

## **Írásbeli válasz Dr. Szalai Csaba egyetemi tanár, az MTA doktora,**

opponensi véleményére

Pamjav Horolma: *Génekbe vésett vallomások: DNS ujjlenyomat és őstörténet*

című MTA doktori értekezéséről

Szalai Csaba professzor úr kritikai megjegyzéseire és kérdéseire válaszaim a következők:

Mindenekelőtt szeretném kifejezni Professzor Úrnak hálás köszönetemet doktori értekezésem alapos bírálatáért és megtisztelő pozitív véleményéért. Egyúttal szeretném megjegyezni, hogy a "Zenegenetika" fejezetnek csak a genetikai részéhez járultam hozzá, a zenei kompetencia Dr. Juhász Zoltán a KFKI munkatársának és a Művészeti Akadémia tagjának érdeme.

A "Bevezető" részben található pontatlanságokra - mint például a gének száma és két ember genomja közötti különbség – vonatkozó észrevételeket hálásan köszönöm! Más pontatlanságok miatt - mint a haplocsoportok százalékos eloszlása, valamint a 21. ábra elmosódottsága - elnézését kérem, ezek elkerülték figyelmemet.

Az "Anyag módszer" részben a zárójelben szereplő számok az évek során, különböző multiplex PCR kitekkel vizsgált minták számait jelentik, azaz összesen 26.395 magyar mintát.

A haplocsoportok nevezéktanával az Y Chromosome Consortium (YCC) foglalkozott, két tanulmány született 2002-ben és 2008-ban (The Y Chromosome Consortium, 2002; Karafet és mtsai, 2008). Azóta újabb iránymutatás nem született, a magán genealógiai cégek „átvették a hatalmat”, lassan az általuk megadott nevezéktan terjed el kontroll nélkül. Sajnálatos módon a több mint 20 éves pályafutásom során többször változott a haplocsoportok nevezéktana, ez nemcsak a kívülállóknak, hanem az érintett szakembereknek is nehézséget okoz. Például az N haplocsoport alcsoportjait a 2000-es évek elején N1, N2, N3-ként jelölték, majd áttértek az N1a, N1b és N1c megnevezésekre, mostanában pedig visszatértek az N1, N2 és N3 megjelölésekhez. Az Y-kromoszóma kutatásával foglalkozó nemzetközi szakmai grémium abban maradt, hogy véget nem érő betű- és számsorozatok helyett a főhaplocsoport után az alcsoportot definiáló SNP-t adjuk meg, például N-F4205 (N1a1a1a1a3a helyett), amely az N1c alcsoportjának alcsoportja.

A "Bevezetésben" felsorolt haplocsoportok eloszlásainak bemutatásakor próbáltam egy általánosabb képet felvázolni, amely jelezte volna a regionális különbségeket. Ehhez nemcsak a saját publikációinkat, hanem a más régióból származó és más kutatók által vizsgált, valamint a Family Tree DNA cég által vizsgált magyar férfiak adatait is figyelembe vettem. A Q-haplocsoport a 2009-ben publikált kárpát-medencei magyar populációban nem volt jelen, viszont a 2015-ben publikált vizsgálataink szerint a gyimesi csángók és a csíkszeredai székelyek között kisebb arányban (1-4%) előfordult (Bíró és mtsai, 2015). Adatbázisunk növekedésével a Q haplocsoport is detektálhatóvá vált – így, ha az FTDNA adatait is figyelembe vesszük, akkor a vizsgált 952 magyar férfi 1,5%-a tartozik a Q haplocsoportba (45. ábra).

A 31. ábrán sajnos a kerekítések miatt az R2-M124 és az E-M81 markerek valójában 0,4-0,4%-os gyakorisága 0%-ként jelenik meg. A csillag jel (\*) egyrészt parahaplocsoportokat jelöl, azaz genetikai értelemben az eredeti, alcsoportokra nem bontható ősi „vad” típust. A 31. ábrán például az általunk vizsgált SNP markerekkel a mintát nem lehetett alcsoportba besorolni, vagyis eddig ismeretlen vagy általunk nem használt SNP markerrel vizsgálható alcsoport mellett szerepel (\*).

