

Pochopení lidské migrace

Archeogenomika představuje cestu, jak se dostat ke kořenům lidstva prostřednictvím znalosti naší DNA.

text **BARBORA KŘENKOVÁ, PAVEL FLEGONTOV A JULIUS LUKEŠ**

VĚTŠINĚ ČTENÁŘŮ je patrně známo, že čtení lidské DNA se v posledních dvaceti letech nesmírně zlevnilo. Určení všech zhruba 3,1 miliardy písmen (tj. nukleotidových bází) prvního lidského genomu stálo okolo 3 miliard dolarů (tj. dobře zapamatovatelný 1 \$ za písmeno). Jako jeden z největších výdobytků vědy to slavnostně oznámil prezident Bill Clinton v Bílém domě 25. června 2000. Dnes stačí k přečtení genomu kohokoli z nás jen pár set dolarů, což představuje neuvěřitelně desetitisícinásobné zlevnění. Firmy se předhánějí v cenách a úrovni sekvenování, kvalitě a hloubce interpretace výsledků. Jakmile Angličané oznámí, že určitou sekvenci genomů desítek tisíc svých soukmenovců, Číňané kontrují o řád vyššími plány, které se pak stávají realitou. Takový technologický pokrok má nevyhnutelně obrovský vliv na humánní medicínu a tento trend bude dále pokračovat.

O PŘEKVAPENÍ NOUZE NEBUDE

Cílem našeho sdělení je ale nastínit možnosti, jež levné sekvenování a prudce rostoucí počet a pestrost analyzované lidské DNA přináší a přinesou pro pochopení lidské migrace, původu a příbuznosti národů, genealogie jednotlivců a dalších otázek týkajících se minulosti lidstva, které se, pokud jsme si je vůbec kladli, donedávna zdály nezodpověditelné. Zatímco v roce 2000 byly přečteny dva kompletní genomy a do roku 2013 jejich počet vzrostl na pouhých čtrnáct, k výraznému zlomu došlo

v posledních letech, jelikož odhad „poskládaných“ lidských genomů překročil osm tisíc v roce 2018 a dál prudce roste. Můžeme se tak těšit na odhalování velkých tajemství z minulosti lidské civilizace a doufat, že jejich rozluštění posílí vnímání společné lidské identity a nestane se z nich naopak politikum, které by odůvodňovalo územní požadavky či pocity nadřazenosti jedněch nad druhými.

Každopádně je jisté, že o velká překvapení nebude nouze. Stačila analýza jedné kůstky z prstu mladé dívky, která zemřela před 30 až 50 tisíci lety v Denisově jeskyni na Sibiři, aby se vedle nám dobře známých neandertálců a kromaňonců objevila třetí a do té doby zcela neznámá linie našich předků. Nález opičích a lidských ostatků vedly k přepisování kapitol o původu lidstva již před nástupem molekulární biologie, ale diskuse nad interpretací několika kostních znaků se nedají srovnávat s analýzou stovek až tisíců miliard písmen DNA. Je málo oborů, kde došlo k tak exponenciálnímu nárůstu dat, jako je tomu u archeogenomiky, jinými slovy studia starých kostí nejnovějšími metodami.

RIZIKA CHOROB I ODHADY VLASTNOSTÍ

Důsledky pro naše poznání tomu odpovídají. V současnosti si můžete dát přečíst genom a dozvíte se nejen míru rizika nástupu desítek geneticky podmíněných chorob, ale budete také překvapeni často přesnými odhady různých vašich vlastností, jako je

typ ušního mazu či tvar boltce, zda ucítíte ve své moči asparagovou kyselinu po sněžení chřestů, zda máte tendenci k šedivění či ztrátě vlasů nebo jakou barvu mají vaše oči. Ještě užitečnější bude z genomu vyčtená předpověď týkající se vaší citlivosti na řadu léků, díky níž se můžete vyhnout nepříznivým důsledkům jejich aplikace. Lze odhadnout vaši zvýšenou odolnost či naopak citlivost k některým patogenům ap. Dozvíte se také, jaké procento vaší dědičné informace jste zdědili po neandertálcích, zda v sobě nosíte stopy DNA obyvatel Asie či tichomořských ostrovů, a v případě obzvlášť pečlivých analýz i odkud s vysokou pravděpodobností pocházejí předci vašeho tatínka a vaší maminky. Pokud jste spáchali trestný čin, mají úřady řady zemí právo znát vaši DNA a ocitnete se v rozrůstajících se databázích. Tímto výčtem však zdaleka nejsou vyčerpány všechny informace, které lze získat z vašeho genomu čili z nepatrného množství DNA.

