

## AZ EVOLÚCIÓ A GENOMPROJEKTEK FÉNYÉBEN<sup>1</sup>

Patthy László

az MTA rendes tagja,  
MTA Enzimológiai Intézet

Kettős oka van annak, hogy 2009-ben a tudományos világ Darwinra emlékezik: Charles Darwin kétszáz éve, 1809. február 12-én született, főműve, *A fajok eredete*, százötven éve, 1859. november 24-én jelent meg.

A könyvben részletesen kifejtett elmélet tudománytörténeti jelentősége csak a kopernikuszi forradaloméhoz hasonlítható, valójában ugyanannak a tudományos forradalomnak második állomása. A 16–17. században Kopernikusz, Kepler, Galilei és Newton munkásságának köszönhetően fokozatosan alakult ki az a világkép, hogy a világegyetem mozgását természeti törvények irányítják, hogy a Föld nem az univerzum központja, hanem egy kis bolygó, amely egy átlagos csillag körül kering, s hogy a bolygók Nap körüli keringését ugyanazok az egyszerű törvények irányítják, mint a bolygónkon lévő tárgyak mozgását.

A kopernikuszi forradalmat követően az emberiségnek a világegyetemről kialakult koncepciója, világképe a 19. század közepéig tudathasadásos volt. Ebben a világképben a Föld és az univerzum élettelen világot termé-

zeti törvények irányították, a jelenségeket tudományos magyarázatokkal lehetett értelmezni, ugyanakkor az élőlények eredetére, az élővilág fejlődésére vonatkozóan természetfeletti magyarázatokat fogadtak el. Ennek a koncepcionális skizofréniának vetett véget Darwin elmélete. Befejezte a kopernikuszi forradalmat azáltal, hogy bebizonyította: a fajok kialakulását, az élővilág fejlődését is meg lehet magyarázni természeti törvényekkel, természetfeletti erők segítségével hívása nélkül.

Darwin „természetes kiválasztás” elmélete zseniálisan egyszerű magyarázatot adott az élővilág csodálatos gazdagságára: véletlenszerű változások révén létrejött változatok közül szükségszerűen azok maradnak fenn, melyek a létért folyó versenyben életképesebbek bizonyulnak. Darwin kivételes intellektuális teljesítménye elsősorban abban áll, hogy ő volt az első, aki a véletlen (véletlenszerű variáció) és a szükségszerű (természetes kiválasztás) összjátékának eredményeként értelmezte az evolúciós folyamatot.

A természettudományok iránt érdeklődők azonnal felismerték Darwin elméletének jelentőségét, elmélete nagyon hamar általánosan elfogadottá vált. Alig több mint egy évtizeddel *A fajok eredete* megjelenését köve-

tően, 1872. május 24-én, a Magyar Tudományos Akadémia Darwint tagjává választotta, egy évre rá, 1873-ban, a könyv magyar nyelven is megjelent.

Az elmélet gyors térnyerése látszólag elmentmond annak, hogy merőben új gondolatról van szó. A magyarázat: a könyv rendkívül didaktikus, teljes címe – *A fajok eredete természetes kiválasztás útján, vagyis az élőnyős válfajok fennmaradása a létért folyó küzdelemben* – telitalálat: közérthetően és pontosan foglalja össze legfontosabb felfedezését.

A jó cím fontosságát akkor értjük meg igazán, ha figyelembe vesszük, hogy Darwin elméletének lényegét, a „természetes kiválasztást” már egy évvel korábban, a londoni Linné Társaság 1858. július elseji ülésén ismertette, és egy hónappal később a Linné Társaság folyóiratában közölte *On the Tendency of Species to Form Varieties; And On the Perpetuation of Varieties and Species by Natural Means of Selection* című tanulmányában. Valószínűleg ez a kevésbé lényegre törő cím magyarázza, hogy az előadás és a közlemény visszhangtalan maradt, olyannyira, hogy a Linné Társaság elnöke éves beszámolójában kijelentette, hogy az 1858-as évben lényeges tudományos áttörés nem történt.

*A fajok eredete* felépítése igen didaktikus. Az I. fejezetben Darwin a háziiasítás közismert példáival mindenki számára érthetően illusztrálja, hogy a spontán, véletlenszerűen létrejövő változatokon a tenyésztők által végrehajtott tudatos szelekció milyen hatékonyan vezethet, kis lépéseken át, új, a tenyésztő célkitűzésének megfelelő fajták kialakításához.

