# A MOLEKULÁRIS GENETIKA EVOLÚCIÓS KÉRDÉSEI*

SÁGI JÁNOS

## BEVEZETÉS

A molekuláris genetika a biológia modern irányzatának, a molekuláris biológiának azon integráns része, amely az élő sejtben lévő makromolekulák (nukleinsavak, fehérjék) kémiai és fizikai tulajdonságai figyelembevételével kutatja és magyarázza a genetikai jelenségeket.

A molekuláris biológia, ill. molekuláris genetika nagy utat tett meg az elmúlt negyed században. Bővelkedett feltűnő fordulatokban, és eredményei új távlatokat nyitottak néhány alapvető biológiai kérdés megoldására (öröklődés, evolúció), továbbá sok általános elméleti-módszertani, filozófiai problémát vetettek fel.

Az élőlények reprodukcióját az ún. genetikai apparátus irányítja. Mivel maga az élet is fejlődés eredménye, a genetikai apparátus sem funkcionálhatott rögtön mai formájában az első, már élőnek nevezhető organizációkban, hanem szintén hosszú — abiotikus és biotikus — fejlődés eredményeként jött létre.

A mai biológiai rendszerekben a fehérjék szintézisének információja a dupla hélixü DNS (dezoxiribonukleinsav) nukleotidjainak specifikus szekvenciáiban tárolódik. A genetikus információ átadása enzimek (fehérjék) kontrolljával és katalízisével történik. A fehérjék szintézisének első lépése a kromoszomális DNS megfelelő részeinek átírása (transzkripció) egy vele ekvivalens nukleotid szekvenciájú ún. mRNS-be (messenger v. hírvivő ribonukleinsav). Ez utóbbi a riboszómákhoz kapcsolódik, ahol a mRNS szekvenciájában rejlő kód átíródik a szintetizálódó fehérje aminosav szekvenciájába (transzláció). A riboszómán lejátszódó események többfajta enzimet és kofaktort, továbbá a megfelelő aminosavat a riboszómákhoz szállító tRNS-t (transzfer ribonukleinsav) igényelnek. A fehérjék szintéziséhez szükséges fenti komponensek összességét szokás genetikai apparátusnak nevezni.

A genetikai apparátus tehát nukleinsavakból (DNS és RNS-ek) és fehérjékből (enzimek, nukleoproteinekben lévő fehérjék), mint funkcionáló makromolekulákból áll. A továbbiakban e kétfajta makromolekula történeti genezisével, spontán keletkezésével, kölcsönhatásuk evolúciójával, a genetikai apparátus működésével kapcsolatos filozófiai problémákat kívánom tárgyalni.

* E cikk alapját az ELTE TTK Filozófia Tanszékére benyújtott kandidátusi vizsgadolgozat alkotja. A jelölt munkáját Horváth József irányította.

## 1. AZ ÚN. GENETIKAI APPARÁTUS MAKROMOLEKULÁI KIALAKULÁSÁNAK KÉRDÉSEI

A kémiai és biokémiai folyamatok laboratóriumi modellezése az egyetlen lehetőség a keletkezési és evolúciós folyamatokról felállított elméletek bizonyítására, továbbá ezek a kisérletek új elképzelések kiindulópontjai is. Ennek a modellezésnek a filozófiai problémáit J. T. Frolov (1) tárgyalja részletesen. Mondanivalójának lényege, hogy a biológiában és a genetikában ennek leghatásosabb formája a rendszermodellezés, mégpedig anyagi és gondolati (logikai-matematikai) modellek alapján. Az evolúció kutatásához azonban mindenképpen szükséges a rendszerek ún. történeti kutatási módszereinek igénybevétele is. A történeti kutatás feladata: a vizsgált objektum konkrét történeti állapotainak megállapítása, a fejlődési folyamatok mechanizmusának és feltételeinek, mozgatóerejének, kiindulási pontjának és eredményeinek a tisztázása. Az objektum egymást követő szakaszainak összehasonlító elemzése, azaz az időbeli összehasonlítás segítségével szemléletes képet kaphatunk a jelenlegi rendszerek törvényszerűségeihez vezető okok többszörösen összetett láncolatáról.

A történeti kutatási módszer lehetőségei között a logikai elemzés különböző formái, többek között a visszavezetési és származtatási eljárások is szerepelnek. Ha azonban tekintetbe vesszük, hogy a fejlődési folyamatok szokatlanul bonyolultak, és hogy a fejlődés nem egyértelmű és egyenes vonalú, akkor az eljárás nem korlátozódhat a magasabbrendű szerveződés jellemzőinek redukciójára.

Az élő rendszerek történeti fejlődésének reprodukálásával elsősorban az evolúció alapvető szakaszait állapíthatjuk meg. Ha a mai struktúra elemzéséből indulunk ki, ez a reprodukció csak úgy valósítható meg, ha minden kutatási módszert latba vetünk: így a történeti módszer hatékonysága lényegesen emelkedik. Ennek megfelelően Frolov (2) különböző történeti kutatási módszereket különböztet meg: összehasonlító történeti, modellező történeti, kísérletes történeti stb. módszereket. A genetikai kutatásokban ismeretelméleti szempontból a történeti elemzés és a modellezés összakapcsolása igen lényeges. Különösen messzemutató távlatokat nyitnak a történeti fejlődés folyamatainak matematikai modellezései.

