 5.3        | 23.0  |
| Négerek (Libéria, Ghana, Benin, Kamerun, Nigéria, Niger, Kongó-vidék) | 12.205  | 15.02    | 4.3        | 28.5  |
| Négerek (Mozambik, Zambia, Rhodesia)                                  | 7.094   | 14.27    | 4.3        | 30.1  |
| Négerek (USA)   | 6.942   | 15.25    | 4.8        | 31.8  |
| Kelet-Afrika (Kenya, Szomália, Tanzánia, Malawi, Etiópia)             | 7.786   | 17.66    | 6.16       | 34.9  |
| Indiánok (Kanada)   | 3.595   | 11.67    | 0.3        | 2.8   |
| Indiánok (USA)  | 5.643   | 11.25    | 0.8        | 7.0   |
| Indiánok (Közép-Amerika)  | 2.366   | 4.27     | 1.2        | 28.5  |
| Indiánok (Dél-Amerika)  | 3.995   | 3.98     | 0.5        | 13.6  |

Kiugróan nagy  $A_2$  részesedés található a lappok (65%) és a baszkok között (44,5%). Ugyancsak nagyobb az átlagos európai értéknél az  $A_2$  előfordulás a skandináv népeknél (27,1%) és az izlandiaknál (33,9%). Ezzel szemben az eszkimóknál az  $A_2$  gén részesedése – a nagy  $p$  frekvencia ellenére – rendkívül kicsi (4,1%). (Ezzel kapcsolatban meg kell említenünk, hogy az eszkimók a mongolidek, ez a körülmény magyarázatul szolgál az alacsony  $p_2$  frekvenciára; a mongolid populációkban ugyanis az európeidékénél lényegesen kisebb a  $p_2$  frekvencia.)

A lappokról külön is kell néhány szót ejteni. A lappok Észak-Skandináviában és a Szovjetunió északnyugati szögletében élnek és a finnugor nyelvcsalád nem indoeurópai eredetű nyelvét beszélik. Az  $A$  géngyakoriság általában igen magas közöttük, és ahol  $A_1/A_2$  alcsoport-vizsgálatokat is végeztek, azt találták, hogy a  $p_2$  frekvencia rendkívül nagy, olyannyira, hogy sok esetben felülmúlja a  $p_1$ -ét is.

Meglehetősen nagy a  $p_2$  frekvencia Finnországban is, mégpedig elsősorban a nyugati részén. Ennek oka bizonyos mértékig az, hogy az ország nyugati részén jelentős svéd népesség él. Északon viszont lapp keveredéssel lehet számolni. A lettek  $p_2$  frekvenciája ezzel szemben kisebb az európai populációk átlagértékéhez viszonyítva.

A lappok és baszkok után a  $p_2$  frekvencia legnagyobb Arábiában (kb. 40%). Kelet-Afrikában szintén nagy  $p_2$  frekvencia található (34,9%). A négerek (afrikaiak és amerikaiak) 28,5–31,8% közötti  $p_2$  frekvenciája ugyancsak nagyobb az európai átlagértéknél. Az észak-afrikai arabok között az európai átlagértékhez közeli (kb. 23%-os)  $p_2$  frekvenciát találunk.

Fenti megfigyeléseket összegezve megállapíthatjuk, hogy nagy  $p_2$  frekvencia értékeket csak az európai, afrikai és délnyugat-ázsiai népeknél találunk. Az Európától keletre elterülő országok népei között a  $p_2$  frekvencia fokozatosan csökken. Afganisztánban 20,7%-os  $p$  génfrekvencia van és ezen belül 17%-os  $p_2$  részesedés, ami még az európai alsó határértéken belül van. India és Burma határa jelenti a kaukázusi népek megközelítő keleti határát. Burma nyugati határához közel – meglepő módon – rendkívül nagy (42%-os)  $p$  frekvenciával rendelkező populációkat is találunk, és ennek megfelelően nagy (35%-os)  $p_2$  frekvenciákat. Burmában általában elég kicsi a  $p_2$  frekvencia, és találunk itt olyan populációkat is, amelyeknél teljesen hiányzik az  $A_2$  gén.

