

Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

## **Seminarski rad**

# **EPIGENETIKA I DARVINIZAM**

studentica: Veronika Turkovi

studij: Preddiplomski studij molekularne biologije

(Undergraduate Study of Molecular biology)

mentor: doc.dr.sc. Mirjana Kalafati

Zagreb, 2011

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. EPIGENETIKA.....	2
2.1. Istraživanja .....	2
2.2. Po eci.....	3
2.3. Mehanizmi epigeneti kog upravljanja .....	3
2.4. Bolesti .....	4
2.5. Epigenetika i psiha .....	5
2.6. Mapiranje epigenoma.....	6
2.7. Epigeneti ka obilježja su nasljedna .....	7
3. DARWIN .....	9
3.1. Darwin поближе .....	10
3.2. Darvinizam kao znanstvena revolucija.....	12
4. EPIGENETIKA I DARVINIZAM .....	14
5. ZAKLJU AK .....	16
6. LITERATURA.....	17
7. SAŽETAK.....	18
8. SUMMARY .....	19

## 1. UVOD

Ljudsko tijelo sastoji se od sto milijuna stanica. Osim nekih iznimaka, sve stanice sadrže kompletnu ljudsku nasljednu informaciju s oko 23 000 gena koji grade oko dva metra duga kromosomsku nit DNA smještenu u staničnoj jezgri. Ta divovska molekula se danas uvelike smatra nacrtom po kojem se izgrađuje ljudsko tijelo. Iako svaka stanica sadrži istu DNA, ljudsko tijelo je građeno od 250-300 različitih tipova stanica! Tijekom rasta potrebne su upute kad se i gdje treba izvesti koji korak. Tako primjerice na jednom mjestu nastaje jetrena stanica, a na drugom moždana, iako obje stanice sadrže istu gensku informaciju. Što je to što stanice koje sadrže istu DNA čini različitim zainteresiralo je brojne znanstvenike i postavilo temelje novom polju znanosti – **epigenetici**.

Brojne pojedinosti procesa diferencijacije kojim nastaju stanice sa specijaliziranim funkcijama, mogu se objasniti utjecajem regulatornih gena koji su ugrađeni u DNA nit. Naime, određeni proteini prijanjaju uz DNA i pomažu postaviti na pravo mjesto upravo onaj enzim koji očitava genski kod. S druge strane, proteini mogu i spriječavati aktiviranje tog enzima. Međudjelovanjem aktivacije i deaktivacije gena svaka se stanica navodi na ispunjavanje svoje zadaće.

Iz godine u godinu, sve je više naznaka da je aktivnost mnogih gena i pod vanjskim utjecajem, kao i to da je stanica čak u stanju ustaliti vanjskom regulacijom postignute parametre: može ih „zapamtiti“! Na koji način funkcionira to „pamćenje“ predmet je izužavanja jednog od trenutno najuzbudljivijih istraživačkih područja molekularne biologije - epigenetike.

## 2. EPIGENETIKA

*Epi* dolazi iz grčkog jezika i znači „pokraj, „povrh“. To znači da se epigenetički biljezi ne nalaze me u samim građevnim elementima DNA, nego na njima: to su kemijski privjesci koji su raspoređeni duž lanca DNA ili na histonima, proteinima oko kojih je namotana DNA. Te kemijske modifikacije djeluju kao prekidači koji uključuju i isključuju gene.

Epigenetici proučavaju slijed građevnih elemenata duž DNA, koji je predmet zanimanja genetičara u projektu ljudskog genoma. Oni žele doznati koji su to čimbenici koji upravljaju ponašanjem 23 000 gena nasljedne informacije prilikom razvoja, počevši od spolne stanice sve do odraslog organizma.

### 2.1. Istraživanja

Proteklih godina epigenetici su postigli velik napredak u razumijevanju tih nadređenih upravljačkih mehanizama. Većina rezultata temelji se na pokusima sa životinjama iako se u međuvremenu počelo proučavati i ljudsko tkivo. Pritom je sve jasnije da je **epigenom** - ukupnost epigenetičkih biljega - od istovjetne važnosti za razvoj zdravog organizma kao i sama DNA. Postaje sve očitiije da je vanjskim utjecajima lakše mijenjati epigenom nego same gene:

- nekoliko dodatnih vitamina, kratak doticaj s nekom otrovnom tvari ili malo više majinske skrbi dostatni su da promijene epigenetički profil mladog organizma u tolikoj mjeri da to doživotno utječe na osobine tog pojedinca;
- kod odraslih osoba preinake epigenetičkog uzorka mogu biti odgovorne za nastanak tumora i psihičke bolesti poput shizofrenije.

Novinjenica i otkriće koje najviše iznenađuje je to da se epigenetički signali prosljeđuju s roditelja na djecu – katkad se protežu i na nekoliko naraštaja.

Biolozima je već odavno poznato da snažni utjecaji iz okoliša, poput radioaktivnog zračenja ili određenih kemikalija, mijenjaju redoslijed baza DNA u jajnim stanicama i spermijima, te tako ostavljaju tragove na potomstvu. No teško je tko smatrao mogućim da i djelovanje svakodnevice, poput pojedine prehrane i ponašanja, pronalaze put do „zametne loze“ te da su na taj način inicirana kemijska obilježja DNA nasljedna.