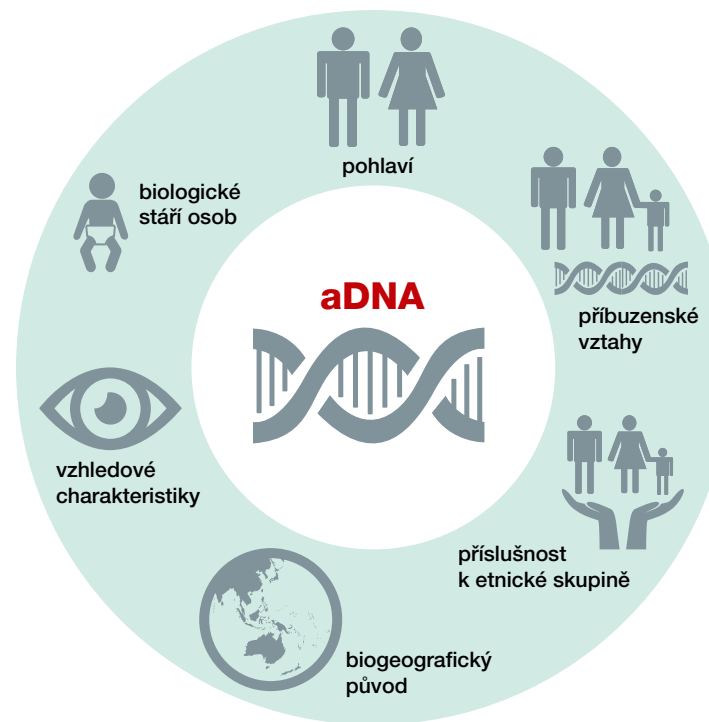
INFORMACE ZE STARÝCH KOSTÍ

Z výše uvedeného je zřejmé, že představitelství se meze nekladou. Archeogenomika, studující DNA „ze starých kostí“ (aDNA;

Kpt. Mgr. BARBORA KŘENKOVÁ, roz. EMMEROVÁ, (*1988) vystudovala Přírodovědeckou fakultu v Českých Budějovicích. Od roku 2017 působí v Kriminologickém ústavu v Praze na oddělení genetiky. Kromě analýzy profilů DNA z kriminologických stop se věnuje určování vizuálních charakteristik a stáří osob z DNA. Tímto směrem zaměřuje i své postgraduální studium na Policejní akademii ČR v Praze.

M.Sc. PAVEL FLEGONTOV, PH.D., (*1983) vystudoval Biologickou fakultu na Moskevské státní univerzitě. V letech 2009 až 2017 působil v Parazitologickém ústavu Biologického centra v Českých Budějovicích. V současnosti pracuje na Harvardově univerzitě v Cambridge v USA a na Přírodovědecké fakultě Ostravské univerzity, kde se zabývá genetickou historií lidstva.

Prof. RNDr. JULIUS LUKEŠ, CSc., (*1963) vystudoval Přírodovědeckou fakultu UK. Působil na Amsterodamské univerzitě a na Kalifornské univerzitě v Riverside a v Los Angeles, je členem Kanadského ústavu pro pokročilý výzkum, AAAS. Učené společnosti ČR aj. Většinu své kariéry trávil v Parazitologickém ústavu BC a na Přírodovědecké fakultě JU v Českých Budějovicích.



1. INFORMACE, které lze za ideálních podmínek získat ze vzorku lidské DNA. Pod pojmem aDNA (ancient DNA, tedy stará DNA) se rozumí DNA získaná z archeologických nálezů a historických materiálů.

