

# Mészáros Anita – Dr. Béres Judit

## Hazai etnikumok/populációk genetikai struktúrája

Az emberi genetikai variációk olyan objektív adatok, melyek a történelem során lezajlott vándorlások és rokonsági viszonyok megállapításán kívül az egyes betegségekre való hajlam leírására is alkalmasak. A populációk genetikai struktúrájának elemzésével a világ számos pontján foglalkoznak; a klasszikus markereket, a mitokondriális DNS-t és az Y-kromoszómát vizsgálják. A Humán Genom Projekt létrejöttével párhuzamosan ugyanis a Humán Genom Diverzitási Program is kezdetét vette, melynek célja: szisztematikusan, a Föld minden részén, különböző etnikumoktól történjen mintavétel. Hazai kutatók is csatlakoztak ehhez a kiterjedt vizsgálathoz egyrészt recens, a Kárpát-medencében jelenleg is élő, valamint fosszilis emberi minták tanulmányozásával.

### Klasszikus markerek

Elvileg bármely mérhető jelleg, megfigyelhető tulajdonság – pl. vércsoportok, enzimek különböző formái, antigének – alkalmas lehet a populációk közötti hasonlóságok és különbségek kimutatására. A klasszikus genetikai markerek vizsgálata során egy populáció egyedeinél az adott allél meglétét, vagy hiányát határozzák meg. Az elemzett népcsoportok géngyakorisági értékeinek összehasonlítása és a genetikai távolságok kiszámítása révén kideríthető az egyes populációk eredete, leszármazási kapcsolatai.

A népességgenetika tehát az autoszomális génekkel, az egyes allélok gyakoriságát meghatározó hatásokkal foglalkozik; a mutáció, szelekció, beltenyészet, génsodródás és a vándorlás genetikai hatásait vizsgálja.

A beltenyészet – mely vérrokonság, endogámia miatt alakult ki – következménye a népesség géngyakoriságában a mutáns gének feldúsulása és az etnikai jellegű betegségek kialakulása lehet. Erre példaként a finnek hozhatók fel, akik jelenlegi helyükön évszázadokon át sajátos földrajzi és társadalmi–politikai izolációban éltek. A beltenyészet eredményeképpen különféle recesszív betegségek halmozódtak fel közöttük. Hasonló az askenázi zsidók helyzete, náluk az izoláció elsősorban vallási okokra vezethető vissza. A népességgenetikai vizsgálatok eredményei hozzájárultak néhány populáció eltérő betegségekspektrumának megismeréséhez és így lehetővé tették a hatékonyabb megelőző orvosi tevékenység megszervezését.

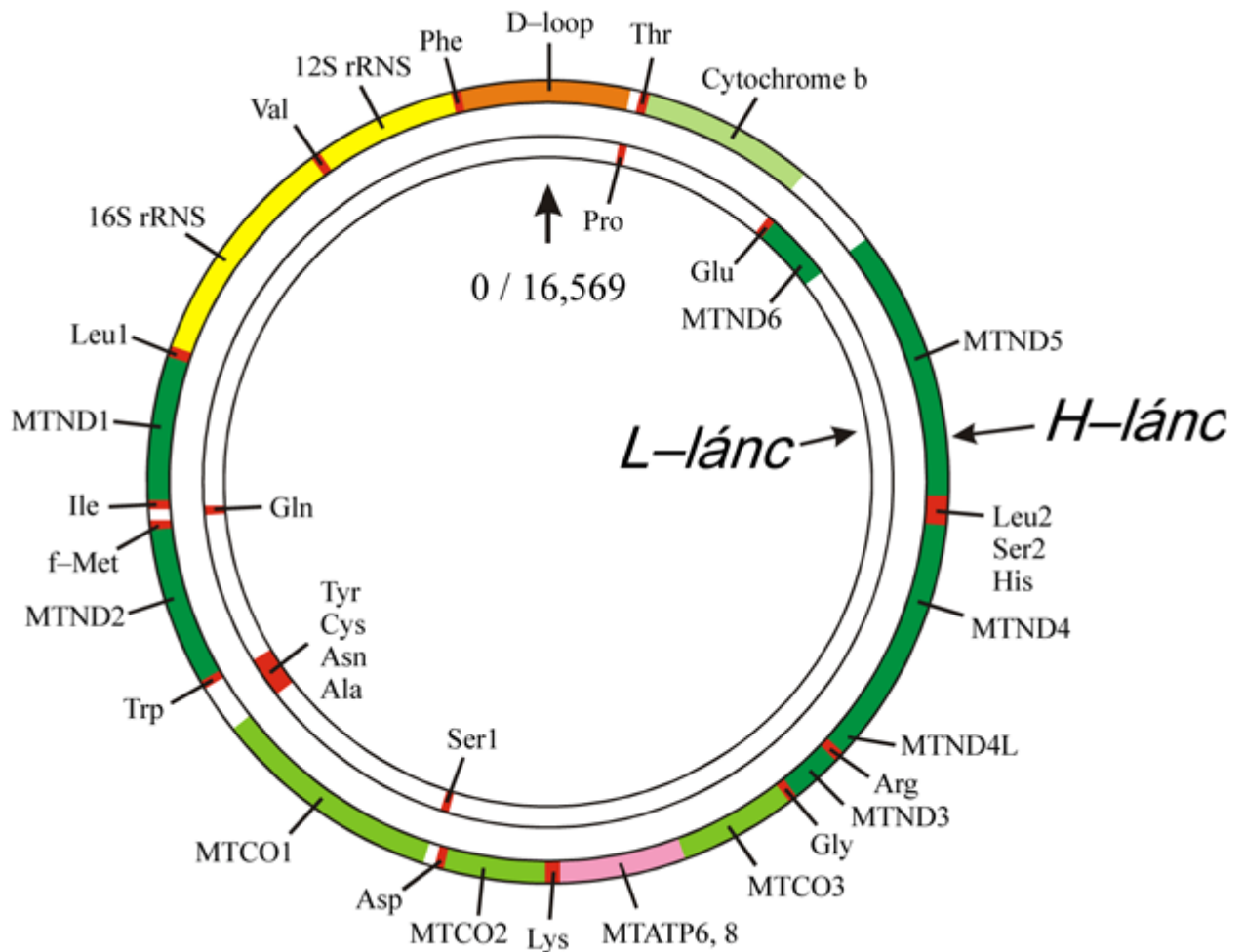
Hazánkban 1989-től egy nemzetközi együttműködés keretében végeztek népességgenetikai vizsgálatokat.

### A mitokondriális DNS

Emberi sejtekben az energiaszolgáltatásért a mitokondriumok felelősek. Ezek kis, fénymikroszkóppal is látható képletek, melyek két membránból, valamint plazmából épülnek fel. A biológiai oxidáció folyamatai közül a plazmaállományban zajlik a citromsavciklus, a belső membránhoz kötődnek a terminális oxidáció lépései.

Jelenlegi ismereteink szerint az evolúció során endoszimbiózis révén kerültek be a mai eukarióta sejtekbe; azelőtt önálló prokarióták lehettek. Erre bizonyíték az örökítőanyaguk is, a mitokondriális DNS (mtDNS).

Az mtDNS szerkezete több szempontból különleges. Emberben 16,569 bp hosszúságú, cirkuláris DNS. Szerkezetét az 1. ábra mutatja.



1. ábra: Az mtDNS szerkezete

A mitokondriumok plazmájukban saját fehérjeszintetizáló apparátussal rendelkeznek, így az mtDNS a következő RNS-ek létrehozásához szükséges információkat tartalmazza: 2 rRNS (sárga területek), 13 mRNS (zöld és rózsaszín) és 22 tRNS (piros).

A kontroll régió (D-loop) a Pro és a Phe közötti, nem kódoló szekvenciát jelenti (16,024–576 nukleotidok közötti terület, narancssárga). Több fontos funkciót is ellát, melyek általában szabályozó jellegűek. Ez a szakasz 2 hipervariábilis régiót is tartalmaz, melyek a HVR-I (48–408) és a HVR-II (16,020–16,400) jelet viselik. Az ezen területeket érintő mutációnak, nincs fenotípusosan jelentkező következménye, a mutáció evolúciós értelemben semleges. Miután az mtDNS mutációs rátája tízszer nagyobb, mint a nukleáris genomé, ezért a kontroll régió szerkezete igen változékony.