## 2.2. Poeci

Nova otkrića ozbiljno potresaju dosadašnje spoznaje o genetici i uvriježene predodžbe o identitetu. Ona dovode u pitanje općeprihvaćenu pretpostavku da DNA određuje naš izgled, osobnost i naše zdravstvene rizike.

Dr. Randy Jirtle sa Sveučilišta Duke u američkom Durhamu i njegov suradnik Robert Waterland provedli su što se može postići s nekoliko dodataka prehrani. Istraživanje su provodili na debelim žutim miševima, u znanosti poznatim pod imenom „agouti miševi“. Agouti gen u njihovoj nasljednoj informaciji odgovoran je za žuto krzno i proždrljivost - a usto ih čini i podložnima obolijevanjima od raka i dijabetesa. Dr. Jirtle i Waterland hranili su ženke agoutih miševa hranom u koju su dodali vitamin B12, malo folne kiseline i kolina. Ženke su takvu prehranu dobivale dva tjedna prije parenja te tijekom trudnoće. Kad agouti miševi dobiju pomladak, on je u normalnom slučaju jednako žut, isto tako debeo i jednako podložan bolestima kao i roditelji. Međutim, većina je mladih glodavaca iz Jirtleova pokusa odskakala od svoje vrste: bili su pretežito vitki i smeđi. Osim toga, potomci su bili lišeni sklonosti raku i dijabetesu te su ostali okretni i živahni sve do starosti. Suptilnim je procesom isključeni agouti gen, i to tako da glodavcima nije promijenjeno ni jedno „slovo“ u nasljednoj informaciji. Sam znanstvenik ostao je iznenađen: „Bilo je pomalo jezivo promatrati kako se tako blaga promjena u majinoj prehrani tako dramatično odražava na mladunce.“, izjavio je.

Za Dr. Randyja Jirtlea epigenetika dokazuje „da imamo moć nad svojim genomom“ te da se ne trebamo osjećati kao marionete čijim koncima upravljaju geni, nego možemo u određenoj mjeri sami utjecati na svoje nasljedne osobine. Također možemo utjecati u kojem smjeru želimo usmjeriti svoj razvoj. Epigenetika na nas prebacuje odgovornost za našu sudbinu i sudbinu naših potomaka. Ono što jedemo i jesmo li pušači, može utjecati na zdravlje i psihi naše djece unudu i paunuadu.

## 2.3. Mehanizmi epigenetičkog upravljanja

Epigenetski mehanizmi su modifikacije koje se događaju na genetičkom materijalu, ali koje ne mijenjaju nukleotidnu sekvencu, već umjesto toga uzrokuju konformacijske promjene u DNA molekuli. Stoga se epigenetika odnedavno opisuje kao nasljedna promjena u genskoj ekspresiji.

Metilacija citozina u DNA i modifikacije koje se događaju na histonima, poput acetilacije, metilacije, fosforilacije i ubikvitinizacije, su najproučavanije epigenetske modifikacije i one su upletene u različite regulacijske mehanizme genske ekspresije. Stoga, iako je DNA sekvenca ista u svim stanicama višestaničnog organizma, genom može pokazivati naizmjenične (alternativne) fenotipove, kojima je osnova u različitim epigenetskim stanjima. Jedan od epigenetskih regulacijskih postupaka temelji se na histonima, cilindričnim proteinima u staničnoj jezgri, oko kojih je omotana DNA. Kako bi enzimi mogli očitavati i prepisivati informacije genskog koda, mora im biti omogućen pristup dotičnom području DNA. No, prilaz im je dostupan samo ako je genski materijal oko histona labavo namotan. Za to su zaduženi određeni acetilni privjesci na histonima. Ako ih nema, genski je materijal zbijeno namotan i gen ostaje neaktivan. Ovaj proces ima veliku važnost u točnoj ekspresiji gena u normalnim stanicama, a promjene u modifikacijama histona mogu biti povezane s raznim bolestima.

Jedan drugi, bolje razjašnjen mehanizam je metilacija DNA. To je nasljedna epigenetska oznaka koja je pronađena kod različitih eukariota, a označava kovalentno vezivanje metilne skupine za određeno područje DNA. Kod sisavaca to je područje ograničeno na 5C poziciju citozina i obično se događa samo na citozinu koji je dio CpG dinukleotida. Kod sisavaca, CpG bogate regije se nazivaju „CpG otoci“, i oko 60% promotora protein-kodirajućih gena ljudskog genoma započinje tim regijama. Taj biljeg može uključiti, ali i isključiti gen kojeg onda više nije moguće očitati. Prihvaćena ideja je da ovisno o gustoći metilacije u promotorskoj regiji na 5' mjestu od početka transkripcije gena ovisi hoće li metilacija imati pozitivan ili negativan učinak na transkripciju tog gena. Nekoliko istraživanja je već dokazalo promjene u normalnom obrascu metilacije DNA u području CpG otoka i drugih genomskih regija kod bolesti poput raka, pokazujući koliko je važno očitavati ispravan metilacijski profil u normalnim stanicama.

## **2.4. Bolesti**

Život se neprekidno mijenja, a epigenetici se kodiraju što kontrolira našu DNA dokazuje kao mehanizam koji se prilagođava tim promjenama. Epigenetika nam pokazuje kako male stvari u životu mogu pokrenuti velike promjene.

