

МОЛЕКУЛЯРНАЯ САМООРГАНИЗАЦИЯ И РАННИЕ
СТАДИИ ЭВОЛЮЦИИ *)

М. Эйген

СОДЕРЖАНИЕ

I. Предпосылки самоорганизации	545
1. Эволюция должна начинаться со случайных событий (546). 2. Самоорганизация требует инструктивных свойств на молекулярном уровне (546). 3. Информация «порождается» или приобретает ценность в результате отбора (547). 4. Отбор происходит среди особых веществ в особых условиях (547).	
II. Феноменологическая теория отбора	550
1. Отбор при постоянной общей организации (553). а) Ограничения (553). б) Феноменологическое уравнение (554). в) Селекционное равновесие (555). г) Кинетика отбора (556). 2. Альтернативное условие отбора — постоянный поток информации (558).	
III. Ограничения детерминистической теории отбора и стохастический подход	560
IV. Приложения к самоорганизующимся системам	562
1. Истинная самоинструкция (562). 2. Комплементарная инструкция (нуклеиновые кислоты) (563). 3. Циклический катализ (ферменты) (567). 4. Кодированная каталитическая функция: самовоспроизводящийся гиперцикл (571). 5. О происхождении кода (577). 6. Эволюционные эксперименты (580).	
V. Заключение	582
Цитированная литература	588

I. ПРЕДПОСЫЛКИ САМООРГАНИЗАЦИИ

Молекулярная биология позволила глубоко проникнуть в механизм взаимодействия информации и функционирования в живой клетке. Как возникла информация и как происходит такое взаимодействие? Вопрос о том, что здесь является причиной и что следствием, далеко не прост. «Функция» не может осуществляться никаким организованным способом, пока отсутствует «информация», однако такая информация приобретает смысл только через функцию, которую она кодирует.

Это похоже на замыкание петли. Хотя очевидно, что линия, образующая петлю, должна где-то начинаться, начальная точка теряет свое значение, как только круг замыкается. Существующее в настоящее время взаимодействие нуклеиновых кислот и белков в живой клетке соответствует такой замкнутой петле или даже сложной иерархии петель **).

*) Manfred Eigen, Molecular Self-organization and the Early Stages of Evolution, Quart. Rev. Biophys. 4 (2/3), 149 (1971). Перевод Б. Н. Гольдштейна, под редакцией М. В. Волькенштейна.

Обзор является сжатой версией статьи «Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул» (Naturwiss 58, 465 (1971); перевод этой статьи будет издан отдельной книжкой изд-вом «Мир» в 1973 г.— *Ред.*). Статья была частично представлена на Нобелевском симпозиуме «Химическое происхождение и ранняя эволюция жизни» (Стокгольм, 7—8 декабря 1970 г.).

Манфред Эйген работает в Институте биофизической химии им. Макса Планка в Гёттингене (ФРГ).

**) Для подробного ознакомления с проблемами молекулярной биологии рекомендуется монография Уотсона ¹.

Для понимания происхождения такого взаимодействия требуется теория молекулярной самоорганизации. Мы понимаем, что данный процесс содержит много случайных событий, не имеющих никакого инструктированного функционального значения. Вопрос состоит в том, с какой надежностью эти случайные события способны образовывать обратную связь с источником своего возникновения и становиться, таким образом, причиной некоторого усиленного действия. При определенных внешних условиях такое сложное взаимодействие причины и следствия может создать макроскопическую функциональную организацию, включая самовоспроизведение, отбор и эволюцию до такого уровня сложности, на котором система уже может расстаться с условиями своего возникновения и изменять окружающие условия для своей выгоды²⁻⁴.

Самоорганизация не является очевидным свойством материи, которое обязательно проявляется при любых обстоятельствах. Должны быть выполнены определенные внутренние и внешние условия, прежде чем такой процесс станет неизбежным. Установим четыре положения, в которых выражены эти необходимые условия:

1. Эволюция должна начинаться со случайных событий. В «начале», — каков бы ни был точный смысл этого понятия, — должен был существовать молекулярный хаос, без какой-либо функциональной организации в громадном разнообразии химических видов. Таким образом, самоорганизация материи, которую мы связываем с «началом жизни», должна была *начаться* со случайных событий.