Több oka van az mtDNS nagy mutációs rátájának:

- 1) a genom legnagyobb része kódol, tehát a mutációk általában az információt hordozó területeken következnek be (szemben a nukleáris genommal, ahol a DNS-nek csupán néhány %-a hordoz RNS-be átíródó információt);
- 2) az mtDNS gyakorlatilag csupasz: nincsenek hiszton fehérjéi, melyek megvédenék a káros hatásoktól;

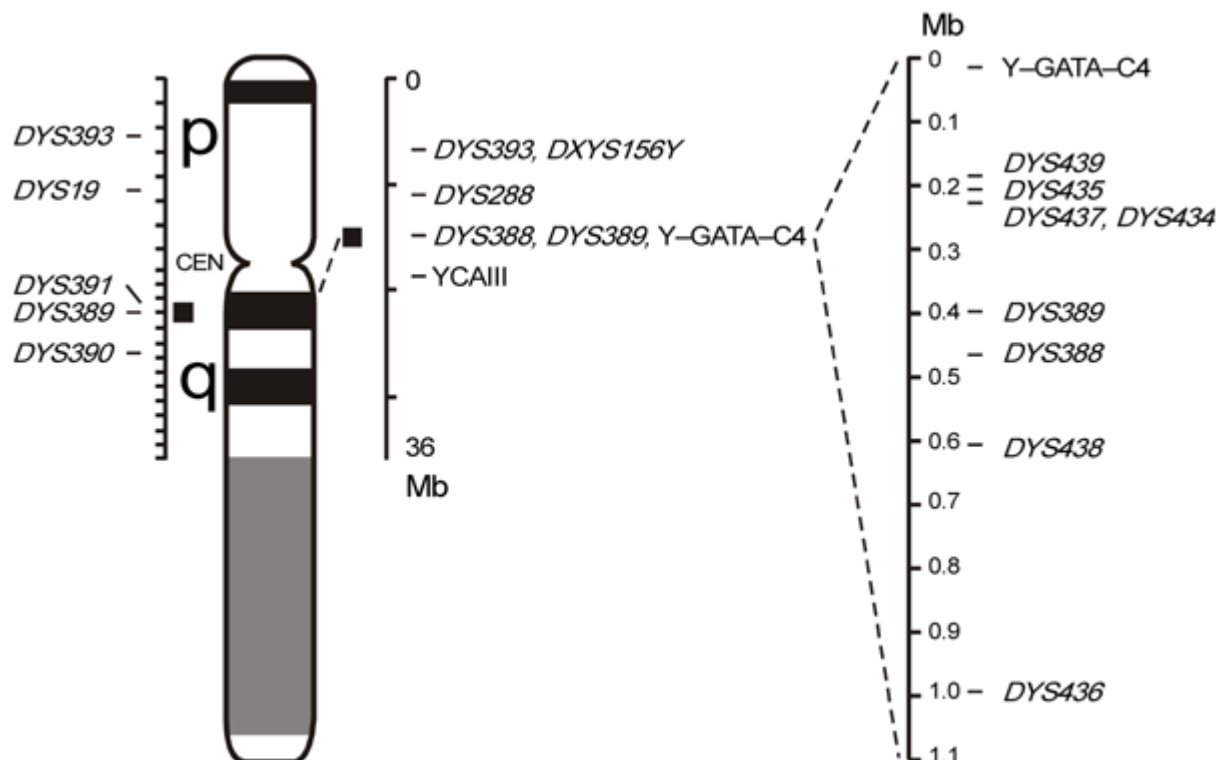
- 3) gyengén fejlett a reparációs-rendszer;
- 4) az itt zajló terminális oxidáció során szabadgyökök képződnek, melyek károsítják a bázisokat.

Az mtDNS rendkívül alkalmas vizsgálati objektum a populációgenetikai kutatásokban. Ez részben arra vezethető vissza, hogy kis mérete miatt könnyen vizsgálható. Másrészt viszont teljesen anyai öröklődést mutat: a létrejövő zigóta mitokondriumai gyakorlatilag kizárólag a petesejtből származnak. A megtermékenyítés során az esetlegesen bejutó hímivarsejt–mitokondriumokat egy – részleteiben ismeretlen – mechanizmus eliminálja.

A restriktív enzimek néhány bázispárból álló DNS szakaszok felismerésére képesek, ennek megfelelően meghatározott helyeken hasítják az mtDNS-t. Ez alapján különböző mitokondriális haplocsoportok leírására alkalmasak, melyek segítségével felrajzolható az emberi mtDNS szétterjedése a Földön. A mitokondriumok anyai eredetét, valamint a mutációrátát felhasználva 1987-ben dolgozták ki a mitokondriális Éva–hipotézist, mely szerint a ma élő összes ember őseként egy olyan nő tételezhető fel, aki kb. 150,000 évvel ezelőtt élt a mai Közép-Afrika területén.

### Az Y–kromoszóma

Az Y-kromoszóma – mivel nincs homológ párja – teljes egészében, változatlanul öröklődik át apáról–fiúra. Kis mérete (60 Mb) miatt viszonylag könnyen lehet szekvenciadatokat meghatározni. Az Y-kromoszóma jelentős része nem rekombinálódik (ezt a területet NRY–nak – Non Recombining Y – nevezik). A nem rekombinálódó régiót érintő mutációk bizonyos kombinációkban Y-haplotípusokat határoznak meg. Az Y-kromoszóma mérete többszöröse az mtDNS–ének, ezért esetében több polimorfizmus vizsgálható és így jobb felbontás érhető el.



2. ábra: Az Y-kromoszóma szerkezete

Az Y-kromoszómán megtalálható DNS-markereket 3 csoportba szokás osztani:

1) STR-ek (short tandemly repeats) – mikroszatelliták

Ezek rövid, tandem módon ismétlődő szekvenciák, főként tetranukleotidokból épülnek fel. Az STR-ekre általánosan igaz, hogy az ismétlődések száma jellemző az egyes egyedekre. Segítségükkel „genetikai ujjlenyomat” állapítható meg. Többféle STR ismert (pl. DYS19, DYS385), meghatározásukra pl. a VNTR (variable number tandem repeats) alkalmas.

2) Bi-alléles markerek (UEP – unique event polymorphism)

Ezekben belül két csoportot különítünk el:

a) SNP-k (single nucleotide polymorphism)

b) YAP (Y Alu polymorphism), illetve egyéb inzerciók/deléciónok („indels”)

Ezek a markerek egy-egy nukleotid eltérésén alapulnak. Az SNP-k meghatározása szekvencia-analízissel, illetve RFLP-vel (restriction fragment length polymorphism) történhet. A YAP vizsgálata egy specifikus restrikciós endonukleáz, az AluI felhasználásával történik. Az úgynevezett Alu-szekvenciák az emberi genomra specifikusan jellemzőek. Jelenlegi ismereteink szerint retrotranszpozonok segítségével jöttek létre, egyenletesen szétszóródva a genomban. Nevezetességük, hogy pl. az első emberi celluláris onkogén, a c-rasH kimutatásánál is használták őket. A genom minden részén megtalálhatók, néhány 1,000 bp-onként. Még az intronok is tartalmazzák őket. A szekvenciákat az AluI RE képes felismerni és hasítani – ha pontmutáció történik a felismerési helyen, az adott hasítási hely megszűnik. Nyilvánvaló, hogy közelebbi rokonok esetén a YAP jobban hasonlít egymásra, mint távolabbi rokonoknál, így a módszer alkalmas genetikai távolságok meghatározására.

3) miniszatelliták

Ezek szintén ismétlődő szekvenciákból állnak, méretük azonban nagyobb, mint a mikroszatellitáké. Példaként az MSY1-et (DYF155S1) említhetjük, mely 48–114 másolatot tartalmaz egy 25 bp egységből. Az ismétlődő egység 5 változata ismert. Meghatározása MVR-PCR segítségével történik (minisatellite variant repeats polymerase chain reaction).

### **Mitokondriális DNS polimorfizmusok vizsgálata**

A magyarokban, a finnekben és az erzáknban vizsgált mtDNS haplocsoportok diverzitása hasonlít más európai populációknál kapott adatokhoz (1. táblázat). Az ázsiai M haplocsoportot kis százalékban mutatták ki a finneknél (3%), erzáknál (2%), inári (5%) és skolt lappoknál (10%). A csángó, palóc és budapesti populációban egy személyt sem találtak akire jellemző lett volna az M haplocsoport. A magyar mintákban a H típus fordult elő legnagyobb százalékban (25% és 29%). Találtak néhány olyan mintát, melyeket a jelenleg ismert haplocsoportok közé sem a szekvencia, sem az RFLP vizsgálatok alapján nem lehetett besorolni. Ezek az 1. táblázatban „egyéb” néven vannak feltüntetve.

A vizsgált két lapp népcsoport egymástól és a többi populációtól is szignifikánsan különbözött. A H haplocsoport, mely az egyik leggyakoribb Európában, nem mutatható ki a skolt lappokban, 127 inári lapp közül csak 2 személy esetén találták meg. A lappokban az U és a V haplocsoport fordult elő leggyakrabban, melyek egyéb európai populációkra sokkal kisebb számban jellemzőek.

|              | FINN | SKOLT | INARI | ERZA | CSÁNGÓ | MAGYAR | SVED | OLASZ |
|--------------|------|-------|-------|------|--------|--------|------|-------|
| H            | 0.42 | 0     | 0.02  | 0.36 | 0.37   | 0.37   | 0.41 | 0.42  |
| I            | 0.01 | 0     | 0     | 0.07 | 0.01   | 0      | 0    | 0.04  |
| J            | 0.08 | 0     | 0.04  | 0.14 | 0.10   | 0.17   | 0.03 | 0.15  |
| K            | 0.03 | 0     | 0     | 0.03 | 0.06   | 0.04   | 0.14 | 0.06  |
| M            | 0.03 | 0.10  | 0.05  | 0.02 | 0      | 0      | 0    | 0     |
| T            | 0.05 | 0     | 0     | 0.09 | 0.12   | 0.03   | 0.22 | 0.10  |
| U            | 0.22 | 0.38  | 0.66  | 0.19 | 0.22   | 0.17   | 0.16 | 0.10  |
| V            | 0.04 | 0.52  | 0.17  | 0.05 | 0.06   | 0.04   | 0.05 | 0     |
| W            | 0.06 | 0     | 0     | 0    | 0.03   | 0.05   | 0    | 0.02  |
| X            | 0.04 | 0     | 0     | 0.02 | 0.01   | 0.01   | 0    | 0.08  |
| egyéb        | 0.04 | 0     | 0.07  | 0.02 | 0.01   | 0.12   | 0    | 0.02  |
| Össz<br>(fő) | 106  | 50    | 127   | 58   | 68     | 77     | 37   | 48    |