Az alább tárgyalandó kémiai evolúciós elméletek mind laboratóriumi modellkísérletek alapján nyerték el jelenlegi formájukat.

### POLIAMINOSAVAK KIALAKULÁSA ÉS MORFOLÓGIAI EGYSÉGEKKÉ VALÓ SZERVEZŐDÉSÜK

A szerves vegyületek földi keletkezésének kérdését a szakirodalomban már hosszú idő óta és részletesen feldolgozták. Így többek között modellkísérletekkel bizonyították a nukleinsavak és a fehérjék építőköveinek (a nukleotidoknak és az aminosavaknak) spontán keletkezési lehetőségét olyan körülmények között, amelyek feltételezhetően a prebiotikus Földön létezhettek, vagy jelenleg is fennállnak a világegyetem más pontjain (3—8).

A kérdés az, hogy a spontán keletkezett monomerekből hogyan keletkeztek enzimek hiányában a polimerek.

A mai proteinekhez figyelemreméltóan hasonló tulajdonságokkal rendelkező polimerek geokémiai szintézisének lehetőségét aminosavak egyszerű hevitésé-

vel demonstrálták (9). A kondenzáció gyorsan megtörténik vízmentes körülmények között 160 C°-on való néhány óráig tartó hevítéssel. Az alkalmazott egyedi reakciókörülményekhez viszonyítva a termékek összetétele nem statisztikus, hanem bizonyos aminosavak nagyobb arányú beépülését mutatja. Ez azért fontos, mert a funkcionáló proteinek sem statisztikus összetételűek. Feltűnő volt továbbá, hogy ha L-aminosavakat kondenzáltak, a képződött polimerek D- és L-aminosavakat is tartalmaztak, továbbá néhány polimer a mai proteinekre nem jellemző kötéssel is rendelkezett. Az így keletkezett polimerek, az ún. hő-proteinoidok v. protoproteinek v. fehérjeszerű molekulák vízben mikrorendszerekbe való tömörülés tendenciáját mutatják. A mikrorendszerek a belső rendezettség meghökkentő fokával, továbbá enzimszerű aktivitások sorával rendelkeztek. Egy csomó tulajdonságban megegyeztek a mai lipoproteinszerű sejtekkel, proliferáltak sarjadzással és a szeparált sarjak növekedésén keresztül — nukleinsavak jelenléte nélkül! A mikrorendszerek vagy koacervátumok felületén szemipermeábilis membránszerkezet alakult ki. Ezeknek az ősi rendszereknek az anyagcseréje bizonyosan nagyon egyszerű volt, azoknak a szerves vegyületeknek az átalakításán nyugodhatott, amelyek az adott körülmények között spontán képződhettek. Ezek ún. protosejteknek tekinthetők tehát, amelyek képesek nem meghatározott replikációra, amíg a nukleinsavak be nem lépnek az evolúciós folyamatba (9).

Az ilyen mikrorendszerek laboratóriumi keletkezésének könnyedsége azt sugallja, hogy a sejtszerű struktúra a proteinoidokkal egyidőben keletkezhetett. A proteinoidok ezzel magyarázatát adják a makromolekuláris információ, a sejtes szerkezet, az enzimek és a metabolizmus csaknem egyidejű létrejöttének. Ahhoz azonban, hogy ezek a mikrorendszerek eljussanak jelenlegi állapotukhoz, ki kellett fejleszteniük a proteinek szintézisének mai univerzális formáját és e folyamatok intermedierjeit. Természetesen erre vonatkozóan is történtek modellkísérletek (10).

## POLINUKLEOTIDOK

A mononukleotidok polinukleotidokká történő polimerizációját kevesebb siker kísérte laboratóriumi prebiotikus körülmények között, mint az aminosavakét. Polifoszforsav jelenlétében citidilsav hevítésével oligocitidilsavat kaptak (11). Később vizes közegben is kaptak más nukleotidokkal polimereket (10), továbbá dezoxihomopolinukleotidokat is előállítottak (12). Ezek önmagukban — a poliaminosavaktól eltérően — nem alakulnak metabolitikus komplexekké.

A jelenlegi polinukleotidok (DNS, RNS-ek) az információ tárolására és átvitelére specializált polimerek. (Az információ fogalom különböző elméleti biokémiai kategóriáit Ryan (13) részletezi.) E tulajdonságuk a molekulák szerkezeti felépítéséből következik. A polimerek szerkezetét és konformációját pedig az építőkövek — a nukleotidok — alapvető tulajdonságai határozzák meg. Ezek: 1. az ún. „base stacking", vagyis a bázisok „egymásra épülése" 2. a komplementer bázispárok közötti hidrogén-híd kötés; 3. a heterobázis cukorfoszfáthoz viszonyított orientációja. A nukleotidok e lehetőségei és adottságai eredményeképpen az oldatban — spontán és nem spontán módon — képződött polinukleotidok — nem denaturáló körülmények között — hélikus szerkezetűek, és a polinukleotidokból spontán dupla hélix forma alakulhat ki, amely min-

dig stabilabb, mint az egy szálú hélix. A polinukleotidok tripla hélix struktúrát is képezhetnek, szintén az előbbi elvek alapján. Ezekben mindhárom szál lehet polimer, de lehet két polimer szál mellett a harmadik egy monomerekből álló szál (14). Ez a struktúra modellként szolgál az információ dupla hélixű polinukleotidokról való átvitelére.

