

кинетический характер. Роль термодинамики сводится, в конечном счете, к анализу неустойчивостей.

Изложенная в §§ 9.3—9.5 область теоретической физики находится на начальной стадии своего развития. Однако пути этого развития намечены, и понимание добиологической эволюции вышло за пределы качественных спекуляций.

§ 9.6. ТЕОРИЯ ПЕРЕХОДА К БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭВОЛЮЦИИ

В теории Эйгена селекция и эволюция реализуются в системе нуклеиново-белковых гиперциклов. Ответ на вопрос о том, что было ранее — «законодательная» нуклеиновая кислота или «исполнительный» белок — гласит: и то, и другое. Та же схема фигурирует в только что приведенной кинетической модели.

Кун предложил качественную модель происхождения жизни, исходящую из того, что вторая стадия добиологической эволюции началась со сравнительно коротких цепей РНК [55]. Опишем эту модель.

В «первичном бульоне» происходит синтез и распад нуклеотидов. Процессы эти грубо периодичны — за фазой образования следует фаза разложения. Чередование фаз определяется сменой высыхания и увлажнения прибрежного раствора. Однако образовавшиеся нуклеотиды полимеризуются, причем в цепи с равной вероятностью входят правая и левая рибоза. Случайное возникновение цепи, содержащей 20 D-рибозных звеньев, имеет вероятность $(1/2)^{20} = 10^{-6}$.

Упорядоченные, т. е. содержащие лишь один стереоизомер, короткие цепи могут служить матрицами для саморепродукции и они более устойчивы к гидролизу. Тем самым они оказываются способными пережить «фазу вымирания» и реплицироваться дальше. Маловероятные события становятся необходимыми в большой популяции.

Образовавшиеся короткие цепи РНК свертываются в третичные структуры. Мы знаем, что молекулы тРНК обладают компактной третичной структурой [56]. Возникает дивергентная фаза эволюции — набор различных третичных структур пра-РНК, различных мутантов. Среди мутантов имеются более устойчивые к гидролизу. Через некоторое число n периодов синтеза и распада сохранятся и размножатся преимущественно эти мутанты пра-РНК. Условие селекции состоит в том, что следующая ошибка репродукции возникает в среднем не ранее чем через n периодов.

Если Z есть число нормальных молекул, приходящихся на один мутант, то вероятность его появления есть $1/Z$. В n поколениях нет ошибок репродукции. Вероятность появления новой ошибки равна P , т. е. после $1/P$ поколений каждый потомок му-

танта содержит ошибки. Будем считать для простоты, что в $1/P$ поколениях после первого появления выгодного мутанта ошибок нет, а затем они появляются. n есть число поколений, обеспечивающее превращение мутанта в исходную форму. Если $1/P < n$, мутант вымирает. При $1/P > n$ вся популяция становится мутантной. Оптимальная вероятность ошибок репродукции дается условием $1/P = n$, т. е. $Pn = 1$. Пусть число звеньев в цепи РНК $N = 50$, что примерно соответствует цепи тРНК. При меньших N молекула подвергается гидролизу, при больших N синтез слишком долог. Положим $Z = 10^6$ и примем, что вероятность выживания выгодного мутанта r вдвое больше вероятности выживания исходной цепи, т. е. $r^n = Z$ или $2^n = 10^6$. Находим $n = 20$. Условие отбора дает $P \leq 1/20$. С другой стороны, $P = N\omega$, где ω — вероятность ошибки в одном основании. При $N = 50$ ω должно быть меньше или равно 10^{-3} . Опыт дает, однако, на порядок большую величину, а именно $\omega \sim 10^{-2}$. Следовательно, должен существовать добавочный механизм отбора. Кун предполагает, что этот механизм обеспечивается образованием и распадом агрегатов молекул пра-РНК. Возникает почти безошибочная репродукция агрегатов, несмотря на частые ошибки в репродукции отдельных молекул РНК. Молекулы с ошибками агрегатов не образуют. Для агрегатов условие селекции достижимо, хотя для отдельных молекул $P = N\omega = 50 \cdot 10^{-2} = 0,5$. С ростом числа репликаций s в фазе синтеза уменьшается доля экземпляров без ошибок и r — фактор преимущества — убывает. Возрастание $P = N\omega s$ и уменьшение r ведут к обострению условий отбора. Они соблюдаются, если n не слишком велико, т. е. r превышает некоторую критическую величину.

Молекулы РНК в агрегатах лучше защищены от гидролиза. Для того чтобы агрегаты образовывались достаточно быстро, подходящие молекулы РНК должны встретиться за время τ , существенно меньшее, чем продолжительность фазы вымирания, которую можно считать равной одному дню. Это может быть достигнуто путем компартиментализации. Если она реализуется в результате попадания молекул пра-РНК в водную среду между частицами глины, занимающую объем порядка размеров клетки $V \sim 10^{-13}$ см³, то время, необходимое для образования агрегата, можно оценить из коэффициента диффузии. По оценке Куна образование линейного агрегата из 20 молекул пра-РНК требует 1 час. Это время может оказаться значительно меньше, если агрегат представляет собой компактную молекулу РНК, служащую для нуклеации агрегата, и присоединенную к ней цепь (пра-мРНК), служащую направляющей для сборки линейного агрегата (рис. 9.6), т. е. для объединения пра-тРНК. В этом случае трехмерная диффузия заменяется одномерной.

