

# ELVESZETT GENOMOK NYOMÁBAN<sup>1</sup>

## IN SEARCH OF LOST GENOMES

Venetianer Pál

az MTA rendes tagja

ELKH Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Szeged

venetpal@brc.hu

### ÖSSZEFOGLALÁS

A cikk ismerteti a 2022. évi orvosi-élettani Nobel-díj nyertese, Svante Pääbo életrajzát és legfontosabb tudományos eredményeit, amelyekkel kiérdemelte a díjat. Az ősi DNS kezelésének és elemzésének módszertani megalapozását, a Neander-völgyi ősember teljes DNS-szekvenciájának meghatározását, egy új ősemberfaj, a gyeniszovai ősember felfedezését és teljes DNS-szekvenciájának meghatározását. Tárgyalja továbbá Pääbo intézetének azt az új eredményét, amelyben kimutatták, hogy egyetlen pontmutáció vezethetett a Homo sapiens győzelméhez a Neander-völgyiekkel folytatott evolúciós versenyben.

### ABSTRACT

This paper summarizes the biography and main scientific achievements of Svante Pääbo, the winner of the 2022 Nobel-prize for medicine and physiology. These are: the establishment of the proper methodology of handling and analysing ancient DNA, the determination of the complete DNA sequence of the Neanderthal man, the discovery of another extinct hominid, the Denisovan man, and the determination of its complete DNA sequence. In addition, a recent result from the institute of Pääbo is described, in which it was shown that a single point mutation could have helped the Homo sapiens to win the evolutionary race against the Neanderthal man.

**Kulcsszavak:** ősi DNS, mitokondriális DNS, Neander-völgyi ember, gyeniszovai ember, emberi evolúció

**Keywords:** ancient DNA, mitochondrial DNA, Neanderthal man, Denisovan man, human evolution

<sup>1</sup>2015-ben ugyanezzel a címmel írtam recenziót ebbe a folyóiratba, Pääbo előző évben megjelent, *A Neander-völgyi ember* című könyvéről. Most, Pääbo Nobel-díjáról írván szükségképpen meg kell ismételnem annak a cikknek nemcsak a címét, hanem néhány mondatát is. Mentségül Szerb Antalra hivatkozom, aki amikor rajtakapta magát, hogy ismétli egy korábbi írásának mondatait, azt mondta, hogy ha az ember egyszer megfogalmazott valamit jól, akkor nehéz attól eltérnie.

„2022-BEN AZ ORVOSI-ÉLETTANI NOBEL-DÍJAT SVANTE PÄÄBO KAPTA  
A KIHALT EMBERFÉLÉK GENOMJÁVAL ÉS AZ EMBERI EVOLÚCIÓVAL KAPCSOLATOS FELFEDEZÉSEIÉRT.”

Ez a lényegében korrekt indoklás nem említi Pääbo talán legfontosabb érdemét: egy új tudomány, az archeogenomika (más szóval: paleogenomika) megalapozását. Ez az állításom persze vitatható, hiszen nem Pääbo volt az első, aki ezzel a területtel foglalkozott és publikált róla, viszont kétségtelenül ő „teremtett rendet” ebben az új tudományban azzal, hogy számos cikkében cáfolta azokat a szenzációs és olykor a legjobb tudományos lapokban megjelent eredményeket, amelyek több millió éves DNS-ek elemzését közölték. Természetesen nemcsak cáfolta ezeket a kétes eredményeket, hanem rámutatott azokra a metodikai hibákra, amelyeket ezen írárok szerzői elkövettek, és megalapozta azokat a követelményeket, amelyeket teljesíteni kell ahhoz, hogy hitelesként legyenek elfogadhatók az ősi DNS-ek szekvenálási eredményei (Pääbo, 1989). Mi a három legfontosabb hibaforrás? Először is: az ősi DNS még

