Az embriogenezis genetikai determinációja

TÖRŐ IMRE

Az embriogenezis determinizmusát illetően a tudományban évszázadok óta két, többé-kevésbé szélsőséges nézet harca dúl. A tudományos közvélemény, korszakonként változóan, egyszer az egyik, másszor a másik irányzat felé hajlott. Az egyik nézet a merev mechanikus determinizmus, ennek legextrémebb formája a preformáció. Lényegében: a preformáció tana elveti a fejlődést, és csak a növekedést ismeri el. E szélsőség kiegyenlítéseképpen jött létre az epigenezis tana, mely egy későbbi időben átcsapott az ún. neopreformizmusba. Az epigenezis elfogadja a tulajdonságok igazi fejlődését. A neopreformizmus szintén elfogadja, hogy a tulajdonságok fejlődési folyamatok útján jönnek létre, de teljesen a preformáció értelmében, génekből vezeti le őket, mondván, hogy minden tulajdonság a génben mint tulajdonsághordozóban preformált. Teljesen egyremegy azonban, hogy az ivarsejtekben a tulajdonságokat vagy pedig csak az elemi hordozókat tételezzük-e fel mint eleve adottakat.

A korai neopreformizmus a tulajdonsághordozókat korpuszkulárisan fogta fel, és úgy vélte, hogy a sok tulajdonsághordozóból jönne létre — az egyedi fejlődés folyamán — a szervezet összes tulajdonságainak a mozaikja. Ez az elképzelés, természetesen, alapvetően deterministа, de nem dialektikus. Abból indul ki, hogy a tulajdonsághordozók változatlanok, egymástól függetlenek, a fejlődés folyamán nincsenek közöttük kölcsönhatások, belső ellentmondások vagy antagonizmusok stb. — az így abszolutizált önállóság, függetlenség az a vonás, amelyben legjobban domborodik ki a preformációs felfogás. Tehát mindaz, ami nélkül nem tudjuk elképzelni a fejlődést, áldozatul esik annak, hogy a fejlődést determináltan képzelhessük el. Világosan ellentétbe kerül egymással a fejlődés és a determinizmus gondolata. Az ilyenfajta determinizmusnak egy másik konzekvenciája az, hogy a fejlődés végzetszerű felfogását rejti magában, az így értelmezett determinizmus mellett nincs lehetőség az ember cselekvő beavatkozására, a tudatos befolyásolásra. Ez az elképzelés a kutatót és a gyakorló orvost passzivitásra kárhoztatja.

A másik véglet a teljes indeterminizmus, amely, éppúgy, mint a neopreformizmus, a genetikai szemlélettel szoros kapcsolatban az újabb időkben lépett fel. Az indeterminista felfogás mindenekelőtt a mutáció problémájával függ össze. A mutációkra vonatkozó első megfigyeléseket úgy összegezték, hogy minden felismerhető ok nélkül is létrejöhetnek mutációk, azonos hatások különböző mutációkat és különböző hatások azonos mutációkat válthatnak ki. Természetes, hogy ilyen elhamarkodott szintézis csak indeterminizmushoz vezethet. Ez az indeterminizmus kiindulásában homlokegyenest ellentétes a determinizmussal, végső konzekvenciájában azonban ugyanoda torkollik. Neve-

zetesen: ilyen felfogás mellett is végzetszerűek a fejlődési folyamatok, és meddő a kutatómunka vagy az orvosi beavatkozás.

Véleményünk szerint az indeterminista felfogás sokkal kevésbé elterjedt, mint a mechanikus determinizmus. Az indeterminista elképzelések nem is endogén biológiai eredetűek, hanem a divatos fizikai indeterminizmusnak tükröződései a biológusok gondolkodásában. Az általános szemlélet mindig is valamilyen determinizmus felé hajlott, és éppen az embriogenezisre jellemző az ösztönös determinizmus, a naiv, a kauzálisnak feltételezett misztikus „okok" babonák egész sora. Olyan elképzelés pl., hogy a magzat fejlődését befolyásolhatja, ha az anya valamin elcsodálkozik, bármennyire távol áll minden tudományos megfogalmazástól, de mégis csak determinista.

A szélsőséges álláspontok döntő mértékben abból adódnak, hogy az embriogenezis folyamatát még ma sem ismerjük kellő mértékben, és ugyanakkor sokan magát a determinizmust is helytelenül fogják fel. Itt arra gondolunk, hogy nem az indeterminizmus, hanem ellenkezőleg, a determinizmus nyújt lehetőséget az emberi cselekvésnek. Engels erre vonatkozóan a következőket írja: „A szabadság nem a természeti törvényektől való képzelt függetlenségből áll, hanem e törvények felismerésében és az ezáltal megadott lehetőségben, hogy a természeti törvényeket tervszerűen meghatározott célok szolgálatába állítsuk". (Engels, Anti-Dühring, Szikra, 1948., 109. o.) Éppen ellenkezőleg: akkor állna fenn indeterminizmus, ha a természet törvényeitől függetlenek lennénk, vagy ha bennük csak egy transzcendens akarat nyilvánulna meg, mert ez tenné tehetetlenné az embert: Ahol nincs objektív törvény vagy nem ismerhető meg, ott nincs beavatkozási lehetőség.

Mindebből adódik, hogy a determinizmus kutatása feltétlenül szükséges. Ebben az összefüggésben három vonatkozást is szeretnénk megemlíteni. Először is: a konkrét jelenségek determinizmusának kutatása az egyedüli lehetőség arra, hogy gazdagítani lehessen magának a filozófiának a determinizmusról és a fejlődésről vallott alapvető tételeit. Másodszor: az embriogenezis determinizmusa ismeretének biológiai szempontból nagy elméleti jelentősége van. Harmadszor: csak a konkrét determinizmus ismerete képezheti az orvosi tevékenység alapját. Ennek fontossága pedig nem hanyagolható el, hiszen közismert, hogy a fejlődési rendellenességek száma, bár igen lassú, de állandó növekedést mutat világszerte.