Это положение, однако, не означает, что любые организмы, известные нам сегодня, могли образоваться случайным образом. Даже единственная макромолекула с определенной последовательностью мономеров не могла бы возникнуть в результате случайной сборки. Сложности, с которыми встречается макромолекулярная химия, огромны. Относительно малая молекула белка из 100 аминокислотных остатков, например, может иметь не менее чем 10^{130} различных последовательностей. Именно это неправдоподобие любого случайного начала организации привело многих физиков к мнению, что наши современные физические концепции не способны объяснить существование или возникновение жизни^{5, 6}. То, что на самом деле следует из всех подобных оценок, формулируется во втором положении:

2. Самоорганизация требует инструктивных свойств на молекулярном уровне. Инструкция, с другой стороны, требует информации, которая кодирует определенные функции. Какой тип функций представляет интерес для самоорганизующейся системы? Очевидно, что к такому типу должна относиться функция «воспроизведения» или «сохранения» ее собственного информационного содержания. Теория самоорганизации должна описывать возникновение и эволюцию этой «первичной» информации, которая кодирует функциональную способность самосохранения.

Как указал уже Бриллюэн⁷, классическая теория информации не объясняет процесса создания информации. Теория передачи сообщений занимается обработкой информации, которая уже имеет определенный смысл. Понятие информации у Шеннона ясно выражает этот факт^{8, 9}. Оно, по-видимому, соответствует больцмановскому статистическому понятию энтропии. Аналогия эта всегда имела более чем формальную природу. Это, в частности, было подчеркнуто Шрёдингером¹⁰ в его книге «Что такое жизнь?». Если энтропия характеризует количество «незнания», то любое уменьшение «незнания» эквивалентно увеличению «знания», или

«информации». Такая дополнительность информации и энтропии ясно указывает на ограничения в приложении классической теории информации к проблемам эволюции. Повсюду, где информация имеет определенный смысл, например, в языке, по соглашению, или в биологии (после того как эволюция привела к фиксированному коду), теория информации нашла широкое применение. Однако она мало полезна до тех пор, пока информация еще не получила своего «полного смысла» или пока еще остается много возможностей возникновения новой информации. Здесь нам необходима новая величина, параметр «ценности», который характеризует уровень эволюции.

3. Информация «порождается» или приобретает ценность в результате отбора. Это положение включает в себе один из основных принципов биологии: дарвиновский принцип естественного отбора. Сам Дарвин рассматривал его как характерное свойство живого и не обсуждал его физического происхождения^{11, 12}.

Математическая формулировка этого принципа должна дать физически объективное обоснование понятия ценности, которое скрывается в словах: «выживание наиболее приспособленного». Если бы понятие «наиболее приспособленный» определялось только самим фактом выживания, то принцип Дарвина был бы простым трюизмом или тавтологией: «выживание выживающего»^{13, 14}. Для любого сложного живого существа, конечно, безнадежно связывать термин «наиболее приспособленный» с чем-либо, кроме феноменологического параметра «выживания», выраженного через превышение рождаемости над смертностью. Математическая формулировка, которую принцип Дарвина нашел в популяционной генетике, по существу, основана на стохастической природе такого феноменологического параметра выживания¹⁵⁻¹⁷.

Молекулярная теория должна связать надлежащим образом выбранный параметр «ценности для выживания», или «селекционной ценности», с физическими свойствами системы, включая: а) параметры статических сил и динамического взаимодействия молекулярных видов, б) определенные физические условия для полной системы.

Физическая теория отбора и эволюции далее может быть рассмотрена как статистическая теория «необратимых» химических процессов с ограничениями в виде определенных «правил отбора», диктуемых специфическими свойствами системы. Как и для равновесных процессов, такая теория может быть сформулирована либо в форме феноменологической теории макроскопического поведения, либо в форме стохастической теории микроскопических процессов.

Когда мы спрашиваем, что делает систему отобранной для производства «первичной информации», то ответ должен иметь отношение к некоему возвратному свойству: «Самоорганизующаяся система отбирается для оптимальной способности отбора». Такая способность системы может быть связана с другими функциональными свойствами, структурная корреляция которых дает «вторичную» информацию. В любом случае она не является общим свойством материи, так что мы должны сформулировать:

4. Отбор происходит среди особых веществ в особых условиях. Какие вещества являются «особыми веществами» и когда они возникли? Логично было бы различить несколько фаз эволюции, которые не полностью разделены во времени: 1) пребиотическая, «химическая» фаза; 2) фаза самоорганизации вплоть до воспроизводящихся «особей»; 3) эволюция видов.