optimális körülmények között is (ilyen például a szibériai permafrostból izolált mamutlelet) károsodik, bomlik, így mindig csak rövid töredékek vizsgálhatók. Másodszor: a károsodás nemcsak a láncok töredezésével jár, hanem egyes bázisok szelektív, specifikus bomlásával, ez pedig szisztematikusan torzítja a kinyert szekvenálási adatokat. A legnagyobb probléma azonban az átszennyezés, baktériumokkal, gombákkal, illetve a leleteket kezelő, feldolgozó emberek DNS-ével. Amikor Pääbóék a polimeráz-láncreakció technikájával felszaporították a csontleletekből származó DNS-t, minden esetben kiderült, hogy a vizsgált mintának alig néhány százaléka származik valóban a kérdéses fossziliából. Az általa cáfolt korábbi eredmények gyakorlatilag mindig átszennyezésnek voltak tulajdoníthatók. Ennek további elkerülésére az intézetében a DNS-vizsgálatok csak a legszigorúbb sterilítási óvórendszabályok betartása mellett folyhattak.

Mielőtt a hivatalos indoklásban szereplő felfedezéseit ismertetném, érdemes néhány szót szólni az új Nobel-díjas személyéről. A sajtótudósításokban svéd tudósként szerepel, ez azonban erősen vitatható megállapítás. A Pääbo név nem svéd, hanem észti. Ez ugyanis észti édesanyja neve, aki az egykori Szovjetunió-



Fotó: Duncan Hull, Wikimedia Commons,  
CC BY-SA 4.0 licenz

ból „disszidált” Svédországba. És azért viseli édesanyja nevét, mert törvénytelen gyerek volt, édesapja Sune Bergström, szintén orvosi Nobel-díjas, akit önéletrajzi könyve szerint alig ismert, szinte soha nem találkozott vele (Pääbo, 2014). A Nobel-díj átvétele utáni nyilatkozata szerint édesapja nagy hatással volt rá, segítette tudományos pályája kibontakozását. Nehéz volna megállapítani, hogy melyik állítás áll közelebb a valósághoz. Az kétségtelen, hogy édesanyja is biológus kutató volt, tehát neki is köszönhető pályaválasztását. Pääbo Stockholmban született, az Uppsalai Egyetemen végzett biológusként, és egy kiváló immunológus, Per Petersson intézetében kezdte tudományos kutatói pályáját. Publikált is néhány cikket ezen a területen. A fiatal kutatónak azonban volt egy diákkori szenvedélye, hobbija: az egyiptológia. Így hát, amikor kezdtek megjelenni az első archeogenetikai eredmények, Pääbo kvázi-illegálisan, főnöke tudta nélkül elvégezte egy egyiptomi múmia DNS-analízisét (Pääbo, 1985). Miután eredményei megjelentek, szorongva mutatta meg a közleményt főnökének. Petersson azonban megértéssel fogadta, és biztatta, hogy folytassa ilyen irányú kutatásait. Ezért pályázott előbb a müncheni egyetem zoológia tanszékére, ahol már kizárólag archeogenetikai kutatásokat végzett, majd az itt elért eredményeinek köszönhetően elnyerte a német egyesülés után újonnan létesített lipcsei Max-Planck Evolúciós Antropológiai Intézet vezetői állását 1997-ben, amit máig betölt. Minthogy a Nobel-díjas eredmények már mind ebből az intézetből származtak, a díj hagyományainak megfelelően talán lehetne őt német kutatónak is nevezni.

