Marton-Dávid Bernadett – Sajtos László – Takács László
Debreceni Egyetem

2022-es orvosi-élettani Nobel-díj: Svante Pääbo

Az egyik szemem sírt, a másik nevetett, mondta egy neves genomtudós ismerős, amikor október 3-án meghallotta, hogy Svante Pääbo orvosi-élettani Nobel-díjat kapott. Az öröm annak szólt, hogy a genomtudományt és az átfogó genomvizsgálatot végre megtisztelte a Nobel-bizottság, ugyanakkor szomorúság, hogy a díjat nem Karikó Katalinnak ítélték, aki szintén jelölt volt.

Svante Pääbo

Különleges az osztatlan orvosi-élettani Nobel-díj, amelyet 2022-ben Svante Pääbo, a németországi Max-Planck Evolúciós Antropológia Intézet igazgatója és a japán Okinawai Tudományos és Technológiai Intézet szimultán professzora kapott. A Nobel-díjat evolúciós genetikai munkájáért, a paleogenetika tudományterület megalapozásáért, a neandervölgyi és denisovai hominini („gyeniszovai ember") genomtérképekért és a mindebből eredő orvosbiológiai felfedezésekért kapta.

A genomtudósok évek óta várják, hogy a Nobel-bizottság díjazza a genomszekvenálás úttörőit. Nem kapott Nobel-díjat a kiemelkedő Francis Collins és Craig Venter, de a genomszekvenciát létrehozó nemzetközi konzorcium sem. Első pillanatban érthetetlen, de Svante Pääbo munkáját vizsgálva egyértelmű a válasz.

Alább összefoglaljuk azt a néhány gondolatot, melyek egyrészt az idei Nobel-díj különlegességeire, másrészt a tudományos teljesítmény jelentőségére vetnek fényt. Mindenekelőtt ismerjük meg Svante Pääbo professzort.

Svante Pääbo

1955. április 20-án született Stockholmban, svéd állampolgár. Apja, Sune K. Bergström, ugyancsak Nobel-díjas, 1982-ben megosztott Nobel-díjban részesült nem kevesebbért, mint a prosztaglandinok felfedezéséért, Bengt I. Samuelssonnal és John R. Vannel. Svante Pääbo nem az ő családnevét használja. Édesanyja, Karine Pääbo, észt származású vegyész, aki az élelmiszerzsírsavak kémiai összetételével foglalkozott; a férjével együtt, majd önállóan is publikált. Karine Pääbo a szovjet rendszer elől menekült Svédországba 1944-ben. Svante Pääbót édesanyja nevelte, kezdetben titkolva egy másik házasságban élő elismert apa kilétét. A természettudományos kutatás, talán a precíz vegyészi gondolkozás is jelen lehetett Pääbo életében, akár a „családi asztalnál", akár akkor is, ha csonka volt a család. Fontos hatás ez, mert nap mint nap előkerülhettek a jelentősebb felfedezések, valószínűleg a tudományos előmenetel és a publikáció, valamint a kísérletezés örömei és nehézségei is. Svante Pääbo több interjúban és írásban megemlékezett édesanyjáról. Együtt látogattak el fiatalkorában turistaként Egyiptomba; ez az út komolyan befolyásolta Svante életét.

Svante Pääbo 2008 óta házasságban él Linda Vigilant amerikai genetikussal, akivel sokat publikálnak együtt. Házasságukból két gyermek született, egy fiú és egy leány. Késői házasságának egyik oka lehet, hogy fiatal felnőtt korában szexuális orientációja nem volt számára egyértelmű, biszexuálisnak tartja magát.

Kezdő egyetemi évei alatt humán érdeklődése volt előtérben az Uppsalai Egyetemen, ahol tudománytörténetet, oroszt és egyiptológiát is tanult, majd beiratkozott az orvosi fakultásra. 1981-től PhD-hallgató volt az egyetem sejtkutató laboratóriumában, 1986-ban kapott PhD-diplomát. A zürichi molekuláris genetikai és a londoni Imperial Cancer Research intézetben töltött kitérők után, 1987-től posztdoktori állást kapott a kaliforniai Berkeley Egyetemen.