Az ontogenezisben éppen úgy, mint a genetikában vannak jelenségek, melyek igen sok vitát váltottak ki. Ilyen az öndifferenciálódás, ill. a spontán mutáció. A kérdés tulajdonképpen az: lehetséges-e, hogy valamilyen szervtelep minden előidéző ok nélkül induljon fejlődésnek. A determinizmus filozófiai fogalma szerint ez lehetetlen, és ezt igazolták a fejlődéstani kísérletek is. (Konkréten a szemlencse fejlődése és indukciója kérdésében folyt igen sok vizsgálat ebben az irányban. A szemlencse a retina függvénye, e nélkül nem fejlődik szemlencse. Mégis, egyes békafajtáknál egyesek azt észlelték, hogy a szemlencse a retina eltávolítása után is képes regenerálódni. Mindezekről a vizsgálatokról kiderült, hogy a megfigyelések tévesek voltak.) A fejlődéstanban a kauzálanalízist, az okok kutatását filozófiai elgondolás vezette be, és ez hozta létre a kísérleti fejlődéstant, mely fényesen bizonyította be a determináció helyességét nemcsak a filozófiában, hanem a fejlődésben, az embriogenezisben is.

Vegyünk egy másik példát, a végtagok fejlődését. Az emberi végtagok kezdeményei, a végtagbimbók mindig azonos helyen jelennek meg, bár a korai

szakaszban a test két oldalán a végtagokat összekötő egyenes vonalba, az ún. végtaglécbe eső bármely hely rendelkezik végtagképző képességgel. Miért éppen csak ott fejlődik ki végtag, ahol szabályszerűen mindenkor fellép? Ha ezt a kérdést elemezzük, a következő érdekes megállapítást tehetjük. A gerincvelő eleinte mindenütt egyforma szerkezetet mutat mindaddig, amíg — a végtagoknak megfelelő szelvények magasságában — feltűnően több sejtje képződik, annyira, hogy ott meg is vastagodik. Ezzel egyidőben a későbbi végtagok helyén a hám magasabb lesz, és kezdetét veszi a végtagbimbók fejlődése. A gerincvelő megfelelő szegmentumának kiirtása a végtagfejlődésben okoz zavart, a végtagbimbó kiirtásával pedig a gerincvelőben megszűnik a sejtek szaporodása. A gerincvelő tehát hat a perifériára, a végtag nem magától fejlődik, de a periférián zajló történések visszahatnak a központra, befolyásolva a továbbfejlődését. Az okok és az okozatok kölcsönös egymásrahatása, egymásba való átváltozásuk a fejlődés általános jelensége, amelyben megnyilvánul a fejlődés folyamatának a dialektikája. A fejlődés az egymásra visszaható okok és okozatok sűrű láncolatának bonyolult szövevénye, ahol természetfilozófiai szemléletek irányítják a kutató gondolkozását és vezetik a helyes nyomra. Ha pillanatnyilag még nem is találjuk meg a konkrét okot, ez még nem hatalmazhat fel arra, hogy — elvetve az okság elvét — feleslegesnek tartsuk az ok keresését. Az öndifferenciálódást valló, az okozati összefüggéseket elvető és így nem is kereső feltételezések gátolják a kutatást.

A determinizmus kutatása és helyes felfogása ma az örökléstan egyik központi problémája. Helyes determinista felfogáshoz úgy jutunk, ha az öröklést nemcsak mint — teljességgel megváltoztathatatlan — állapot, hanem — és inkább — mint potencia átörökítését is fogjuk fel, mely a fejlődés folyamán, a környezeti hatásoknak megfelelően, realizálódik. Ma az öröklést csak úgy foghatjuk fel, hogy a fogalomhoz egyaránt tartozik a konzervatizmus és a változékonyság, a sejtmag, a citoplazma és a környezethatás. Az öröklődésben nem tulajdonságok adódnak át, hanem csak információ a jellegek létrehozására. Az információ szélesebb lehetőségre terjed ki, mint amely ténylegesen megvalósul, ez abból látszik, hogy azonos információ is igen különböző jellegek létrejöttének alapjául szolgálhat. Természetes azonban az is, hogy az egyedi fejlődés folyamán semmi olyan nem jöhet létre, aminek a lehetősége nincs meg az öröklődésben. Ilyen értelemben az öröklődés az anyagcsere rendezettségét jelenti, a szervezet reakciónormáját. A szervezet e reakciónormának megfelelően hozza létre az adott egyedben kialakuló, ún. fenotipikus bélyegeket. A reakciónorma és a környezet állandó kölcsönhatásban van, új belső feltételek jönnek létre, új anyagok, új struktúrák, amelyek a meglevő potenciákat korlátozzák és új reakcióképességet hoznak létre. A fejlődés folyamán tehát állandóan újabb és újabb belső feltételek jönnek létre, melyek a később működő gének számára határozzák meg a következő fejlődési lépés feltételeit. Ebben az értelemben az öröklődés nemcsak egyszeri esemény, egy adott állapot vagy a tényezői átadása az utódoknak, hanem egy, az egész élet folyamán tartó folyamat, melynek során nemcsak az embrionális fejlődés megy végbe, hanem az egész posztnatális fejlődés is. Amint látjuk, korunk modern genetikai koncepciójával sem a preformizmus, sem pedig a neopreformizmus nem egyeztethető össze. Ugyanakkor kitűnik az is, hogy a genetikai determináció mellett, helyesebben, erre felépülve, igen nagy szerepet játszanak az ún. embriológiai folyamatok — mint a szervtelepek determinációja, az indukció, a differenciálódás, a serkentés, a gátlás, a szövetaffinitás stb. —, amelyek maguk is génekre

vezethetők vissza, de — egyben szekunder módon — újabb génhatásoknak a feltételei is. Az előbbi hatások összességét újabban az epigenotípus kifejezéssel szokták jelölni, kifejezve ezzel azt, hogy ez az összesség — az epigenotípus — a genotípus és a környezet kölcsönhatásának az eredménye. Ez az a tudományos felfogás, mely a legmodernebb kutatások eredményei alapján először tudja összhangba hozni a determinizmust és epigenezist, a fejlődési folyamatok törvényszerűségét és a célratörő kísérleti beavatkozás lehetőségét.