Moshe Szyf je jedan od znanstvenika koji su epigenetiku doveli u vezu s bolestima. Desetlje e i pol pokušavao je uvjeriti kolege u ispravnost svoje ideje. Jedan od njegovih radova u kojima je obrazložio svoju tezu stanoviti je stručnjak odbacio kao „neuspjeli pokušaj znanstvenog humora“. Unato snažnim otporima, Szyf nije posustajao i ostao je vjeran svojim uvjerenjima. U brojnim je studijama dokazao da se pri promjeni tijekom koje se stanica počinje nekontrolirano dijeliti ujedno pokreće i mehanizam za metilaciju. Ako se geni, koji inače kontroliraju diobu stanica, isključe djelovanjem metilnih skupina, dolazi do razvoja raka. No, može se dogoditi i obrnuto: uklanjaju se metilne skupine i gen se aktivira. Dogodi li se to na odjeljku DNA koji se u pravilu isključuje metilacijom, a koji potiče rast stanica raka, taj odjeljak može nesmetano razvijati svoje pogubno djelovanje. Szyf više nije osamljeni borac. Ostali su znanstvenici povezali previše ili premalo metilirane gene s brojnim vrstama raka - s rakom crijeva, želuca, grlića maternice, prostate, štitnjače i dojke.

Za razliku od genskih, epigenetiku se promjene u naćelima mogu i poništiti. Pritom, obrasci metilacije su fleksibilniji i jednostavnije se daju preinaiti - primjerice lijekovima. Američka uprava za lijekove već je odobrila djelatnu tvar koja se temelji na toj strategiji: 5-azacitidin pokazao se djelotvornim kod mijelodisplastinog sindroma, po život opasne krvne bolesti. Trenutano je u razvoju još barem osam preparata. Znanstvenici se nadaju da će od novih spoznaja moći i profitirati i na polju dijagnostike: usporedbom epigenetičkih obrazaca bolesnih i zdravih osoba moguće je iskristalizirati tipične obrasce na osnovu kojih su liječnici u stanju otkriti razvoj tumora u ranom stadiju.

## **2.5. Epigenetika i psiha**

Znanstvenici su uvjereni da epigenetiki uzorci ne upravljaju samo tjelesnim osobinama poput boje krmna, tjelesne građe i bolesti. Oni zahvaćaju i sferu psihe. Michael Meaney, psiholog na Sveučilištu McGill u Montrealu, godinama je pokušavao pronaći objašnjenje za niz neobičnih opažanja: štakori iz okoliša koje su njihove majke temeljito obilježavale razvili su se u relativno smirene i odvažne „odrasle jedinice“. Novorođeni štakori za koje su njihove majke nedovoljno skrebile, odrasli su u bojažljive životinje. Rezultati do kojih je došao Meaney navode na zaključak kako je riječ o epigenetičkim obrascima. Kad je kod tetošenih i zapostavljenih životinja usporedio neurone iz hipokampusu, ustanovio je neupitne razlike u obrascima metilacije DNA u živanim stanicama. Kod „nevoljenih“ je malih štakora jedan od

odlu uju ih gena bio postavljen na „isključeno“, što je uvijek bilo popraćeno zakrčljanim hipokampusom te višim koncentracijama hormona stresa kortizola. O to je da je tako jednostavno ponašanje kao što je obilježavanje okoliša djelovalo na epigenom štakora. Isti znanstvenik pokušava pronaći slične fenomene i kod čovjeka. On smatra da se odjeljci nasljedne informacije koji se kod štakora programiraju brižnim odgojem pojavljuju u sličnom obliku i u ljudskom genomu. Zajedno s ostalim znanstvenicima Meaney je započeo projekt u kojem na stotinama beba u razdoblju neposredno nakon rođenja proučavaju utjecaj njege, prehrane i okoliša. Kao poredbena skupina služe potomci teško depresivnih majki kojima je isto vrlo teško prikladno se brinuti za svoju novorođenčad, s kojom teško stvaraju dublju povezanost. Cilj je istraživanja dokazati anomalije u mozgu za koje su zaslužne epigenetičke razlike.

O dalekosežnim posljedicama iskustava iz djetinjstva dokazivao je Meaney u još jednom projektu, u suradnji s Mosheom Szyfom. U svibnju 2009. godine njihova je skupina znanstvenika objavila rezultat istraživanja ljudskog moždanog tkiva. Tkivo je uzeto od 13 odraslih osoba koje su počinile samoubojstvo, od kojih su sve u djetinjstvu bile zanemarivane i zlostavljane. Kontrolne su preparate epigenetički uzimali od pokojnika koji nisu počinili samoubojstvo niti su iskusili zlostavljanje. Kod svih žrtava zlostavljanja dokazano je postojanje promijenjenog metilacijskog obrasca za jednu tvar koja ima ulogu u preradi stresa u mozgu. Znanstvenici su zaključili da su te promjene kod tih osoba povećale rizik od samoubojstva.