A kötet II–IV. fejezete azt bizonyítja, hogy a természetes szelekcióban (a tenyésztők által végrehajtott szelekciótól eltérően) egy fajnak azok a véletlenszerű, spontán változatai maradnak fenn, terjednek el, melyek az élőlény

szempontjából rendelkeznek előnyösebb tulajdonságokkal, mivel ezek bizonyulnak sikerebbnek a létért folyó küzdelemben. Az előnyösebb tulajdonságokat hordozó változatok nagyobb valószínűséggel maradnak életben, több utódot hoznak létre, így generációról generációra nő a gyakoriságuk. Ugyanakkor a kevésbé előnyös vagy hátrányos tulajdonsággal rendelkező változatok száma folyamatosan csökken, míg végül ezek a változatok kihalnak.

Darwin elmélete szerint a természetes kiválasztás sok kicsiny, egymást követő, élőnyős változás felhalmozódásával történik. A változó folyamatok eredményeként az élőlények bonyolult, „célszerű” felépítéssel (design) rendelkeznek, ez azonban nem egyszerre, teljes komplexitásában jelenik meg, Darwin elmélete szerint az adaptív evolúció törvényszerű következménye annak, hogy az élőlények a természetes kiválasztás eredményeként alkalmazkodnak a különböző, időben és térben változó környezeti körülményekhez.

Mínt hogy a biológiai evolúció tényei szolgáltatják Darwin elméletének legfőbb bizonyítékait, a könyv további fejezetei ezeket a bizonyítékokat veszik sorra, és részletesen szemügyre veszik az elmélet bizonyításának nehézségeit.

Megjegyzendő, hogy Darwin *A fajok eredete* 1859-es kiadásában még nem használta az *evolúció* szót, erre a fogalomra általában a „módosulással való leszármazás” (descent with modification) fordulatot alkalmazta. Az élőlények evolúciójának tényét a tudósok már a 19. század közepén általánosan elfogadták, így az intellektuális kihívást nem az evolúció maga, hanem annak magyarázata jelentette.

A könyv XIV. záró fejezetének utolsó mondataiban Darwin ékesszólóan, költőien foglalja össze elméletét:

<sup>1</sup> Elhangzott az MTA Közgyűlésén, 2009. május 4-én. Az előadás illusztrált anyaga az MTA honlapján ([http://www.mta.hu/fileadmin/2009/05/Darwin200\\_MTA\\_2009\\_05.pdf](http://www.mta.hu/fileadmin/2009/05/Darwin200_MTA_2009_05.pdf)) érhető el.

„Érdekes dolog megállni egy kuszán benőtt part mellett, amelyet sokféle növény borít, madarak dalolnak a bokrokban, a levegőben rovarok röpködnek, férgek másznak a nedves földben, és eltűnődni azon, hogy mindezeket a finom gonddal szerkesztett formákat, amelyek annyira különbözőek, és amelyek oly bonyolult módon függenek egymástól, egytől egyig olyan törvények hozták létre, melyek ma is működnek körülöttünk [...] Így a természetben folyó harcból, éhségből és halálból közvetlenül következik az elképzelhető legmagasabb eredmény: a magasabbrendű állatok létrejötte. Felemelő az életnek ez a felfogása: az élet eredetileg csupán néhány vagy csak egyetlen formában létezett; hogy – mialatt bolygónk a gravitáció megmásíthatatlan törvényét követve keringett körbe körbe – ebből az egyszerű kezdetből kiindulva végtelenül sokféle, gyönyörű és csodálatos forma bontakozott és bontakozik ki.”

Darwin százötven éve megjelent műve a modern biológia elindítója. A darwini elmélet óriási hatását talán Theodosius Dobzhansky híres mondása tükrözi legjobban: „Nothing in biology makes sense except in the light of evolution” („A biológiában minden csak az evolúció fényében értelmezhető”).

Nyilvánvaló okokból Darwin elmélete nem támaszkodhatott még a genetika eredményeire. A 20. század közepén, a genetikai, populációgenetikai kutatások eredményei tették lehetővé a modern szintézist, a genetikai alapú darwini evolúció (neo-darwinizmus) kodifikációját (Dobzhansky, 1937; Huxley, 1942). A modern szintézis kiegészítette, új tartalommal töltötte meg, de lényegében nem változtatta meg a darwini elméletet.