*1. táblázat: mtDNS haplocsoportok előfordulási gyakoriságai, %-os értékek*

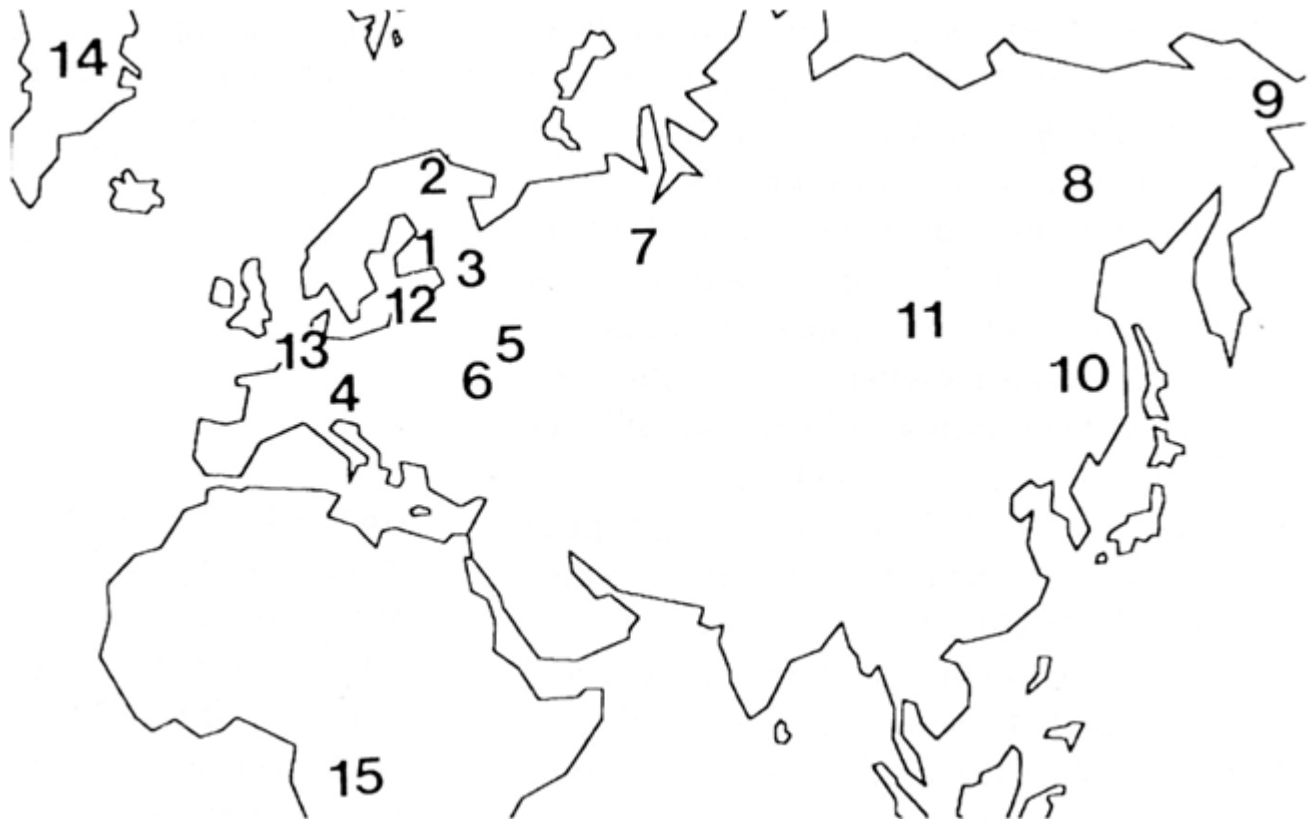
2001-ben számos európai populációban hasonlították össze a mitokondriális preV és V haplocsoportokat. A preV kialakulása az utolsó jégkorszak előtt történt, a V típus az utolsó jégkorszak után, 11,200 évvel ezelőtt Délnyugat-Európában jött létre. A magyar mintákban mutatták ki a legnagyobb számban a preV haplocsoportot (2. táblázat). Az adatokból látszik, hogy a vizsgált népcsoportok közül a csángók között fordulnak elő leginkább az egyik legősibb haplocsoporttal rendelkező személyek. Érdekes, hogy a V haplocsoport nem jellemző rájuk. A budapesti és a palóc minta 3.1%-ában találták meg a V típust. Ugyanezt a haplocsoportot a skolt lappok 52%-ában, baszkok 12%-ában mutatták ki, ezek az értékek ősi eredetükre utalnak. Az mtDNS haplocsoportok adatai alapján kijelenthető, hogy az európai változatok 75%-a az első hullámban Európába érkező őseinktől származik.

| Európai minták       | Esetszám | V    | preV |
|----------------------|----------|------|------|
| Albán                | 199      | 0.5  | 1.5  |
| Angol                | 293      | 2.4  | 1.0  |
| Baszk                | 97       | 12.4 | 0.0  |
| Bolgár               | 81       | 0.0  | 1.2  |
| Csángó               | 68       | 0.0  | 4.4  |
| Cseh                 | 89       | 4.5  | 1.1  |
| Magyar (palóc + bp.) | 194      | 3.1  | 3.6  |
| Erza (mordvin)       | 58       | 3.4  | 0.0  |
| Észt                 | 148      | 0.7  | 0.0  |
| Finn                 | 236      | 2.5  | 0.0  |
| Francia              | 56       | 7.1  | 0.0  |
| Görög                | 208      | 1.4  | 0.5  |
| Holland              | 21       | 4.8  | 0.0  |
| Horvát (szigetek)    | 447      | 5.6  | 1.1  |
| Ír, nyugati          | 88       | 5.7  | 1.1  |
| Német, bajor         | 33       | 3.0  | 3.0  |
| Német, szász         | 632      | 2.7  | 1.4  |
| Német, kevert        | 157      | 4.5  | 0.6  |
| Olasz                | 240      | 1.7  | 0.8  |
| Orosz                | 144      | 3.5  | 1.4  |
| Portugál             | 54       | 3.7  | 0.0  |
| Skót                 | 733      | 3.4  | 0.1  |
| Spanyol              | 293      | 2.0  | 2.7  |
| Skolt lapp           | 50       | 52.0 | 0.0  |
| Inári lapp           | 127      | 7.1  | 0.0  |
| <b>Vegyes minták</b> |          |      |      |
| Indiai               | 1,002    | 0.0  | 0.0  |
| Iraki                | 110      | 0.0  | 0.0  |
| Iráni                | 91       | 0.0  | 0.0  |
| Kurd                 | 53       | 0.0  | 0.0  |
| Török                | 606      | 0.2  | 0.3  |

2. táblázat: A mitokondriális preV és V-haplocsoportok gyakorisága néhány mintában

### Y-kromoszóma polimorfizmusok vizsgálata

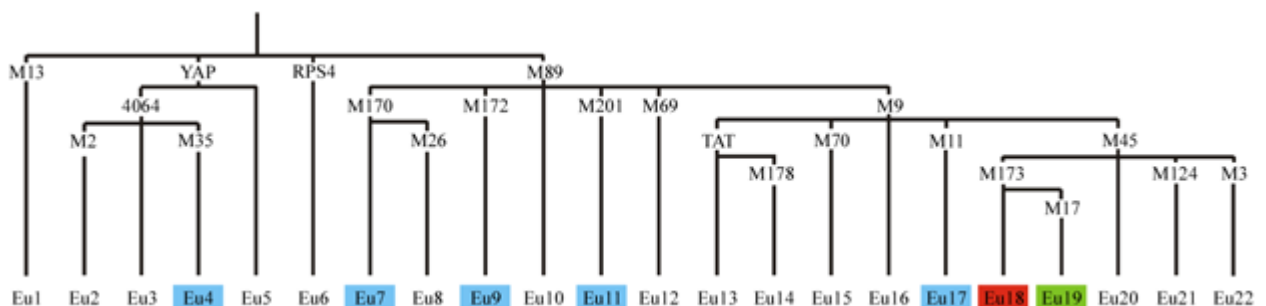
A budapestiek, Lészpeden és Pusztinán moldvai csángók, Mátraderecskén palócok Y-kromoszóma polimorfizmusait elemezték. A térképen szereplő finnugor, altáji és indoeurópai nyelven beszélő népcsoportokat is bevonták a vizsgálatokba.