## **2.6. Mapiranje epigenoma**

Kako bi bolje razumijeli povezanost bolesti i epigenetičkih prekidača, znanstvenici se zauzimaju za analizu uzorka metilacije u cijeloj nasljednoj informaciji. „Taj je pothvat nesumnjivo mnogo zahtjevniji od projekta ljudskog genoma“, kaže Jirtle, „jer samo jedan jedini pojedinac ima mnogo epigenoma“. Svaki tip stanice, od neurona u mozgu sve do kožne stanice na nožnom prstu, ima vlastiti epigenetički profil, koji se usto još i mijenja tijekom života.

Prvi su koraci ipak napravljeni. Mikrobiolog iz Saarlanda Jorn Walter s Albertom Jeltschom sa Sveučilišta Jacobs u Bremenu (Njemačka) radi na izradi metilacijske mape ljudskog kromosoma 21, najmanjeg X-kromosoma. Znanstveni tim iz berlinske tvrtke



Epigenomics i instituta Wellcome Trust Sanger iz engleskog Cambridgea već je prije nekoliko godina objavio metilacijski obrazac kromosoma pod brojem 6, 20 i 22. Pritom se pokazalo da gotovo 20% gena vjerojatno podliježe epigenetičkoj kontroli - a time i utjecaju okoliša. Isprva se činilo da je to mali postotak, no među gene koji nisu pod epigenetičkim utjecajem ubrajaju se mnogi **housekeeping geni**. Ni u kom slučaju se ne smiju isključiti metilacijom jer su zaduženi za održavanje uobičajenog „staničnog pogona“ - bez obzira na to u kojem se tipu tkiva nalazila stanica.

## 2.7. Epigenetički obilježja su nasljedna

Sve donedavno, tvrdnje da se prilagodbe nekog organizma njegovu okolišu prenose na potomke smatrane su znanstvenom herezom. Sposobnost „nasljeđivanja stečenih obilježja“ smatrala se nemogućom, prije svega od Richarda Dawkinsa, britanskog biologa po kojemu su ljudi „marionete kojima upravljaju njihovi geni“, štoviše „puko vozilo za prenošenje nasljedne informacije“. Tvrdnje o nasljeđivanju stečenih prilagodbi bile su u suprotnosti s općeprihvaćenim razumijevanjem teorije evolucije. Prema njoj su slučajne promjene u nasljednoj informaciji (mutacije) zaslužne za pojavu svojstava koja živim bićima daju veću izglednu u borbi za opstanak i omogućuju im uspješnije razmnožavanje. Čak i nakon što su se spoznala načela djelovanja epigenetike, pretpostavljalo se da se ta nadređena šifra gubi pri oblikovanju jajne stanice i spermija – u spolnim stanicama „raščišćava se s prošlošću“ te se na sljedeći naraštaj prenosi samo redoslijed „slova“ DNA. No, već 1999. godine biologinji Emmi Whitelaw, danas zaposlenoj na Institutu za medicinska istraživanja Queensland u Australiji, uspjelo je pružiti dokaz da se epigenetički biljezi s jednog naraštaja sisavaca mogu prenijeti na sljedeći. Oni se sa smrću pojedinca ne gube zauvijek. Iako se znanstvenica u svojim pokusima usredotočila na miševe, njezini rezultati vrijede za cijeli životinjski svijet.

U ožujku 2008. godine kanadski je epigenetičar Arturas Petronis izvijestio o studiji tijekom koje je proučio mozgovu 35 preminulih pacijenata oboljelih od shizofrenije. Kod svih je pronašao jedinstven epigenetički obrazac koji je utjecao na djelovanje otprilike 40 gena, od kojih su neki u izravnoj vezi s razvojem bolesti. Štoviše, specifična metilacija nije bila ograničena samo na moždane stanice – pojavljivala se i u spermi pokojnika, spremna za prenošenje na sljedeći naraštaj.

Epigenetika nije „nešto“ rezervirano samo za stručnjake. Ona će imati dalekosežne posljedice – na sasvim svakodnevna pitanja vezana uz našin života, na našu odgovornost prema sljedećim naraštajima, na našu sliku o budućnosti. Po tome je slična korjenitim promjenama izazvanim teorijom evolucije Charlesa Darwina.

### 3. DARWIN

Jean Baptiste Pierre Antonio de Monet Chevalier de Lamarck francuski je prirodoslovac koji je me u prvima u 19. stolje u zaklju io da se ste ene promjene ili prilagodbe u izgledu ili u ponašanju prenose na potomstvo. To je iznio u djelu po kojem je i najpoznatiji: „ Theory of Inheritance of Acquired Characteristics“. Ta teorija govori kako promjene u okolišu mijenjaju i potrebe životinja pa one stje u nove navike. U skladu s novim navikama i potrebama jedni organi se više upotrebljavaju i ja e razvijaju dok neupotrebljavanje organa dovodi do njihova slabljenja i iš ezavanja u potomaka. Te su promjene (adaptacije) po Lamarcku uvijek adekvatne uvjetima sredine, a roditelji ih prenose na potomstvo. Lamarck je poznat po objašnjenju kako su dugi vratovi žirafa nastali zahvaljuju i „navikama“ i nagonu za usavršavanjem: roditelji su neprestano istezali vratove pokušavaju i dohvatiti zeleno liš e i tako ih produljivali. Tu su osobinu potom prenosili na svoje potomke.