## 2. KÖLCSÖNHATÁS A POLIAMINOSAVAK (FEHÉRJÉK) ÉS A POLINUKLEOTIDOK (NUKLEINSAVAK) KÖZÖTT, AZAZ A GENETIKAI APPARÁTUS LÉTREJÖTTE ÉS EVOLÚCIÓJA

A mai biológiai rendszerekben a proteinek és a nukleinsavak háromféle formában kapcsolódnak egymáshoz:

1. Kromatin: DNS + kromoszomális proteinek
2. Riboszomák: rRNS (riboszomális RNS) + riboszomális fehérjék
3. A fehérjét szintetizáló rendszer, amely mRNS templátot (*sablont*) használ fel.

E háromféle nukleoprotein evolúcióját a korábbiakhoz hasonlóan modellkísérletekkel demonstrálták.

Elsőként a monomer-polimer kölcsönhatás demonstrációját kell megemlíteni, mivel ez az információátadás útjára mutathat rá. A kísérletek, hogy specifikus polinukleotid-aminosav kölcsönhatást találjanak, jórészt sikertelenek voltak, habár bizonyos specificitás mutatkozott az aromás aminosavak és a polinukleotidok kölcsönhatásában. Poliaminosav-mononukleotid kölcsönhatást azonban sikerült egyértelműen kimutatni. Például poli-L-lizinnel a kölcsönhatás erősségében a sorrend: guanilsav > adenilsav > citidilsav > uridilsav (15). Ezek az eredmények megegyeznek azzal a hipotézissel, miszerint a proteinek voltak az információ evolúciójában az első funkcionális makromolekulák, és így templátként szolgálhattak a nukleinsavak számára egy ún. inverz transzlációs folyamatban (a későbbiekben részletezendő transzlációs folyamat a mai biológiai rendszerekben működő információ átadás, ahol az információ folyásának iránya: nukleinsav→fehérje). Ehhez a sorhoz kapcsolódik az a kísérleti tény, hogy bizonyos enzimek templátként funkcionálhatnak az aminosavak oligopeptidekké való átalakításában, mégpedig igen nagy precizitással, mint azt Lipmann a Gramicidin S esetén B. brevis enzimekkel in vitro bizonyította (16).

Mind a kromatin, mind a riboszomaszerű nukleoprotein szerkezetek spontán keletkezését laboratóriumi körülmények között demonstrálták (természetes DNS, RNS valamint mesterséges oligonukleotidok [pl. oligocitidilsav] és bázikus poliaminosavak [pl. poli-L-lizin] között, illetve hőproteinoidok között (17).

További kisérletek pedig azt bizonyították, hogy az egy szálú poliribonukleotidok bázikus proteinekkel való kölcsönhatása tartalmaz bizonyos specificitásokat. Néhány ilyen specificitás kapcsolatot mutatott a genetikai kóddal (17).

A genetikai apparátus evolúciójának alapképlete a fenti eredmények alapján tehát az, hogy a protoproteinek valószínűleg spontán módon és függetlenül keletkeztek jóval azelőtt, hogy azok a folyamatok — a transzkripció és a

transzláció —, amelyek összekapcsolódva a mai típusú fehérjeszintézist eredményezték, megjelentek volna. Fontos kérdés az, hogy a két makromolekula típus közül melyik, egyedül vagy a másikkal asszociálva volt szükséges az evolúcióhoz. Mivel az evolúció a funkciók szelekcióján keresztül valósul meg, és mivel a biokémiai funkciók döntő többsége a fehérjékben lakozik, a természetes szelekciókhoz fehérjeszerű molekulákra volt szükség, mielőtt nukleinsavakra szükség lett volna. A proteinoidok szubsztrátként szolgáltak a természetes szelekcióhoz, a mikrorendszerekhez, a membránokhoz és az enzim funkciókhoz, mint azt már az előző pontban részleteztem. Ezen korai fehérjék szintéziséhez az információt a *környezet* szolgáltatta koncentráció, pH, ionerősség és az aminosavak mennyisége és minősége formájában. Az energia szintén a környezetből származott. A korábban ismertetett laboratóriumi kísérleti adatok elegendő bizonyitékot szolgáltattak az adenozin-trifoszfát (ami egy makroerg vegyület) spontán megjelenéséhez, amelyet az aminosavak nem enzim katalizálta aktiválása is követhetett. Az aminoacil-adenilátok viszont már spontán módon peptidekké polimerizálódnak. Így annak a fehérjeszintetizáló rendszernek a megjelenése, amely már nem hőenergia forrást használ fel, szintén bizonyitható. Hogy a kontroll hogyan alakult ki és hogyan finomodott, ma még nem tisztázott.