Első szenzációs, a nem szakmai sajtóban is nagy visszhangot kiváltó kutatási eredménye, 2004-ben jelent meg, ez a Neander-völgyi ősember mitokondriális DNS-ének teljes szekvenciameghatározása volt (mivel az egyetlen példányban jelen lévő sejtmagi DNS-sel szemben a mitokondriális DNS minden sejtben több száz példányban van jelen, és sokkal kisebb is annál, ennek elemzése sokkal könnyebb, mint a sejtmagi DNS-é). A mitokondriális DNS-szekvencia oly mértékben különbözött minden mai emberétől, hogy Pääbóék levonták a következtetést: a Neander-völgyi ősember más faj volt, mint a *Homo sapiens*, sőt annak „sem utóda, sem boldog őse” nem volt. Ady Endrével folytatva: az nem mondható el, hogy „sem ismerőse”, mert a két faj több tízezer éven át együtt élt Európában. Ekkor még azt is állították, hogy a két faj nem keveredett egymással (Serre et al., 2004), ezt az állítást azonban a későbbi eredmények alapján visszavonták. Ez a későbbi eredmény a Neander-völgyi ősember teljes (sejtmagi) DNS-szekvenciájának meghatározása volt. E – még szenzációsabb – tudományos teljesítmény elérését külső tényezők is segítették. Az archeogenetikus hozott anyagból dolgozik, nem ő végzi a leletfelderítést és az ásatást. Ez a hozott anyag ebben az esetben egy horvátországi lelőhelyről származó, az eddig ismerteknél sokkal jobb állapotban lévő Neandervölgyi csontlelet volt, amit Pääbo kemény tudománydiplómái küzdelemben szerzett meg az illetékes horvát hatóságtól. Ennél is fontosabb tényezőnek számít, hogy közben megtörtént a DNS-szekvenálási metodika forradalma,

a nagy teljesítményű automata műszerek megjelenése. A Pääbo által megszerzett igen nagyvonalú támogatásnak köszönhetően ötmillió dolláros szerződést köthetett a szekvenáló automaták egyik piacvezető cégével, a 454 Life Sciences-szel, a feladat megoldásához szükséges, szinte hihetetlen mennyiségű DNS-szekvencia meghatározására. Az eredményt 2010-ben publikálták a *Science*-ben. A munka terjedelmére és súlyára jellemző, hogy a közleményhez, amelynek ötvenhét szerzője volt, 174 oldalnyi kiegészítő információt mellékeltek (Green et al., 2010).

Ha ekkor Pääbo nyugdíjba vonul, a Nobel-díjat ezért is megérdemelte volna. A legjelentősebb új felfedezés azonban ezután következett. A Neander-völgyi munka már lényegében készen volt, bár még nem jelent meg a publikáció, amikor 2009-ben Pääbo egy orosz barátjától, a kiváló archeológus Anatolij Gyerevjanától kapott egy ősemberi csontmaradványt, egy alig két rizsszemnyi ujjpercdarabot, amit ő az Altáj-hegység Gyeniszova-barlangjában talált. Ez azért lehetett érdekes, mert a lelőhely keletebbre feküdt, mint bármelyik eddigi Neander-völgyi lelet. Pääbo egy fiatal munkatársára bízta az elemzést, míg ő elutazott egy Cold Spring Harbor-i szimpóziumra. Itt kapta a telefont Lipcséből, azzal a kérdéssel, hogy ül-e, mivel a hírt hallva bizonyára le fog ülni. Valóban leült. A kapott információ ugyanis az volt, hogy a gyeniszovai csonttöredékből izolált mitokondriális DNS 385 pontban különbözött a mai emberétől (a Neander-völgyi csak 202 pontban különbözik). Az eredmény olyan hihetetlen volt, hogy Pääbo egy másik munkatársával is megismételtette a vizsgálatot, de az eredmény igaznak bizonyult (Krause et al., 2010). Ekkor elővettek egy ugyanebből a barlangból származó régebben kapott zápfogat, és ennek elemzése azt bizonyította, hogy a két csontlelet ugyanahhoz az emberfajhoz tartozó két különböző egyedtől származott. Egyértelművé vált, hogy felfedeztek egy új Hominida fajt, amely a gyeniszovai ősember nevet kapta (Meyer et al., 2012). Ugyanúgy, ahogy a mai emberek (az afrikaiakat kivéve) valamennyien hordoznak Neander-völgyi géneket, a gyeniszovai gének is megtalálhatók a Homo sapiensben, elsősorban Kelet-Ázsiában, sőt ezek aránya még magasabb is, mint a Neander-völgyi géneké az európaiakban, elérheti a 7 százalékot is. A Neander-völgyiek és a gyeniszovaiak egymással is kereszteződtek, sőt a közelmúltban találtak egy olyan gyermektől származó csontmaradványt is, akinek egyik szülője Neander-völgyi, másik gyeniszovai volt. Feltehetően a gyeniszovaiak elválása a mi leszármazási vonalunktól mintegy egymillió éve történt, a Neander-völgyieké később, öt–hét százezer éve.