Lamarckova teorija nije bila široko prihva ena ponajviše stoga što on u prilog svojim tvrdnjama nije mogao pružiti drugih dokaza osim fosila, a fosili su svjedo ili da je promjene bilo, ali ne i zašto se dogodila ili kako se dogodila. U njoj nije bilo znanstvenog objašnjenja kako je nastala tolika životna raznolikost u vremenu. No, Lamarck je prvi obuhvatio u cjelini evolucijski problem, ali se zbog manjkavih rezultata tadašnje znanosti zapleo u teleološke pogreške. Njegov „nagon za usavršavanjem“ ostaje samo naivan izraz vjere u napredak koja je obilježila njegovo doba.

Nakon Lamarcka i njegove neuspjele teorije javlja se Charles Robert Darwin (1809.-1882.) , engleski prirodoslovac koji je imao visoko mišljenje o Lamarcku te je svoje budu e stavove i pronalaskе gradio na Lamarckovoj teoriji. Novost kod Darwina u odnosu na Lamarcka je ta što kod Lamarcka nema evolucije kao postanka novih vrsta, nego postoji sustav rasporedbe ili ekonomije prirode u kojoj se sve neživo i živo uzajamno upotpunjuje (**na elo punine**, lat. *Principium plentitudis*, Plotin, Leibniz) i razvija prema savršenstvu (**na elo progresu**). Darwin je me utim ustvrdio da su se sve vrste tijekom vremena razvile iz zajedni kih predaka, te da je to grananje obrazac evolucije koja je rezultat procesa koji je on nazvao prirodnom selekcijom, a koju je opisao u svojoj knjizi „Postanak vrsta putem prirodnog odabira“ objavljenoj 1859. godine. Darwinovo razmišljanje uglavnom prevladava i danas.

### 3.1. Darwin поближе

Charles Darwin nikad nije imao formalno obrazovanje u biologiji. On je samo imao amaterski interes za prirodu i živa bića. Njegov interes potaknuo ga je da se dobrovoljno pridruži ekspediciji koja je napustila Englesku brodom H. M. S Beagle 1831. Godine i koja je putovala raznim dijelovima svijeta punih pet godina. Mladi Darwin bio je impresioniran različitim vrstama živih bića, naročito odrednim zebama koje je vidio na otoku Galapagos. Mislio je da je različitost u njihovim kljunovima uzrokovana njihovim prilagodbama sredini. S ovom idejom u glavi, on je pretpostavio da porijeklo života i živih vrsta leži u pojmu "prilagodba okolini". Prema Darwinu, različite žive vrste nisu stvorene pojedinačno (njih nije stvorio Bog), već potječu od zajedničkog pretka i one su kao rezultat prirodnih uvjeta postale različite jedne od drugih. Darwinova hipoteza nije se zasnivala na nekom znanstvenom otkriću ili eksperimentu, međutim, on ju je s vremenom pretvorio u pretencioznu teoriju uz pomoć i podršku poznatih materijalističkih biologa svoga vremena. Njegova ideja bila je u tome da pojedina živa bića koja su se prilagodila nekoj određenoj sredini prenose te kvalitete na slijedeće generacije - te povoljne kvalitete su se s vremenom nagomilale i transformirale tu jedinku u vrstu, sasvim različitu od njezinih predaka. Porijeklo ovih "povoljnih kvaliteta" nije bilo poznato u to vrijeme. Prema Darwinu, uvijek je najrazvijeniji rezultat ovog mehanizma. Darwin je nazvao taj proces "evolucija putem prirodne selekcije". Mislio je da je našao "porijeklo vrsta": porijeklo jedne vrste je druga vrsta.

Proces evolucije života na Zemlji Charles Darwin je shvatio iz temelja drugačije od svih ostalih mislilaca. On mu je tražio i pronašao samo empirijske uzorke. Usto, stajao je uz činjenicu da ništa u razvoju nije unaprijed zadano, osim promjenjive žive tvari i okoliša. Prema Darwinu, evolucija živog svijeta nije u jednom času nije unaprijed određeno zbivanje. U odnosu na transformiste koji su u preoblikovanju oblika svratili pozornost na važnost odraslih organizama, Darwin je osjetio da temeljno ishodište razvoja života nije u odraslim oblicima, današnjim već nikom drugom u fenotipu. Darwin je ishodište evolucijske promjene nerazdvojno povezao s obilježjima rađanja, odnosno s pojavama koje prethode rađanju (oplođniji). One utječu na porod ili potomstvo koje se onda razlikuje i od roditelja i međusobno. Darwin se okrenuo varijaciji u procesu spolnog razmnožavanja i činjenici da potomstvo iz naraštaja u naraštaj varira (**varijabilnost**). Za njega je **varijacija u potomstvu** neprekidno i neograničeno otvaranje novih izgleda i mogućnosti razvoja; ishodište sveg

razvoja. Samo je varijabilno potomstvo prvi imbenik procesa evolucije. Drugi imbenik je okoliš.