A funkciók hosszú időn át való tartósságához szükséges, hogy a struktúrák, amelyek a funkciókért felelősek, duplikálódjanak, azaz egy, a funkcionáló struktúrát másoló eljárás maga is mint egy fő funkció kialakuljon. Jelenleg nincs kísérleti bizonyíték arra, hogy egy direkt fehérjemásoló enzimrendszer létezett volna, arra azonban van, hogy egy fehérjeszerű sejt létre tudott jönni nukleinsavak nélkül (protosejt), és replikálódhatott úgy, hogy minden nemzedék továbbadta az információt utódjának. Ezek szerint végül is az inverz transzlációra volt szükség a továbbfejlődéshez. Amikor azok a funkciók, amelyekben a protostruktúrák szerepet játszottak továbbfejlődtek, a duplikáció is kialakult és szintén továbbfejlődött. A riboszomaszerű részecskék mind szorosabb kommunikációs kapcsolatba kerülhettek a kromatinszerű struktúrákkal (a köztük lévő belső kommunikációt is sikerült modellezni (18)), így lassan a protosejtek eljuthattak az identikus replikációhoz a korábbi — nukleinsavak nélküli — nem meghatározott replikációval szemben.

A fent ismertetett adatok és elképzelések szerint a genetikai apparátus korai evolúciójában az információ folyását a következők szerint tételezhetjük fel: környezet → protoprotein → protein → RNS → DNS. A séma leggyengébb pontjai a protoprotein → protein és a protein → RNS átmenet, habár néhány modellt már ezekre is kidolgoztak. Az mindenesetre bizonyosnak látszik, hogy az evolúciós folyamatban az RNS-ek hamarabb keletkeztek és vettek részt, mint a DNS.

A nem enzimatikus transzkripciós folyamatot (DNS → RNS) már szintén modellezték, habár a molekuláris specificitáshoz szükséges lényeges kisérletek még hiányoznak.

Hogy hogyan fejlődött ki a transzlációs információátadás (RNS → fehérje), még megoldatlan. Feltételeztek egy primitív preriboszomális transzlációs rendszert, amely az RNS molekula cukor-foszfát gerincén lévő 2'-hidroxi csoportok aminoacil-észtereinek felhasználásával funkcionálhatott. E folyamatban a heteropolinukleotidnak katalitikus hatása van. Az így keletkezett polipeptid azonban kovalensen kötve van az RNS-hez. Mivel a nukleinsavtól független szabad fehérjékre is szükség volt, a természetes szelekciónak eliminálnia

kellett ezt a transzlációs mechanizmust, kivéve azt az esetet, amikor az ilyen komplex funkcióképes lehetett, mint pl. a riboszomákban. Azonban az evolúció további lépései még nem ismeretesek. Mindenesetre feltételezhető, hogy a genetikus kód párhuzamosan fejlődött ki a transzlációs mechanizmussal.

A biológiailag fontos vegyületek nagy többsége optikailag aktív. A D-cukrok és az L-aminosavak élő szervezetekben való egyetemességének kérdése régóta vizsgált probléma. Megoldatlansága az egyik legérzékenyebb pontja a kémiai evolúciós elméleteknek. Magyarázat természetesen több is van, azonban egyik sem tud teljes, bizonyítható képet adni. Az elméletek megmaradnak a kismolekulák szintjén. Mint a kisérletek bebizonyították, prebiotikus feltételek között egyforma valószínűséggel keletkeznek a vegyületek tükörképi izomerjei, legalábbis aminosavak esetén. Így elképzelhető, hogy az egyik antipód egyetemessé válása csakis már a makromolekulák képződése és kölcsönhatása után következett be. Ehhez a következő modellkísérletből lehet kiindulni: egy, a nukleotidok racém elegyében spontán keletkező polinukleotid lánc, amelyben a kétfajta konfigurációjú nukleotid vegyesen és statisztikus szekvenciával fordul elő, aligha vezethet egy, a bázis komplementaritáson alapuló szekvenciareplikációhoz. Azaz csak egy olyan lánc, vagy lánc szegmens hozhat létre hélix szerkezetet, amelyben azonos — akár D, akár L — konfigurációjú nukleotidok vannak. Ezek az azonos konfigurációjú cukor komponenst tartalmazó hélixek tudnak legjobban, vagy leggyorsabban replikálódni. Az ilyen láncok képződése bizonyos idő után valószínű. A prekurzorok racém elegyéből a fentebb keletkezhetett optikailag homogén polinukleotid templát jelenlétében prebiotikus körülmények között optikailag homogén komplementer szerkezeteknek kellett keletkezniük. Eszerint L- és D-polinukleotidok is létezhettek, mint azt Segal (19) feltételezi.

Ugyanez az eset tételezhető fel a poliaminosavak esetében is. A kétfajta makromolekula kölcsönhatásában pedig — a már említett inverz transzlációra és a primitív preriboszomális transzlációs folyamatra utalok — az információátadásnál a szekvenciadetermináción kívül az optikai homogenitás determinációjának is meg kellett történni. Hogy miért a D-polinukleotidok és az L-fehérjék maradtak meg egyetemlegesnek az élő szervezetekben, erre csak az evolúció és szelekció molekuláris mechanizmusainak további kutatása ad majd bizonyára választ. Ha viszont egyszer már olyan aszimmetrikus protoproteinek ill. proteinek létrejöttek, amelyek katalitikus szerepet töltenek be az anyagcsere folyamatokban, ezek az aszimmetria tartós forrásává váltak.