Burmától keletre a legtöbb populációban a  $p_2$  frekvencia nagyon kicsi vagy egyenlő a nullával. Kínában és Japánban, valamint a csendesóceáni szigetek lakói között az  $A_2$  már nem vagy csak ritkán fordul elő, annak ellenére, hogy a  $p$  frekvencia viszonylag elég nagy. Nem fordul elő az  $A_2$  gén az ausztráliai benszülöttek között sem; de rendkívül kicsi az  $A_2$  előfordulása az amerikai indiánok között is, kivéve néhány közép- és dél-amerikai törzset. A néhány %-ban előforduló  $A$  allotípus túlnyomó részben  $A_1$  géntermék, és az  $A_2$  gén előfordulását az európeidokkal vagy négerekkel történt keveredés eredményének tartják.

A közép-amerikai indiánok csaknem mind kizárólag 0-típusúak, és valószínű, hogy a csekély  $A$  és  $B$  génrészesedés európeidokkal vagy négerekkel történt keveredés eredménye.

### Megbeszélés

Vizsgálatainkat abból a feltételezésből kiindulva végeztük, hogy az  $A$  allotípus keletkezésekor a spontán génmutáció eredményeképpen elsőként az „erős”  $A_1$  anyag jött létre, és későbbi termékként a „gyenge”  $A_2$ . Ez utóbbi létrejöttében a mutáción kívül több tényező is szerepet játszhatott (így többek között allél-interakció a  $B$ -vel, gén-interakció, suppresszor génhatás; Levine et al. 1955, Solomon et al. 1964, Weiner et al. 1957). A jelenleg ismert többi  $A$  variánsokat még későbbi termékek tekinthetjük. Meg kell azonban itt jegyeznünk, hogy a mutált allélek hatásában kisebb-nagyobb mennyiségi és minőségi különbségek lehetségesek, aminek eredménye a produktum – phen – mennyiségi és minőségi különbözősége. Figyelembe véve a genetikai környezet hatását is, az  $A$  különböző variánsainak megjelenésére a magyarázat adott. Véleményünk szerint fordított szituációról nem lehet szó, mert, ha a gyengébb  $A$  tulajdonság ( $A_2$ ) alakult volna ki először és az

„erős”  $A_1$  csak később (esetleg az  $A_2$ -ből), akkor a  $p_2$  (illetve az  $A_2$  allotípus) frekvenciának nagyobbnak kellene lennie a  $p_1$ -nél (illetve az  $A_1$ -nél). Feltételeztük azt is, hogy azokban a rasszokban jelent meg legkorábban az  $A_2$  jelleg, amelyekben ma a legnagyobb a  $p$  frekvencia. Úgy gondoljuk, hogy ezekben volt meg leginkább a lehetősége a gyengébb  $A$  jelleg megjelenésének és elterjedésének. Mindezek alapján feltételeztük, hogy azokban a rasszokban (populációkban) találjuk a legnagyobb  $p_2$  frekvenciákat, amelyekben az össz  $p$  frekvencia a legnagyobb.

Megállapítottuk, hogy a  $p$  frekvencia az európai rasszhoz tartozó populációkban fordul elő a leggyakrabban. Mint láttuk, az Afrikában, a Közel-Keleten, Japánban, Koreában és egyes csendes-óceáni szigetek lakói között. Nyilvánvaló, hogy az utóbbiaknak az európai populációkhoz semmi közük nincsen, és így joggal feltételezhető, hogy náluk az  $A$  típus jelenléte nem az európeidekkel való keveredés eredménye, hanem ott keletkezett, de valószínűleg később, mint az európeideknél.

Mourant, és még mások véleménye szerint is, a nagy  $p$  frekvencia jellemző az európaiakra. Idézve: „...if we consider only the broad distribution of  $A$  in the world as a whole and disregard minor details, it becomes obvious that a high frequency of  $A$  in something especially European”. Ezzel a megállapítással egyet is lehet érteni az alábbi kiegészítéssel:

Mint megállapítható, Közép-Európában az észak- és nyugat-európai értékekhez viszonyítva a  $p$  frekvencia kisebb. Az Európában jelenleg található  $p$  frekvencia-viszonyok kialakulását a következőképpen magyarázhatjuk. Az  $A$  jelleg minden bizonnyal Európa középső (esetleg déli) részén jelenhetett meg legkorábban, és innen terjedt el Európa többi részének benépesülése kapcsán a kontinens perifériás területeire. Feltételezhető, hogy a  $p$  frekvencia Európa közepén nem lehetett abban az időben kisebb, mint például Északon. Az ABO génfrekvenciák jelenlegi európai megoszlásának létrejöttében nagy szerepük volt az ázsiai népeknek, amelyek az 5–15. században több hullámban elárasztották Közép-Európát. Mai felfogásunk szerint ezek a népek sokkal kisebb (vagy semmi)  $p$  frekvenciával rendelkeztek, aminek következtében az általuk elfoglalt területek népességében keveredés eredményeképpen kisebb lett a  $p$  frekvencia. Ezzel szemben elterjesztették a  $B$  tulajdonságot (gént) az európai népek között. Egyesek szerint ezen az úton került a  $B$  Ázsiából Európába. (Azt sem szabad elfeledni, hogy az ázsiai népek kis hányadale is települt és itt maradt Európában; Boyd 1957.)