В течение долгого времени биологи рассматривали главным образом третью фазу, которая сама состоит из большого числа стадий, достойных внимания: от дифференциации, развития пола, развития нервных клеток, автономного регулирования и способов связи, приводящих в конце концов к самосознанию и саморефлексии, которые являются замечательными свойствами человеческого сознания. Изменения на этих стадиях, конечно, не менее драматичны и не менее разрушительны, чем изменения в трех фазах, упомянутых выше.

Первая фаза, с другой стороны, является чисто химической. Это детально обсуждается в работе Поннамперумы¹⁸. Показано, что в пребиотических условиях, т. е. в восстановительной атмосфере при использовании различных источников энергии, все существенные строительные кирпичи биологических макромолекул — аминокислоты, макроэргические фосфаты нуклеотидов, такие как АТФ и его основные гомологи, вместе со многими другими «биохимическими» соединениями могли возникать и полимеризоваться, образуя потенциальные «носители информации». Говоря это, я не хочу создать впечатление, что все проблемы, касающиеся этой фазы эволюции, решены. Из работ Поннамперумы скорее следует, что детали могут еще занять целое поколение химиков. Однако все вопросы, относящиеся к этой первой фазе, являются типичными вопросами химии и ответы могут быть даны на языке физической теории, поскольку химия в принципе объясняется физической теорией.

Вторая фаза, представляющая переход от «неживого» к «живому», фаза самоорганизации, является основным объектом настоящей статьи. Как указывает Фрэнсис Крик в своей книге «О молекулах и людях»², «хорошо известно, насколько трудно дать определение слову «живой», поскольку переход может быть каким угодно, но не резким». Поэтому, когда мы рассматриваем эту «стадию», нужно начать с систем, которые, несомненно, являются «неживыми», и закончить системами, которые по крайней мере можно рассматривать развивающимися в то, что мы определенно называем «живым»: бактериальные клетки и растения, животные.

«Особые вещества», которые начали фазу «самоорганизации», находились во время пребиотической «химической» фазы. Они являются носителями макромолекулярной информации, способными инструктировать свой собственный синтез. Эти своеобразные автокаталитические свойства рассматриваются подробно в гл. II, а модельные системы обсуждаются в гл. IV.

Кроме того, для самоорганизации требовались особые условия окружающей среды. Одно условие очевидно; оно было ясно сформулировано Шрёдингером в его книге «Что такое жизнь?»¹⁰: «Живая материя уклоняется от деградации к равновесию». Равновесие (в изолированной системе) является состоянием с максимумом энтропии. Если мы удерживаем систему вдали от равновесия, то мы должны постоянно компенсировать продукцию энтропии, т. е. мы должны «питать» систему свободной энергией (в виде макроэргических веществ). Она используется системой для «управления» определенными реакциями посредством удерживания системы от «увядания» до инертного или «мертвого» состояния равновесия. В статье¹⁹ обсуждается термодинамическая теория таких процессов.

Мы должны рассмотреть внутреннюю продукцию энтропии, $d_i S/dt$, которую мы обозначим σ . Для макроскопических систем (к которым применима формула Гиббса) σ может быть выражена как сумма членов, каждый из которых является произведением потока J_i и обобщенной силы X_i (негомогенные системы должны быть проинтегрированы по всему

объему; такими системами мы будем здесь для упрощения пренебрегать). Сущность теории для систем вблизи равновесия (т. е. при сохранении линейных соотношений между потоками и силами) выражается соотношением

$$\sigma = \sum_k J_k X_k \geq 0, \quad (1)$$

т. е. энтропия должна всегда возрасть во времени для любой системы, близкой к состоянию равновесия. При равновесии ($\sigma = 0$) она достигает максимума. Как показал Пригожин, продукция энтропии системой вблизи равновесия всегда положительно определена, включая члены, квадратичные по координатам реакций и сродства. Решения линеаризованных уравнений скорости являются экспоненциальными функциями с действительными и отрицательными аргументами.

Тот факт, что никакие периодические решения (комплексные экспоненты) или неустойчивости (экспоненты с положительными аргументами) не имеют места, является следствием соотношений Онзагера (которые означают симметричность матриц из коэффициентов скоростей) и знака коэффициентов скоростей (который в характеристическом уравнении приводит к полиному с положительными коэффициентами).