A 32. ábrán szereplő filogenetikai fához felhasznált összes nem saját adat, köztük a „jugoszláv” is, Rosser és mtsai 2000-ben megjelent cikkéből származik. A cikkben a „Yugoslavia” megnevezés azt az 1992 és 2003 között létezett Jugoszláv Szövetségi Köztársaságot (Federal Republic of Yugoslavia) takarja, amit Szerbia és Montenegró alkotott. Tehát a minták nem az 1991-ben felbomlott egykori Jugoszlávia egész területéről származnak (Jugoszláv Szövetségi Népköztársaság: Bosznia-Hercegovina, Horvátország, Macedónia, Montenegró, Szerbia, Szlovénia). A cikkben a szerzők a jugoszláv populációhoz a 44°8'É, 20°5'K földrajzi koordinátákat adták meg, amely a mai Szerbia területére esik. Természetesen nem gondoljuk, hogy akár az 1991 előtt létezett vagy akár az 1992 és 2003 közötti „Jugoszlávia” területén élő populációk homogénnek tekinthetők, amint az pl. Pericic és mtsai. (2005) vizsgálataiból is kiderült.

A 32. ábra távolság egységével kapcsolatos észrevétel teljesen jogos, bár az ábra jobb oldalán szerepel egy aprócska távolságmérték (0,01), amely könnyen elkerülheti az olvasó figyelmét, hibásnak érzem magam, újra kellett volna rajzolni.

Az ábra alatti szövegben helytelenül szerepel Spanyolország és Olaszország észak-európai országként, helyesen az egész klaszterre „nyugat- és délnyugat-európai országok” jelző illet volna.

Az 53. ábra egy Multidimenziós skálázás (Multidimensional Scaling: MDS) diagram. Az ábra az összehasonlított 42 populáció közötti páronkénti  $F_{st}$  genetikai távolságok - azaz 42 dimenzió - leképezése 2 dimenzióba. Ez sokkal átláthatóbb, mint a 42x42-es távolságmátrix, ám az adatok bizonyos fokú torzulásával is jár, ami a módszer hátránya. Mivel az  $F_{st}$  genetikai távolságnak nincs mértékegysége, ezért a tengelyeken nem tüntethetünk fel egységet.

Kérdések:

**1. Magyarországon milyen gyakran veszi igénybe a bíróság/rendőrség/ügyészség az igazságügyi genetikai technikákat? Milyen típusú ügyek a leggyakoribbak itt?**

Az igazságügyi genetikai vizsgálatok szerves részévé váltak a törvényszéki eljárásoknak és perdöntő bizonyítékokat szolgáltatnak. Büntető ügyekben a hatóságok a betöréstől kezdve az emberölésig szinte minden lehetséges esetben kirendelik az igazságügyi genetikus szakértőket/intézetet, ahol bármilyen apró biológiai nyom hátrahagyásának (pl. a tapintás nyomok) akárcsak csekély esélye is felmerül. Az NSZKK Genetikai Szakértői Intézetébe beérkező büntetőügyeknek 60%-át vagyon elleni bűncselekmények teszik ki.

Polgári peres ügyekben természetesen az apasági vizsgálatok a leggyakoribbak.