Ezt a felfogást valószínűsítik más vércsoportok vizsgálatának eredményei is. Különösen érdekesek ebből a szempontból azok az eredmények, amiket a HLA-rendszer vizsgálata során nem régen kaptak. Megállapították, hogy az európaiakban a HLA  $A_3$ ,  $B_7/A_2$ ,  $B_{12}$  típus a legjellemzőbb. Azt is kimutatták, hogy az észak-európai népekre az  $A_3$ ,  $B_7$  típus, míg a közép-ázsiai népekre az  $A_2$ ,  $B_{12}$  típus jellemző. Az európaiakra legjellemzőbb fenti típus a két haplotípus keveredése eredményeképpen jött létre, ami ki is mutatható a népvándorlás útvonalán jelenleg élő népek HLA vizsgálatával.

A  $p_2$  frekvencia legnagyobb az európai népeknél. Mint láttuk, a gyakoriság elég széles határok között ingadozik, de leszámítva a lappokat és baszkokat, a 10%-ot (a  $p$  gyakoriságban való részesedest tekintve a 30%-ot) nem haladja meg. A lappok és a baszkok között rendkívül nagy  $p_2$  gyakoriság figyelhető meg.

Nagy a  $p_2$  frekvencia Arábiában és Kelet-Afrikában. Megfigyelhető, hogy a kelet-afrikai érték az arab félsziget lakossága és az afrikai néger lakosság értékei között helyezkedik el. Ez a megfigyelés teljesen összhangban van azzal, hogy ezen a területen a négerek mellett nagy számban találhatók arabok, etiópok, sőt indiaiak is. Viszonylag nagy  $p_2$  frekvencia figyelhető meg Észak-Afrikában és a Közel-Keleten is; vagyis túlnyomóan azokban a populációkban, amelyekben az össz  $p$  frekvencia a legnagyobb. A négereknél viszonylag szintén nagy a  $p_2$  frekvencia, annak ellenére, hogy az össz  $p$  frekvencia náluk nem nagy (14–17%). Ez a jelenség — úgy gondoljuk — azzal függ össze, hogy közöttük a vörösvértestek  $H$ -anyag tartalma és a  $B$  erőssége is nagyobb, mint a többi rasszokban. E két körülmény együttes hatása elegendőnek látszik ahhoz, hogy az  $A$  jelleget gyengítse és létrejöv-

jön az  $A_2$  típus. Ugyanezen okokra vezethetjük vissza az  $A_{int}$  típus gyakoribb voltát is a négerek között.

A  $p_2$  kisebb frekvenciája vagy csaknem teljes hiánya azokban a populációkban, amelyekben a  $p$  frekvencia kicsiny (Kelet-, Délkelet-Ázsia, amerikai indiánok stb.) fentebb említett megfigyelésekkel egybevetve, úgy gondoljuk, hogy megengedi a következő összefüggés feltételezését: általában, minél nagyobb egy populációban a  $p$  frekvencia, annál nagyobb a  $p_2$  frekvencia is, és megfordítva. A néhány kivétel szerintünk nem szól ez ellen a megállapításunk ellen, hiszen a variánsok keletkezésében, a génhatás manifesztációjában sok tényező játszik közre. Ezt a felfogásunkat igazolni látszik a Burmában megfigyelt, már említett jelenség is. Itt ugyanis egymáshoz viszonylag közel találhatók nagy és kis  $p$  frekvenciával rendelkező populációk, és megfigyelhető, hogy a nagy  $p$  frekvenciájú populációkban a  $p_2$  frekvencia is nagyobb, a kis  $p$  frekvenciájúakban pedig kicsi.