Аналогично уравнению (1), имеется критерий устойчивости, который может быть получен из классической формулы Эйнштейна для флуктуаций около равновесного состояния²⁰. Любая флуктуация около устойчивого равновесия всегда приведет к изменению энтропии, меньшему нуля:

$$\delta_i S \leq 0. \quad (2)$$

В соответствии с типом решений, общим для всех систем вблизи истинного равновесия, отбор и эволюция не могут происходить в равновесных системах или системах, находящихся вблизи равновесия, даже при наличии необходимых типов веществ. Автокатализ не возникнет в системах вблизи равновесия, поскольку каталитическое ускорение действует на прямую и обратную реакции одинаковым образом.

Ограничения подобного рода отсутствуют для систем в стационарных состояниях. Как равновесное, так и стационарное состояния характеризуются нулевым общим изменением концентрации, однако эти состояния различаются соотношениями симметрии. Соотношения обратимости Онзагера неприменимы, и вследствие этого могут возникнуть колебания.

Глансдорф и Пригожин²¹ получили соотношение, аналогичное уравнению (1), которое выполняется вблизи стационарных состояний:

$$d_X \sigma = \sum_k J_k dX_k \leq 0. \quad (3)$$

Иными словами, изменение продукции энтропии, вызванное изменением сил X_k (например, изменение σ при постоянных потоках), всегда меньше нуля вблизи стационарного состояния и равно нулю в стационарном состоянии, или: продукция энтропии минимальна по отношению к вариации сил для системы в стационарном состоянии. Здесь также имеется критерий устойчивости, аналогичный уравнению (2). Он устанавливает, что любая флуктуация в окрестности устойчивого стационарного состояния всегда должна выражаться «избыточной продукцией энтропии», положительным членом

$$\delta_X \sigma = \sum_k \delta J_k \delta X_k \geq 0, \quad (4)$$

или: стационарное состояние *неустойчиво*, если возникают *отрицательные* флуктуации $\delta_X \sigma$. Системы автокаталитических реакций (термин

«автокаталитический» будет в дальнейшем интерпретироваться в самом широком смысле) являются кандидатами для таких неустойчивостей. Здесь изменение скорости (потока) вследствие флуктуации концентрации и соответствующее изменение сродства (силы) имеют противоположные знаки (заметим, что это справедливо только вдали от равновесия, когда можно пренебречь скоростями «обратных» реакций).

Как будет показано, такие неустойчивости являются необходимыми предпосылками для селективного роста и эволюции. При этом могут возникать пространственные структуры — диссипативные структуры, описанные Пригожиным. Эти структуры не так важны для нашего рассмотрения, как результирующий функциональный порядок. Существенные стадии самоорганизации могут появиться даже в гомогенной фазе (т. е. в «бульоне»). Эти стадии сопряжены с функциональными макромолекулярными структурами типа нуклеиновых кислот и белков, которые являются консервативными, а не диссипативными структурами. Все, в чем мы нуждаемся, это — построение функционального порядка в чрезвычайно сложном разнообразии химических соединений, т. е. в генерации «первичной» информации. Этот порядок также основан на критерии устойчивости Пригожина и Глансдорфа, которому я придаю большое значение, однако применение этого критерия потребует привлечения новых параметров и выведет нас за пределы современной термодинамической теории.

II. ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ОТБОРА

Порядок в сложной системе реакций с участием большого количества различных химических соединений требует образования самовоспроизводящегося «функционального кода». Слова «функциональный код» точно определяют два свойства: исполнительное и законодательное. Исполнительное свойство требует механизма регулирования всех реакций, протекающих в системе, который можно представить в виде ансамбля взаимодействующих и саморегулирующихся катализаторов, преимущественно построенных из однородного материала, но обладающих практически неограниченной функциональной емкостью. Независимо от того, обеспечивает ли первичная структура этого исполнительного механизма инструкцию для своего воспроизводства или она должна быть переводом инструкции другого законодательного источника, самоорганизация и дальнейшая эволюция коррелированного и воспроизводимого функционального поведения *должны* начаться на уровне самовоспроизводящегося молекулярного кода.