Schéma Barbora Křenková

obr. 1), dokáže určit kdo, kdy a jak osídloval v dávnověku českou kotlinu, kdo poprvé přešel Beringovu úžinu, komu je geneticky nejpříbuznější první a poslední faraon nebo zda pravá Anastázie opravdu neunikla po pravě carské rodiny.

Začneme ale tím, co zajímá většinu z nás – co lze vyčíst z kostí našich přímých předků a jak se k podobným informacím dostat.

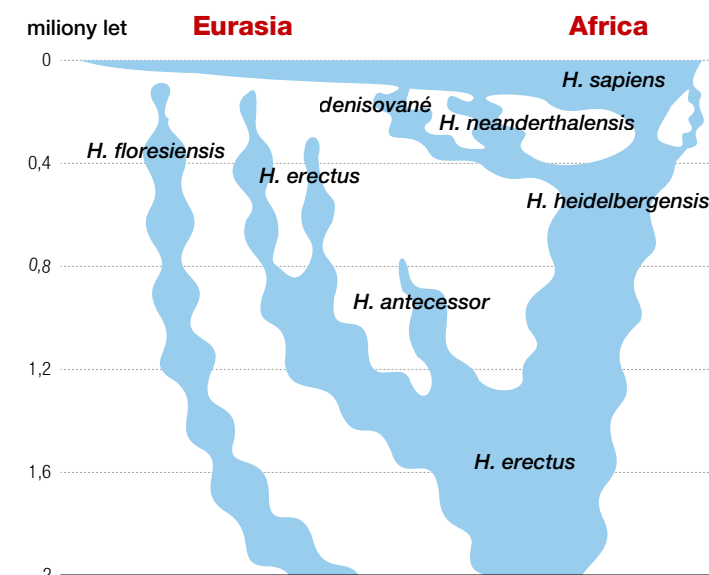
V současné době již existují veřejně přístupné geneticko-genealogické databáze, kam si lidé ukládají své profily DNA a další genealogicky významné údaje, jako je místo původu či rodové příjmení. Ty se stávají oblíbeným nástrojem výzkumu i pro profesionální archeogenetiku, kteří porovnávají profily DNA analyzovaných kosterních nálezů s DNA současného obyvatelstva žijícího v dané oblasti. Přes společné příjmení a záznamy z matrik a kronik lze vypátrat společné vzdálené příbuzné či dávného předka. Občas navštěvují tyto databáze i kriminalisté. Nedávno díky nim v USA dopadli dva dlouho hledané sériové vrahy. Sečtější

zločinci si tedy své profily z genealogických databází patrně již smazali.

Nejnovější metodou forenzní genetiky se stává předpovídání viditelných charakteristik na základě sekvence DNA. Jde o určování barvy kůže, vlasů a očí, ale testují se i další znaky, jako je výška, pravděpodobný BMI, tvar vlasové linie, pihovatost či obličejové a další znaky. Využití těchto analýz v kriminalistice je usnadněno skutečností, že vzorky jsou současné, v drtivé většině mladší než 20 let, což je příznivé s ohledem na promlčecí lhůtu nejzávažnějších trestných činů.

SHODNÉ ZNAKY S DÁVNÝMI PŘEDKY

Archeogenomika pracuje s haploskupinami, což jsou shodné znaky skupiny lidí s dávnými společnými předky. Haploskupiny znaků na chromozomu Y odrážejí příbuznost po otcovské linii, neboť otcové tento chromozom téměř beze změn předávají svým synům. Čtenář odpustí



2. RODOKMEN LIDSTVA.

Vývoj a křížení člověka podle hypotézy Chrise Stringera, publikované v roce 2012 v Nature.

Schéma Chris Stringer, CC BY-SA 3.0, DOI: 10.1038/485033a, upraveno

zopakování skutečnosti, že ženy (až na geneticky anomální případy) chromozomem Y nedisponují. Druhým sledovaným typem jsou haploskupiny mitochondriální DNA, které mají muži i ženy, ale pouze ženy (opět až na nepatrné výjimky) je předávají svým potomkům. Jde tedy o ukazatel příbuznosti po mateřské linii.