**2. Jelenleg még mindig STR alapú a személyazonosítás, bár az SNP-alapú mérések szerintem egyszerűbbek, pontosabbak és nagyobb felbontásúak. Mit gondol erről? Mi a tendencia, lesz-e valamikor áttérés másik technikára?**

Az SNP alapú személyazonosítás bevezetésének a következő okok miatt kevés az esélye:

- a) Az autoszomális SNP markerek biallélikusak, azaz nem túl polimorfok, ezért az STR-eknél jóval több SNP lokusz vizsgálata lenne szükséges.
- b) Az SNP markerek biallélikus jellegükénél fogva ritkán érik el azt a magas megkülönböztető erőt (Power of discrimination: PD) és kicsi profilegyezési valószínűséget (match probability: mP), mint ami 10-15 STR lokusz vizsgálatával elérhető.
- c) Szintén biallélikus jellegének tulajdonítható, hogy az SNP vizsgálatok esetében kevert DNS profilok értékelése – átfedő allélok miatt - nagy fejtörést okozhat a szakértőnek.
- d) A hazai és nemzetközi DNS adatbázisok STR vizsgálatok eredményein alapulnak, ezért az eddig létező több százazres és milliós nagyságrendű DNS profil adatbázisok miatt szinte lehetetlennek tartom egy másik technikára való áttérést. Esetleg az NGS alapú STR markerek vizsgálata esetén elképzelhető ilyen áttérés, ha megoldódnak a szekvenálás okozta nevezéktani és egyéb technikai problémák (pl. Magyarország: 142 ezer, Anglia: 4 millió).

**3. Az elmúlt években a technika fejlődésével és a személyes genomikai cégek elterjedésével több millió ember Y és mtDNS haplocsoportjait állapították meg. Mennyire lehet ezeket beépíteni a korábbi, jóval kisebb számú minta értékeléséből származó eredményekbe?**

Gombamód szaporodnak az új adatok mindkét vizsgálati marker tekintetében, egyrészt a genomikai cégek finanszírozásának (az ügyfél fizet), másrészt az új generációs szekvenálási technológiának köszönhetően. Az Y haplocsoportok tekintetében nagyon sok alternatív SNP-t írnak le, és néha a szakma által már elfogadott marker elnevezéseket is átírják, vagy új szintekre – eggyel feljebb vagy lejjebb - sorolják az alhaplocsoportokat. Természetesen ez problémákat vet fel a haplocsoportok pontos besorolása tekintetében. A szakmai folyóiratok majdnem kizárólag a Karafet és mtsai (2008) cikkében publikált nomenklatúrát fogadják el az Y kromoszóma tekintetében. Az mtDNS haplocsoportok esetében az EMPOP munkatársai (Innsbrucki Egyetem) jobban kontrollálják a haplocsoportok korrekt elnevezését és besorolását, azokat a Phylotree-hez igazítva.

**4. Hasonlóan, több millió személyből származó adat áll rendelkezésre nagy felbontású SNP mérésekből (pl. GWAS, személyes genomikai cégek). Ezek az eredmények mennyire módosítják, finomítják az Y kromoszómákból, mtDNS haplocsoportokból származó migrációs, rokonsági eredményeket?**

A nagy felbontású, több százezer szorosan kapcsolt autoszomális SNP vizsgálatok (Genome wide association study) kiváló kiegészítő adattal szolgálnak az Y és mtDNS haplotípus/haplocsoport alapú humán migrációs vizsgálatokhoz, mivel ezen SNP vizsgálati eredmények segítségével jól lehet mérni regionális és kontinentális alapú populáció-populáció keveredést az ún. admixture analízissel. Viszont autoszomális mivoltuknál fogva precízen nem követhető velük nyomon őseink apai vagy anyai genetikai útvonala.

