

Dr. Papp István

Isten összenyomta a 2-es kromoszómát, és a majomból ember lett?

Kalandozás az emberré formálódásunk evolúciós titkai körül

Áttekintő anyag, mely a 2-es kromoszóma történetét követi végig. Elemezzük a különbségeket, melyek a jelenlegi főemlőstársunktól, a majomtól különböztetnek meg. Eljutunk a megkülönböztető génekig, a 23 kromoszómát tartalmazó újonnan kialakult emberi kariotípusig, és a rajta elhelyezkedő – betegségek megjelenését is szabályozó – emlőstársunkkal közös génekig. Feltűnnek a HOX-gének, tekintettel, hogy a 2-es kromoszómán is vannak ilyenek, és az emberszabású testvéreinktől való evolúciós elkülönülésünkben bizonyára fontos szerepet játszottak. Röviden érintjük a 2-es kromoszómához kapcsolódó betegségeket, de nem veszítjük el a filozófiai fejtegetéseink fonalát a darwinizmus bizonytalanságaival kapcsolatban.

Kulcsszavak: 2-es kromoszóma, mutációk, genetikai betegségek

T. H. Morgan (1866-1945) a *Drosophila melanogaster*rel, azaz a *Feketehasú harmatimádó* muslicákkal kísérletezett és feltételezte valamiféle biológiai evolúció létét, de sem *Darwin*, sem *Mendel* tanait nem fogadta el. Kétkedett a természetes szelekcióban és a mendeli örökségben egyaránt. Eredményei azonban feltárták a legbenső sejtszintű szerveződést, amely révén a tulajdonságok átkerülnek a következő nemzedékre. A bormuslicák mind piros szeműek voltak, kivéve egy kóbor fehéret, mely Morgant meglepte. A sejtek legmélyén, a sejtmagban található hosszúkas testecskéket, melyekből az ember 23 párral rendelkezik, először az 1840-es években írták le, de feladatuk homályban maradt. Morgan a későbbiekben töredelmesen beismerte, hogy a fenotípusok mendeli módon öröklődnek, és a titok ezekben a pálcikákban rejlik.

1902-ben *Theodor Boveri* (1862-1915)

Dr. Papp István
Százhalom Egészségügyi Központ
Háziorvosi rendelő
PTE ETK Doktori Iskola, Pécs

biológus, és *William Sutton* (1877-1916) genetikus, egymástól függetlenül állt elő bizonyítékokkal, amelyek szerint a kromoszómák hordozzák az öröklődés anyagát. Akkoriban a sejtmagban elhelyezkedő laza fonalként, nyaklánchoz hasonlították, melyek a



**Csimpánz – 3000 Mb azaz 1,2%
különbség, az emberhez viszonyítva**

sejtosztódás alatt veszik fel a közepesen összekapcsolt pálcikaformát. A kromoszómák tehát csaknem mindig párosan vannak jelen, és számuk élőlényenként változik; csak a szaporítósejtek (a petesejt és a spermium) rendelkezik egyetlen készlettel. A *Homo sapiens*, ha két X kromoszómát örököl, akkor nőnemű, ha egy X és Y-nal rendelkezik, akkor hím-nemű. Már az 1880-as években megfigyelték, hogy az egyes sejtek anyai és apai kromoszómái végig elkülönülnek a sejtosztódás folyamán, ez megmagyarázza, hogy ha a gének a két szülőtől jövő különálló kromoszómákon ülnek, hogyan őrződhet meg a recesszív jelleg, mely csak a következő nemzedékekben nyilvánul meg. A *Homo sapiens* nemét tehát az X és az Y kromoszómák határozzák meg – a nőstények XX-esek, a hímek XY genotípusúak. A későbbiekben rájöttek, hogy a sok humán betegség az

autoszómákhoz (22 diploid párhoz), mások pedig az ivari kromoszómákhoz (a haploid X-hez vagy az Y-hoz) kötötten öröklődnek.

1955-ig széles körben elfogadott volt, hogy az embernek 24 pár kromoszómája van, mint legközelebbi rokonainak: a csimpánznak, a gorillának és az orangutának. A mikroszkópos technikák tökéletesedésével azonban ismételtelen 23 párt mutattak ki és osztályoztak nagyságuk és középpontjuk alapján. A humán 2-es kromoszóma alapos vizsgálata kimutatta, hogy az két kisebb kromoszóma fúziójával keletkezett, melyek az emberszabású majmoknál még mindig külön állnak.