Vizsgáljunk a következőkben e koncepció alapján néhány konkrét kérdést. Induljunk ki tehát abból, hogy az embrió fejlődése genetikailag determinált. Ezt a determinációt azonban élesen meg kell különböztetni a determinizmus filozófiai fogalmától. Más a determináció biológiai fogalma és más a determinációnak a filozófiai fogalma, amely a determináció valamennyi típusának általános sajátosságait foglalja össze. A fejlődés, filozófiai értelemben, szigorúan determinált folyamat: minden fejlődési folyamatnak oka van; ez azonban nem jelenti azt, hogy a fejlődés csak egyetlen irányban mehet végbe. Nem kerülünk tehát ellentétbe a determinizmus filozófiai fogalmával, ha abból indulunk ki, hogy eleve több fejlődési irány is lehetséges, de e lehetőségek közül a biológiai determináció egymást követő folyamatai csak egyet határoznak meg. A fogalmak ilyen elkülönítését azért tartjuk fontosnak, mert az ontogenetikus fejlődés folyamán sokszor beszélünk arról, hogy valamely folyamat determinált-e vagy sem. Ez a kérdés azonban nem a determinizmust általában, filozófiailag érinti, hanem mindig a biológiait. Ami biológiailag még nem determinált, az általában még az lehet, sőt az is. Szabadjon úgy fogalmazni, hogy a megtermékenyített petesejt minden életműködése, fejlődése, mindenekelőtt filozófiai értelemben determinált. Ezt felfoghatjuk úgy, mint egy minden anyagi folyamatra érvényes, de absztrakt determinizmust. Az, hogy a petesejt konkréten mivé fejlődik, az biológiailag determinált. Ez természetesen nem jelenti azt, hogy két különböző determinizmusról van szó. Csak azt akarjuk hangsúlyozni, hogy a filozófiai értelemben vett determinizmus az anyag általános törvényszerűsége, a biológiai determinizmus pedig ugyanannak a konkrét megjelenési formája. E megfontolásnak értelmét az adta, hogy a filozófiai értelemben vett determinizmus a jelenség egészét tartja meghatározottnak, tehát létének totalitását is. A biológiai determináció viszont a fejlődés különböző szakaszaiban a különböző csíralemezeken, szöveteken, szervtelepeken stb. különböző időpontokban lép fel.

Ha abból indulnánk ki, hogy az egyed fejlődése már a megtermékenyített petesejtben minden szempontból determinált és megváltoztathatatlan, akkor a biológiai determinációt is a biológiai jelenség egészére vonatkoztatnánk. A biológiai determinizmusnak a determinizmus filozófiai fogalmához e jogosulatlanul, helytelenül kiterjesztő értelmezéssel való „közelítése" megint a mechanikus determinizmushoz, a neopreformizmushoz vezetne. Ennek azonban a kísérletek is ellentmondanak. Ellentmondanak azért, mert a fejlődés az intrauterin életben töréseket, irányváltozásokat szenvedhet, másrészt pedig azért, mert a megtermékenyített petesejtben a benne feltételezett genetikai determinációnak csak egy-egy töredéke valósul meg, az egyes sejtekben és minden sejtcsoportban más és más. Kétségtelen azonban, hogy bizonyos genetikai determináció a szó biológiai értelmét tekintve, már a legkezdetibb időponttól kezdve megmutatkozik, mert már akkor eldől, hogy egy petéből kutya, majom vagy ember fejlődik, tehát széles keretek között a determináció megtörtént. Nem más ez, mint a Häckel-féle biogenetikai alaptörvé-

nyek Baer szerinti fogalmazása. Baer állította először, hogy az ontogenezisben legelőször megjelenő bélyegek a filogenetikailag legősibbek és legalapvetőbbek. Ő fedezte fel, hogy kezdetben az jelenik meg az ontogenezisben, ami a nagy rendszertani kategóriákra nézve általános, és utoljára jelennek meg azok a bélyegek, melyek csak az egyedre jellemzőek. Ebből az elméletből következik az is, amit a mindennapi gyakorlatból tudunk. Az emberi nemen belül az a determináció, hogy ember, még a legkülönbözőbb bélyegek kifejlődését teszi lehetővé. A determinizmus általában tehát valóban a jelenség egészére vonatkozik, a biológiai determinizmus azonban fokozatosan, az ontogenetikus fejlődés legkülönbözőbb stádiumaiban nyilvánul meg.

Nézzük most, hogy a legkezdetibb időponttól kezdve hogyan viszonylik egymáshoz a genetikai determinizmus és a fejlődés. A fejlődő petesejtben a meiosis (az érési fázisban történő osztódás) folyamán a kromoszómaszám redukálódik — ugyanez megtörténik a hímivarsejtben is —, és ezzel a petesejt megtermékenyítésre alkalmassá vált. A petesejt meiosisa fejlődéstani szempontból differenciálódást jelent, genetikai szempontból az anya részéről átadható variációs lehetőségek közül az egyiknek vagy a másiknak a kiválasztódását. A sejt ekkor mindazokat a tényezőket tartalmazza, melyek az anyát és az anyai ősöket reprezentálják az utódban, és potenciálisan hordozza egy új egyed létrehozásának lehetőségét. A petesejt génstruktúrája ekkor stabilnak látszik, sőt ismeretesek olyan kísérletek is, amelyek ezt a stabilitást olyan mértékben mutatják, hogy bizonyos jellegek kialakulása független a spermium öröklődő tényezőitől. Az első barázdák térbeli lefutása mindenekelőtt a szimmetriatengelyek kialakulásával kapcsolatos, de ismernek olyan eseteket, melyeket a petesejt még diploid (a kromoszómák két homológ sorozatát tartalmazó) magja határoz meg, függetlenül attól, hogy a synkarion atyai részről milyen tényezőket tartalmaz. A petesejt érésekor, látszólag, egy igen magasan differenciált sejt kifejlődési tendenciája mutatkozik. A megtermékenyítés ezt a magasan differenciált sejtet éri. Hatására a petesejtben differenciálódási folyamatok zajlanak le, amelyek, úgy látszik, az öröklődés szempontjából fontos struktúra — a magtényezők és a plazma — bizonyos mértékű átrendeződéséhez, fellazulásához vezetnek. Ismertek olyan kísérletek, amelyek amellett látszanak szólni, hogy a spermium bizonyos génjei már a synkarion kialakulása előtt hatást gyakorolnak a plazmára. Ha ezek nincsenek meg a spermiumban, nem jön létre synkarionképzés, és a petesejt rövid időn belül elpusztul. Fejlődéstanilag ez azt jelenti, hogy a petesejt a megtermékenyítés folyamán olyan mértékű potenciákra tesz szert, amelyek egy egész szervezet létrehozására teszik képessé, ugyanakkor amikor a megtermékenyítetlen petesejt további új sejt létrehozására képtelen. A folyamat genetikai magyarázatára még képtelenek vagyunk, mert ugyanakkor számos kísérleti bizonyítékunk van arra, hogy a haploid (a kromoszómák egy sorozatát tartalmazó) sejtek is teljes egyedet hozhatnak létre. A megtermékenyítésben alakul ki az egyed genotípusa. Eltekintve azoktól az esetektől, amikor a petesejt diploid magja, ill. a petesejt plazmája határozza meg egyes jellegek kialakulását, a genotípus létrejötte a biológiai determináció kezdete. Ebben az értelmezésben a genotípus a fejlődéstani totipotenciával azonos.