Mint már említettük, Kelet- és Délkelet-Ázsiában (Korea, Japán, Kína, Tibet, Indonézia) és Ausztráliában a viszonylag elég nagy (15–25%-os)  $p$  frekvencia mellett alig vagy egyáltalán nem találunk  $A_2$  gént. Ennek a jelenségnek talán az lehet az oka, hogy itt az A tulajdonság később jelent meg és – különböző okok miatt – még nem történt meg az  $A_2$  jelleg kialakulása. Ezzel kapcsolatban megjegyezzük, hogy ezeken a területeken alig van különbség a  $p$  és  $q$  génfrekvenciák gyakorisága között; vagyis nem észlelhető az europid és negrid populációkban megfigyelhető relatív  $p$  túlsúly a  $q$ -val szemben.

### Összefoglalás

A szerző a Mourant és munkatársai által összegyűjtött ABO vércsoport-vizsgálatok eredményeinek elemzése alapján megállapítja, hogy összefüggés van az A és az  $A_2$  gének frekvenciái ( $p$  és  $p_2$ ) között. Általában azokban a rasszokban (populációkban) találta a legnagyobb  $p_2$  frekvenciákat, amelyekben a  $p$  frekvencia nagy, viszont a kis  $p$  frekvenciával rendelkező populációkban az  $A_2$  gén frekvenciája is kicsi vagy teljesen hiányzik. Feltételezése szerint spon-tán génmutáció eredményeként elsőként az „erős”  $A_1$  anyag jött létre, és későbbi termékként a „gyenge”  $A_2$ . Az utóbbi létrejöttében a mutáción kívül több tényező is szerepet játszhatott. A jelenleg ismert többi A variánsokat még későbbi termékek tekinthetjük. Adatokat közöl továbbá a  $p$  és a  $p_2$  génfrekvenciák előfordulásáról földrészenként, tájegységenként és populációk szerint is.

\*

Közlésre beérkezett 1986. február 6-án.

### Irodalom

- Boyd, W. C. (1957): *Genetics and the races of man*. – Univ. Lecture. Boston Univ.
- Camp, F. R., Gibbs, M. B., Aguilar, L. A. (1964): Evidence for gene interaction at the ABO locus as demonstrated by quantitative studies of the erythrocytes of the AB blood group. – Proc. 9th Congr. Int. Soc. Blood Transf., Mexico 1962. (p. 740).
- Cohan, P., Warczak, W. M., Zuelzer, W. W. (1969): Interactionship of erythrocytic blood group substances, A, B, and H studied with immunofluorescence. – Vox Sang. 16: 105.
- Ellis, F. R., Gibbs, M. B., O'Leary, T. P. (1964): A quantitative basis for the determination of weak A bloods. – Kongressbericht 10th Congr. Int. Soc. Blood Transf., Stockholm.
- Gillespie, G. M., Gold, E. R. (1960): Weakening of the antigen B, by the presence of  $A_1$  as shown by reactions with Fomes fomentarius (anti-B) extract. – Vox Sang. 5: 497.
- Greenbury, C. L., Moore, D. H., Nunn, L. A. C. (1963): Reaction of 78 and 198 components of immune rabbit antisera with human group A and AB red cells. – J. Immunol. 6: 421.
- Hartmann É., Rex-Kiss B. (1970): Az  $A_1$  és A, alcsoportok vizsgálata és megoszlása. – Kísérlet. Orvostud. 22: 584–592.
- Hirszfeld, L. (1947): The transition forms of blood groups. – J. Immunol. 55: 41.
- Hirszfeld, L., Amzel R. (1940): Sur les formes de transition du groupe A. – Rev. d'immunol. 6: 211.
- Hirszfeld, L., Amzel, R. (1940): Sur les pleiades „isoseriques” du Sang. Ann. Inst. Pasteur 65: 251–278.
- Hirszfeld, L., Kostuch, Z. (1938): Über das Wesen der Blutgruppe O. – Klin. Wschr. 17: 1047.