Darwin művének hatása nem korlátozódott, és ma sem korlátozódik a biológiára: a

darwini elméletre egyértelműen utaló „természetes kiválasztás” (natural selection) szókapcsolat gyakran fordul elő szociológiai, filozófiai, matematikai, kémiai, demográfiai tárgyú tudományos folyóiratokban is (Pagel, 2009).

Darwin elmélete ma is hat, mint azt a számszerűsíthető szcientometriai adatok (az *ISI Web of Knowledge* 2008 decemberi adatai) is bizonyítják. Meglepő módon, a kilencvenes évek közepétől drámaian növekszik a Darwin főművére, *A fajok eredete* 1859-es kiadására történő hivatkozások száma, és a darwini elmélet lényegét tükröző „természetes kiválasztás” szókapcsolat előfordulásának gyakorisága a tudományos publikációkban (1. ábra).

Ez a változás nyilvánvalóan a genomikai forradalommal (Wolfe – Li, 2003) függ össze: a 90-es évek közepén indult meg az önálló életre képes, sejtes élőlények teljes genomszekvenciáinak meghatározása, és mára az ezret meghaladja azoknak a fajoknak a száma, melyek teljes genomszekvenciáját ismerjük.

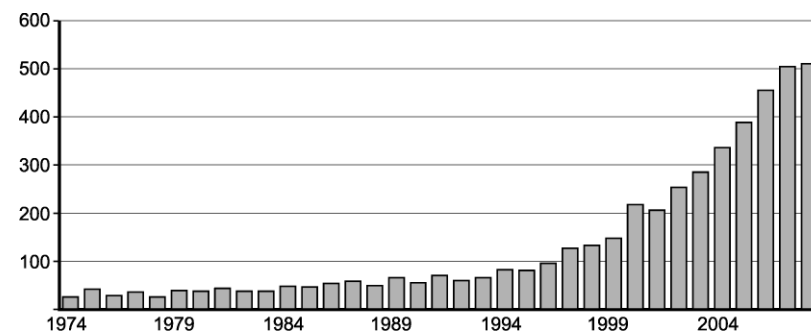
A darwini elmélet és a genomikai forradalom összefüggésének három fő komponense van:

A genomikai forradalom szolgált olyan, korábban elképzelhetetlen mennyiségű, teljességű és minőségű információt, mely először teszi lehetővé számos, Darwin művében felvetett vagy nyitva hagyott kérdés megválaszolását.

A darwini elmélet módszertani segítséget nyújt a genomadatok értelmezésére.

Az összehasonlító genomika eredményei indokoltá teszik a modern szintézis, neo-darwinizmus több fontos tételének, dogmájának újraértékelését.

A továbbiakban néhány példával illusztrálom a genomikai forradalom és a darwini elmélet ezen összefüggéseit.



1. ábra • A *natural selection* kifejezést tartalmazó publikációk számának növekedése

Darwin *A fajok eredete*-ben az előnyös, káros és semleges változások evolúciobiológiai jelentőségéről szólva világossá teszi, hogy elmélete szerint az előnyös változások fennmaradnak (pozitív szelekció), a káros változások elpusztulnak (negatív szelekció), míg „azokra a variációkra, amelyek sem nem hasznosak, sem nem károsak, nem hat a természetes szelekció, ezek mint fluktuáló elemek, fennmaradnak, mint azt a polimorf fajok esetén látjuk.”

Jóllehet Darwin (és a neo-darwinizmus) tisztában van a „sem nem hasznos sem nem káros” variációk fennmaradásának lehetőségével, a neo-darwinizmus ennek az evolúció szempontjából csekély jelentőséget tulajdonít.

Az összehasonlító genomika tette lehetővé annak pontos kvantitatív mérését, hogy az evolúció során különböző evolúciós stádiumokban hogyan változik az előnyös (adaptív) és az adaptáció szempontjából közömbös (semleges) mutációk aránya; mi a neutrális és előnyös változatok relatív evolúciobiológiai jelentősége. Ezek a vizsgálatok egyértelművé tették, hogy a neutrális variációk az evolúcióban rendkívül fontos szerepet játszanak.

Darwin *A fajok eredete*-ben részletesen foglalkozik bizonyos fajok leszármazottak nélkül való kihalásának kérdésével. Arra a

következtetésre jut, hogy valószínűleg soha sem fogjuk tudni megmondani, hogy egy-egy konkrét esetben mi okozza a faj ritkulását és végül kihalását.