3. ábra: A népcsoportok földrajzi elhelyezkedése

1: finnek, 2: lappok, 3: karélieiak, 4: csángók, palócok, budapestiek, 5: marik, 6: moksák és erzák, 7: manysik és hantik, 8: jakutok, 9: koriaiak, 10: nivhik, 11: mongolok, 12: litvánok, 13: hollandok, 14: eszkimók, 15: pigmeusok

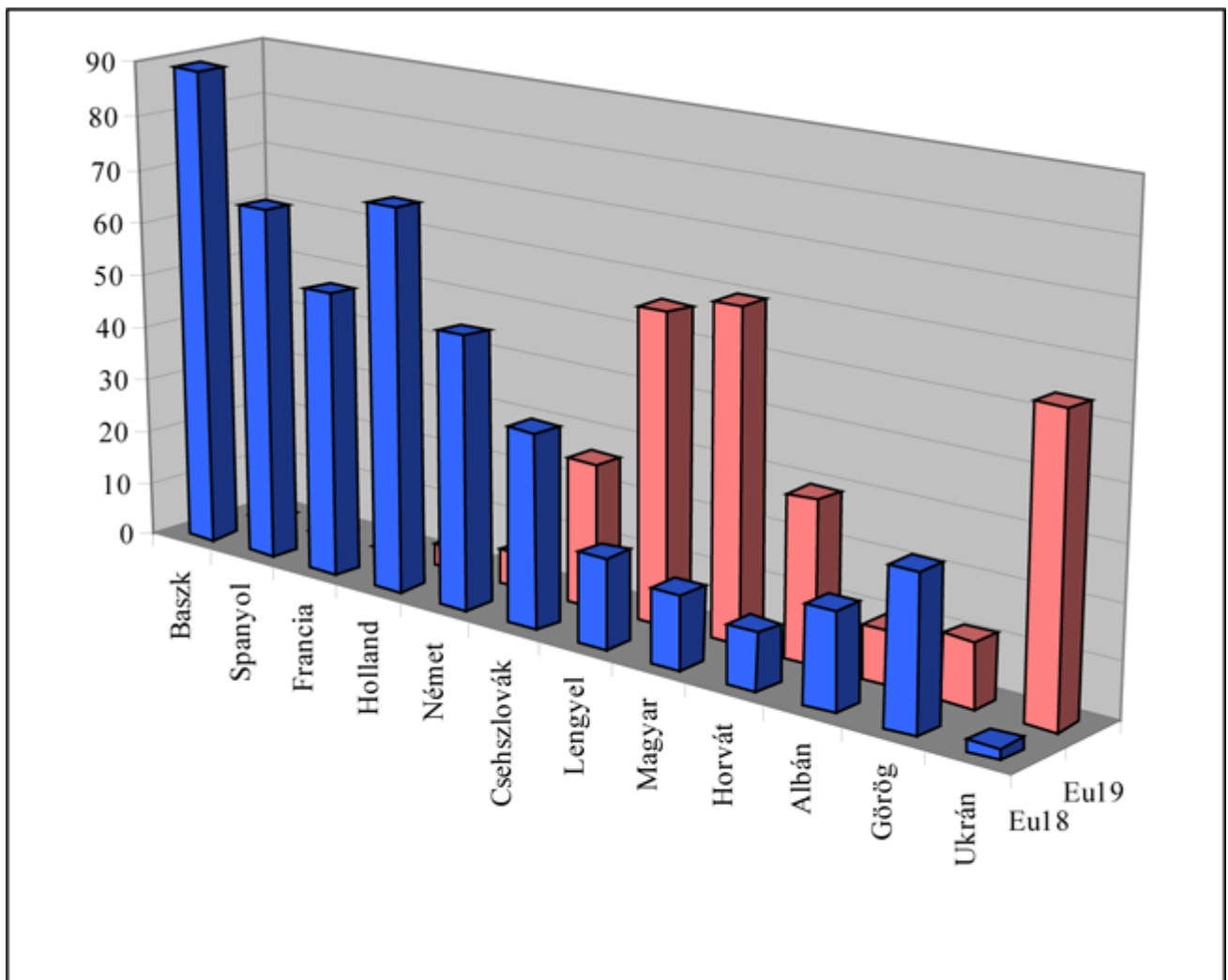
Egy kiterjedt vizsgálatsorozatban 1,007 európai férfi Y-kromoszóma polimorfizmusait tanulmányozták. A vizsgált markerek bizonyos kombinációi alapján 22 Eu-haplotípust határoztak meg, melyek az emberi történelem egyedi mutációs eseményeit jelzik (4. ábra). A világoskék számmal jelzett haplotípusok a magyar férfiakban is megtalálhatók. Az Eu18 és Eu19 vizsgálata a magyar férfiak eredete szempontjából érdekes eredményekhez vezetett. Az Eu18 és az Eu19 egy eurázsiai markerből, az M173-as mutációból vezethető le, mely körülbelül 35–40 ezer évvel ezelőtt keletkezhetett.



4. ábra: 22 európai haplotípus

Az Eu18 képviselői ismerték az aurignaci kultúrát. A haplotípus gyakorisága nyugatról kelet felé haladva csökken (5. ábra), legnagyobb arányban a baszkokban van jelen (88.9%). Az

Eu19-re az M173-as markeren kívül az M17 is jellemző. A haplotípus előfordulási gyakorisága kelet felé haladva nő, maximumát hazánkban éri el (60%). Észak-Indiában, Pakisztánban és Közép-Ázsiában is megfigyelhető. Az Eu19 szétterjedését elősegíthette a Yamnaia kultúra előretörése Dél-Ukrajnából Európa és kelet felé.



5.ábra: Eu18 és Eu19 haplotípusok előfordulása a vizsgált populációkban

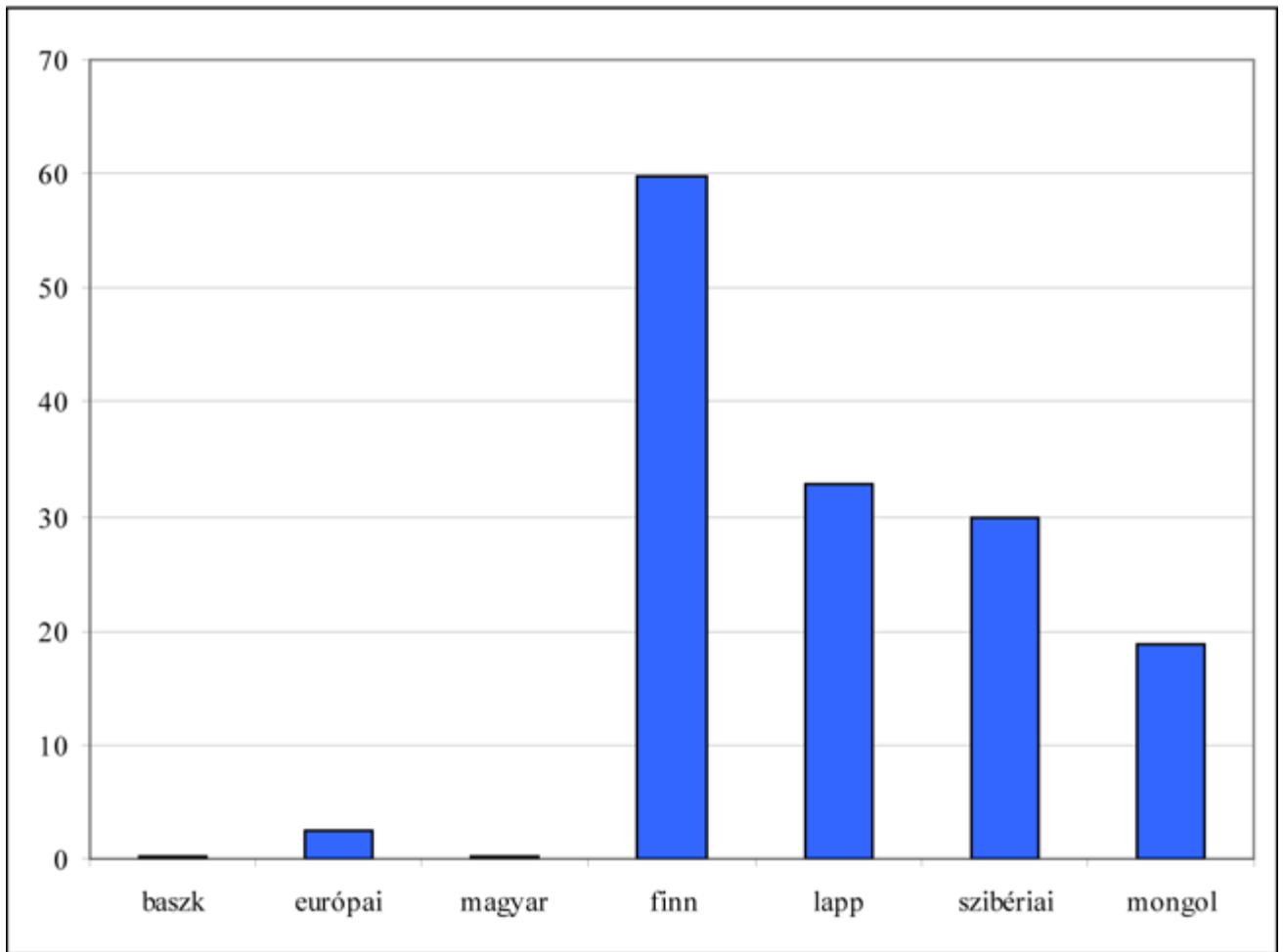
A magyar mintában – annak ellenére, hogy finnugor nyelvcsaládba tartozó populációról van szó – nem mutatható ki a Tat polimorfizmus C allélje, az M178-as mutáció és az ezekből levezethető Eu13-as és Eu14-es haplotípusok sem. A hazai adatok alapján kimutatták, hogy a ma élő magyar férfiak 93.3%-ára 4 haplotípus jellemző (Eu19, 18, 7, 4) és 73.3%-uk már a paleolitikumban itt élt férfiak utódja. A legnagyobb számban (60%) az Eu19-es őskőkorszakbeli haplotípus figyelhető meg. Hasonló értéket csak a lengyel (56.4%) és az ukrán (54%) minták vizsgálata során találtak.