Feltételezték, hogy a kromoszóma-összeforrás egyike volt azon evolúciós eseményeknek – vagy idegen kéz beavatkozásának – mely emberré tett bennünket. Emberszabású rokonainknál ez a kromoszóma még mindig két különálló részként jelenik meg a kariogramban. Evolúciós mutációként is emlegethető (visszatérve Darwinhoz vagy a szaltacionozmushoz), melynek eredményeképpen az emberi egyed új képességek birtokába jutott. Nagy lépés lehetett az emberiségnek, tekintettel arra, hogy korábban csak kisebb mutációk fokozatos megjelenését feltételezték hosszantartó szelekciós nyomás hatásaként.

1910-ben tehát Morgan kromoszómakísérletei alapján a darwini és mendeli elmélet hirtelen összeférhetővé vált.

Bolyongás a 2. kromoszóma körül

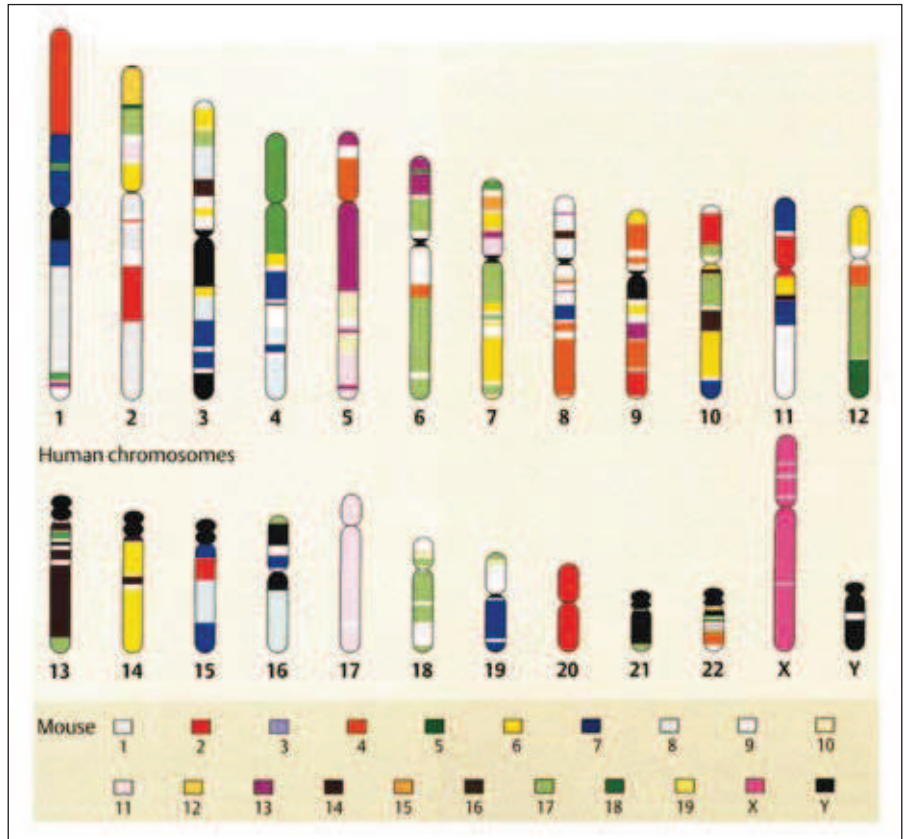
Egy antropológus első kérdése az lenne, hogy feltételezhető-e a 2-es kromoszóma összenyomása 4-6 millió évvel ezelőtt, amikor az első emberszabású két lábra emelkedett?

Az egérnek (*Mus musculus*) standard kariotípusa van, mely 20 kromoszómából áll, mindegyik specifikus csíkozottsággal. Abban különböznek az ember kromoszómáitól, hogy akrocentrikusak (az 1–19), azaz a centro-

méra (az X kromoszóma kivételével) az egyik vég közelében helyezkedik el. A standard helyzettől eltérően a kromoszómaállományuk meglehetősen változékonyságot is mutathat, azaz az akrocentrikus kromoszómák fúziója léphet fel. A mellékelt ábrán látható, hogy a fuzionált (egyesült) kromoszómák vannak a kariogramban a 4-es és 2-es (4/2), a 8-as és a 3-as (8/3), stb. kromoszómákon.