A primitív, sejtszerű szervezetek fejlődésében a létért való küzdelem valószínűleg döntő jelentőségű volt. A mutáción és szelekción alapuló továbbfejlődést erősen segíthette a sejtenkénti nukleinsav mennyiségének növekedése, mert így több információ tárolódhatott. Valóban megtalálható a nukleinsavtartalom növekedése: a vírusokban $10^4$—$10^5$ nukleotidnak felel meg a DNS mennyisége, mikroorganizmusokban $10^6$—$10^7$, magasabbrendű állatokban $10^8$—$10^9$ nukleotidnyi DNS fordul elő. Szemléletesen a baktérium kb. 1mm hosszú DNS-t tartalmaz. Az ember pedig olyan nukleotid szekvenciával bír, amely kb. 2 m hosszú sejtenként. A szervezet bonyolulttá válása tehát a program meghosszabbodását jelenti.

A fent említett laboratóriumi kísérleti adatok bebizonyították, hogy a szerves anyag szervetlenből keletkezett, és megcáfolták azt az érvelést, miszerint egyszerű mozgásformák nem hozhatnak létre magasabbrendű mozgásformákat. Az a mélyen gyökerező felfogás, hogy egy olyan komplex rendszer, mint a ge-

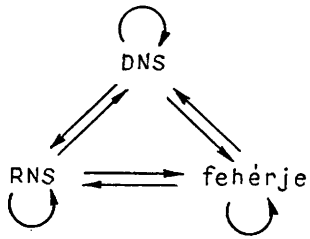
netikai apparátus, soha nem lehetett a ma ismert fizikai és kémiai törvényeken nyugvó folyamatok bármelyik kombinációjának az eredménye, nagyon sokáig és erősen befolyásolta a tudományos, többek között a filozófiai gondolkodást is. A modellkísérletek nagyszerű eredményei azonban, ha távolról sem teljes, de megközelítő magyarázatát adják a prebiotikus evolúciónak. Ezzel megteremtődött a földi élet kialakulása bizonyításának alapja. Megdőlt továbbá az az elképzelés, miszerint az élet nem keletkezhetett a Földön, hanem valamely más bolygóról kellett idekerülnie. Filozófiai szempontból egyik fontos — ma már bizonyítottnak tekinthető — következtetés, hogy az élet létrehozásához semmiféle szellemi életerőre nem volt szükség.

Eigen szerint (20) az anyag önszerveződése a komplementaritáson alapul, míg Pauling szerint (21) — ami az előző megállapítással szorosan összefügg — a biológiai specificitás a komplementer molekuláris struktúrák közötti kölcsönhatás eredménye. A kölcsönhatásban a hidrogén-híd kötésnek van a legnagyobb jelentősége. Az ilyen típusú specifikus biológiai kölcsönhatások legkiemelkedőbb példája a DNS dupla hélix szerkezete, az ún. Watson—Crick szerkezet (22). Általánosságban a DNS templáton végbemenő polimerizációs folyamatok olyan molekulákhoz vezetnek, amelyek nem szükségszerűen azonos szerkezetűek, de komplementer struktúrák.

A folyamatok megismerése mindig elválaszthatatlan a struktúra megismerésétől. Számos esetben, pl. a DNS esetében is a szerkezet megismerése vitte előre a tudományt a folyamatok megismerésében. Ez volt az oka annak, hogy az utóbbi évtizedben különösen előtérbe került az élő szervezetek struktúrájának vizsgálata. H. Varró Rózsa szerint (23) mind a struktúra, mind a funkció az analitikus megismerést követő szintézisek eredményeként tárul fel az emberi értelem előtt. Megismerésük már csak ellentmondásos egységük következtében sem válhat külön, bár bizonyos aránytalanságok, egymáshoz viszonyított előrehaladás, ill. lemaradás tapasztalható feltárásukban. Valaminek a tudományos modelljét megalkotni csakis struktúrájának ismeretében lehet, tehát a modellezés igénye egyszersmind a struktúra ismeretének igényét is megköveteli. Az élő rendszerek struktúráinak és funkcióinak, rendezettségének filozófiai kérdéseit H. Varró Rózsa tárgyalja részletesen 1974-ben megjelent könyvében (23), ezért itt ezzel nem foglalkozom.

Egy szervezett rendszerben a struktúra, funkció, rendezettség, önszabályozás mellett fontos kérdés az információ is. Egy ilyen rendszerben nemcsak anyag- és energiacsere egyesíti az elemeket, hanem információcsere is. Az információban illeszkednek a különböző típusú rendezettségek. Információnak tekinthető minden kódolt és dekódolható, meghatározott feltételek között objektív értelemmel rendelkező biológiailag rögzített jelrendszer. Ily módon információként kezelhető a DNS, RNS bázis sorrendje, amely az aminosav sorrendre nézve — így a fehérje specificitására, ezen keresztül a szervezet tulajdonságaira nézve — tárol információt. Egy rendszer tagjai között így minden kölcsönhatás felfogható az információcsere problémájaként. Végső soron minden szervezett rendszer analizálható két fogalom segítségével: az egyik az információátvitel, a másik a visszacsatolás általi szabályozás. Minden anyagi struktúra egy információhoz hasonlítható abban az értelemben, hogy az általa tartalmazott elemek, atomok v. molekulák természete és helyzete egy sor lehetőség közötti választás eredménye. Egy ilyen struktúra egy megfelelő kód szerinti izomorf transzformációval mindig átalakítható egy másik jelsorozattá (pl. RNS → fehérje átmenet).