Haploskupiny Y se osvědčily při určování původu předků dané osoby, nic nám ale neříkají o tom, kde se osoba narodila. Toho využívá i kriminalistika, neboť jde o „viditelný“ původ člověka, nikoli občanskou příslušnost, což je důležité u svědeckých výpovědí. Svědek popíše osobu, jak ji při kriminálně relevantní události viděl, aniž měl možnost se jí optat na zemi narození. Mnoho zdánlivých „cizinců“ se již narodilo v České republice nebo obecně v Evropě, i když žádný z jejich předků odtud nepochází, a proto se na první pohled vizuálně odlišují. Genetického určení biogeografického původu osoby využili například policisté v Brně při vyšetřování vraždy osoby vietnamské státní příslušnosti. Analýzou DNA zjistili, že podezřelá osoba, která zanechala na místě činu stopy své DNA, pochází též z Vietnamské socialistické republiky. Díky následnému prověření této verze rychle přišli na stopu podezřelého, který byl poté zadržen. [1]

Podle chromozomu Y lze určit původ s přesností na kontinenty a některé izolovanější regiony. Rozhodně ale nelze geneticky rozlišit Čecha od Slováka či Němce. Teď možná některé čtenáře zklameme, ale nelze také jednoznačně určit, zda byli něčí předkové Kelti. Ti totiž byli vymezení především svou kulturou, nikoli biologickým původem. [2] Mitochondriální haploskupiny se zase osvědčily jako vhodný ukazatel etnické příslušnosti v případě komunit žijících uzavřeně, jako jsou Židé či Romové. Kriminalisté je proto využívají např. u atypicky umístěných nálezů kosterních pozůstatků, při nichž vyvstává otázka, zda šlo o příslušníka minorit nepohřbívaných na křesťanských hřbitovech, nebo o osoby jinak společensky vyloučené (tuláky, zločince či sebevrahy).

ZÁHADY ČESKÉ HISTORIE

Nejsledovanějším českým archeogenetickým projektem je patrně zkoumání kosterních pozůstatků Přemyslovců uložených na Pražském hradě, u nichž může zodpovědět otázky, při nichž ostatní metody selhávaly. Kdo je pohřben mezi nejstaršími českými knížaty a králi? Je to bratrovražedný kníže Boleslav I., jeho žena a syn? Prostřednictvím dochovaných ostatků sv. Václava bude v rámci tohoto projektu možné určit příbuzenské vztahy mezi těmito prominenty (**obr. 3**).

Archeogenetika by mohla vnést světlo i do dávných sporů ohledně věku dožití

některých významných osobností českých dějin, jako například nejstaršího historicky doloženého Přemyslovce Bořivoje I. Dobové rukopisy uvádějí úmrtí ve věku mezi 35 a 38 lety, podle některých antropologů se však dožil více než 40 let. Určení neusnadňuje ani nejistota při převádění textů z cyrilice do hláholice v 11. století, kdy se datace ponížovala o 7 let. Tyto historické nezbednosti by se daly elegantně obejít genetickým určením stáří podle míry metylace DNA ze šlechticova zubu. Aplikace metody je u aDNA složitější než u současných vzorků, ale předpokládáme, že bude úspěšně optimalizována dříve, než skončí disputace historiků.

Mimo českou kotlinu již měla archeogenomika přímý vliv na politiku či výklad historie s dopady pro současnost. Klasickým případem je analýza kosterních pozůstatků carské rodiny povražděné na přímý Leninův rozkaz 17. července 1918 u Jekatěrinburgu (drobná česká vložka - údajně proto, aby cara neosvobodily blížící se československé legie). Ihned po pádu sovětského režimu byla věnována velká pozornost identifikaci objevených kosterních pozůstatků. Díky žijícím i zemřelým příbuzným Romanovců (svoji DNA poskytli i britský princ Filip), a dokonce srovnáním se zaslou krví z carské košile zachované v Ermitáži byla potvrzena pravost ostatků Mikuláše II. a jeho rodiny, což v roce 2000 umožnilo jejich svatořečení a slavnostní pohřeb. Ovšem identitu nejmladší carské dcery Anastázie, za niž se vydávalo několik žen údajně přeživších masakr, potvrdila americká laboratoř až v roce 2008. I když byl tento případ arci prominentní a bylo na něj dostatek peněz, před více než dvaceti lety představoval komplikovanou a poměrně zdlouhavou záležitost, do níž se zapojilo několik špičkových laboratoří.