- Hrubisko, M. (1968): Example d'une interaction allélique chez l'homme interaction entre une variante du gène B et A<sub>2</sub>. – *Nouv. Rev. franc. Hémat.* 8; 278.
- Hummel, K., Klemenz, G. (1970): Untersuchungen über die Heterogenität des Bestandes an A- und B-Rezeptoren individueller A<sub>1</sub>- und A<sub>2</sub>-Erythrozyten. – *Zschr. Immun. Forsch.* 140; 221.
- Lenz, W. (1970): *Medizinische Genetik* (2. kiadás) – G. Thieme Verlag, Stuttgart.
- Levine, P., Robinson, E., Celano, M., Briggs, O., Falkenburg, L. (1955): Gène interaction resulting in suppression of blood group substance B. – *Blood* 10; 1100.
- McArthur, N., Penrose, S. L. (1950): World frequencies of the O, A and B blood groups. – *Ann. Eugen.*, London 15; 302–305.
- Mäkelä, O., Ruoslahti, E., Ehnholm, C. (1969): Subtypes of human ABO blood groups and subtype-specific antibodies. – *J. Immunol.* 102; 763–771.
- Morgan, W. T. J., Watkins, W. M. (1956): The product of the human blood group A and B genes in individuals belonging to group AB. *Nature* 177; 521.
- Mourant, A. E., Kopec, ADA. C., Domaniewska-Sobczak, K. (1976): *The Distribution of the Human Blood Groups*. – Oxford Univ. Press, New York – Toronto.
- Prokop, O., Uhlenbruck, G. (1966): *Lehrbuch d. menschlichen Blut- und Serumgruppen*. – VEB G. Thieme, Leipzig.
- Raca, R. R., Sanger, R. (1962): *Blood groups in man*. (4th Ed.) – Blackwell Sci. Publ., Oxford.
- Reviron, J., Jacquet, A., Delarne, F., Liberge, G., Salmon, D., Salmon, Ch. (1967): Interactions alléliques des gènes de groupes sanguines ABO. – *Nouv. Rev. franc. Hémat.* 7; 425.
- Salmon, Ch. (1969): A tentative approach to variation in ABH and associated erythrocyte antigens. – *Ser. Hémat.* 11; 3–5.
- Salmon, Ch., Borin, P., Andre, R. (1958): Le group sanguin A<sub>m</sub> dans deux generation d'une même famille. – *Rev. Hémat.* 5; 529.
- Salmon, Ch., Schwartzberg, L., Andre, R. (1959): Observations serologiques et genetiques sur le group sanguin A<sub>3</sub>. – *Sang* 30; 227.
- Rex-Kiss, B., Harmann, É. (1970): Untersuchungen über die Verteilung der A-Untergruppen in Ungarn. – *Zschr. Immun. Forsch.* 140; 268–271.
- Rex-Kiss, B., Szabó, R. (1978): Az ABO- és Rh(D) vércsoportok megoszlása Magyarország lakosságában. – *Demográfia* 21; 109–142.
- Rex-Kiss, B., Szabó L. (1979): A vércsoportok megoszlása Magyarország népességében. – *Orv. Hetil.* 120; 2119–2122.
- Simmons, R. T., D'Sena, G. W. L. (1955): Anti-H in group O blood. – *J. Ind. med. Ass.* 24; 325–327.
- Solomon, J. M., Waggoner, R., Leysohn, W. C. (1964): A quantitative immunogenetic study of gene suppression involving A<sub>1</sub> and H antigens of the erythrocytes without affecting secreting blood group substances. – *Blood* 25; 470.
- Szabó, R., Rex-Kiss, B., Nemák, P., Friss, Á. (1972): Ritka A alcsoportok (A<sub>3</sub>, A<sub>3</sub>B) előfordulásának néhány esete. – *Kísérl. Orvostud.* 24; 545–555.
- Voak, D., Lodge, T. W. (1968): The role of H in the development of A. – *Vox Sang.* 15; 345–352.
- Watkins, W. M. (1962): Changes in the specificity of blood group mucopolisaccharides induced by enzymes from *Trichomonas foetus*. – *J. Immunol.* 5; 245.
- Watkins, W. M., Morgan, W. T. J. (1955): Some observations on the O and H characters of human blood and secretions. – *Vox Sang.* 5; 1–2.
- Watkins, W. M., Morgan, W. T. J. (1959): Possible genetical pathway for the biosynthesis of blood group mucopolisaccharide. – *Vox Sang.* 4; 97–119.
- Winer, W., Lewis, H. B. M., Moore, P., Sanger, R., Race, R. R. (1957): A gene y modifying the blood group antigen A. – *Vox Sang.* 2; 25.
- Wiener, A. S., Moor-Jankowski, J., Gordon, E. B. (1966): The relationship of the H substance to the A–B–O blood groups. – *Int. Arch. Allergy* 29; 82.
- Willkie, M. H., Becker, E. L. (1955): Quantitative studies in haemagglutination. I. Assay of anti-B iso-haemagglutinins. – *J. Immunol.* 74; 192–198 és 199–204.

A szerző címe: Dr. Rex-Kiss Béla  
 Mailing address: Köztársaság tér 16.  
 H-1081 Budapest.