Az 1-es, 15-ös és 19-es kromoszóma ugyanakkor változatlan maradt; ugyanabban a formában jelennek meg, mint a standard kariotípusban. Az ilyen fuzionált kromoszómaállományok egy-egy teljes egérszaládra jellemzőek; minden egyedben jelen vannak. Evolúciós lépésként foghatóak fel, és egyelőre csak feltételezzük, hogy az átrendeződés új, előnyös tulajdonságokkal ruházta fel hordozóikat.

A ma látható gének és genomok egy történelmi kumulatív fejlődés végtermékei. Charles Darwin 1859-es klasszikus evolúciós elmélete kimondja: minden ma élő organizmus egy korábbi élő organizmus leszármazottja; a korábban élt organizmusok különböztek a ma élőktől; a változások apró lépésekben mentek végbe; a mutációk különböző új organizmusok megjelenéséhez vezettek, melyek ma nagyobb számban vannak jelen, mint az elődeik.



Az ember és az egér közös kromoszómatartományai

Az evolúció végbemehet: gén-duplikáció révén, exon-felerősődésekkel, vagy strukturális átrendeződésekkel a kromoszómákon.

Úgy tűnik, a humán 2-es kromoszóma két korábbi primer fúziójából jött létre. Az orangután 3. kromoszómája csak egészen kis mértékben különbözik az emberétől: mindösszesen egy pericentrikus inverzió észlelhető. A kromoszómák csíkozottsága is rendkívül hasonló, tehát feltételezhető a közös evolúciós múlt.¹

A humán genom 183 olyan régiót tartalmaz, mely közös az emberben és a majomban. Ezeknek a szegmenseknek az átlagos hossza 15.4 Mb, átlagosan 24 Kb és 90.5 Mb közötti régiókkal. A színes képen olyan közös régiók láthatóak, amelyekben legalább 2 közös gén van a majom és az ember kromoszómaiban.¹

Az ember az összes nemes tulajdonságai ellenére még mindig az alacsony származásának a letörölhetetlen bélyegét hordozza minden egyes kromoszómáján. Ugyanakkor mára már ismertek a kromoszómákon (beleértve a 2-est is) elhelyezkedő onkogének és tumor-szupresszor gének lokalizációi is.

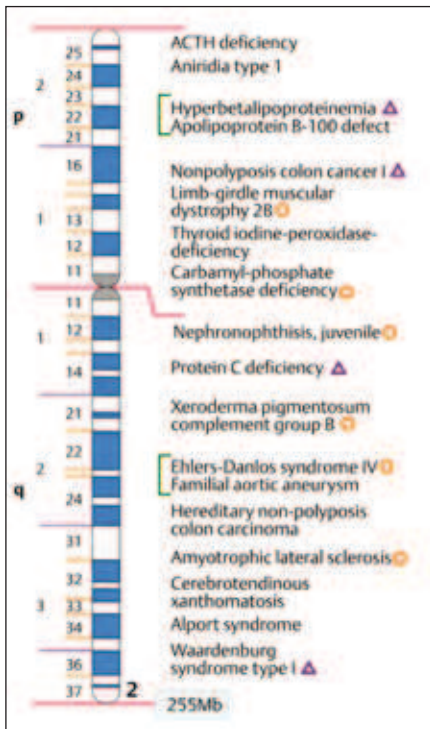
A 2-es kromoszóma „összenyomódása” jelenleg a leghíresebb példája a kromoszómák evolúciós vál-

tozásainak, melyek következtében két emberszabású ancesztrális DNS-ből létrejött a humán 2-es átörökítő anyag. Ezáltal az emberi kromoszómaszám redukálódott a majmok 48-áról az emberi 46-ra. Hasonló módon, valamikor 17 és 23 millió évvel ezelőttre tehető a 6-os kromoszóma centromerájának a re-pozicionálódása is, mely pericentrikus inverziók eredménye.