Karine Pääbo Sune K. Bergström-mel a Nobel-díj átvételekor 1982-ben

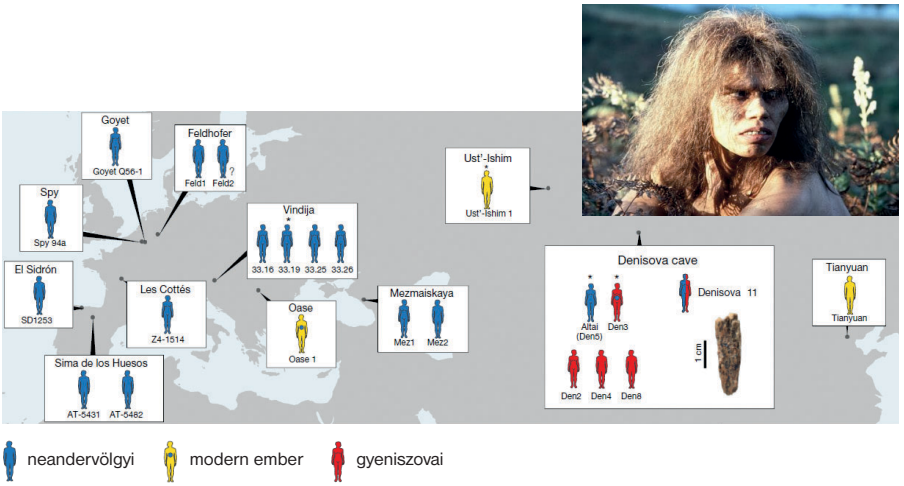
Technikai ügyessége (szekvenáló könyvtár-preparátumok) és érdeklődése vezette Allan Wilson laborjába, aki összehasonlító primatológiával foglalkozott később a Berkeley Egyetemen. 1990-ben docenssé avatták az Uppsalai Egyetem molekuláris genetikai intézetében. Ettől kezdve pályája és érdeklődése töretlen, a paleogenomika mint tudományterület megalapítója és legsikeresebb művelője. Az Amerikai Tudományos Akadémia tiszteletbeli tagja 2004 óta, és sok egyéb tudományos kitüntetést is kapott.

Tudományos felfedezések röviden

A *Nature* magazin 2022. október 7-én készített interjút Svante Pääbóval. A célratörő kérdések egyike az volt, hogy miért választotta/művelte ezt a tudományterületet. Érdeklődött az archeológia, különösen az egyiptomi múmiák után, válaszolta. Ehhez kapcsolódott egy másik kérdés: hogyan hatottak rá a kudarcok? Ugyanis első eredményeit az egyiptomi múmiák DNS-leleteiről publikálta a *Nature*-ben, de ezekről később kiderült, hogy kontaminációs műtermékek voltak. Pääbo azt válaszolta, hogy tévedni nem baj, ha ez a lehető legrigorózusabb és becsületes kutatás eredménye, és ha a hibát az észlelés után azonnal ki is javítjuk. Arra a kérdésre, hogy mit tart a legjelentősebb felfedezésének, azt válaszolta, hogy a neandervölgyi hominini (a továbbiakban, az egyszerűség kedvéért, a neandervölgyi ember vagy egyszerűen a neandervölgyi kifejezést használjuk) mitokondriális DNS-szekvenciájának meghatározását.

Összesen 214 tudományos közleményt publikált, ebből a Nature-ben jelent meg 38 dolgozata, már ezek együttes impaktfaktora is 1816, összes citációinak száma 121 537, h-indexe 168, i-10 indexe 357. Mégis miért jelentett Svante Pääbónak áttörést a neandervölgyi mitokondrium szekvenciája, amikor oly sok egyéb nukleinsav-alapú felfedezést tett?