| Európai           | Fő | Eu4  | Eu7  | Eu8  | Eu9  | Eu10 | Eu11 | Eu14 | Eu15 | Eu16 | Eu17 | Eu18 | Eu19 |
|-------------------|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Spanyol, andalúz  | 29 | 10.3 | 3.4  | –    | 6.9  | 3.4  | –    | –    | 6.9  | –    | 3.4  | 65.5 | –    |
| Spanyol, baszk    | 45 | 2.2  | 2.2  | 44   | –    | 2.2  | –    | –    | –    | –    | –    | 88.9 | –    |
| Francia, baszk    | 22 | –    | –    | 91   | 4.5  | –    | –    | –    | –    | –    | –    | 36.4 | –    |
| Spanyol, katalán  | 24 | 4.2  | 4.2  | –    | 42   | –    | 8.3  | –    | –    | –    | –    | 79.2 | –    |
| Francia           | 23 | 8.7  | 17.4 | –    | 13.0 | 4.3  | –    | –    | –    | –    | –    | 52.5 | –    |
| Holland           | 27 | 3.7  | 22.2 | –    | –    | –    | –    | –    | –    | –    | –    | 70.4 | 3.7  |
| Német             | 16 | 6.2  | 37.5 | –    | –    | –    | –    | –    | –    | –    | –    | 50.0 | 6.2  |
| Csehszlovák       | 45 | 2.2  | 15.6 | –    | 8.9  | –    | 4.4  | 2.2  | 2.2  | 2.2  | –    | 35.6 | 26.4 |
| Olasz (É, közép)  | 50 | 2.0  | 8.0  | –    | 14.0 | –    | 10.0 | –    | –    | –    | –    | 62.0 | 4.0  |
| Horvát            | 58 | 6.9  | 44.8 | –    | 52   | –    | 1.7  | –    | –    | 1.7  | –    | 10.3 | 29.3 |
| Albán             | 51 | 21.6 | 19.6 | –    | 23.5 | 4.0  | 2.0  | –    | –    | –    | –    | 17.6 | 9.8  |
| Görög             | 76 | 22.4 | 7.9  | –    | 21.0 | 1.3  | 2.6  | –    | 1.3  | –    | 1.3  | 27.6 | 11.8 |
| Lengyel           | 55 | 36   | 23.6 | –    | –    | –    | –    | –    | –    | –    | –    | 16.4 | 56.4 |
| Magyar            | 45 | 8.9  | 11.1 | –    | 2.2  | –    | 2.2  | –    | –    | –    | 2.2  | 13.3 | 60.0 |
| Ukrán             | 50 | 4.0  | 18.0 | –    | 6.0  | –    | 4.0  | 6.0  | 2.0  | –    | –    | 2.0  | 54.0 |
| Olasz, calabriai  | 37 | 13.5 | –    | –    | 21.6 | 10.8 | 8.0  | –    | –    | 27   | 5.4  | 32.4 | –    |
| Olasz, szardíniai | 77 | 10.4 | 2.6  | 35.1 | 5.2  | 5.2  | 14.2 | –    | 1.3  | –    | –    | 22.1 | –    |
| Makedón           | 20 | 15.0 | 20.0 | –    | 15.0 | 5.0  | –    | –    | –    | –    | –    | 10.0 | 35.0 |
| Egyéb minták      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Mari              | 46 | –    | 4.3  | –    | –    | 6.5  | –    | 65.2 | –    | 6.5  | –    | –    | 13.0 |
| Udmurt            | 43 | 4.7  | 7.0  | –    | –    | 4.7  | –    | 27.9 | –    | 4.6  | –    | 11.6 | 37.2 |
| Számi (lapp)      | 24 | –    | 41.7 | –    | –    | –    | –    | 41.7 | –    | –    | –    | 8.3  | 8.3  |
| Török             | 30 | 13.3 | 3.3  | –    | 40.0 | 3.3  | 6.6  | 3.3  | 3.3  | 3.3  | 3.3  | 6.6  | 6.6  |

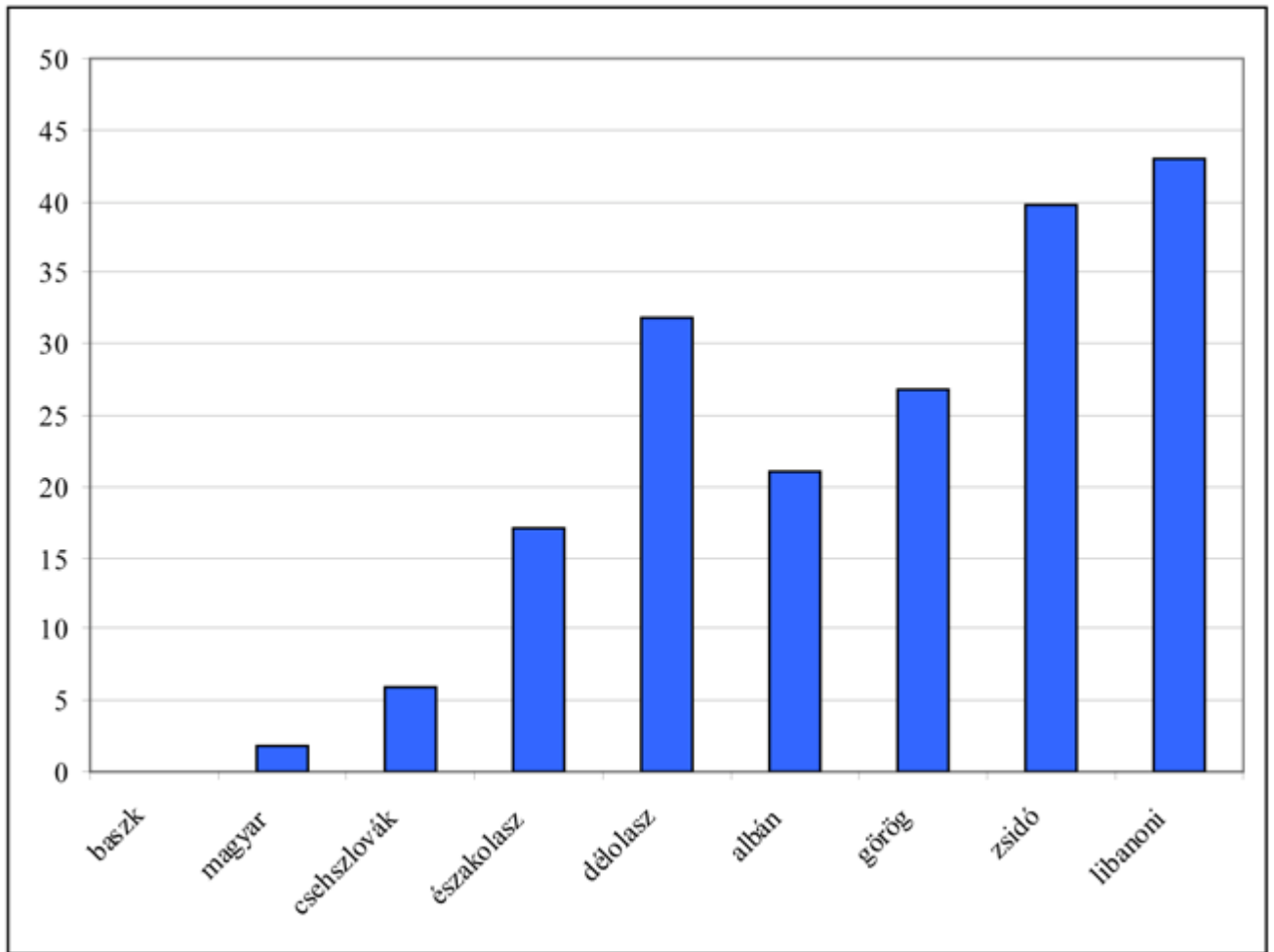
3. táblázat: Y-kromoszómális Eu-haplotípusok megoszlása európai férfiakból származó mintákban

Az 50f2/C deléció ritka az európai populációkban, nem figyelhető meg a kevert budapesti és a palóc mintában sem (6. ábra). Ezzel szemben gyakori a finnekben, a lettekben és a lappokban. A keleti nagyrasszhoz tartozó szibériaikban és mongolokban is kimutatták.