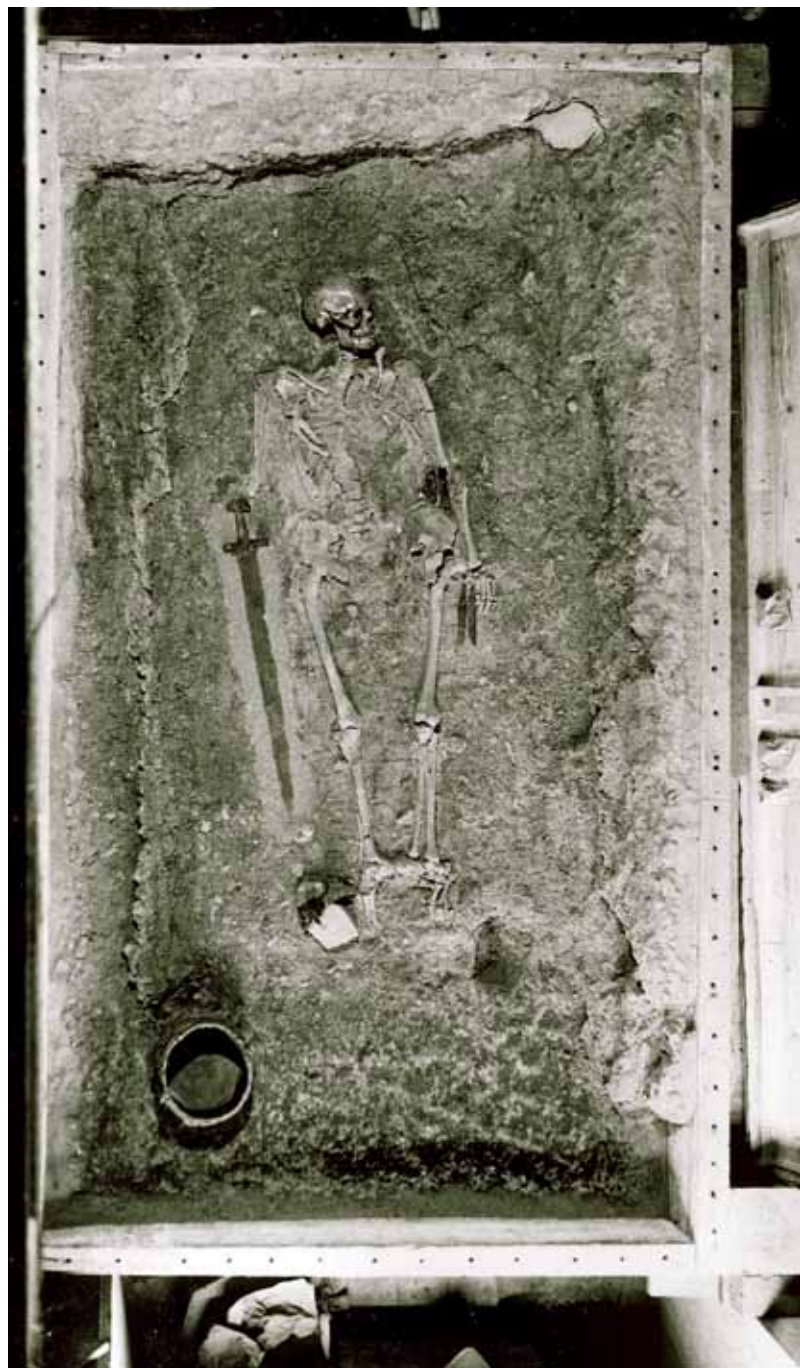
V současnosti by práci srovnatelného rozsahu zvládla každá ze stovek laboratoří za zlomek nákladů a času. V zajímavých, záhadných či právně odůvodněných případech se podobné analýzy provádějí již rutinně. Každý si může nechat určit genetickou příbuznost se svými (předpokládanými) předchůdci či potomky s 99,99procentní pravděpodobností. Stačí k tomu vlas či stěr sliznice a pár tisíc korun (ne že by to autoři tohoto textu plošně doporučovali, jelikož v některých případech je lepší nevědět, ale o tom podrobněji snad někdy jindy).