A megtermékenyítés után a petesejt osztódni kezd, kezdetét veszi a barázdálódás. Úgy látszik, az első fejlődési lépéseket sokkal inkább plazmatikus tényezők határozzák meg, mint nukleárisak. A magban és a plazmában egyaránt már a barázdálódás alatt bizonyos változások zajlanak le, amelyek

az idősebb magot a fiatalabb plazmával és a fiatalabb magot az idősebb plazmával szemben inkompatibilissá teszik. King és Briggs különböző korú béka-entoderma sejtek magját enukleált béka zygotákba transzplantálták. Mennél későbbi fejlettségű entodermából származott a mag, annál súlyosabb elváltozásokat szenvedett a recipiens zygota a fejlődése során. Ha azonban a fejlődés kezdetén, még blastomérákból történt a transzplantáció, akkor a zygota fejlődése nem mutatott eltérést a szokottól. Még érdekesebb, hogy azonos differenciáltsági fokot mutató entodermából származó magok mindig azonos fejlődési rendellenességekhez vezettek. Ugyanakkor, ha ilyen rendellenesen fejlődő embriókból, ezek pusztulása előtt újból enukleált petesejtből transzplantáltak magot, akkor ez is ugyanazt a fejlődési rendellenességet mutatta a későbbiek folyamán. Ebből az következik, hogy a barázdálódás alatt bizonyos biológiai determinációs folyamatok zajlanak le. Ma még elég kevéssé ismert, hogy ezek a magot vagy a plazmát érintik-e elsősorban. King és Briggs kísérletei amellett szólnak, hogy ilyen determinációs lépések a magban valamilyen módon rögzítődhetnek, és ha ezekből az egyébként letális rendszerekből haláluk előtt ismételten transzplantálunk magot, megint csak teljesen azonos letális rendszerhez jutunk.

Megállapítást nyert, hogy a barázdálódásban is van génhatás, s ez a hatás indirekt, s a barázdálódást nem az apai, hanem az anyai gének irányítják. A mag befolyását legjobban a közelálló fajták kereszteződéséből származó hibridek esetében lehet analizálni. Ezt bizonyítja pl. az alábbi kísérlet. Ismeretesek olyan tengerisün fajták, ahol a megtermékenyített petén a barázdák fellépése 29—30 percenként történik, ismeretesek viszont olyanok, ahol ez 27 perces időközökben következik be. A hibridek morulájának barázdálódása mindig az anyai barázdálódási ritmusnak felel meg.

Az intenzívebb genetikai hatás a gastrulációban jelenik meg, majd mind intenzívebbé válik. Speciális esetben, a korai, kezdeti gastrulációban sikerült az apai gének hatását is kimutatni. A pigmentáció a korai embrionális állapotban mindig anyai befolyás alatt áll. A magdominancia mindig kidomborodik a plazmával szemben. Ha pl. fekete axolotl petéjének a magját közvetlenül a termékenyítés után, melyet fehér axolotl spermiumja eszközölt, kiirtjuk, úgy az utódok mind fehérek lesznek. Adatok vannak arra, hogy a szülő kromoszómái a saját fajtájának fehérjeit szintetizálják a gastruláció kezdete körül. Hibridizáció vagy haploid pete esetében éppen a fehérjeszintézis zavara okozza, hogy a fejlődés a korai gastrulációban megáll. Az újonnan szintetizálódott fehérje eltér a régitől, az embriónak új jelleget kölcsönöz, ami a sejtek helyzetében és elrendeződésében, a gastrulációs mozgásban, a belső fiziológiai karakterben is megnyilvánul. A gastruláció tehát fordulópont a fejlődés genetikai kontrolljában. A gastruláció előtt a fejlődést plazmafaktor irányítja, a magnak csak annyi beleszólása van, hogy meghatározza az ovoplazma szerkezetét. A gastrulációtól kezdve a gének közvetlenül hatnak, és az apai gén is szereppel bír. Az organogenezis már a mag befolyása alatt áll. Kimutatták a törzsfejlődésben, hogy a normálistól eltérő fejlődési formák mutációk függvényei. A mutánsban egy vagy több gén térhet el a normálistól, vagy pl. a génelrendeződésben (transzlokációban) lehet eltérés. Az utóbbi eltérés sokszor a fejlődés megállását eredményezi.

Ismeretes egy tengerimalac mutáns, mely különböző fokú fejrendellenességeket mutat. A páros szervek ventrálisan egyesülnek, pl. a két szem egyesül (cyclopia). Olyan rendellenességeket kapunk, mint amikor kétéltűekben az

ősbélfedőt eltávolítjuk. Az abnormális genetikai konstitúció gátolja az organizátor (ősbélfedő) hatását. A fej vagy egy része hiányzik, a garat is hibásan fejlődött, a külső fül is rendellenességet mutat.