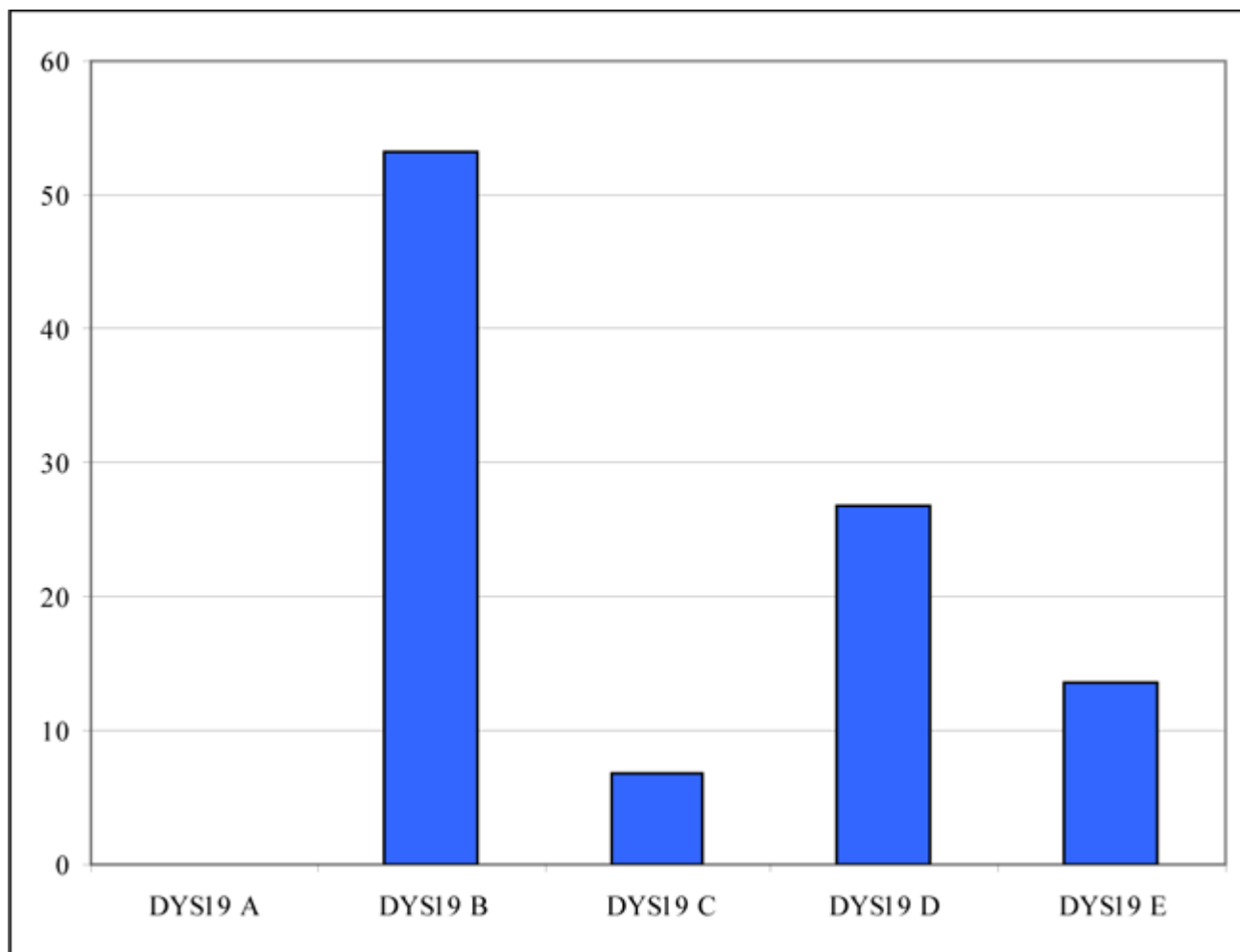
6. ábra: 50f2/C gyakorisága

A 12f2-8Kb nagyon kis százalékban mutatható ki a magyar populációban, ez a neolitikus marker gyakori azonban a dél-európai és közel-keleti népcsoportokban (7. ábra).



7. ábra: 12f2 8kb allél gyakorisága

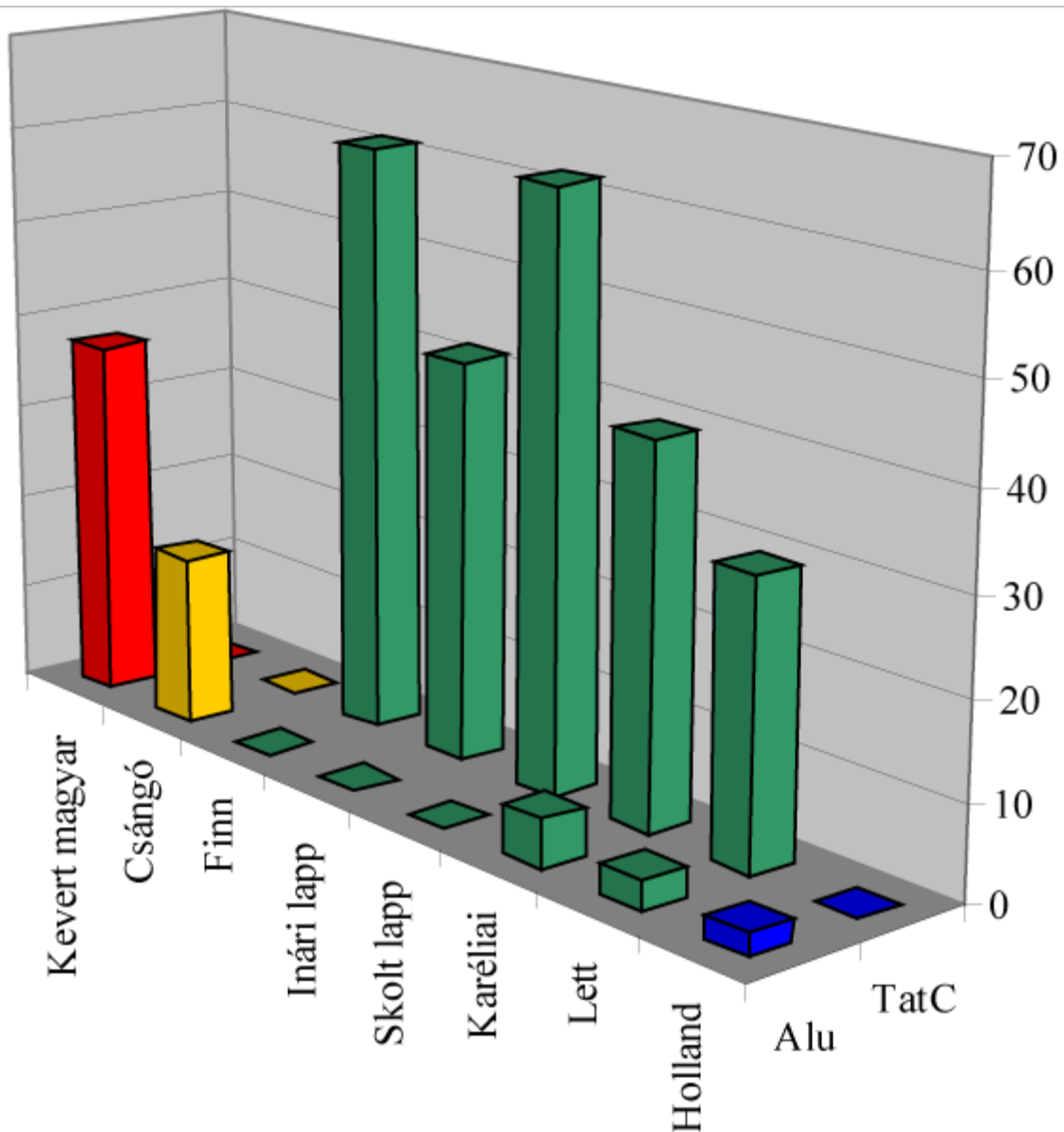
A palócokra jellemző DYS19 B allél 53.3%-os értéke hasonló a közép-európaiaknál megfigyelt adatokhoz, míg a DYS19 D a kelet-európaiakban és a mongolokban kimutatott 30–31%-hoz közelít (8. ábra).



8. ábra: DYS19 gyakorisága a palócokban

Az YCAII 5/1 a palóc és a kevert budapesti mintában a legnagyobb gyakoriságot (69.8%) mutatja, magasabb érték csak a baszkoknál mutatható ki (78%).

Az Y Alu I polimorfizmus (YAP) a budapesti minta 22.7%-ában megfigyelhető (9. ábra). A csángók 37.5%-a YAP+. Ez a marker a finnekre és manysikra nem jellemző. A Tat polimorfizmus C allélje – a magyarok kivételével – minden, finnugor nyelven beszélő populációban megtalálható.



9. ábra: Alu inzerció és a Tat polimorfizmus C alléljének gyakorisága

A magyar populációkban elvégzett klasszikus marker, mtDNS és Y-kromoszóma vizsgálatok nem mutattak speciális genetikai kapcsolatot a finnugor népcsoportokkal. Ezt bizonyítja pl. a Tat polimorfizmus hiánya is a vizsgált magyar populációban, mely finnugor specifikumnak tekinthető.

### Fossziliák vizsgálata

Ősi csontokból jóval nehezebb mtDNS-t és Y-kromoszómát vizsgálni, mint recens anyagból. A fossziliákból csak kis mennyiségben nyerhető ki az örökítőanyag, mert az évszázadok során nagy mértékben fragmentálódik. A vizsgálathoz szükséges mennyiségű DNS-t a PCR segítségével lehet előállítani. Az amplifikáció után többféle módszer alkalmazható a minta vizsgálatára. Fosszilis maradványok esetén restriktions enzimekkel végzett hasítások alapján haplocsoport-meghatározás kevésbé alkalmazható, mert a nagy fokban sérült DNS miatt nincs esély a teljes mtDNS amplifikációjára, ezért ilyen esetekben inkább a kontroll régió két

hipervariábilis részének szekvenálásával foglalkoznak. A géneket nem tartalmazó kontroll régióban bekövetkezett mutációk sok esetben többletinformációkat is adnak: ma már a haplocsoportokon kívül, a haplotípusok analízise is elvégezhető, melyek segítségével pontosabban meghatározható az egyén eredete.

Érdekes eredményekkel szolgált az MTA Szegedi Biológiai Központjának humángenetikai laboratóriumában elvégzett, XIII–XIV. századból származó kun populáció és egy kun vezér csontmaradványinak ősi DNS vizsgálata. A csengelei kunok sem voltak genetikailag egységesek, hiszen mind európai, mind ázsiai eredetű elemekkel rendelkeztek. A kunok őshazája a mai Nyugat–Szibéria és Mongólia határának közelében lehetett, ahol jelenleg a burját, mongol populáció él. Vándorlásaik során együtt éltek azzal a népcsoporttal, melyeknek leszármazottai a mai komi populációba tartoznak. Ezt követően a jelenleg európai népségek (szláv, balkáni, finn) elődeivel kellett, hogy keveredjenek. A kun vezér anyai vonala európai, pontosabban balkáni eredetűnek látszott, míg mongoloid vonásait apjától örökölte. Az antropológusok europo-mongolid embertípusba sorolták a kun vezért.