**5. Az emberiség manapság tapasztalható expanziója miatt évente >130 millió gyerek születik, azaz nagy eséllyel rengeteg új mutáció keletkezik pl. az Y kromoszómán is (a dolgozatban szerepel, hogy annak az esélye, hogy az Y kromoszómán már egy meglévő ősi szubsztitúció lokuszán, egy másik férfiban még egyszer mutáció történjen 1:57 millió, azaz gyakorlatilag esélytelen. Viszont ilyen sok gyerek születésével ez az esély már érzékelhető). Előfordult-e hogy valamelyik ősi haplocsoport visszamutálódott? Leírnak-e új, haplocsoportokat (mint pl. E, vagy R), vagy mindig besorolják az újakat a régi csoportokba?**

Ha figyelembe vesszük a nemek arányát, akkor kb. 65 millió fiú és 65 millió lány születik. Elméletileg nem kizárt, hogy új mutáció keletkezzen akár anyai, akár apai leszármazási vonalon, viszont csak akkor vennénk észre az új SNP-t, ha a leszármazottak száma idővel jelentős lenne. Ha ez megtörténne, akkor egy új alhaplocsoport születne. Viszont a többi Y-SNP akkor is elárulná a kiinduló fő haplocsoportot. Egyébként létezik ilyen visszamutálódott Y-SNP, amelyről az alternatív SNP-k elárulták, hogy az R1a1 haplocsoportba tartozik (SRY10831.2). Az Y kromoszóma haplocsoportok besorolásának tekintetében 2008 óta nem találtak „új” főhaplocsoportokat, mint pl. S és T haplocsoportokat. Véleményem szerint nem valószínű, hogy újabb főhaplocsoportot fedeznének fel, mivel az elmúlt 20 év során létezésük kikristályosodott, viszont abban szinte biztos vagyok, hogy már meglévő újabb és újabb alcsoportokat fognak találni az Y kromoszómán.

**6. Az eredmények alapján a mai magyarok (illetve általában az európaiak is) túlnyomó többsége több 1000 éve itt élő emberek leszármazottai (pl. a magyarok 20%-a a neolitikumból 8-10 ezer éve érkezett, 46%-a bronzkori bevándorló és csak 1%-a ugor). Ennyire kis hatással voltak a mai populációk összetételére az elmúlt kb. 2000 év történelemből tanult, Ázsiából jövő népvándorlásai?**

Az őstörténeti genetikai vizsgálatok még mindig fejlődési fázisban vannak. Véleményem szerint a főhaplocsoportok alcsoportjaiban „*lehet a kutya elásva*”. Ahogy alcsoportok alcsoportjait határozzuk meg újonnan felfedezett SNP-vel, közeledünk az idősíkon (TMRCA) a jelenkorhoz és reménykedünk, hogy bizonyos alcsoportok alcsoportjai szintén „populáció specifikusak” lesznek, mint pl. N-F4205 SNP, amelyet eddig mongol, burját és kazah populációban detektáltak (Ilumae és mtsai 2016). Véleményem szerint a régészeti csontleletek és recens populációk analízise, valamint az egyre nagyobb felbontásúvá vált alcsoportokat definiáló SNP vizsgálatok bevezetésével a közeljövőben biztosan birtokunkba

jutnak az elmúlt 2000 év népvándorlásaival kapcsolatos genetikai információk (hunok, avarok, honfoglaló magyarok).

**7. Végül egy, a dolgozattal összefüggő személyes kérdés, amely rámutat a nevezéktan bonyolultságára is. Engem egy genomikai cég az E-L29 (ami talán M84, vagy e1b1b1c1a?) Y kromoszómás haplocsoportba sorolt, ami a cég szerint az E-M123-ből leágazó E-M34-nek egy további leágazása, és állítólag elég gyakori, a vizsgált 5 millió emberből, minden 310. ebbe a haplocsoportba tartozik. Ennek ellenére gyakorlatilag semmi nem található róla az interneten/szakirodalomban. Hogyan lehet az ilyen haplocsoportokat beazonosítani?**

Tisztelt Professzor Úrnak ajánlom Karafet és mtsai (2008) cikkét és az abban publikált filogenetikai fa használatát a haplocsoportok azonosítására (New binary polymorphisms reshape and increase resolution of the human Y chromosomal haplogroup tree).