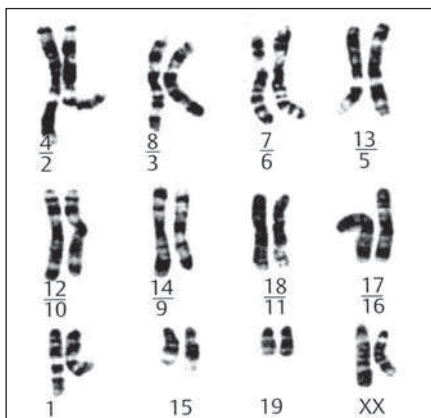
Reményteljes utak az evolúcióban

Alapvető feltételezés, hogy az evolúció során az ember fejlődésében több gén esett át darwini szelekción, mint a csimpánz génállományában, amióta 6–7 millió évvel ezelőtt elváltak útjaik. Ezzel könnyedén igazolhatnánk a felsőbbrendűségünket. 14 000 gén elemzése és összehasonlítása azonban nem igazolta ezt a feltételezést.²

Az ember, a gorilla, az orangután és a csimpánz egy olyan közös őstől származik, amelynek a genetikai szervezettsége hasonló volt a mai modern kor emberéhez. A nagy felbontású komparatív analízis azt mutatja, hogy a 23 pár kromoszómából 18 darab teljesen hasonló ezen emberszabásúak között. A maradék öt kromoszóma kismértékben különbözik. Ebből a



A kettes kromoszómához köthető betegségek lokalizációja



Fuzionált kromoszómák (variabilitás) az egér kromoszómaállományában

kitűnő társaságból a gorilla vált le elsőként. Későbbiekben három sorozatos kromoszóma-átrendeződést feltételeznek – az orángután kiugrását –, melynek eredményeképpen a csimpánz és az ember maradt egy közös evolúciós szupersztrádn.³

Az emberi genomban a szubsztitúciós ráta (gének átrendeződése/kicserélődése) magasabb fokot mutat, de a pozitív módon kiszelektálódott gének száma a csimpánzban magasabb. Ez feltételezhetően nem mond ellent annak a feltételezésnek, hogy az ember egy hatalmas darwini szelekciós „enhancement”-en esett át, melynek eredményeképpen két lábra emelkedett, és elkezdett beszélni. Sajnos keveset tudunk ezekről a „pozitív módon kiszelektált génekről”, azaz, hogy az evolúció során milyen tulajdonságokat vett fel a Homo sapiens. Tény, hogy az emberszabásúakkal közös genomunk ellenére a fenotí-

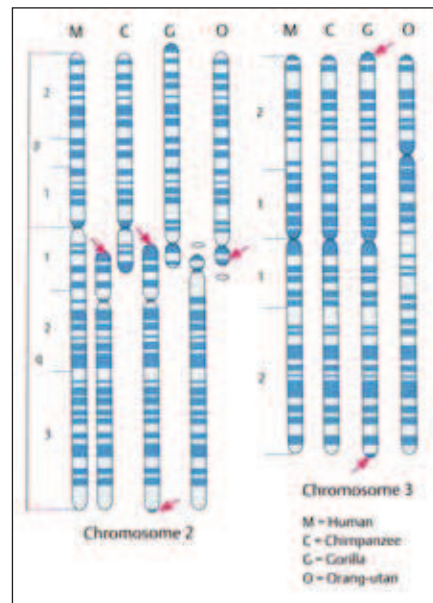
pusos megjelenésünkben jelentős különbségek alakultak ki.

A kromoszómák sávozottsága 99%-os hasonlóságot mutat az orángután, a csimpánz, az ember és a gorilla között. Ezek az úriemberek tehát egy közös őstől származnak. Az evolúció során előforduló kromoszóma-átrendeződések „kiegyensúlyozottak” voltak, tehát a sejtosztódás (mitózis és meiózis) során továbbadták az utódoknak. Ezek az átrendeződött kromoszómaállományú sejtek nem szóródtak ki a sejtosztódás szigorú szelekciója során, nem nekrotizálódtak vagy szenvedtek apoptózist: a pozitív tulajdonságokat továbbvitték, megerősödtek és az evolúció továbbfolytatódott.

Vissza a 2. kromoszómához

A 2-es kromoszóma 2q31-q32 régiója egy HOX-gén (Homeotic Selection Gene), mely emberré formálódásunkban szerepet játszik. Sok HOX-gén közös más élőlényekkel, tehát a közös fejlődési evolúciós előzményekre utal. Meghatározzák a fejlődési szegmensek anterior (bicoid, bcd) és posterior (nanos, nos) orientációját; ezek az „egy polaritású” gének. Az általuk kódolt fehérjék antero-posterior irányban difundálnak. Meghatározott, hogy mikor kapcsolódnak be további szabályozó gének (pl. Krüppel, Hunchback, Knirps), melyek a hierarchiáknak megfelelően további sajátosságokat határoznak meg.