A X–XII. századi honfoglaláskori temetők csontmaradványaiból végzett mtDNS vizsgálatok 36%-ban ázsiai és 58%-ban európai haplocsoportokat mutatnak, míg a recens magyar minta már 84%-ban európai típusú markereket hordoz. Amennyiben a fosszilis eredményeket a vizsgált székely populáció adataival vetjük össze, látható, hogy náluk is előfordulnak még ázsiai haplocsoportok (6%), de a honfoglalókhöz képest jóval kisebb számban.

## Népeggenetikai vizsgálatok eredményei

### A vizsgált populációk genetikai távolságai

A genetikai távolság két vagy több népcsoport genetikai eltéréseinek kifejezésére szolgál (4. táblázat).

| A genetikai távolság értéke x100 | A távolság értelmezése    |
|----------------------------------|---------------------------|
| <1                               | származási azonosság      |
| 1–2                              | rövid                     |
| 2–3                              | közepes                   |
| 3–4                              | nagy                      |
| >4                               | genetikai rokonság kizárt |

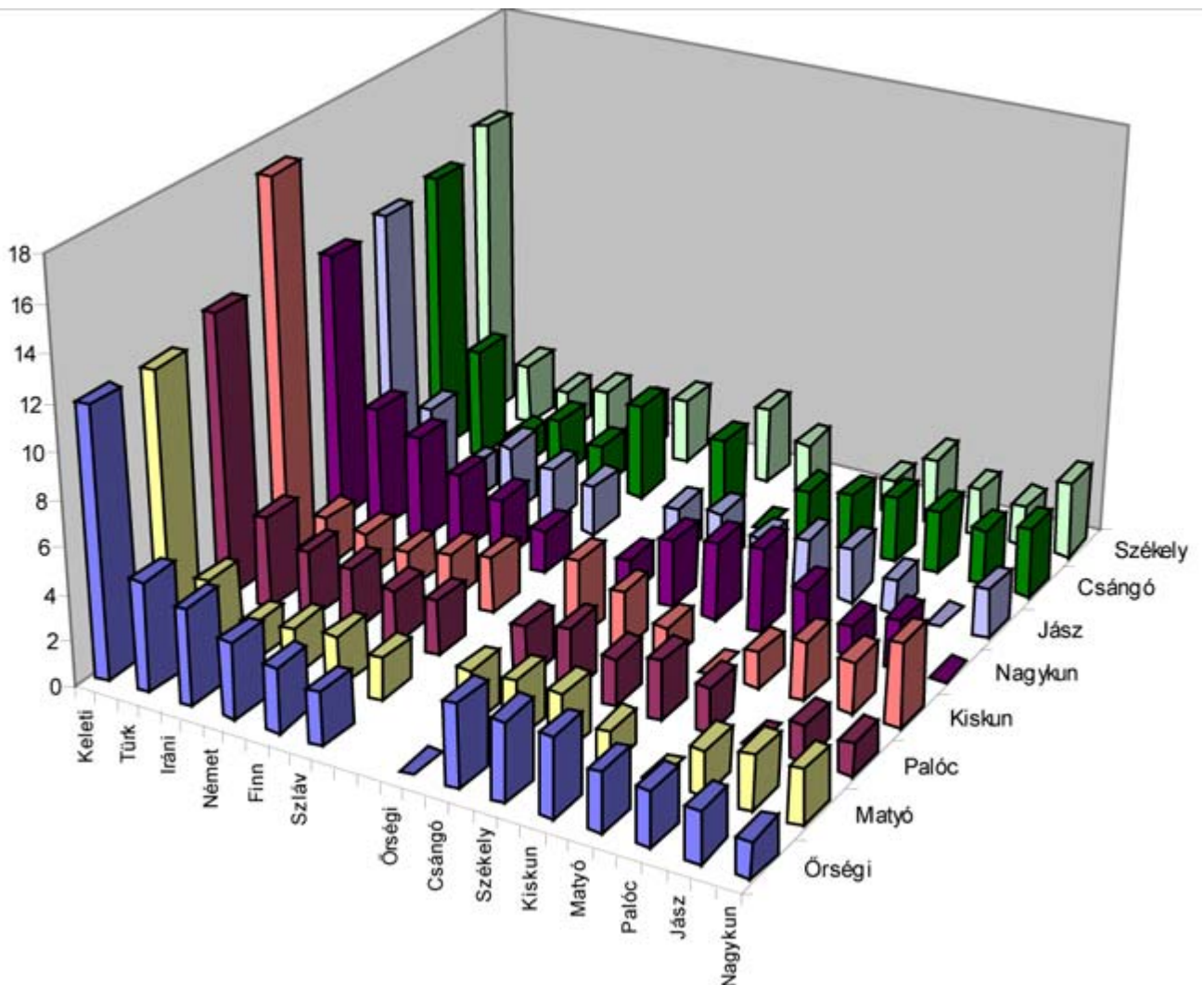
#### 4. táblázat: Genetikai távolságok értelmezése

A genetikai távolságok számítása alapján bizonyítást nyert a jászok iráni, perzsa eredete (10. ábra). A matyók és a palócok genetikai szempontból egy népcsoportnak tekinthetők. Az őriszentpéteri minta a délszláv vendekkel mutatott közeli rokonságot. Ez az eredmény meglepetést okozott, mert sokan úgy gondolták az Őrségben élnek a törzsökös magyarok. Ennek kiderítésére 2005-ben egy újabb mintavételre került sor a nyugati határszélen, hogy a

korábbi klasszikus markerek elemzése által nyert adatok mellett az mtDNS és az Y-kromoszóma vizsgálatok eredményei is rendelkezésre álljanak a korábban felvetett kérdés eldöntéséhez. Ez utóbbi mintavétel feldolgozása egy nemzetközi együttműködés keretében valósul meg.

Szintén meglepő a kiskunok és a nagykunok közötti nagy genetikai távolság, amely alapján azt feltételezik, hogy a kunok eltérő eredetű populációként érkeztek a Kárpát-medencébe. Ezt a feltételezést az is alátámasztja, hogy a génjelek vizsgálata alapján a nagykunok a finnekhez állnak legközelebb, míg a kiskunok közel azonos távolságra vannak az irániaktól, a finnektől és a törköktől. A törkök azonban, az összes populációt figyelembevéve a kiskunokhoz állnak a legközelebb.

Érdekes a csángóknak és a székelyeknek az iráni referencianépességgel mutatott rokonsága is. A törkök és a székelyek közötti közepes genetikai távolság megegyezést mutat a történelmi adatokkal.



10. ábra: Genetikai távolságok a vizsgált magyar etnikai- és referenciapopulációk között

|         | Keleti | Türk | Iráni | Német | Finn | Szláv | Órségi | Csángó | Székely | Kiskun | Matyó | Palóc | Jász | Nagykun |
|---------|--------|------|-------|-------|------|-------|--------|--------|---------|--------|-------|-------|------|---------|
| Órségi  | 11.7   | 4.8  | 4.2   | 3.3   | 2.8  | 2.3   | 0      | 3.6    | 3.43    | 3.38   | 2.55  | 2.36  | 2.17 | 1.55    |
| Matyó   | 11.6   | 3    | 1.6   | 2     | 2.2  | 1.8   | 2.38   | 2.55   | 2.55    | 1.54   | 0     | 1.97  | 2.37 | 2.37    |
| Palóc   | 12.4   | 4    | 3     | 2.7   | 2.3  | 2.4   | 2.36   | 2.83   | 2.09    | 2.54   | 1.97  | 0     | 1.54 | 1.35    |
| Kiskun  | 16.8   | 2.2  | 2     | 1.7   | 2.1  | 2.5   | 3.38   | 2.51   | 1.5     | 0      | 1.54  | 2.54  | 2.26 | 3.62    |
| Nagykun | 11.9   | 5.5  | 4.6   | 3.4   | 2.8  | 1.9   | 1.55   | 3.04   | 3.4     | 3.62   | 2.37  | 1.35  | 2.13 | 0       |
| Jász    | 12.3   | 3.9  | 1.6   | 3     | 2.5  | 2.2   | 2.17   | 2.44   | 1.79    | 2.26   | 2.38  | 1.48  | 0    | 2.13    |
| Csángó  | 12.6   | 5    | 1.4   | 2.6   | 1.9  | 4.2   | 3.6    | 0      | 2.2     | 2.51   | 2.9   | 2.83  | 2.44 | 3.04    |
| Székely | 13.7   | 2.7  | 1.9   | 2.4   | 2.2  | 2.9   | 3.43   | 2.2    | 0       | 1.5    | 2.97  | 2.09  | 1.79 | 3.4     |

5. táblázat: Genetikai távolságok a vizsgált magyar etnikai- és referenciapopulációk között  
A piros szín a nagy, a zöld pedig a rövid távolságot jelöli.

A hazánkban élő romák Észak–Indiából származnak, három hullámban érkeztek Magyarországra. A beás és oláh cigányok nemcsak a genetikai betegségekben, de a klasszikus genetikai markerekben is különböznek (ACP, GC, C3, BF).

A magyarországi askenázi zsidó populáció a világ más részén (pl. Izrael, USA) élő askenáziakkal mutat genetikai rokonságot.

### Népcsoportok eltérő betegségspektruma

A populációk az idők kezdete óta vándoroltak éghajlati, politikai, gazdasági, vallási okokból, vagy egyszerűen csak a felfedezés céljából. Ezen migráló csoportok alapító tagjai magukkal vitték génjeiket, beleértve a különféle recesszív betegségek hibás génjeit is. Földrajzi, kulturális, vallási oka lehet annak, hogy a rokonházasságok révén beltenyészet alakult ki, mely néhány populációban alapító mutációk megjelenéséhez vezetett.