Darwin nije poznao genetiku, ali je znao da su živa bića a zapravo ishod dinamične interakcije koja postoji između žive tvari i fizičkog okoliša, koji se mijenja posve samostalno. To zna i da se fizički okoliš ne podešava prema potrebama organizama nego se organizmi prilagođavaju promjenama životnih uvjeta. Darwin je zaključio da je i promjena u potomstvu, bilo izravno bilo neizravno, pod utjecajem okoliša, a da je živa tvar očitito sposobna za **neograničenu** varijaciju. Štoviše da količina promjenjivosti u svakome naraštaju mora biti obilna, jer se okoliš mijenja neprestano i posve nepredvidivo, a redovito se na u varijante koje su mu podobne ili podobnije (engl. *fit or more fit*) od drugih. Ostaju (preživljavaju) one varijante koje su podobnije samo relativno, tj. u nekom trenutku promjene okoliša. Time je otkrio da je sam okoliš ona prirodna snaga koja neizbježno odredi koje odnosno kakve varijante će ostati na životu i dobiti priliku za daljnje razmnožavanje. Tu prirodnu snagu koja slušajno nastale varijante mehanički i posve nužno selekcionira tako da ukloni one jedinke koje su u neskladu sa životnim okolnostima Darwin je nazvao **prirodnim odabirom**. Taj odabir ima ulogu poela (engl. *Natural Selection Principle*) i pravog uzroka (*vera causa*) konačnih ishoda evolucije, postanka vrsta i viših sistematskih kategorija. Zato se Darwinova varijacijska teorija zove i **teorijom prirodnog odabira**. Prema toj teoriji nije važno samo preživjeti, opstati, nego je važno ostaviti što više potomstva. Varijante koje prežive zaista redovito teže stvaranju brojnog potomstva, a u evolucijskom procesu važno je samo plodno potomstvo, tj. ono koje se može dalje množiti.

Darwin je bio dobro upoznat sa činjenicom da se njegova teorija suočava s velikim problemima. On je to priznao u svojoj knjizi u poglavlju "Teškoće teorije". Teškoće, u osnovi, su bile u fosilnim dokumentima. Primjerice, kompliciranost građe nekih organa se ne bi mogla objasniti slušajnošću (npr. oko) i instinktu živih bića. Darwin se nadao da će teškoće biti savladane novim otkrićima, međutim, ovo ga nije spriječilo da dâ jedan broj veoma neadekvatnih objašnjenja za neke od njih. Američki fizičar Lipson dao je slijedeći komentar u vezi s Darwinovim "teškoćama": "Itaju i Porijeklo vrsta zaključio sam da je sam Darwin bio mnogo nesigurniji nego što ga pokušavaju predstaviti. Poglavlje „Teškoće teorije“, na primjer, pokazuje da je Darwin imao znatnu sumnju u sve to. Kao fizičar, bio sam poprilično intrigiran njegovim komentarom o tome kako je oko moglo nastati."

Dok je eho Darwinove knjige odjekivao, austrijski botanik po imenu Gregor Mendel je 1865. godine otkrio zakone nasljeđivanja. O tome se nije puno govorilo do kraja stoljeća. Mendelovo otkriće je zadobilo veliku važnost početkom 20. stoljeća. To je bilo rođenje genetike kao nauke. Nešto kasnije, otkriveni su struktura gena i kromosomi. Otkriće DNA molekule, u 50-ima, koja sadrži genetske informacije, bacilo je teoriju evolucije u veliku krizu. Razlog je bio u nevjerojatnoj složenosti života i ništavnosti evolucionih mehanizama koje je predložio Darwin. Rezultat ovih otkrića trebao je biti potpuno odbacivanje Darwinove teorije. Međutim, ovo se nije dogodilo jer su određeni krugovi inzistirali na reviziji, obnavljanju i podizanju teorije na jednu znanstvenu platformu. Ovi napori su shvatljivi samo ako primijetimo da iza teorije evolucije stoje ideološke intencije, a ne znanstvena briga.

### 3.2. Darwinizam kao znanstvena revolucija

Od 1859. moderna teorija evolucije ima već dugu povijest i do danas je postigla svoju punu zrelost. Usporedno se razvijala s ostalim biološkim disciplinama, osobito s genetikom i s ekologijom, ali je ujedno bila poticaj njihovom velikom napretku u 20. stoljeću. Obično se govori o Darwinovim teorijama evolucije. Naime, prema Ernestu Mayru, Darwinova teorija evolucije sadrži u sebi najmanje četiri manje teorije. Uključuje teoriju neograničene varijabilnosti potomstva (**varijacijska teorija**), teoriju postupne promjene jedne vrste u drugu vrstu (**gradualizam**), teoriju zajedništva podrijetla pojedinih skupina i cjelokupnoga života na Zemlji od jednostavnijih početnih oblika (**teorija descendencije**) i **teoriju prirodnog odabira**. Iako je sam Darwin spomenute teorije doživljavao kao jednu teoriju, koju često zove „moja teorija transmutacije“ (*my theory of transmutation*), Mayr drži da sve one nužno ne moraju biti i zajedno, a neke i nisu uvijek prihvatili njegovi pristaše. Primjerice prirodni odabir, me u prirodoslovcima nije bio općenito prihvaćen sve do nove sinteze 40-tih godina 20. stoljeća. Sve Darwinove teorije od kraja 19. stoljeća obuhvaćene su izrazom **darwinizam**, pri čemu je zanimljivo primijetiti da je taj izraz uveo suotkrivač teorije prirodnog odabira Alfred Russel Wallace. On je taj izraz upotrijebio u naslovu svoje knjige *Darwinizam, objašnjenje teorije prirodna odabira s nekim njezinim primjenama* (*Darwinism, an Exposition of the Theory of Natural Selection with Some of Its Applications*. London, 1889.). Sve spomenute teorije dio su nove evolucionističke paradigme kojom je Darwin pokrenuo **znanstvenu revoluciju**.