A genomika (és annak egy speciális, a kihalt élőlények ősi DNS-ének szekvenálásával foglalkozó ága) lehetővé teszi annak vizsgálatát is, hogy milyen evolúciobiológiai, populációgenetikai magyarázatot találunk egy faj ritkulására, kihalására. Például a mintegy húszezer éve élt szibériai mamutegyedek genomjának vizsgálata lehetővé teszi olyan genetikai tényezők azonosítását, melyek magyarázatot adhatnak a faj kihalására (Miller et al., 2008).

A darwini elmélet fontos módszertani segítséget nyújt a gének és egyéb, funkcionális szempontból fontos DNS-elemek azonosítására. Ezeknek az összehasonlító genomikai módszereknek az alapja az a darwini elméletből következő megfontolás, hogy a genom fontos funkciót hordozó elemeit érintő változások (mutációk) nagy valószínűséggel károsak, ezért ezek a mutációk nem öröklődnek, így a funkcionális szempontból fontos DNS-elemek fokozott konzervativizmusuk alapján azonosíthatóak. Például az egér és az ember genomszekvenciáinak összehasonlításakor a fontos funkciót meghatározó gének, DNS-elemek, konzervativizmusuk alapján azonosít-

hatóak (Mouse Genome Sequencing Consortium, 2002).

Megjegyzendő, hogy a gének azonosítására szolgáló számítógépes módszerek megbízhatósága még messze nem kielégítő. Annak ellenére, hogy nyolc éve ünnepelte a világ az „ember géntérképének” (az emberi genom szekvenciájának) megismerését, még ma sem pontosan ismert a genomban található gének száma. Ennél is nagyobb problémát jelent, hogy ismereteink szerint az emberi genomban található fehérjekódoló gének jelentős hányadának prediktált szerkezete téves. Ennek a súlyos problémának a megoldásában is a darwini elmélet nyújt módszertani segítséget. Az újabb génpredikációs módszerek alapja az a darwini elméletből következő megfontolás, hogy csak az a génpredikáció lehet helyes, amely (a fehérjeevolúció dogmái szerint) életképes, funkcióképes fehérjét kódol (Harrow et al., 2009).

A genomikai forradalom nem csak támaszkodik a darwini elméletre; az összehasonlító genomika eredményei indokoltá teszik a modern szintézis, neo-darwinizmus több fontos tételének átgondolását, újraértékelését is. Az alábbiakban a neo-darwinizmus néhány olyan tételét veszem sorra, amelyet az összehasonlító genomika eredményei lényegesen módosítanak.

Darwin elmélete és a neo-darwinizmus szerint elsősorban végtelenül kicsiny, véletlenszerű variációk szolgáltatják az evolúció nyersanyagát. A genomika eredményeként a véletlenszerű változások repertoárja számottevően módosult. A többnyire kis változásokat előidéző pontmutációkon kívül a génduplikáció, genomduplikáció, horizontális géntranszfer, endoszimbiózis, génfüzió, génkeveredés és a genomot érintő számos más nagy változás drámai evolúciós változásokat

eredményezhet. Bebizonyosodott, hogy a génduplikáció az új gének létrejöttének és új funkciók evolúciójának legfontosabb forrása, hogy teljes genomduplikációk jelentős szerepet játszottak például a gerincesek evolúciójában. A genomprojektek eredményeinek köszönhetően világossá vált, hogy a horizontális géntranszfer általános (elsősorban a prokariótákban), és hogy teljes genomok horizontális transzfere, az endoszimbiózis kulcszerepet játszott olyan drámai eseményekben, mint a sejtmagvas élőlények, az eukarióták kialakulása és evolúciója. Ma már az is világos, hogy a gének fúziója, a gének elemeinek keverése kulcszerepet játszott a komplex funkciót betöltő fehérjék és így az élőlények komplexitásának evolúciójában (Patthy, 1985).

Darwin és a modern szintézis szerint az evolúció fő hajtóereje az adaptáció, vagyis a ritka, előnyös változatok megőrzése. Bár Darwin is rámutatott, hogy a sem nem hasznos sem nem káros változások is fennmaradhatnak, a modern szintézis kemény formája az evolúció adaptacionista modelljét terjesztette el. E szerint a modell szerint az evolúció progresszív, mindig a „haladás”, a tökéletesedés irányában halad. A genomkorszak felfogása lényegesen árnyaltabb: az előnyös változatok természetes kiválasztása és elterjedése az evolúció fontos tényezője, de mennyiségileg nem a domináns fajtája az evolúciós eseményeknek. A genomevolúcióban lényegesen nagyobb szerepet játszanak a neutrális folyamatok. Például az introngazdag, jelentős nemgéniikus DNS-t tartalmazó genomok kialakulása, mely különösen szembeötlő az állatok esetén, nem könnyen értelmezhető az adaptív evolúció eredményeként.