A mitokondrium DNS-e az osztódás alatt „védett", mert meiózis alatt nem történik benne rekombináció, és csak anyai ágon öröklődik. A szekvencia vizsgálata azonnal rámutatott arra, hogy hasonlít ugyan az emberihez, de a mai ember mitokondriális DNS-étől olyan mértékben eltér, hogy a két hominini nem lehet azonos eredetű. Ez rögtön azt is jelentette, hogy a *Homo sapiens*nek legfeljebb közös őse lehet a neandervölgyivel, de ettől függetlenül később vándorolt ki Afrikából és érkezett meg Európába. A homo genusba tartozó két alcsoport közül az egyik a mai ember, *Homo sapiens*, a másik a „hominini"-nek nevezett, melynek egyik képviselője a *Homo heidelbergensis*, aki kb. 600 000 évvel ezelőtt népesítette be először Észak-Afrikát, utána Európát és az Európán kívüli, főleg ázsiai területeket is. Körülbelül 200 000 évvel azelőttre tehető a neandervölgyi kialakulása, és ez kizárólag Afrikán kívül történt, főleg Európában és Európától keletre, délkeletre. A mai ember 60–40 000 éve érkezett meg Afrikából.



Rekonstruált gyeniszovai hölgy képe és az egyes hominini-lelőhelyek, valamint az ott élők genomtartalmának sematikus ábrázolása (Nature (2018) 113, 561. Sept. 6.)

Pääbo további felfedezései között kiemelkedő, hogy felismertek egy új, neandervölgyivel rokon típust, a gyeniszovai homininit (először Altaj-barlangokból), és kimutatták, hogy 60–40 000 évvel ezelőtt voltak olyan barlangok, amelyekben a mai ember a neandervölgyivel és gyeniszovaival együtt élt. Míg a *Homo sapiens* benépesítette a földet, a neandervölgyi, a gyeniszovai és a korábbi típusok kihaltak, de a genomjuk, legalábbis részben, bennünk él. Ez utóbbi Svante Pääbo és csoportjának jelentős felfedezése. Egy bulgáriai barlangban (Bacso Kiro), mély földrétegekben találtak 50–60 ezer évvel ezelőtti csontmaradványokat, míg a felsőbb rétegekben 10 000 évvel fiatalabb csontokat. A fiatalabb csontokban kevesebb és erősen fragmentált volt a neandervölgyi genom az emberihez viszonyítva, míg az idősebb, mélyebb rétegekből feltárt csontokban többször egész neandervölgyi kromoszóma-kart, kevéssé fragmentált és összességében több neandervölgyi DNS-t találtak. Mindez azt jelzi, hogy a kisebb neandervölgyi populáció lassú folyamatként „kihígult" a népesebb *homo sapiens* populációban.

Az ábrán látható, hogy a több lelőhelyről származó, kb. 40 000 évvel ezelőtti emberi maradványok teljes genomanalízise háromféle hominini együttéléséről és egymás közötti szaporodásáról tanúskodik. Különösen érdekesek az Oase-1, a Den-3 és a Denosive 11-es egyének. Ők és más szekvencialeletek bizonyítják a keveredést és támasztják alá azt a ma már általánosan ismert tényt, hogy a mai európai ember az Oase-1-hez hasonlít, azaz 1–2% neandervölgyi DNS-t hordoz. Miután a neandervölgyi hominini Afrikán kívül fejlődött ki és az ugyancsak Afrikából, kb. 140 000 évvel később érkező *Homo sapiens*sel keveredett, az Afrikán kívül élő mai emberek genomjában (legjobban az Európára vonatkozó populációban) maximum kb. 400, átlagosan 200–280 neandervölgyi variáns van egyénenként, ugyanakkor a mai afrikai emberekből ez hiányzik (< 20 variáns/genom). Miután a gyeniszovai hominini kelet- és délkelet-ázsiai irányban vándorolt, a DNS-leletek azt bizonyítják, hogy a melanéziai, ausztráliai és pápuai mai őslakosok DNS-eiben 3–5% gyeniszovai genom van. A DNS-leletek azt sugallják, hogy a neandervölgyi és gyeniszovai homininok mellett más homininok is élhettek, de már kihaltak, és a lelet minősége nem alkalmas arra, hogy megfelelő DNS-t vonjanak ki belőle.