Таким образом, в принципе возможен устойчивый отбор агрегатов РНК без участия белков, т. е. без гиперциклов по Эйгену. В модели Куна реализуется ценность информации всей цепи пра-РНК как при возникновении третичной ее структуры, так и при образовании агрегатов.

Предположим далее, что поверхности отобранных линейных агрегатов способны катализировать поликонденсацию активированных аминокислот в пептидные цепи. Это дает селекционные преимущества — агрегаты стабилизируются пептидными молекулами. Ошибки репликации могут оставлять неизменными контактные, каталитические, участки поверхности. Частицы глины (монтмориллонита) также катализируют образование полипептидов [57].

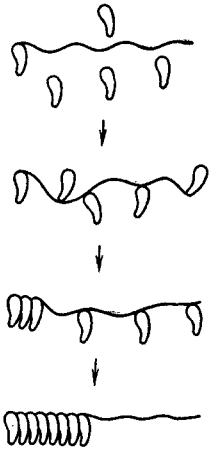


Рис. 9.6. Модель сборки агрегата из молекул пра-РНК по Куну.

Здесь возникает поворотный пункт — системы образуют полипептидные оболочки и становятся поэтому независимыми от внешнего компартмента (см. опыты Фокса по образованию протеиноидных микросфер [38]). Линейный агрегат, состоящий из пра-мРНК и пра-тРНК, играет роль пра-рибосомы. Наступает новая конвергентная фаза — система, которая быстрее строит свою оболочку, имеет селекционные преимущества. Без образования оболочки были бы невозможны переходы на следующие ступени эволюции.

Описанная ситуация должна возникать в достаточно больших популяциях пра-РНК.

Пра-рибосомы эволюционируют далее — скорость продукции полипептидов оболочки растет вследствие более точного узнавания аминокислот контактными участками пра-тРНК.

Возникновение кода начинается предположительно с узнавания цепью пра-мРНК частиц пра-тРНК. В начале узнается лишь средний нуклеотид триплета, т. е. имеются четыре сорта пра-тРНК. Узнавание означает лучший контакт между молекулами и способствует сборке агрегата. Тем самым создается код для четырех аминокислот, но он еще не фиксирован. Форма, случайно синтезирующая особенно полезный полипептид, не может еще отбираться из-за частых ошибок репликации. Но если полипептид случайно оказывается РНК-репликазой, то вероятность ошибки может понизиться по оценке Куна с 10^{-2} до 10^{-3} . Такая система имеет автокаталитические свойства и получает селекционные преимущества — увеличенный фактор преимущества при размножении *r*. Информация, заложенная в специфической последовательности аминокислот, консервируется, и фик-

сируется код для четырех аминокислот или, что более существенно, для четырех групп аминокислот. Дивергентная фаза эволюции переходит при этом в конвергентную. Происходит селекция систем, синтезирующих полипептиды с избранной последовательностью аминокислотных остатков.

Далее постепенно образуются ферменты — аминоксил-синтазы для четырех пра-тРНК, что повышает специфичность связывания аминокислот. Как только вероятность ошибки становится меньше критического значения, дальнейшая эволюция происходит с необходимостью. Очевидно, что опасны ошибки в среднем нуклеотиде антикодона. Но после того, как возникла форма, способная к ферментативной репликации с малым числом ошибок, ошибка в антикодоне перестает быть существенной. Каждый индивидуум с такой ошибкой синтезирует неправильный полипептид и в дальнейшей эволюции не участвует.

Таким образом, должен реализоваться переход к системе, служащей новым целям. Аппарат синтеза неспецифических полипептидов, образующих оболочку, улучшается и приводит к системам с полипептидами, обладающими определенными последовательностями остатков. Это означает новые возможности химического поведения. На той же стадии фиксируется хиральность аминокислот. В сущности, создается примитивный организм — пра-клетка.

Последующий отбор означает выживание систем с наилучшими ферментами. Уменьшается вероятность синтеза «бесмысленных» белков. На этом этапе начинает играть роль первый нуклеотид антикодона. Однако эволюции мешает образование комплементарных нитей РНК, не участвующих в синтезе белков. Рано или поздно случайно возникает белок, катализирующий образование ДНК на матрице РНК, что ускоряет размножение. Таким образом, предполагается возникновение РНК-зависимой ДНК-полимеразы. В дальнейшем, после включения ДНК в генетический аппарат, этот фермент более не нужен, но должна функционировать транскриптаза. Цепи ДНК объединяются посредством лигаз, создается геном. Сосредоточение всего информационного плана в ДНК дает селекционные преимущества, так как уменьшаются нарушения синтеза из-за потери тех или иных мРНК и облегчается решение проблем взаимосвязи в структуре системы. Репликация ДНК обеспечивает умножение матрицы и, следовательно, добавочное селекционное преимущество.