A barázdálódás alatt a genetikai determináció már sokkal kifejezettebb, mint a megtermékenyített petesejtben. Ennek egyik jelét — a mozaik- és a regulációs pete különbségét — az embriológusok már régóta ismerik. A mozaikpete esetében már az első két blastoméra is az embriónak csak két különböző, de meghatározott területét képes szolgáltatni. Elvileg nem különbözik ettől a regulációs pete sem, de ennél ez az elkülönülés, determináció csak egy későbbi időszakban következik be. Rendkívül érdekesek azonban azok a kísérletek, amelyek azt mutatják, hogy ilyen jellegű determináció reverzibilis is lehet, és regulációs folyamatok is lehetségesek. Az egyik legszigorúbban determinált pete az ascaris mozaikpetéje. Itt az első osztódástól kezdve ismeretes, hogy a két blastoméra milyen szöveteket fog szolgáltatni. Ha az első osztódás normális körülmények között zajlik le, a két utódsejt közül az egyik inkább az animális, a másik inkább a vegetatív pólus anyagát fogja tartalmazni. Ha ilyenkor megfelelő operációs technikával az egyik egész blastomerát eltávolítjuk, olyan torz embrió jön létre, amelyből bizonyos szövetek teljesen hiányoznak, mert semmi reguláció nem lehetséges. Ha azonban a petesejtet centrifugálás közben termékenyítik meg, aminek megvan a technikai lehetősége, és az első barázdálódási orsó is centrifugálás közben fejlődik ki, akkor a vegetatív-animális tengellyel párhuzamosan jött létre az osztódás, és mindkét utódsejt vegetatív és animális anyagot is fog tartalmazni. Ennek következtében mindkét sejt ugyanazokat a szöveteket adja a továbbiakban, mint normális körülmények között az a sejt, amely eredetileg több vegetatív anyagot tartalmazott. Megint csak nem mutatkozik semmifajta regulációs képesség, bár a centrifugálás következtében egy eredetileg totipotens sejt, paradox módon, minden anyagveszteség nélkül két ventrális sejtre regulálódott. Tehát, sorsát tekintve, fejlődésében kevesebbet tud létrehozni, mint eredetileg. Ez a hatás, mint ezt beható kísérletek tisztázták, nem a magban lokalizált, hanem a plazmatikus tényezőktől indul ki. Hogy a biológiai determinizmus folyamatai ma még mennyire ismeretlenek, azt mi sem bizonyítja jobban, mint a béka- és az ascaris-kísérletek szembeállítása, ahol az egyik esetben a determinizmus a magból indul ki, a másik esetben a plazmából, az egyik esetben kísérletileg irreverzibilis, a másik esetben azonban reverzibilis determinizmust tapasztalunk. Bárhogy álljanak is ezek a kérdések, a mindennapos tapasztalat azt mutatja, hogy a barázdálódás együtt jár a potenciák bizonyos mértékű beszűkülésével, ami egyidejűleg a génhatás manifesztációját is jelenti. A megtermékenyítés pillanatában a totipotencia egyenlő a genotípussal, ebbe beleértve a plazmatikus tényezők összességét is; a fejlődés folyamán a potenciák szűkülése egyenlő a génhatás manifesztációjával, vagyis a fenotípus kialakulásával.

Nézzük meg azokat a dinamikus folyamatokat, melyek a genotípustól a fenotípusig, ill. a sejtekben rejlő összes képességektől — a prospektív potenciától — azon képességekig — a prospektív jelentőségig — vezetnek, amelyek a fejlődésben menifesztálódnak. A folyamat dinamizmusára nagyon jellemző a mennyiség és a minőség egymásra hatása. Fejlődéstani értelemben azt kell mondanunk, hogy nemcsak a mennyiségi változások vezetnek új minőséghez, hanem, úgy látszik, minőségi változás is idézhet elő mennyiségi változásokat. Már a legkezdetibb időtől fogva mennyiségi változások szükségesek ahhoz, hogy minőségi változások létrejöhessenek. De ez fordítva is igaz. A megtermé-

kenyítés a pete szempontjából minőségi változást jelent, ez hozza létre a mennyiségi változásokat, a sejtszaporodást. A barázdálódás folyamán a pete osztódik, és, anélkül, hogy tömege megnövekednék, számos sejt keletkezik belőle. Megvilágíthatjuk azonban ezt másképp is — és ezért látszólagos a minőség—mennyiség irány —, a megtermékenyítés hatására a petesejtben az oxidatív enzimek működése hatalmas mértékben megnövekedett (mennyiségi változás), ez az oka a barázdálódásnak és, vele együtt, a potenciák szűkülésének, ami viszont minőségi változás. Minőségi változás, mert az új sejtek nem különálló egyedek, hanem együtt képezik a csírát, és ebben is különböznek a megtermékenyített petesejttől. A barázdálódás dinamikus folyamata tehát, a többi között, a mennyiség és a minőség, ill. a minőség és a mennyiség dialektikus kölcsönhatásától függ.

Amikor arról beszéltünk, hogy megindul a génhatás manifesztációja, ezen azt értettük, hogy, a potenciák beszűkülésével egyidejűleg, az egyes sejtcsoportok meghatározott, de különböző irányokba indulnak fejlődésnek. Az irány különbözősége azonban messzemenően olyan behatásoktól függ, amelyeket fejlődéstani szaknyelven indukciónak nevezünk. Más szóval: azonos génstruktúrájú sejtek különböző képződményeket hoznak létre, ill. a teljes egyed létrehozására képes génmennyiségnek csak egyes komponensei érvényesülnek az egyes sejtcsoportokban, míg másokban egyáltalán nem érvényesülnek.