POHŘBENÍ OBYVATELÉ ŘÍMA
Nejnověji je archeogenomika definována obrovským množstvím sekvenčních dat, jak již bylo zmíněno výše, ale i velmi složitými analytickými metodami. Příkladem je studie národnostního složení, založená na detailní analýze DNA 127 obyvatel Říma pohřbených ve městě před 12 000 až 2000 lety [3]. Nejstarší kostry odpovídají kostrám

3. HROB IIIN199 (tzv. bojovník) po vyzdvižení a přesunu do expozice v roce 1928. Kolem roku 900. Archiv pracoviště výzkumu Pražského hradu, Archeologický ústav AV ČR, Praha, foto A11274. Za laskavé poskytnutí fotografie děkujeme PhDr. Janu Frolíkovi, CSc.

Snímek Jan Frolík

(Podrobněji viz kapitulu *Bojovník, velmož, nebo kníže z pohřebiště na Žiži* v knize Emanuela Vlčka: *Nejstarší Přemyslovci. Fyzické osobnosti českých panovníků*, 1. díl, Vesmír, Praha 1997, s. 45.)



z ostatních evropských lokalit. Později se Řím proměnil z provinčního sídla v hlavní město impéria až s milionem obyvatel, kteří se začali od ostatních Evropanů výrazně odlišovat zhruba před třemi tisíci lety. Způsobili to přistěhovalci z dnešního Řecka, Sýrie a Libanonu. Podle izotopového složení zubů bylo dokonce možné určit, zda se na Blízkém východě daný nebožtík narodil, či odtud pouze pocházeli jeho předci. Vše se dramaticky změnilo, když se Římská říše rozpadla na západní a východní část. Počet Římanů klesl možná až na desetinu, tok genů z východu ustal a nahradily jej invaze ze severu a západu až do okamžiku, kdy se středověký Řím začal demograficky podobat jiným evropským městům. Díky pozůstatkům milionů Římanů je prostor pro rozšiřování a zpřesňování uvedených závěrů téměř nekonečný. Výsledky této archeogenetické studie, publikované

v prestižním časopise Science, se dobře shodují s tím, co jsme dosud věděli o historii Římské říše.

Zcela jiná situace je v případech, kdy jakákoli historická data (téměř) chybějí nebo jsou naše poznatky založeny na nepřímých údajích a spekulacích. Kolik toho z DNA nakonec vyčteme? Dokážeme se přiblížit k hlavnímu cíli, tedy rekonstruovat strom lidské populace a zmapovat migrace v prostoru a čase?

PŘÍSADY V GENOMECH
Laskavý čtenář již jistě viděl evoluční stromy, které způsobily jednu z hlavních revolucí v biologii posledních desetiletí, a díky nimž začínáme rozumět skutečným příbuzenským vztahům mezi organismy na naší planetě. Rekonstruovat evoluční strom lidských populací je však nepoměrně těžší, protože jde o jediný druh a jsou



Digitalizovaný snímek Crisco 1492, volné dílo

4. DNA Z PRASTARÝCH KOSTÍ Aleutů, eskymáků a původních Američanů přesvědčivě ukázala, že se jedna linie invadujících Sibiřanů zhruba před pěti tisíci lety promíchala s domorodci, kteří dosud obývají rozsáhlé území od Aljašky po Arizonu. Velmi podobně se jiná linie migrujících Sibiřanů smísila s jinými Američany a vznikli předci Aleutů, Inuitů a eskymáků. Inuitská žena na snímku z roku 1907 od neznámého autora.

zapotřebí velmi komplikované počítačové techniky, které dokážou vystopovat přísady („admixture“) neandertálské, denisovanské a dalších DNA v našem převážně kromaňonském genomu (obr. 2). Lze tak najít sibiřské kmeny, z nichž se odvozují američtí indiáni, zmapovat vztahy mezi

denisovany a původními Papuánci, odhalit dceru neandertálského otce a denisovanské matky, mapovat invazi do Austrálie ap.