Kilenc hazai populáció (jász, kiskun, nagykun, székely, csángó, palóc, matyó, roma, askenázi zsidó) genetikai variációinak vizsgálata során kiderült, hogy a magyar népcsoportok egyes betegségeinek gyakorisága az átlagos európai adatoknak felel meg. Összehasonlították a finnekben és a magyarokban előforduló leggyakoribb genetikai betegségek spektrumát. Kiderült, hogy azok a genetikai kórképek, melyeket Magyarországon újszülöttek esetén szűrnek (pl. fenilketonúria, galaktozémia) Finnországban olyan ritkán fordulnak elő, hogy szükségtelen a szűrésük.

A recesszíven öröklődő fenilketonúria eltérő születéskori gyakorisága csaknem 40–szeres. Leggyakoribb az írek esetében, míg legritkább Japánban. Hazánkban is viszonylag gyakori: minden 8333. születéskor kell számolni fenilketonúriával, ezért születés utáni szűrése mindenképpen indokolt.

Két populáció – a roma és az askenázi zsidó – rendelkezik hazánkban speciális betegségspektrummal, ezért ezeket ismertetnénk részletesebben.

Az örökletes emlőrák kialakulásában szerepet játszó BRCA1 és BRCA2 gének mutációi (5382insC és 6174delT) gyakoribbak az askenázi zsidók körében. Az alapító archaikus szekvenciaváltozások alapján az is ismert, hogy ez a mutáció mintegy 38 generációval ezelőtt jött létre. A BRCA1 gén askenázi zsidókban gyakoribb 185delAG mutációja, vagy a német származásúakban nagyobb számban előforduló 300TG mutációja az emlőrák mellett, jelentősen növeli a petefészekrák kialakulásának kockázatát.



| Megnevezés                   | Betegség                      | Öröklődés |
|------------------------------|-------------------------------|-----------|
| Torzios dystonia             | Idegrendszeri                 | AD        |
| Riley-Day betegség           | Idegrendszeri                 | AR        |
| Gaucher betegség (felnőtt)   | Zsíryanycsere                 | AR        |
| Tay-Sachs-Schaffer kór       | Zsíryanycsere                 | AR        |
| Niemann-Pick bet. (felnőtt)  | Zsíryanycsere                 | AR        |
| Pemphigus vulgaris (felnőtt) | Bőrbetegség                   | ism.      |
| Dysautonomia                 | Fájdalomérzés és könny hiánya | AR        |

6. táblázat: *Askenázi zsidóknál gyakrabban jelentkező betegségek*

A laktóz a tejben lévő legfontosabb szénhidrát, melynek elbontására laktáz révén újszülöttkorban minden ember képes. A laktáz korai aktivitását minden emlősfajban igazolták. 2–3 éves kortól a gyerekek egy részében a laktáz aktivitása csökken, sőt 5–6 éves korukra szinte teljesen megszűnik, tehát a tejcukoremésztés képességét a gyerekek egy része elveszti. A felnőttek ez alapján két csoportba oszthatók: van aki képes a tejcukor emésztésre és van, aki nem. Hazánkban pl. a matyók 37%-a, míg az oláh cigányok 56%-a nem képes a tejcukor emésztésére. A cigányság körében kimutatott érték egyezik Észak-India lakosaiban talált gyakorisággal.

Ismert, hogy a 2. kromoszóma LDC (laktóz emésztési kapacitás) lokuszán két gén lehet: az egyik a P, amely a tejcukoremésztési képesség fennmaradását okozza. A másik az R gén, ez a tejcukoremésztés restriktójához, azaz súlyos korlátozásához vezet.

Egy budapesti mintában végzett elemzés alapján – amikor a nagyszülők születési helye szerint megpróbálták a vizsgáltakat származásuk szerint is értékelni – egy délnyugati és északkeleti trend rajzolódott ki: az előző csoportban 28%-os, míg az utóbbiban 42%-os volt az alacsony LDC-sek száma. Tanulságos a földrajzi eloszlás. Míg ÉNy-Európában az alacsony LDC előfordulása ritka, addig délkelet felé haladva gyakorisága számottevően növekszik. Előfordulása szinte 100%-os Kelet- és Délkelet-Ázsiában, a trópusi Afrikában és Amerika őslakosságában.

A cisztás fibrózist okozó mutáció igen gyakori az észak-európai populációkban, de általában gyakoribb az európai lakosságnál, mint az ázsiaiaknál. A középkori európai nagyvárosok ismétlődő tífuszjárványai elősegíthették a mutáció európai elterjedését, mivel tífusszal szemben a tünetmentes heterozigóták ellenállóak. A tífuszt okozó Salmonella baktérium a gén vad típusát használja a fertőzés kialakításához. Hazánkban minden 2500. egyén betegséghordozó.

Az AIDS kórokozója, a HIV az immunsejtekbe jutásához az immunsejtek felszínén található jelátviteli molekulákat kötő CCR5-ös receptort használja. A receptornak vannak mutáns formái. A mutációt homozigóta formában hordozóknál HIV rezisztencia alakul ki. A mutációra nézve az európai populáció 1%-a homozigóta és 10–20%-a heterozigóta.

Ázsiaiaknál és afrikaiaknál a mutációt eddig nem tudták kimutatni. A mutáció európai elterjedését magyarázhatja az a tény, hogy a pestissel szemben védettséget biztosít. A mintegy hétszáz évvel ezelőtt pusztító járvány túlélői adták tovább ezt a tulajdonságot.

Hazai populációkban történt CCR5 deléció vizsgálata cigányoknál 11%-os heterozigóta értéket mutatott, a nem cigányoknál hasonló mértékben, 14%-ban volt jelen. Ennek oka nem ismert, ebből is látszik, hogy nem minden magyarázható a rokonházasságok következményeivel.

Az érlelmeszesedésre és Alzheimer-kórra hajlamosító apolipoprotein genetikai variánsainak populációs megoszlása is figyelemre méltó. Az egyik genetikai variáns, az ApoE4 hajlamosít

mind a korai szívinfarktusra, mind az Alzheimer-kórra. E genetikai variánsnak az előfordulása a svédeknel, finneknél háromszor gyakoribb, mint az olaszoknál. A koszorúérbetegségek megoszlása is hasonló. Az ApoE4 az európaiak 30%-ában, a keleti népeknél 15%-ban, az afrikaiaknál 40–50%-ban fordul elő. A mutáns változat gyakoribb észak-európai előfordulása az ottani tradicionális zsírszegény étkezéssel magyarázható. Ha a finnek és a svédek is áttérnének a magyar, vagy az amerikai zsírban gazdag konyhára, a hajlamból nagy valószínűséggel korai szívinfarktus lenne.

Többféle mutáció ismert egy-egy genetikai betegségnél, pl. a congenitalis miasthenia szindróma (CMS) egy adott alapító mutációja, az acetilkolin receptor epszilon alegységét (AChR $\epsilon$ ) 1267delG pozícióban. Ez a mutáció gyakran előfordul a hazai romáknál.

- Primer congenitalis glaucoma (GLC3A), OMIM – 231300
- Arcdeformitással társult congenitalis cataracta (CCFDN), OMIM – 604168
- Galactokináz hiányból eredő gyermekkori szürkehályog (GALK), OMIM – 230200
- Autoszomális domináns polycisztás vese (ADPKD), OMIM – 173900
- Congenitalis myasthenia szindróma (CMS), OMIM – 254210
- Spinalis izomatrophia (SMA), OMIM – 253300 (SMA I. típus), OMIM – 253400 (SMA II. típus)
- Örökletes végtagövi izomdystrophia 2C típus (LGMD2C), OMIM – 253700
- Glatzman's thrombasthenia, I. típus, OMIM – 273800
- Epidermolysis bullosa, dystrophica típus, OMIM száma nem ismert
- Fenilketonúria (PKU), OMIM – 261600
- Középszénláncú acyl – CoA dehydrogenáz deficiencia (MCAD), OMIM- 201450
- Tirozinhiányos albinizmus (OCA), OMIM – 203100

#### *7. táblázat: Romáknál gyakrabban előforduló genetikai betegségek*

A primer congenitalis glaucoma (PCG) E387K mutációja alapító mutáció. Európában Szlovákiában a leggyakoribb az elsődleges veleszületett zöldhályog előfordulása (1:1200). Homozigóta formában a citokróm P450–1B1 enzim Glu387Lys pontmutációja felelős a PCG kialakulásáért. Bulgáriában 10% körüli a heterozigóták aránya. Hazánkban is hasonló gyakoriságot találtak.

A daganatok iránti egyéni érzékenységet befolyásoló allélpolimorfizmusok, mint a p53 tumorszuppresszor gén, az N-acetiltranszferáz 2 (NAT 2), a citokróm P450 1A1 (CYP 1A1), a glutation–S–transzferáz M1 (GSTM1) és T1(GSTT1) allélmegoszlásai oláh cigányokban szignifikáns különbséget mutattak. Szeroepidemiológiai felmérések során HbsAg, aHBc, aHCV, aHAVIgG és HEVI gG szűrése is szignifikáns eltérést jelzett a hazai populációkban. Fontos az alapító mutációk ismerete, hiszen Európa, ill. régiószerte kimutathatók a romák migrációs útvonalai.

A cigányok körében a sclerosis multiplex – speciális HLA rendszerük miatt – nem fordul elő. Ahhoz, hogy egyes etnikumokban és szubpopulációkban az eltérő betegségspektrumokról beszélni tudjunk, először az epidemiológiai vizsgálatokat kell elvégezni, mert adott betegségek előfordulási gyakoriságainak ismerete „csak” belépőként szolgálhat a komplex szűrő-, és prevenció programokhoz.