Az emberi HOX gének sajátos sorrendben vannak felfűzve, és öt nagy csoportba oszthatóak (labial,

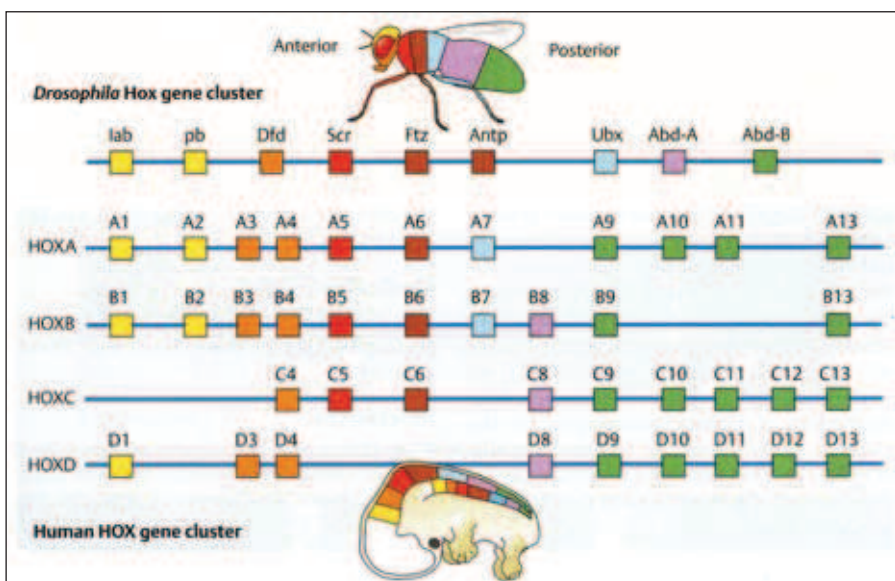


Az ember és a majom közös génjei a kromoszómákon

lb; proboscis, pb; deformed, dfd; sex comb reduced, scr; antennap, antp). Az ember ilyen értelemben is fejlettebb genetikai állománnyal rendelkezik, tekintettel, hogy a *Feketehasú harmatimádó* (*Drosophila melanogaster*) egyetlen HOX géncsoporttal, az emlősök pedig általában négy szettel rendelkeznek. Ennek ellenére úgy tűnik, mindenki egy közös ancesztrális homeoselector génekompexből fejlődött ki.

Az emlősök evolúciója során a HOX-gének kétszer duplikálódtak, így érték el a 39-es számot, mely az említett négy csoportra osztható (HOX A-D). A fejlődés során bizonyos gének elvesztek, mások pedig hozzáadódtak. A HOX-gének felelősek a szervezet hosszanti fejlődéséért, és a végtagok megjelenéséért.

A humán HOX-gének kromoszómalokalizációi: 7p15 (HOX-A), 17q21-q22 (HOX-B), 12q13 (HOX-C), és az említett 2q31-q32 (HOX-D). Tehát a 2-es, 7-es, 12-es és 17-es kromatid/nukleoszóma-állomány rejtjelez. A homeotic selector gének szabályozó fehérjéket kódolnak (pl. transzkripciós faktorokat), és erősen konzerválódtak az evolúció folyamán. Például, az antennapadia gén egy 180 Kb konzervált nukleotid szekvenciát tartalmaz, mely 60 erősen meghatározott aminosav termeléséért felelős. Expressziójuk a szegmens-meghatározó polaritás gének szabályozása alatt áll. Jelenleg kb. 20 humán HOX gén szerepét mutatták ki különböző betegségekben. A HOX-D-13 gén mutációja például



Homeoselector HOX gének

synpolydactyliát (MIM142989 katalógusszám) okozhat.

A 2-es kromoszómát elemezve tehát elmondhatjuk, hogy szerepet játszik az emberi homunculus kialakulásában, de nem kizárólagos módon, hanem más kromoszómák HOX géneivel együttműködésben.