A molekulár-genetikailag lényeges makromolekulák közötti információ átadását Crick az alábbi sémával demonstrálta (24) 1958-ban:




*1. ábra*

Ha az összes lehetséges átmenet valóban funkcionálna, majdnem lehetetlen lett volna egy használható munkahipotézis felállítása. Azonban egy kis analízis kiderítette, hogy az átmenetek három csoportba sorolhatók:

1./a. DNS → DNS
b. DNS → RNS
c. RNS → fehérje
d. RNS → RNS

Az első pontba olyan átmenetek tartoznak, amelyek létét direkt vagy indirekt kísérletek már bebizonyították. Az 1./d.-t az RNS-vírusok léte bizonyította be.

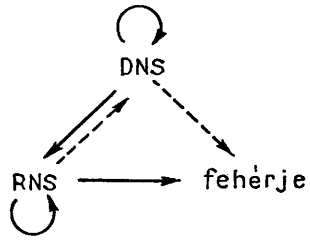
2./a. RNS → DNS
b. DNS → fehérje

A 2./a.-t a „reverse transcriptase" enzim léte bizonyítja, a 2./b. átmenetet Gamow (25) posztulálta, habár ez akkor még nem volt bizonyítva.

3./a. fehérje → fehérje
b. fehérje → RNS
c. fehérje → DNS

Ezekre az átmenetekre addig nem találtak példát.

Az ún. központi dogmát ennek megfelelően Crick úgy posztulálta, hogy amennyiben egyszer a DNS szekvenciális információja áttevődött a fehérjékbe, az már nem jöhet onnan ki többé. A séma így az alábbiak szerint nézett ki:

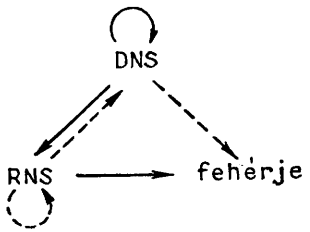



*2. ábra*

1963-ban azonban Cavalieri (26) kimutatta, hogy RNS-ek is templátként szolgálhatnak a DNS szintézishez DNS polimeráz enzimekkel, in vitro. Később, 1970-ben egymástól függetlenül Temin (27) és Baltimore (28) felfedezték, hogy bizonyos RNS vírusokban RNS-függő DNS polimerázok vannak jelen. A jelenségnek, amelyet teminizmusnak kezdtek hívni (29) szélesebb interpretációt is adtak: Temin már a központi dogma megfordításáról beszélt ezzel összefüggésben a rákkutatásban történt áttörés mellett. Az RNS-függő DNS polimeráz aktivitást később más, nem onkogén vírusokban, normális és tumoros emlős-, így emberi sejtekben is kimutatták in vitro (29, 30). In vivo azonban csak vírus infekciókor tudták detektálni. H. Varró Rózsa Temin kísérleteiből és interpretációjából (31), miszerint a normál sejtek DNS-ének vannak olyan régiói, amelyek az RNS szintézishez templátul szolgálnak és megfordítva, ez az RNS szolgál a DNS szintézis templátjául, általános érvényű következtetést von le: a fordított irányú információ áramlás gondolata, amelynek szélesebb körű filozófiai jelentősége van, nem ismeretlen a tudomány előtt, továbbá, hogy ezzel a körkörös hatáslánc zártnak bizonyul, ami a szabályozottságra jellemző (23).

E fordított irányú információ áramlás ismerete nagyon lényeges, mivel lassan univerzálisnak tekinthető, habár funkciója még nem teljesen ismert. Véleményem szerint viszont ezzel nem áll elő körkörös hatáslánc, mivel nem a fehérjéktől indul ki az információ visszaáramlása, még vírus infekciókor sem. A genetikai apparátus működésében a szabályozás mechanizmusa az ún. operon modell (32) szerint működik jelenlegi ismereteink szerint, és itt van zárt körkörös hatáslánc is.

A fent említett kísérleti tényeket maga Crick is figyelembe vette 1970-ben közölt cikkében (33), s ennek megfelelően az ún. központi dogma csoportelnevezéseit megváltoztatta, de ez a sémát alapvetően nem érintette. A kilenc lehetséges transzfert ismét három csoportba osztja, a sematikus modell pedig így alakul:




*3. ábra*

A csoportosítás: általános, specifikus és ismeretlen transzferek.

Az általánosak azok, amelyek minden élő sejtben végbemennek:

DNS → DNS
DNS → RNS
RNS → fehérje

Speciálisak azok, amelyek nem minden sejtben fordulnak elő, de előfordulhatnak speciális körülmények között:

RNS → RNS
RNS → DNS
DNS → fehérje

Ezek közül az első kettőt in vivo csak vírus infekciót szenvedett sejtekben mutatták ki. Az RNS → DNS átmenetet in vitro vírusok jelenléte nélküli normál sejtekben is demonstrálták, így ezt a transzfert talán lassan mégis át kellene sorolni az első csoportba. A DNS → fehérje átmenetet eddig csak speciális sejtmentes rendszerekben tudták kimutatni, amelyek Neomycin nevű antibiotikumot tartalmaztak.