Természetesen a Pääbo által vezetett lipcei evolúciós antropológiai intézetben változatlan intenzitással és színvonalon jelenleg is folyik az ember származásának kutatása. Ennek tanúbizonysága egy rendkívül izgalmas közlemény, amely idén szeptemberben jelent meg a *Science*-ben. Bár a szerzők listáján Pääbo is szerepel, ezeket a kísérleteket Wieland Huttner munkacsoportjában elsősorban Anneline Pinson végezte (Pinson et al., 2022). Pinson és munkatársai, összehasonlítva a Neander-völgyi és a mai ember DNS-szekvenciáját, olyan különbségeket keres-

tek, amelyek a kódolt fehérjében is különbséget (aminosavcserét) okoznak. Itt megjegyzendő, hogy mivel a genomi DNS-nek kevesebb mint két százaléka kódol fehérjét, és még ezeken a szakaszokon is sok mutáció néma, azaz nem okoz aminosavcserét, a vizsgálat csak a mutációk csekély töredékét vette figyelembe, így 96 különbséget találtak. A kutatás kiindulópontja az a kérdés volt, hogy minek köszönhető a Homo sapiens óriási evolúciós sikerét, míg rokona, a Neander-völgyi ember kihalt. Mint a legtöbb szakértő, ők is úgy vélték, hogy a fő ok valamilyen, az agy fejlődését és működését befolyásoló mutáció lehetett. E hipotézis ellenőrzésére kerestek a 96 fehérjekülönbséget okozó mutáció között olyanokat, amelyek a fenti kritériumnak megfelelnek. Választásuk a TKTL1 nevű génre esett, amely egy pontmutációval különbözik a két fajban, amelynek következtében a gén által kódolt fehérjében a „transzketolázszerű” nevű enzimben a Neander-völgyinél lizin, a Homo sapiensnél arginin aminosav van a mutációval érintett pozícióban. Ez a fehérje egy általános anyagcsere enzim, azaz egyáltalán nem evidens, hogy bármi köze volna az agyhoz, a lipcsei kutatók azonban irodalmi adatokból tudták, hogy az ember embrionális fejlődésében akkor jelenik meg az enzim aktivitása, amikor az agy fejlődése megindul, és akkor a legaktívabb, amikor a homloklebenyi agykéreg kialakulása megkezdődik (Rakic, 2009). A modern géntechnológia módszereit felhasználva Pinsonék bevitték (működőképes formában) a TKTL1 gén emberi, illetve Neander-völgyi változatát egérbe, amelyben ez a gén nem működik az agyban. Kiderült, hogy azokban az egerekben, amelyek humán gént kaptak, jelentősen nagyobb volt a homloklebeny kérgében a neuronok száma, mint a Neander-völgyi gént kapott egerekben. Ugyanilyen eredményt kaptak, ha egér helyett egy másik akceptor állattal, a menyéttel végezték el a kísérletet. Munkájukra azzal tették fel a koronát, hogy emberi őssejtben a TKTL1 génben előidéztek az eddig vizsgált mutációt, mintegy megfordítva az evolúciót, azaz az emberi TKTL1 gént Neander-völgyivé változtatták. Minthogy őssejtekből, a Nobel-díjas Jamanaka Sinja (Shinya Yamanaka) felfedezésének hála, ma már lehetséges specifikus szöveteket, sőt szervkezdeményeket (organoidokat) előállítani, a lipcsei kutatók megállapították, hogy a Neander-völgyivé tett őssejtekből nevelt agyorganoidok jóval kevesebb kérgi neuront tartalmaztak a homloklebenyben, mint a mutálatlan emberi őssejtekből előállított agyorganoidok.