Najprije je, odmah nakon 1859., paradigma posebnog stvaranja vrsta, tj. **paradigma fiksizma** ili statičnog kreacionizma, zamijenjena paradigmom **evolucijske promjene**. Prema fiksim, u živoj prirodi nema bitne promjene ni postanka novih vrsta, a prema Darwinovoj paradigmi u prirodi dolazi do transmutacije ili do postanka jednih vrsta od drugih. To se zbiva akumulacijom malih promjena, tijekom relativno dugog vremena i obično u uvjetima neke međusobne odijeljenosti (izolacije) variranih oblika, najčešće razdvajanjem (divergencijom) iz zajedničkih ishodišta, a manje anagenezom, promjenom cijelih populacija u relativno stabilnim uvjetima okliša. Pritom se specijacija događa u smislu znatne promjene u ustroju i u ponašanju, poslije dugih razdoblja, a da istodobno nije bilo izolacije dijelova pojedinih populacija. Spomenuto napuštanje tradicionalnog kreacionizma od strane znanstvenika Mayr zove **prvom darvinskom revolucijom** („pad kreacionizma“). **Druga darvinska revolucija**, prema Mayru, nastupila je mnogo kasnije, tek od kraja 30-ih godina 20. stoljeća. Tad je među znanstvenicima naposljetku općeprihvaćen i mehanizam prirodne selekcije. Naime, od 1859. do početka 30-ih godina 20. stoljeća vladala je u biologiji velika nesigurnost u pogledu naravi i važnosti različitih oblika varijacije, na čijem nasljeđivanju, čak i pitanja koliko je geološkog vremena bilo dovoljno za toliko veliku količinu evolucijske promjene koja se dogodila. Na polju prirodne selekcije, dakle, dugo nije bilo općeprihvaćeno. Preokret je nastao napretkom genetike, koja se od mendelske genetike okrenute individuumu, pretvorila u populacijsku genetiku. Napokon je prihvaćena i prirodna selekcija čiji se ukupni učinak odražava na razini rasplodnih zajednica ili populacija, odnosno cjelovito je napokon prihvaćena Darwinova teorija evolucije. Ta druga darvinska revolucija novi je životni polet dobila nakon otkrića strukture DNA (Rosalind Franklin, James D. Watson i Francis Crick, 1953.) i genskog koda (Nirenberg, 1961.), kad darvinizam dobiva najnoviju i vrlo važnu potvrdu od molekularne biologije.

Ona temeljna načela što ih je Darwin iznio u svojim kapitalnim djelima (Postanak vrsta, 1859.; Podrijetlo čovjeka, 1871.) vrlo uspješno protežu u polja društvenih i humanističkih znanosti. Možemo se složiti s vjerojatno najvažnijim evolucijskim biologom 20. st. Ernstom Mayrom da je upravo evolucijska paradigma možda biti onaj most koji će na kraju uspješno povezati „dva svijeta“, svijet prirodnih i svijet društvenih znanosti.

#### 4. EPIGENETIKA I DARVINIZAM

Za vrijeme 19. stoljeća lamarkizam je bio vrlo popularan, tj. Lamarckova objašnjenja kako organizam može nasljediti osobine. No, prihvatanost lamarkizma unutar znanstvenih krugova znatno se smanjila nakon objave Darwinove teorije prirodne selekcije. Prema Lamarcku, evolucija se zbiva zato što organizmi mogu naslijediti neke nasljedne osobine od svojih predaka koje su oni stjecali tijekom života. U njegovoj teoriji, okoliš ima važnu ulogu na utjecaj genotipa koji oblikuje fenotip. Osnovna pitanja po kojima se darvinizam i lamarkizam razilaze su pitanje nasljeđivanja svojstava i problem biološke svrhovitosti. Za lamarkiste je osnovno načelo evolucijskoga procesa neki teleološki postulat, "unutrašnja svrha", pa u svezi s time oni umanjuju ili sasvim ignoriraju ulogu prirodnog odabira, a to je po darvinizmu odlučujući faktor biološke evolucije. Nasuprot različitim lamarkistima kim smjerovima i hipotezama koje podcjenjuju ili negiraju Darwinovo načelo prirodnog odabira, zoolog August Weismann ne priznaje nikakve druge faktore evolucije osim prirodnog odabira. Ta se teorija naziva neodarvinizam ili vajsmanizam. Weismann proširuje načelo prirodnog odabira i na procese koji se zbivaju u samom organizmu. On smatra da je nasljedna tvar ili zametna plazma sastavljena od niza nasljednih jedinica koje su okupljene u jezgri stanice. Najvažnije od njih bile bi posebne materijalne jedinice, "determinante", koje određuju svojstva pojedinih stanica. Determinante se mogu k tome mijenjati, i to pojedinačno, neovisno o drugima, tako da cijeli organizam postaje mozaik pojedinih svojstava. Na taj način Weismann svu raznolikost evolucijskoga procesa svodi na kombinaciju nasljednih elemenata.