Az ún. ismeretlen transzferek a központi dogma szerint sohasem fordulnak elő jelenkori biológiai rendszerekben:

fehérje → fehérje
fehérje → DNS
fehérje → RNS

Cricknek az a megjegyzése, hogy az ismeretlen transzferek csak a ma létező rendszerekre érvényesek, de létezhettek az élet kialakulásakor és a kód kifejlődésekor fennállott információs kapcsolatokban, nagyon lényeges a már említett evolúciós elméletek szempontjából.

Meg kell még jegyezni, hogy a fehérje → fehérje átmenetre vannak kisérleti adatok, ezeket Lipmann (16) szolgáltatta in vitro rendszerben. Ez viszont azt jelenti, hogy ennek az átmenetnek a speciális transzferek között volna a helye, hiszen a DNS → fehérje átmenetet is csak in vitro demonstrálták.

A fenti csoportosítás szerint a speciális transzferek azok, amelyekkel kapcsolatban legnagyobb a bizonytalanság. Ha ezek közül bármelyik általánosnak bizonyul, ez megbolygatja a molekuláris biológiát.

A molekuláris genetika elsősorban az öröklődés és változékonyság kémiai és fizikai alapjait vizsgálja. Az öröklődést ma az információ, az információ szállítás és a kód kifejezésekkel írjuk le. Az élőlény szaporodását pedig alkotó molekulái reprodukciójaként értelmezzük. Az élőlény tehát az öröklődés által előírt program megvalósulása.

Az öröklődés fő elve a struktúrák és kémiai reakciók szaporodással történő reprodukálásának tulajdonsága. Enélkül nincs élőlény. A többi, a formák különbözősége, a sejtek differenciálódása mind csak a bonyolultság növekedését jelenti, ami az evolúció során keletkezett. Felmerül azonban a kérdés, hogy mit nevezünk élőnek, s az evolúció során honnan számít élőnek egy rendszer? A kérdés nemcsak biológiai, hanem filozófiai jelentőségű is. Megválaszolása egyúttal választ ad arra a kérdésre is, hogy lehet-e már egyetlen makromolekula is élő.

Az élet eredetét megvilágító természettudományos magyarázatok előtt jóval Engels foglalkozott először tudományos alapon, kora tudományos eredményeinek figyelembevételével az élettel kapcsolatos kérdésekkel. Engels klaszszikus definíciója szerint „az élet a fehérjetestek létezési módja, és ez a létezési mód lényegében kémiai alkotórészeinek táplálkozás és kiválasztódás útján végbemenő állandó megújításából áll" (34).

Engels megfogalmazása igen nagy jelentőségű. A publikálás óta eltelt több mint száz év alatt igen nagy hatást gyakorolt úgy a filozófiára, mint a termé-

szettudományos kutatás koncepciójára. Ezt a definíciót azonban ma éppoly kritikus szemmel kell vizsgálni, mint minden más tudományos állítást.

A definíció szerint az élet létezési mód, és az élet a megfelelő szervezettségi fokra eljutott anyag mozgásformája, amely minőségileg különbözik a mechanikai, fizikai és kémiai mozgásformáktól. Ezt a létezési módot az anyagi szubsztrátum kémiai elemeinek szakadatlan megújulása jellemzi. Az engelsi definíció mindaddig, amíg ebben az általános formában marad, nem vezet semmiféle ellentmondásra és ma is igaznak tekinthető. Az azonban, hogy az élet anyagi szubsztrátuma a fehérje, ma már nem elfogadható. Hiábavaló volt eddig minden olyan kísérlet, hogy ezt a szubsztrátumot kémiai összetétele szerint meghatározzák, azaz az élet fogalma nem szűkíthető le egyetlen molekulafajtára. Az anyagi hordozó, amelyre az életnek ezt a materialista koncepcióját vonatkoztatjuk, különféle, már eredetileg is igen bonyolult objektumokat magában foglaló, strukturált építmény: „a sejtben semmi sem élő, csak maga az a sejt egésze" (35). Így maga a genetikai apparátus sem tekinthető élőnek, vagy az élő alapegységének, természetesen nemcsak a definíció értelmében, hanem valóságos működését tekintve sem, mivel térbeli és időbeli funkcionálását csak a sejt struktúrája és metabolizmusa biztosítja. Oparin definíciója szerint (35) élőnek csak a teljes, sokmolekulájú metabolitikus komplexet ismerhetjük el, a maga térbeli és időbeli specifikus organizációjával, meghatározott struktúrájával, cserereakcióinak meghatározott egymásutánjával és összhangjával. Ezt az organizációt elsősorban az jellemzi, hogy a komplexum valamennyi része tökéletesen alkalmas az élethez szükséges meghatározott funkciók együttes teljesítésére, az egész komplexum organizációja pedig egészében a külső környezet adott feltételei között a komplexum önfenntartására és önreprodukciójára irányul. E megközelítés szerint az élet kezdetét az említett protosejtek jelenthették.