Darwin elmélete szerint az evolúció szigorúan gradualista: a természetes kiválasztás által megőrzött előnyös változások végtelenül

kicsik, az evolúció kis változások lépésenkénti halmozódásának az eredménye. Bár már Darwin kortársai is rámutattak arra, hogy a gradualizmus nem lényegi eleme a darwini elméletnek, a modern szintézis is erre az álláspontra helyezkedett. A genomika eredményei bebizonyították, hogy a gradualizmus nem tekinthető az evolúció általánosan érvényes elvének. Az új változatokat létrehozó véletlenszerű események némelyike (például génfüzió, génkeverés, horizontális géntranszfer) olyan jelentős és azonnali változást eredményezhet, mely semmiképp sem tekinthető végtelenül kicsinek. Ritka „katasztrofális” események (például a különböző genomfüziók, endoszimbiózisok) kulcszerepet játszottak a legjelentősebb evolúciós eseményekben.

Darwin elmélete uniformitarianista: valószínűnek tartotta, hogy az evolúció folyamatai ugyanazok maradtak az élővilág egész története során. A genomkorszak felfogása árnyaltabb: a genomevolúcióval az evolúció folyamatai is evolválhatnak. Példaként említhetjük a génkeverés egy sajátos, hatékony módját, az exonkeverést, mely csak az introngazdag genomok kialakulását követően, az eukariótákban, azokon belül is elsősorban az állatvi-

lág evolúciójában játszott szerepet (Patthy, 1999).

A darwini elmélet és a neo-darwinista elmélet szerint az evolúciós eseménysorokat pontosan lehet ábrázolni egy vertikális evolúciós fával. A *fajok eredete* egyetlen ábrája egy ilyen evolúciós fát mutat be annak illusztrálására, hogy hogyan alakulnak ki a fajok a módosulással történő leszármazás révén. A genomkorszak felfogása szerint az endoszimbiózis, horizontális géntranszfer, génkeverés jelentős evolúciós szerepének fényében az evolúciós eseményeket sok esetben csak bonyolultabb hálózattal lehet ábrázolni.

Jóllehet, a genomika eredményei indokoltá teszik a neo-darwinizmus több fontos tételének újraértékelését, nyilvánvaló, hogy a darwini elmélet leglényegesebb elemei változatlanul érvényesek. Mint azt az említett szcientometriai adatok is bizonyítják, *A fajok eredete*-ben százötven éve kifejtett elmélet továbbra is az élettudomány (és nem csak az élettudomány) egyik legtermékenyítőbb elmélete.

Kulcsszavak: *Darwin, evolúció, A fajok eredete, genomika, természetes kiválasztás*

#### IRODALOM

- Dobzhansky, Theodor (1937): *Genetics and the Origin of Species*.  
 Harrow, Jennifer – Nagy A. – Reymond, A. – Alioto, T. – Patthy, L. – Antonarakis, S. E. – Guigó, R. (2009): Identifying Protein-Coding Genes in Genomic Sequences. *Genome Biology*. 10, 1, 201.  
 Huxley, Julian (1942): *Evolution: The Modern Synthesis*.  
 Miller, Webb et al. (2008): Sequencing the Nuclear Genome of the Extinct Woolly Mammoth. *Nature*. 456, 387–390.  
 Mouse Genome Sequencing Consortium (2002):

- Initial Sequencing and Comparative Analysis of the Mouse Genome. *Nature*. 420, 520–562.  
 Pagel, Mark (2009): Natural Selection 150 Years On. *Nature*. 457, 808–811.  
 Patthy László (1985): Evolution of the Proteases of Blood Coagulation and Fibrinolysis by Assembly from Modules. *Cell*. 41, 657–663.  
 Patthy László (1999): Genome Evolution and the Evolution of Exon-Shuffling. *Gene*. 238, 103–114.  
 Wolfe, Kenneth, H. – Li, Wen Hsiung (2003): Molecular Evolution Meets the Genomics Revolution. *Nature Genetics*. 33 Suppl., 255–265.