Jelenleg egyetlen mendeli módon öröklődő betegséget ismerünk, mely a méh (uterus) fejlődési rendellenességeit okozza: a HOX-A-13 homeobox gén nonsense mutációja ún. hand-foot-genital malformációt okoz. A mutáció 20 aminosavnak a DNS-hez való kötődését akadályozza meg. Az autoszomál domináns módon öröklődő betegségben szenvedők tipikusan kis kezekkel és lábakkal, valamint ketős méhsteggel születnek, egyéb rendellenességek mellett. A HOX-A-13 génmutáció az uterus és a vagina teljes hiányát is eredményezheti. A bradydactyliát, és az epidermyolysis bullosa tipikusan HOX-génekhez kötött betegségként kezelik egyes szerzők.

A HOX-C-5 és HOX-C-8 homeoproteín transzkripciós faktorok, melyek szerepet játszanak az epidermolysis bullosa kialakulásában. A HOX-D gének a D-típusú bradydactyliában, valamint az E-típusokban játszhatnak szerepet (dyszostozisok).

A 2-es kromoszómával kapcsolatban az irodalom a 2p16-15, 2q, 2q37, 2q37.3 deléciót tárgyalja. A 2q37 deléciót subtelomerikus FISH (Fluorescens In Situ Hibridization) módszerrel lehet detektálni. A betegek enyhe intellektuális disabilitással és végtagi rövid metacarpusokkal jelentkeznek. A leggyakrabban a 2q37.3 pozícióban észlelik a deléciót. Ez a kromoszómaregió tartalmazza a GPR35 gént, mely a G-proteinhez kapcsolt receptor szuperfamilia funkcionálisáért felelős.

Következtetések

Nem meglepő, hogy sokáig azt hittük, hogy 24 pár kromoszómával rendelkezünk, hiszen a csimpánznak, a gorillának és az orangutánnak is ennyi van; és semmiféleképpen sem akartunk lemaradni tőlük. Először azt feltételezték, hogy csak egy Y-kromoszómával kevesebbel rendelkezünk. *Joe-Hin Tjo* és *Albert Luan*¹ azonban kimutatta, hogy valójában a 2-es kromoszóma (a második legnagyobb kromoszóma) két közepes méretű majomkromoszóma fúziójából ered, amint a rajtuk levő sötét sávok mintázata alapján is meg-

figyelhető. Az ontológiai ugrás talán a lélek kialakulásáért is felelős, ha a lelket meghatározó gének a 2-es kromoszóma centrumának közelében helyezkednek el. Mindenesetre ez az Afrikából származó szőrtelen főemlős két lábra emelkedett, körülnézett, és igyekezett pesszimista ösztöneit legyőzni.

Főemlősök, jobban megtervezett majmok, emlősszerű-hüllők, végtagokat növesztő HOX-génes gerincesek vagyunk. A csimpánzoktól 5 millió évvel ezelőtt válhattunk el, bár a mitokondriumban levő DNS-szakaszok egy sokkal közelebbi dátumra utalnak. De hát a mitokondriumokat is valami bacitól örökölhettük, mindenképpen anyai ágon.

Sokáig együttsettünk a majmokkal az evolúciós szupersztrádán, figyeltük Darwint, és hosszasan elgondolkoztunk, hogy milyen jó tulajdonságokat kellene összeszednünk és jellemünkbe beépítenünk. Mivel az etika

mindig lemarad a genetikától, ezért ez ügyben bizonytalanok voltunk.

Mint elemeztük, a 2-es kromoszómától eltekintve, a csimpánz és az ember között genetikailag csak kevés megfigyelhető különbség van, tizennyolc kromoszómánk teljesen identikus. Tehát közel 98%-ban csimpánzok vagyunk. Ezt persze a csimpánzok elutasítják.

Ennek ellenére a csimpánzok más jellegű lármát csapnak.

Irodalomjegyzék:

1. IHSGC. *International Human Sequencing Genetic Consortium analysis of the human genome*. Nature 409: 860-921, 2001.
2. Bakewell MA, Peng Shi, Zhang J. *More genes underwent positive selection in chimpanzee evolution than in human evolution*. PNAS 104: 7489-7494, 2007.
3. Junis JJ, Prakash O. *The origin of man: a chromosome pictorial legacy*. Science 1982; 215: 1525-30.
4. Longo LD. *Classic pages in obstetrics and gynecology. The chromosome number in man*. Joe Hin Tjo and Albert Levan. Hereditas, 46: 1-6, 1956.