Mivel a sejtet tekintik a ma elfogadott általános nézet szerint az elemi élő anyagnak, felmerül a kérdés, hogy élőlény-e a vírus? Oparin definíciója szempontjából tekintve a vírus passzív élősdi, azaz csak egy gazdasejtben képes reprodukálódni, a gazdasejt szubszrátjainak és metabolitjainak felhasználásával. A gazdasejtbe bejutó vírus-rész többnyire pusztán a reprodukciójához szükséges információt tartalmazza, tehát nem felel meg a fentebb ismertetett feltételeknek. Így a virust nem tekinthetjük élőlénynek. Nincs benne anyagcsere, hanem önmaga is tulajdonképpen anyagcseretermék, metabolit. Amennyiben az Oparin-féle definíciót nem fogadnánk el, és a vírust élőlénynek tekintenénk, úgy minden struktúra-funkcionálisan megfelelő nukleoproteint, sőt magukat az exogén nukleinsavakat is élőnek tekinthetnénk, mivel ezek is be tudnak jutni, vagy bejuttathatók egy sejtbe, ahol is kisebb-nagyobb részük beépülhet a sejt gén-állományába, és így ezek a részek is reprodukálódhatnak. Példa erre a gén-terápia, vagy a mutáns mikroorganizmusok kialakítása. Ezen molekulák besorolása azonban fel sem merül. Nem tekinthetünk tehát egyetlen makromolekulát v. makromolekula-komplexet élőnek, azaz az élet problematikáját nem lehet kizárólag molekuláris szinten megoldani. Oparin definícióját így ma is helytállónak, a molekuláris- ill. sejtbiológiai kutatások által alátámasztottnak fogadhatjuk el.

## IRODALOM


(1) Frolov, J. T.: Genetika és dialektika, Gondolat, 1971, 337. o.
(2) ibid., 347. o.
(3) Ponnamperuma, C.: Quat. Rev. Biophys. *4*, 77 (1971)
(4) Fox, S. W. et al.: Science *170*, 984 (1970)
(5) Ponnamperuma, C., Mortimer, R.: Nature *198*, 1199 (1963)
(6) Schwartz, A. W. et al.: Bio Systems *5*, 119, (1973)
(7) Kvenvolden, A. et al.: Nature *228*, 923 (1970)
(8) Kvenvolden, A. et al.: P. N. A. S. USA *68*, 486 (1971)
(9) Fox, S. W.: Naturwissenschaften *56*, 1 (1969)
(10) Lacey, J. C., Fox, S. W.: Theory and Experiment in Exobiology, Wolters—Noordhoff. Publ., The Netherlands, 35—63. o.
(11) Schwartz, A. W., Fox, S. W.: Biochim, Biophys. Acta *134*, 9 (1967)
(12) Schramm, G. et al.: Angew. Chem. *73*, 619 (1961)
(13) Ryan, J. P. F.: J. Theor. Biol. *36*, 139 (1972)
(14) Howard, F. B. et al.: Biochem. Biophys, Res. Comm. *17*, 93 (1964)
(15) Lacey, J. C., Pruitt, K. M.: Nature *228*, 799 (1969)
(16) Lipmann, F.: Science *173*, 875 (1971)
(17) Waehneldt, T. V., Fox, S. W.: Biochim. Biophys, Acta *160*, 239 (1968)
(18) Fox, S. W. et al.: Proc. First Europ. Biophys, Cong. Baden, *4*, 533 (1971)
(19) Segal, H. L.: FEBS Letters *20*, 255 (1972)
(20) Eigen, M.: Die Naturwiss. *58*, 465 (1971)
(21) Pauling, L.: Nature *248*, 769 (1974)
(22) Watson, J. D., Crick, F. H. C.: Nature *171*, 737 (1953)
(23) H. Varró R.: Dialektika az élő természetben, Kossuth, 1974.
(24) Crick, F. H. C.: Symp. Soc. Exp. Biol., *XII*, 138 (1958)
(25) Gamow, G.: Nature *173*, 318 (1954)
(26) Cavalieri, L. F., Carroll, E.: Biochem. Biophys, Res. Comm. *41*, 1055 (1970)
(27) Temin, H. M., Mizutani, S.: Nature *226*, 1211 (1970)
(28) Baltimore, D.: Nature *226*, 1209 (1970)
(29) Davidson, J. N.: The Biochemistry of Nucleic Acids, Chapman and Hall and Science Paperbacks 1972, 258. o.
(30) Wolstenholm, G. E. W., O'Connor, M. (eds.): Ciba Foundation Symp.: The Strategy of the Viral Genome, 1971, London: Churchill Livingstone
(31) Temin, H. M.: Scientific Am. *226*, 25 (1972)
(32) Jakob, F., Monod, J.: J. Mol. Biol. *3*, 318 (1961)
(33) Crick, F. H. C.: Nature *227*, 561 (1970)
(34) Engels, F.: A természet dialektikája. Marx—Engels művei, 20. kötet, Budapest 1963, 670. o.
(35) A modern természettudományok filozófiai problémái, Akadémia, 1962, 411, 415—416. o.