Mi lehet ennek az oka? Amikor egy sejt vagy sejtcsoport biológiai értelemben determinálódik, tehát felveszi a fejlődés meghatározott irányát, a sejtben morfológiai különbségek még nem észlelhetők. Nyilvánvaló, hogy a magban, a plazmában vagy mindkettőben olyan biokémiai, ill. szubmikroszkópos elváltozások következnek be, melyek az irányok felvételét lehetővé teszik. Elvileg nem zárható ki, hogy a gének összessége önmagában hordoz bizonyos szabályozást arra vonatkozólag, hogy mikor melyik gén működjék. Erre vonatkozóan azonban semmiféle kísérletes támponttal nem rendelkezünk. Anélkül, hogy a részletekbe kívánnánk belemenni, nem kétséges, hogy létezik a génműködésnek egy időbeli sorrendje. E sorrendben mint szabályozó faktor szerepel egy „feedback"-mechanizmus, amelynek segítségével a kellő mennyiségben létrejött géntermék gátolja a gének további működését, és szerepelnek ösztönző tényezők, melyek közül legismertebb a fejlődéstani indukció. Az indukció esetében, természetes körülmények között, egyes sejtek más sejtek génaktivitását szabályozzák.

Részletezzük kissé bővebben ezen mechanizmust. Induktor sokféle anyag lehet, majdnem hogy azt mondhatnánk, bármilyen anyag, sőt mechanikai, ill. a hőhatás is, amely egy bizonyos reagáló rendszerre hat. Vannak vizsgálatok, amelyek az induktorok specificitása mellett, mások a reagáló rendszer specificitása mellett szólnak, igen nehéz eldönteni, hogy a kettő közül melyik a fontosabb, valószínűleg mindkettő egyformán fontos. Egy időben, amikor egymás után derült ki különböző anyagokról induktor voltuk, előtérbe került a reagáló rendszer fontossága. Amióta azonban ismeretessé vált, hogy nukleinsavaknak az indukciós folyamatokban elsőrendű szerepük van, úgy látszik, hogy a specifikus induktorhatás megint a felszínre került. A vizsgálatok elsősorban a ribonukleinsavnak tulajdonítanak szerepet, de felmerült a DNS fontossága is. Úgy látszik, hogy a ribonukleaseval az indukciót meg lehet gátolni. Az, hogy aspecifikus anyagok is indukálhatnak, valószínűleg annak tulajdonítható, hogy — mint ezt Holtfreter feltételezi — az induktor hatására sejtoldódás indul meg, aminek következtében DNS proteinkomplexumok válnak szét, és az RNS

hatol át egyik sejtből a másikba, és idézi elő az indukció folyamatosságát. Lehetséges tehát, hogy az indukcióban az információátadás éppúgy szerepet játszik, mint a fehérjék képzése alkalmával, és ebben az esetben amellett kell állást foglalnunk, hogy a magnak elsőrendű szerepe van a sejtek determinációjában.

Rendkívül érdekes az, hogy az indukció éppen úgy, mint a determináció, teljes mértékben összefüggő két folyamat, térben és időben egyszerre játszódik le. Mit jelent ez? Azt jelenti, hogy nem mindegy, hogy az induktor egy bizonyos sejtre mikor hat. Az indukció csak akkor képes egy bizonyos sejtet determinálni, ha a megfelelő időpontban hatott rá, ez előtt és ez után hatástalan. Egy csírában pl. csak addig jön létre egy második velőlemez indukciója, míg a saját velőlemeze nem alakult ki. Nem tudjuk, de fel lehet tételezni, hogy a sejtnek egy bizonyos differenciáltsága, érettsége szükséges ahhoz, hogy reagálni tudjon az indukcióra, és elképzelhető, hogy a sejtplazma csak egy bizonyos időpontban tud reagálni a mag által közölt információra. Mindez biztosítja az indukció sorrendiségét és a fejlődésben a folyamatok egymásutániságát.

A fejlődés időbeli sorrendjében az első indukció a gastrulációval veszi kezdetét. A szervtelepek kialakulásában, ami a gastruláció alatt zajlik le, az a döntő momentum, hogy a különböző szervtelepek, a sejtek áramlása útján, genetikailag meghatározott mozgást végeznek, törvényszerűen egymás szomszédságába kerülnek, de a telepek fejlődési állapotától függ, hogy a szomszédsággal fellépő kölcsönhatásban az indukció hogyan indítja el a további fejlődési folyamatokat. A gastrulációs sejtáramlás alkalmával a lehetőségek összetalálkozása vezet a fejlődési indukcióhoz. A gastrulációs folyamat genetikailag determinált, de a fejlődési folyamatok, amelyek eközben történnek, a genetikai lehetőségeket korlátok közé szorítják.

Ami a térbeliséget illeti, ez is nagyon fontos kérdés. Az indukciót ugyanis úgy is felfoghatjuk, mint egy lökést, amely a fejlődési folyamatokat elindítja, mégpedig meghatározott irányban indítja el. Az irány felvétele két tényezőtől függ, az egyik magában a sejtben van, a másik a környezetben keresendő. Nyilvánvaló, hogy magában a sejtben van egy bizonyos potenciaszűkítő tendencia, szaknyelven differenciálódási képesség, amelynek alapján valamely indukciós hatás bármilyen környezetben létrehozza a fejlődést egy bizonyos irányban. Ez azonban nem jelenti azt, hogy a csírában is, tehát a többi szövetek közé ékelődve, ugyanaz lenne belőle, mint önállósodás után. Erre a legjellemzőbb példát Holtfreter exogastrulációs kísérletei mutatják. Amphibium blastuláját kalciummentes közegbe helyezve, a gastrulációs folyamat végbemegy, de exogastrulációs módon, tehát az ektoderma nem képez velőcsövet, kifordul, és bőrtömlőt hoz létre, míg az entomesoderma a neki megfelelő képleteket hozza létre. Ez azt jelenti, hogy az entomesoderma ún. „öndifferenciálódási" képességgel rendelkezik, mégpedig olyannal, mely minden körülmények között a szervezetben megszokottat hozza létre, míg az ektoderma csak a szervezeten belül, ha a szükséges környezet hat rá, képes létrehozni az idegszövetet, ellenkező esetben csak bőrtömlővé tud alakulni. Mindez, genetikai szempontból értékelve, azt jelenti, hogy ha valami genetikailag meghatározott, ez a meghatározottság azonban még ebben a stádiumban is csak nagyobb vonalakban hat, nem teljesen stabilis, és az indukciós hatást, azt, hogy a sejtcsoport mivé fog fejlődni, az a hely határozza meg, ahol a sejtcsoport elhelyezkedik.