Pääbo és csoportja a fent leírt és egyéb felfedezéseket komoly technológiai újítások segítségével érte el. Ezek közül az egyik olyan szekvenciaillesztő programok fejlesztése volt, amelyekkel 2001-ben már jelentős genomi fedettséggel publikáltak (a genomi lefedettség arra utal, hogy egy nukleotid hányszor fordul elő a rekonstruált szekvenciában). Az azóta sokat fejlődött humán referenciagenom segítségével, a hasonlóság eredményeként, a leletekből származó fragmentumokat térképezni tudták, és így álltak elő a 1,5–3x-os lefedett-

ségű (neandervölgyi, gyeniszovai, hibrid stb.) genomok, miután a kontaminációként jelentkező bakteriális, állati és növényi genomszekvenciákat kivonták (ezek sokszor a teljes DNS 95%-át teszik ki!). Megjegyzendő, hogy a humán genetikai vizsgálatokban alkalmazott genomlefedettségi igény kutatási szinten 3–8×-os, diagnosztikai szinten 15–30×-os. Ez azt sugallja, hogy a genomikai statisztikusok által kidolgozott programok kiemelkedő minőségű eredményt szolgáltattak Pääbo csoportjának ahhoz, hogy olyan eredményeket használhassanak, amelyek elérik a szükséges 90–95%-os konfidenciaszintet.

Banálisabb eszközöket is fejlesztettek, például kidolgozták a csontokból történő DNS-izolálás menetét, amelyhez a chipelőállítási technológiához hasonló tiszta környezetre volt szükség. Hipoklórossavas kezelést is alkalmaztak, ezzel nagymértékben megnőtt a csontokból izolálható DNS mennyisége.

Svante Pääbo munkacsoportjának eredményeit egy másik szálra is fel lehet fűzni: ez az orvosbiológiai vonal.

A DNS-minták összehasonlítása mellett, amit a primaták, jelen esetben a csimpánz és az ember viszonyában is megtett, olyan géneket keresett, amelyek kifejeződési szintje eltért az agyban a két speciesz között. A *FOXP2* gén nemcsak eltérést mutat, mert az emberi agyban erőteljesen expresszálódik, de mutáns formái betegségeket is okoznak, amelyek a beszédkészség és a kognitív kapacitás csökkenésével járnak. Pääbo szerint a pozitív szelekció egyik célpontja lehetett a FOXP2 gén. Felfedezése óta több neurobiológiai munkacsoport foglalkozik a gén funkciójával, de a terület kutatói között sok szkeptikus vélemény is van a FOXP2 gént illetően.

Az emberi és hominini összehasonlító adatbázisokból származó, hipotézisvezérelt kutatások

A genomszélességű asszociációs vizsgálatok során a Pääbo-csoporttól függetlenül egy másik analízis is bizonyította, hogy a 3-as kromoszómán van egy koronavírus 2 (SARS-CoV-2) fertőzésre érzékenyítő (kb. 2x-es rizikóemelkedés) régió, ami a neandervölgyi genomból származik, kifejezetten egy specifikus neandervölgyi populációban. A variáns régió hiányzik a keletázsiai emberekből, de jelen van Kínában, Japánban, valamint Európában. A genomi régióban több kandidátus génspecifikus variánsa is felmerül hatásért felelős gén-

A DNS-izolálás első lépése a minta kinyerése a csontleletből

ként. Többek között itt van a CCR5 kemotaktikus faktor receptorgénje, melynek mutáns formája véd a HIV- fertőzéstől. A régióban van egy RNS-metabolizmust szabályozó gén is. A vírusfertőzésekre vonatkozó ilyen ellentétes jellegű hatások új hipotéziseket generálnak, melyeket Pääbo munkatársai mellett több más munkacsoport is elkezdett vizsgálni.