Ez a – nyugodtan szenzációsnak nevezhető – kísérletsorozat egyértelműen bizonyította, hogy egyetlen pontmutáció, amely az emberi evolúció során valamikor a Neander-völgyiektől történő szétválás után keletkezett (itt megjegyzendő, hogy a TKTL1 gén DNS-szekvenciája a gyeniszovaiaknál és valamennyi emberszábasú majomnál is megegyezik a Neander-völgyivel) biztosan szerepet játszott a Homo sapiens sapienssé válásában, vagyis abban, hogy szellemi képességeiben felülmúlta a többi hominidát, és győzött az evolúciós versenyben.

Befejezésül érdemes kitérni arra, hogy a Nobel-díjak odaítélésénél mindig két kérdésre kell válaszolni az illetékes bizottságnak. Az egyik, hogy milyen felfede-

zést kívánnak jutalmazni. A másik – többnyire nehezebb – kérdés, hogy ki vagy kik érdemlik ezért a felfedezésért a díjat. Hiszen az eredmény sokszor csapatmunkában születik, olykor nehéz eldönteni, hogy a munkacsoport vezetője vagy a döntő kísérlet végrehajtója díjazandó, kérdés, hogy kik a legfontosabb előfutárok, és néha párhuzamosan, egymástól független felfedezők között kell dönteni. Pääbo esetében ilyen probléma nem merülhetett fel. Ő egyértelműen a tudományterület alapítója, és mindmáig, mindenki által elismerten a „király”, a paleogenomika kimagasló, legnagyobb jelentőségű művelője. Ezért örült szinte egyhangúan az egész tudományos világ az idei díjnak.

### IRODALOM

- Green, R. E. – Krause, J. – Briggs, A. W. et al. (2010): A Draft Sequence of the Neanderthal Genome. *Science*, 328, 710–722. DOI: 10.1126/science.1188021, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5100745/>
- Green, R. E. – Malaspinas, A. – Krause, J. (2008): A Complete Neanderthal Mitochondrial Genome Sequence Determined by High-Throughput Sequencing. *Cell*, 134, 416–428. DOI 10.1016/j.cell.2008.06.021, [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(08\)00773-3.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(08)00773-3.pdf)
- Krause, J. – Fu, Q. – Good, J. M. et al. (2010): The Complete Mitochondrial Genome of an Unknown Hominin from Southern Siberia. *Nature*, 464, 894–897. DOI: 10.1038/nature08976, <https://www.nature.com/articles/nature08976>
- Meyer, M. – Kircher, M.-T. – Gansauge, T. et al. (2012): A High-Coverage Genomic Sequence from an Archaic Denisovan Individual. *Science*, 338, 222–226. DOI: 10.1126/science.1224344, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3617501/>
- Pääbo, S. (1985): Preservation of DNA in Ancient Egyptian Mummies. *Journal of Archaeological Science*, 12, 411–417. DOI: 10.1016/0305-4403(85)90002-0
- Pääbo, S. (1989): Ancient DNA – Extraction, Characterization, Molecular Cloning, and Enzymatic Amplification. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 86, 1939–1943. DOI: 10.1073/pnas.86.6.1939, <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.86.6.1939>
- Pääbo, S. (2014): *Neanderthal Man. In Search of Lost Genomes*. New York: Basic Books
- Pinson, A. – Xing, L. – Namba, T. et al. (2022): Human TKTL1 Implies Greater Neurogenesis in Frontal Neocortex of Modern Humans than Neanderthals. *Science*, 377, 1170–1180. DOI: 10.1126/science.abl642, <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abl642>
- Rakic, P. (2009): Evolution of the Neocortex: A Perspective from Developmental Biology. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 724–735. DOI: 10.1038/nrn2719, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2913577/>
- Serre, D. – Langaney, A. – Chech, M. et al. (2004): No Evidence of Neanderthal mtDNA Contribution to Early Modern Humans. *PLOS Biology*, 2, 3, e57. DOI: 10.1371/journal.pbio.0020057, <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.0020057>