Az öröklési faktor az indukciót is befolyásolja, anélkül, hogy a reaktorrendszerre hatása lenne. Pl. a szájgödör az ektodermán az entoderma indukció-

jára alakul ki. Ha a gőte és a béka ektodermáját a későbbi szájgödörnek megfelelő helyen kicseréljük, az induktor, mindkét esetben, a fajidegen ektodermából is kialakítja a szájgödröt, de az átültetett békaektoderma nem képez a gőtében fogat, mint normálisan szokott, mert a békának nincs foga, míg a gőtének van, s ennek az ektodermája a békában fogat is képez. A gén, bizonyos esetekben, nem közvetlenül befolyásolja a fejlődési fokot, hanem csak közvetve, és csak abban az esetben, ha a szerv differenciálódását is megváltoztatja, a szerv differenciálódásán keresztül. Az egerek törpe mutánsa egy recesszív géntől függ, mely a hypophysisben okoz hibás fejlődést, és a növekedési hormon elmaradása vezet a törpe növéshez.

Mindezek arra utalnak, hogy addig, amíg a genotípusból fenotípus lesz, egy hosszú dinamikus folyamat zajlik le. A genotípus tehát, mely, mint már mondottuk, a totipotenciát jelenti, nem merev, nem stabilis, változásokat enged meg, és a fenotípus az, mely már stabilabbnak tekinthető. Sokan esnek abba a hibába, hogy azt hiszik: az embriogenezis genetikai determinizmusa merev beskatulyázást jelent, holott ez nem így van, mert hosszú időn keresztül a génhatás is labilisnak és a plazma által jelentősen befolyásolhatónak tekinthető. Ez a labilitás engedi meg a különböző teratogén ágensek behatását az embrióra, és teszi érthetővé azt, hogy ezek a különböző ágensek a különböző időpontokban különféleképpen tudnak hatni. A korszerű genetika meg tudja magyarázni sok fejlődési rendellenesség okát, mert ma már éppen úgy sokféle faktorral dolgozik, mint a fejlődéstan. Közismert, hogy az anya életkorától hormonális egyensúlyáig, tápláltságáig és psychés állapotáig számos anyai környezeti hatás módosíthatja a fenotípus kialakulását.

Ha korábban azt állítottuk is, hogy a fenotípus már stabil, ez még nem jelenti azt, hogy teljesen az. Tudjuk, hogy a prospektív potenciák és a prospektív jelentőség között mi a különbség, és hogy a latens potenciák felszínre tudnak kerülni akár felnőttben is — gondolunk itt a daganatok képződésére. E jelenségnek genetikai magyarázatát is tudjuk adni, mikor azt mondjuk, hogy azok a gének, amelyek korábban nem aktiválódtak, vagy amelyek hatására a plazma korábban nem tudott reagálni, meghatározott környezeti feltételek között működésbe, illetve reakcióba lépnek, és ezáltal kóros fejlődést idéznek elő.

Úgy látszik, az évszázadok óta megoldatlan probléma — epigenezis vagy determinizmus — ma megoldásra kerül. A két fogalom semmilyen ellentétben nem áll egymással. Genetikailag determináltak a fejlődés lehetőségei, a realizálás fejlődési folyamatoktól és környezeti hatásoktól függ. Igazi epigenezisről van szó, mert nem preformált tulajdonságok teljesednek ki, hanem bonyolult kölcsönhatások következtében jönnek létre a tulajdonságok. Azonos tényezők alapján azonos hatásokra azonos végeredmény jön létre, és bármelyik faktor változik, változik törvényszerűen a végeredmény is. Ez azt mutatja, hogy a folyamat nem eldöntött, de minden részletében determinált.

A fejlődésben manifesztálódik valami, ami képesség formájában a sejtben van. A determináció időpontja azonban csak kísérletesen állapítható meg. A determináció bizonyos fizikokémiai elváltozásokra indul el, amelyeket kezdetükkor semmilyen eszközzel nem tudunk észlelni, majd fokozatosan fejlődik tovább, eleinte labilis, környezeti hatásokkal befolyásolható, később stabilis. Vannak szövetek, amelyeknek genetikai determinációja sohasem végleges, stabil, hanem külső tényezők mindvégig befolyásolhatják, pl. a kötőszövet, külső ingerektől függően, az egész élet folyamán képezhet csontot vagy porcot.

Megtörténhet, hogy egyetlen ok különféle reakciókat vált ki: Pl. a hő, a csíra különböző fejlődési stádiumaiban más-más hatást fejt ki. A pete barázdálódik, a gastrula velőlemezt képez, a neurulában a velőcső képződik és így tovább. Ezzel szemben többféle ok ugyanazt eredményezheti a petén, pl. hő, rázás, szúrás stb. mind barázdálódást vált ki. A folyamatok keresztezhetik egymást — ez lehet véletlen —, de az okok összetalálkozása után a történések már törvényszerűen következnek be, és sohasem véletlenül. Véletlen tehát az pl., hogy az ok a fejlődés mely stádiumában hat, de a hatás után az események már törvényszerűen lépnek fel. Mint a filozófiában, úgy a fejlődésben sem lehet egymással csak élesen szembeállítani a szükségszerűséget és a véletlent. Ha az embriológiai fejlődésben egymást keresztező két eseménysorozat közül csak az egyiket ismerjük, a másikat nem, úgy a fejlődést és eredményét véletlennek ítélhetjük meg, holott az teljesen törvényszerűen zajlik le. A szívfejlődési rendellenességeknél véletlennek tartjuk, hogy miért lép fel egyszer pl. a szív üregeit elválasztó fal hiánya (septum defectus), másszor pl. az ütőerek kóros elhelyeződése (arteria transpositio), de csak azért, mert nem ismerjük az embrionális vérkeringés hidrodinamikai viszonyait. Ha azonban ezeket elemezzük, rájövünk arra, hogy nem véletlenről, hanem szükségszerűségről van szó. Pl. a gastruláció a kétéltűekben mindig invaginációval (betüremkedés) útján történik, ezt fogadjuk el törvényszerűnek. Ha azonban hypotóniás oldatban történik meg a gastruláció, akkor, éppen ellenkezőleg, kifordulás, exogastrula jön létre, és ez lenne a törvényszerű, ha mindig ebben a környezetben élnének a kétéltűek. Mindkettő törvényszerű, és ha tudjuk, hogy a változás oka a miliőben van, akkor e törvényszerűséget fel is ismerjük, nem tűnik többé véletlennek, hogy egyszer miért endo-, máskor miért exogastrulát észlelünk. A véletlennek is oka van, csak azt nem mindig ismerjük. A fejlődés tehát szigorúan determinált, de ez a determináltság nemcsak a jelent és a szükségszerűséget tartalmazza, hanem a jövőt, a későbbi véletlen változások lehetőségét is.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДЕТЕРМИНАЦИЯ ЭМБРИОГЕНЕЗА