Jedno už je ale jisté. Věci se začaly komplikovat s domestikací koně, s objevem kola a s rostoucí populační hustotou, kterou umožnilo zemědělství. Zhruba před 10 tisíci lety nastoupila díky těmto faktorům (ale nejen díky nim) globalizace, která promíchala do té doby izolované lovecké populace. Kvůli tomu rozhodně nebude snadné zmapovat lidskou historii z namíchané DNA, jež se zachovala po obyvatelích doby bronzové a železné.

Ukažme si na jednom příkladu, co lze o prastarých migracích a příměsích vyčíst z DNA již nyní. Panuje shoda v tom, že se severoameričtí indiáni z evoluční rodiny na-dené¹ smíchali s některými obyvateli Sibiře. Není však jasné, kdo přesně to z obří Sibiře přišel; zda to byli paleoeskymáci, Inuiti, Čukčové, Korjaci, či další národy. Právě jejich určení bylo cílem studie vedené jedním z nás [4], v jejímž rámci byla sekvenována DNA z prastarých kostí Aleutů, eskymáků a původních Američanů a byly testovány statistice „grafů míšení“. Data přesvědčivě ukázala, že se jedna linie invadujících Sibiřanů (kterým archeologové říkají paleoeskymáci) zhruba před pěti tisíci lety promíchala s americkými domorodci. Vznikla skupina na-dené, jejíž příslušníci dosud obývají rozsáhlé území od Aljašky po Arizonu. Velmi podobně se lidé z druhé části sibiřské invaze smíchali se společnými předky Aleutů, Inuitů a eskymáků a zůstali izolováni na Aleutských ostrovech. Odtud se ale někteří vrátili zpět na Čukotku, kde se dále promíchali s předchůdci Čukčů a Korjaků, a dali vzniknout Inuitům. Ti se naučili velrybařit, což byla obrovská výhoda, která se projevila v jejich opětovné expanzi na Aljašku, odkud posléze vytlačili paleoeskymáky. Tyto dávno zapomenuté migrace nyní ožívají díky písmenkům DNA a zároveň se ukazuje, jak komplikované příběhy bude možné rozplétat.

Další příběhy v sobě nese DNA každého z nás. Díky stávajícímu tempu vývoje metod, nárůstu dat a rychlosti počítačových výpočtů lze předpokládat, že v dohledné budoucnosti bude možné přečíst celou DNA čteného čtenáře, spolu s DNA všech jeho bakterií, virů, parazitů a komenzálů, a porovnat ji se všemi známými sekvenčními DNA. Jinak je tomu s interpretací těchto dat, jelikož zde je vhodné optimistickým šetřit. Díky vpravdě astronomickým počtům přečtených sekvenčí identifikujeme příčiny mnoha dalších geneticky podložených chorob. Budeme umět lépe odhadnout, kteří mikrobi jsou danému člověku při jeho pohlaví, věku a zdravotním stavu užiteční a které by bylo lépe odstranit. Přesto smysl velké části oněch trilionů písmen naší DNA pro nás nepochybně ještě dlouho zůstane zahalen tajemstvím. ●

K dalšímu čtení...

- [1] Kožina J.: Identifikační genetika v právní praxi. Wolters Kluwer, 2018, ISBN 978-80-7598-033-5.
- [2] Leslie S. et al.: Nature 519, 309–314, 2015, DOI: 10.1038/nature14230.
- [3] Antonio M. L. et al.: Science 366, 708–714, 2019, DOI: 10.1126/science.aay6826.
- [4] Flegontov P. et al.: Nature 570, 236–240, 2019, DOI: 10.1038/s41586-019-1251-y.