Weismannove determinante prihvatio je botaničar Hugo de Vries i postavio svoju mutacijsku teoriju evolucije. Po toj teoriji organizmi se mijenjaju samo u iznenadnim, skokovitim promjenama (mutacijama), a one se javljaju neovisno o utjecaju okoliša. Te mutacije nenadano proizvode nove vrste, koje su odmah stalne. Na temelju novih znanstvenih činjenica Stephen Jay Gould i Niles Eldredge dali su nov model evolucijskih promjena koji su nazvali isprekidanom ravnotežom (engl. *punctuated equilibria*) ili **punktualizmom**, prema kojem se evolucijske promjene događaju naglo, nakon dugotrajna razdoblja stagnacije, za razliku od gradualizma – mišljenja da se evolucijski proces odvija postupno kroz dugo vrijeme.

Trofim Denisovich Lysenko (1898.- 1976) je pokušao revertirati darvinizam vraćajući se na Lamarcka i uzimajući do krajnosti Lamarckovu teoriju. Zauzimao se za isključivo ekološke osobine, nastojeći i diskreditirati bilo kakav genetski utjecaj. U novije vrijeme postaje



sve jasnije da odjeljivanje genetskih u odnosu na ste ene osobine nije samo nepotrebno ve i  
neto no.

Epigenetika je ta koja je zapo ela identificirati da su oboje, Darwin i Lamarck u pravu  
te da su filogenetske i ontogenetske varijabilnosti produkt prirodne selekcije na osnovi  
genetike i ste enih osobina. Epigenetika je otvorila jedno u cijelosti novo podru je. Darwin je  
mislio da je potrebno mnogo generacija kako bi genom evoluriao. S druge strane, znanstvenici  
su dokazali kako je potreban „samo“ dodatak metilne skupine kako bi se izmjenio epigenom.

## 5. ZAKLJUČAK

Lamarckov „nagon za usavršavanjem“ ostao je samo naivan izraz vjere u napredak koja je obilježila njegovo doba. No, pretpostavka o „nasljeđivanju nasljednih osobina“, dotad uporno poricana, uspjela je dokazati svoju ispravnost na sasvim drugim razinama od one na koju je sumnjao Lamarck. Moguće je da majke i očevi svojoj djeci preko kromosoma, a ne redosljedom sastavnih dijelova DNA, prosljeđuju informacije o tome kada koji geni i koliko dugo trebaju biti aktivni- informacije koje je njihovo tijelo stjecalo tijekom života.

Epigenetika ne dovodi u pitanje načela Darwinova nauka o evoluciji iako bi neprijatelji znanosti iz redova kreacionista to rado vidjeli. Ona suvremenu biologiju samo čini još zamršenijom nego što već jest. Čovjek nije robot upravljan genima, niti je eterično, kulturološki oblikovano biće. Biologija se ponovno korak po korak približava stvarnosti – shvaćajući čovjeka koje sjedinjuje prirodu, kulturu, gene i utjecaje iz okliša.

## 6. LITERATURA

Bird A (2007) Perceptions of epigenetics. *Nature* 447: 396-398.

Duttaroy AK (2006) Evolution, Epigenetics, and Maternal Nutrition. Darwin Day Celebration.

Heidelise A (2011) Lamarck, Darwin and the Science of NIDCAP: Epigenetics in the NICU. *Developmental Observer* 4: 1-4.

Jablonka J, Lachmann M i M Lamb (1992) Evidence, Mechanisms and Models for the Inheritance of Acquired Characters. *J. theor. Biol.* 158: 245-268.

Costa FF (2008) Non – coding RNAs, epigenetics and complexity. *Gene* 410: 9-17.

Zuckerandl E i G Cavalli (2007) Combinatorial epigenetics, „junk DNA“ and the evolution of complex organisms. *Gene* 390: 232-242.

Engeln H i J Stuhmann (2010) Što su geni? *GEO* 4: 32-46.

Darwin C (2008) Postanak vrsta prirodnom odabirom ili o uvanje povlaštenih rasa u borbi za život.

## 7. SAŽETAK

Darwin je smatrao da je potrebno mnogo generacija za evoluciju genoma. Znanstvenici su otkrili kako je potrebno dodati samo jednu metilnu grupu da se promijeni epigenom. No važno je zapamtiti da epigenetske promjene nisu evolucija. One ne mijenjaju DNA već predstavljaju biološki odgovor na okolišne stresore. Taj se odgovor može putem epigenetskih oznaka prenositi na brojne generacije, no ako se ukloni okolišni pritisak, epigenetske oznake će u konačnici nestati te će DNA kod s vremenom revertirati na svoje izvorno programiranje. Epigenetika je vrlo vjerojatno najvažnije otkriće nakon gena.

## **8. SUMMARY**

Darwin taught that it takes many generations for a genome to evolve. Reserachers are finding that it takes only the addition of a methyl group to change an epigenome. It is important to remember that epigenetic changes are not evolution. They do not change DNA but represent a biological response to an environmental stressor. That response may be inherited through many generations via epigenetic marks, but if the environmental pressure is removed, the epigenetic marks will eventually fade, and the DNA code will - over time - begin to revert to its original programming. Epigenetics is perhaps the most important discovery since the gene.