A vonatkozó linkek az alábbiak:

<https://genome.cshlp.org/content/18/5/830.full>

[https://genome.cshlp.org/content/suppl/2008/04/02/gr.7172008.DC1/SOM\\_2.pdf](https://genome.cshlp.org/content/suppl/2008/04/02/gr.7172008.DC1/SOM_2.pdf)

[https://genome.cshlp.org/content/suppl/2008/05/02/18.5.830.DC2/Y-Chromosome\\_Phylogenetic\\_Tree\\_Poster.pdf](https://genome.cshlp.org/content/suppl/2008/05/02/18.5.830.DC2/Y-Chromosome_Phylogenetic_Tree_Poster.pdf)

Az E-M96 (SRY4064) ősapá Észak- Kelet Afrikában született kb. 53 ezer éve, a Közel-Keletről visszavándorló férfiak között. Az Ön ősapját jellemző alcsoportok a mutációk keletkezési sorrendjében a következők:

E-M96, E-P147, E-M215, E-M35, E-M123, E-M34 és E-M84. Ha a Karafet és mtsai (2008) által szerkesztett filogenetikai fán az E haplocsoport leszármazási elágazásai mentén végigsétálunk az előbbi alcsoportokat definiáló leágazásokon, akkor eljutunk az "ijesztően hosszú betű- és számsorhoz", azaz az E1b1b1c1a-hoz, amely röviden E-M84-ként is leírható. Az E haplocsoportú európai férfiak mindenképpen az E-M35 alcsoportba tartoznak, illetve azon belül valamelyik alcsoportba: M123, M81 vagy M78. Ezek az ágak is tovább bonthatók, ahogy az Ön M123 alcsoportja M34-re, azon belül pedig M84-re, azaz eljutunk a cég által meghatározott végponthoz. Az ISOGG (International Society of Genetic Genealogy) E haplocsoport projektje szerint az M84 mutáció egyenértékű az L29-el és [www.yfull.com/tree/E/](http://www.yfull.com/tree/E/) szerint (Y kromoszóma szekvencia alapján felállított fa) a CTS10524/V4205 és CTS4068 SNP-vel is definiálható. Itt szeretném megjegyezni, hogy a CTS SNP-eket a Cambridge Wellcome Trust Sanger Institute, a humán evolúció kutatócsoportjának vezetőjéről, Chris Tyler Smith-ről nevezték el, akinek úttörő szerepe volt az első Y haplocsoport filogenetikai fa létrehozásában és akivel nemcsak munkakapcsolatban, hanem baráti viszonyban is állok.

Az M84 SNP mutációval rendelkező férfiak legközelebbi közös őse (TMRCA) 7700 évvel ezelőtt élt (www.yfull.com), tehát teljes összhangban van a neolitikumban (i.e. 5700 év) a Termékeny Félhold területéről származó földművesek érkezésével.

A laboratóriumunk által használt SNP-k között a következő SNP-k szerepelnek az E ősapák meghatározására: SRY4046, M35, M78, M81, M123 és M2 (afrikai férfiakra). Saját vizsgálati

eredményeink alapján az E-M123 haplocsoport gyakorisága Magyarországon 1,2%, amely elég ritkának számít.

Érdekességként megemlíteném, hogy a híres férfiak közül Bonaparte Napóleon (1769-1821) is E-M84 haplocsoporttal rendelkezett a 2011-ben megjelent Journal of Molecular Biology folyóirat cikke szerint (Journal of Molecular Biology Research Vol. 1, No. 1; December 2011 Journal of Molecular Biology Research Vol. 1, No. 1; December 2011).

Remélem, hogy kérdéseire a lényegét pontosan tükröző, adekvát válaszokat sikerült adnom.

Végezetül ismételten köszönöm Professzor Úr pozitív és támogató véleményét!

**Budapest, 2019. február 26.**

**Tisztelettel:**

A handwritten signature in blue ink that reads "Pamjav Horolma". The signature is written in a cursive style.

**Pamjav Horolma**