В результате перечисленных событий возникает «машина», в которой инструктированные белки «подогнаны друг к другу», как колесики в часовом механизме. Практически каждая ошибка останавливает работу всей системы.

Кун предлагает грубую оценку времени, необходимого для инструктирования 10^3 белков, что соответствует содержанию белков в одной бактериальной клетке.

Заметные селекционные преимущества возникают лишь в тех случаях, когда у вновь инструктируемых белков по крайней мере ν мест занято надлежащими остатками. Соответственно 3ν кодонов должны располагаться правильно (вырождение кода уменьшает это число). Вероятность найти определенное основание в 3ν местах есть $(1/4)^{3\nu}$. Следовательно, предельное допустимое число мутаций — одна мутация на $Z = 4^{3\nu}$ особей. Фактор преимущества r находится из условия $n = \ln Z / \ln r$. Если уже имеется репликационная система, работающая с оптимальной частотой ошибок, то

$$n = 1/P = 1/\omega N$$

и

$$\omega = 1/Nn = (1/N) \ln r / \ln Z.$$

Примем, что каждый добавочный белок дает селекционные преимущества, в частности, повышает шансы на выживание примерно на 20% ($r = 1,2$). Величина r должна сильно возрастать с ν . Допустим, что это возрастание экспоненциально, т. е. $r = \exp(\nu/a)$. Если при $\nu = 300$ $r = 1,2$, то $a = 500$; тогда при $\nu = 5$ $r = 1,01$. Примем $\nu = 5$, $N = 10^3$, что соответствует белку из 300 аминокислотных остатков. Следовательно,

$$Z = 4^{15} \approx 10^9, \quad n = \ln 10^9 / \ln 1,01 \approx 10^3, \quad \omega \approx 10^{-6}.$$

Инструктирование всего белка есть процесс оптимизации. Он требует, чтобы сменилось

$$q = N/(3\nu\omega)$$

поколений (принято, что за $N/(3\nu)$ последовательных шагов инструктируется ν аминокислот, $1/\omega$ — число поколений, соответствующее одной ошибке в каждом кодоне). Находим $q \sim 10^8$ поколений. За это число поколений ДНК удлинится на 10^3 нуклеотидов. Число поколений, нужных для инструктирования 10^3 белков, равно

$$Q = 10^3 q \sim 10^{11}.$$

Если новое поколение возникает каждые 20 мин, то время, требуемое для эволюции до уровня сложности бактериальной клетки, равно по порядку величины $10^6 - 10^7$ лет, если на одно поколение нужны сутки, то оно составляет $10^8 - 10^9$ лет. Величина Q слабо зависит от r . Эволюция идет тем быстрее, чем больше популяция, т. е. число Z .

Таким образом, согласно оценкам Куна, эволюция вполне могла осуществиться за время, протекшее с эпохи возникновения жизни на Земле.

Дальнейшая эволюция — возникновение многоклеточных организмов из одноклеточных и возникновение всего многообразия видов — связана с возможностью слияния систем с различными белками. Можно привести соображения в пользу того, что это требовало меньшего времени, чем создание первых клеток (см. ниже). Дальнейшее обсуждение проблем, рассмотренных в изложенной работе Куна, приведено в следующем параграфе. В работе [58] выполнены расчеты, иллюстрирующие описанную модель эволюции.

Чернавский и Чернавская предложили несколько отличную модель [59] (подробное изложение см. в [90]). В этой работе проведен строгий анализ основных положений теории и развития математическая теория самоорганизации макромолекул, химической и биологической эволюции, основанная на анализе устойчивости возникающих состояний системы. В расчетах используется метод фазовых портретов. Важным моментом этой теории является предположение об антагонистических взаимодействиях между равноправными объектами, описываемых уравнением

$$\dot{x}_i = ax_i - b \sum_{j \neq i} x_i x_j, \quad (9.37)$$

где $a, b > 0$. Наличие антагонистических взаимодействий означает нелинейность, которая может вести к эволюции. Анализ уравнений типа (9.37) приводится ниже.

§ 9.7. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭВОЛЮЦИИ И ЦЕННОСТЬ ИНФОРМАЦИИ

Модельная теория Куна, изложенная в предыдущем параграфе, естественно, не претендует на то, чтобы реконструировать истинный путь эволюции на Земле. Как пишет Кун, задача теории состоит в том, чтобы «описать модель, экспериментальная проверка которой позволяет лучше познать принципы, важные для эволюции» [55]. Эта модель основана на действительно важных принципах. Первый принцип — необходимая реализация маловероятных событий в больших популяциях, размножающихся в открытой системе, далекой от равновесия. Второй принцип — определяющее значение ценности информации при возникновении вторичной и третичной структуры, агрегации и т. д. Третий принцип — организующее значение периодичности, наличие чередующихся стадий синтеза и распада, определяемых сменой дня и ночи. Последний принцип впервые введен в рассмотрение в работе Куна.