Имре Тэрэ

В строгих закономерностях эмбриогенеза (индукция, детерминация) развитием управляют сложные взаимодействия. При таком множестве взаимодействий индетерминизм и механистический детерминизм одинаково препятствуют пониманию эмбриогенеза и заводят в тупик, — закономерности познаются только при помощи правильного философского отношения к этому вопросу. С этой точки зрения весьма важным является рассмотрение вопроса детерминации, что тем более интересно, поскольку в эмбриогенезе пластично можно доказать действительность философского понятия детерминизма.

Статья посвящена — на основе примеров, взятых из эмбриогенеза — причинному анализу т. называемой «самодифференциации» и «спонтанной мутации» (эти термины являются обманчивыми с точки зрения биологического и философского понятия детерминизма). Данные экспериментальной биологии говорят о том, что при развитии науки причинный анализ может проводиться все глубже и глубже. На этой основе наследование может быть понято не как неизменяемое состояние, а как передача потенции, реализирующейся под влиянием среды, при чем обе стороны — консервативность и изменчивость — играют одинаковую роль. Только при таком понятии можно согласовать детерминизм, эпигенез закономерность процессов развития и данные экспериментальной эмбриологии. Генетический детерминизм не тождественен, но и не противоположен философскому понятию детерминизма; последний является общей закономерностью материи, а тот — его конкретной формой проявления. Значит, не противоречит философскому понятию детерминизма, если мы полагаем, что в эмбриогенезе возможно несколько

направлений развития, из которых только одно определяется биологической детерминацией.

Клеточная протоплазма и ядро имеют одинаковое значение в развитии, и изменяются пареллельно друг с другом в процессе развития. Если клеточная протоплазма и ядро отличаются возрастом, то они будут в дисгармонии и неспособны к развитию. В ранних явлениях развития влияние со стороны матери еще значительно, но позже и влияние со стороны отца становится значительным. С ходом развития генетическая детерминация играет возрастающую роль.

Манифестация действия генов осуществляется параллельно с укорочением потенций, с дифференциацией. Совокупность влияния генов проявляется в последовательном действии разных генов; действие одного гена временно препятствует проявлению другого гена. Проявлением действия генов является и индукция, представляющая собой процесс, протекающий в пространстве и времени одновременно с детерминацией, и связанный с ней. Развитие представляет собой цепь индукций, в которой осуществляется строгая последовательность. Оно, конечно, обусловлено фактором наследования.

Генотип допускает изменения, он не ригидный, а фенотип считается стабильным. Генетическая детерминация эмбриогенеза не означает негибкое закоробкование, поскольку действие гена длительное время является лабильным. Возможности развития генетически детерминированы, однако их реализация зависит от процессов развития или от воздействия среды. В развитии обнаруживается и проявляется что-то, что имеется в клетке в виде способности. Развитие строго определено при чем оно включает в себе и необходимость и случайность.

THE GENETIC DETERMINATION OF EMBRYOGENESIS

Imre Törő

In the strict laws of embryogenesis (induction, determination), the development is directed by complicated interactions. In the labyrinth of these interactions both indeterminism and mechanical determinism are obstacles to understanding embryogenesis and lead to a deadlock. The laws can be understood only from the proper philosophical standpoint. From this point of view, particular importance is due to the examination of determination, the importance of which is increased also by the fact that in embryogenesis the validity of the philosophical concept of determinism can be clearly proved.

On the basis of examples, taken from embryogenesis, the article deals with a causal analysis of the so-called "self-differentiation", the "spontaneous mutation" (these denominations are misleading both from the point of view of the biological and that of the philosophical concept of determinism). Experimental biological evidence shows that with the development of science we can penetrate deeper and deeper into causal analysis. On this basis, we can regard heredity not as an unalterable state, but as the transmittal of the potentiality that can be realized under environmental effects, where both sides — conservatism and variability — play their parts. It is only from this standpoint that determinism, epigenesis, the law of the development processes and the data of experimental embriology can be brought into harmony. Genetical determinism is not identical with, but it is not contradictory, either, to the philosophical concept of determinism. The latter is a general law of matter, the former being its concrete form of existence. Thus, one does not come up against the philosophical concept of determinism, assuming that several trends of development are possible in embriogenesis only one of which is defined by biological determination.

The protoplasma and the nucleus of the cell are of equal importance in the development, and in the course of development they undergo changes parallelly with each other. If the protoplasma and the nucleus of a cell are of different age, they are disharmonical and not capable of further development. In the early phenomena of development the maternal effect is of great importance, while later on, the paternal effect also has an important part. With the progress of development, genetical determination plays an ever incresing role.

The manifestation of the effect of the genes goes parallel with the narrowing down of the potentialities, with differentiation. The general effect of the genes manifests itself in the successive effects of the different genes, the effect of one of the genes hindering the manifestation of the other. The induction, too, which is a process, taking place in space and time simultaneously with determination, is a manifestation of the effect of the

genes. Development consists, after all, of a series of inductions, in which a strict principle of succession is in force. This, of course, may be influenced by the factor of inheritance.

The genotype is not fixed, it permits alterations, while the phenotype may be considered as stable. The genetic determination of embryogenesis does not mean rigid classifying, as the effect of the genes is labile for a long time. The possibilities of development are genetically determined, but their realization depends on the process of development or rather on the environmental effects. In development something is manifested, which is present in the cell in the form of possibility. Development is strictly determined, but it includes both necessity and contingency.