Körülbelül száz gént találtak, amelyek a modern emberekben jelen vannak, de a neandervölgyiben nincsenek (vagy nem azonos formában). Ezek a gének lehetnek a felelősek a modern emberek evolúciós előnyeiért. Három gén kiemelkedik, melyek a sejtosztódást szabályozzák. Arra gondoltak, hogy ezek a gének felelősek lehetnek a neuronok fejlődéséért. Összehasonlították a csimpánz- és az emberi variánsokat, és neuronőssejt-tenyészetben tesztelték őket. A következtetés az, hogy a modern emberi variáns gyorsabban differenciálódik érett neuronokká. Természetesen további széles körű vizsgálatok szükségesek még a felfedezések bizonyításához.

Egy másik, a fenti logikával kiválasztott génvariáns, a progeszteron receptorgénje csak Afrikán kívül létezik a mai variánsok analízise alapján is, és mert neandervölgyi és denisovai mintákban is benne van, de az afrikai *Homo sapiens*-genomból hiányzik. A variáns közismerten koraszülést eredményez. A mai változat viszont gyakoribbá teszi a korai abortuszt. A UK Biobankban megvizsgálták a variánsok eloszlását a koraszülésre, ill. az abortuszra vonatkozó adatok esetében, összesen 400 000 egyén DNS-mintáin, és ez alapján azt gondolják, hogy a neandervölgyi variáns azért maradt fenn, mert koraszüléssel ugyan, de biztosította az élve szülés magasabb számát.

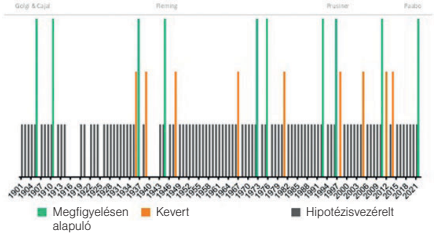
Tudománytörténeti jelentőség

A természettudomány fejlődése ciklikus. Széles körű, globális hipotézis nélküli megfigyelés szükséges ahhoz, hogy olyan adathalmaz keletkezzen, amelyet összességében és részleteiben is megvizsgálva, hipotézisek által vezérelve jelentős új megfigyeléseket lehet tenni.

A mai orvosbiológiai tudomány harmadik forradalmához érkezett el. Az első a szabad szemmel történő megfigyelésé volt, a második a mikroszkópé, és sejtszinten történt. Ma szemtanúi vagyunk a harmadik forradalomnak, amely globális molekuláris megfigyelésen alapszik. A megfigyelés minőségét meghatározza a vizsgálómódszer felbontása, azaz hogy a módszer képes-e felismerni a legkisebb változást, ami biológiailag észlelhető funkcióeltérést okoz. Egyetlen biológiai vizsgálómódszer érte el ezt a szintet, ez a genomszekvenálás. Ugyanis a teljes genomot meg tudjuk szevenálni (globalitás) minden egyénben, és a legkisebb változást is tudjuk detektálni az SNP-k (nukleotidcsere) vizsgálatával.

Svante Pääbo Nobel-díja egyrészt hipotézis nélkül kapott genomszekvenciára épül, és teljes mértékben megfigyelésalapú. Másrészt az utolsó évek eredményei jelzik a ciklus második fázisát is munkájában – azt, hogy az adathalmaz hipotézisvezérelt kísérleteket indukál. Ebben a műfajban Svante Pääbo munkája magasan kiemelkedik más Nobel-díjasok és kutatók munkái közül.

Illusztrációként megvizsgáltuk, hogy az orvosi-élettani Nobel-díj indítása óta hányan kaptak puszta megfigyelésen alapuló



Orvosi-élettani Nobel-díjasok tudományos megközelítései

tudományért Nobel-díjat, hányan kevert aktivitásért, illetőleg tisztán hipotézisvezérelt kísérletekért. Az eredmény jól illusztrálja Svante Pääbo méltóan kiemelkedő helyét az orvosi genomtudományban, mert egyreszt teljesen új adathalmazt állított elő (hominini-géntérképek) és hipotézis nélküli megfigyelésen alapuló jelentős felfedezéseket tett, valamint az adathalmazt felhasználva hipotézisvezérelt úton is kiemelkedő tudományos teljesítményt nyújtott.