Возьмем класс носителей информации i_i , каждый из которых представлен в x_i копиях на единицу объема. Тогда отбор в дарвиновском смысле должен быть связан с динамическими свойствами системы, представленными скоростями сборки и расчленения носителей информации. Следовательно, мы должны начать с уравнений скорости создания и числа оборотов макромолекулярных веществ, которые являются представителями эволюционного поведения. Сделаем три предположения, которые окажутся необходимыми условиями для селекции:

1. Система должна быть открытой и далекой от внутреннего равновесия. Для предохранения системы от деградации к равновесию мы должны постоянно питать ее свободной энергией, например, в форме богатых энергией мономеров (таких, как АТФ и его основные аналоги или активированные аминокислоты). Распад, с другой стороны, будет приводить к продуктам, обедненным энергией. Таким образом, обе реакции — синтеза и диссоциации носителей информации — протекают при положитель-

ном средстве; нет никакого соотношения «микроскопической обратимости» для двух процессов, подобного тому, какое имеется при образовании и распаде вблизи равновесия.

2. Скорость образования должна превышать скорость распада и быть по крайней мере того же порядка по x_i . Поскольку распад обычно (по крайней мере) первого порядка по x_i *), образование должно иметь «автокаталитическую» природу. Если бы скорость образования была меньшего порядка по x_i , чем скорость распада, то система не обладала бы внутренним свойством роста, необходимым для селекции среди менее эффективных конкурентов. В этом случае все x_i росли бы только до постоянного уровня, при котором скорость их образования становится равной скорости распада. Такая система несла бы всю бесполезную информацию предыдущих мутаций, что в конце концов заблокировало бы любую дальнейшую эволюцию.

3. Можно полностью пренебречь неинструктированным образованием любого индивидуального носителя информации, поскольку число (N) возможных состояний (последовательностей) значительно превышает число ($n = \sum_k x_k$) состояний в объеме, которые составляют (или могут составить) популяцию: $nV \ll N$.

Далее будет показано, что автокаталитическое поведение допускает много различных классов реакций, из которых только определенные типы пригодны для эволюционного поведения. Очень важным свойством макромолекулярных носителей информации является отличие «самоинструктивного» поведения от «вообще автокаталитического». Процесс может быть автокаталитическим вследствие того, что продукт реакции образует обратную связь со своим образованием, — возможно, через некоторый цикл каталитических реакций, включающий несколько промежуточных соединений. Скорость образования данного i при этом может быть пропорциональной не его концентрации x_i , а концентрации $x_{j \neq i}$ некоторого носителя информации, причем отношение x_j/x_i постепенно достигает постоянной величины. Здесь автокатализ является специальным свойством конкретного ансамбля. «Самоинструктивный» носитель информации должен иметь общие «матричные» свойства. Это означает, что любая последовательность единиц будет инструктировать *свое собственное* воспроизведение. Если в воспроизведении получится ошибка, то дальше будет воспроизводиться *ошибочная копия*. Такой тип поведения типичен для нуклеиновых кислот, в то время как «вообще автокаталитическое» поведение характерно также и для белков (см. также ²²).

Феноменологическое уравнение скорости — для каждого присутствующего носителя информации — можно теперь записать в общей форме ($\dot{x} \equiv dx/dt$)

$$\dot{x}_i = (\mathcal{F}_i - \mathcal{R}_i) x_i + \sum_{i \neq j} \varphi_{ij} x_i. \quad (5)$$

Первый и второй члены в этом уравнении скорости соответствуют *самоинструктивному* образованию (\mathcal{F}_i) носителя информации i и его убыли (\mathcal{R}_i) (например, путем распада, растворения и т. д.). Третий член включает все другие члены производства (неспонтанного), возникающие вследствие неточного копирования тех последовательностей, которые

*) В процессах распада, катализируемых ферментами, скорость реакции может стать независимой от концентрации субстрата, если фермент насыщен; однако эти случаи не противоречат сказанному. Субстрат всегда проходит через «область ненулевого порядка» в ходе роста и конкуренция в условиях насыщения по-прежнему определяется популяционными переменными отдельных видов.

очень походят на i_i . \mathcal{F}_i и \mathcal{R}_i — общие параметры скорости, которые могут включать несколько индивидуальных членов. \mathcal{F}_i является, конечно, функцией концентраций мономерных единиц (m_1, \dots, m_λ , если имеется λ единиц); кроме того, \mathcal{F}_i и \mathcal{R}_i могут зависеть от x_i или от популяционных переменных x_k других видов.

Можно выразить \mathcal{F}_i и \mathcal{R}_i через чисто феноменологические величины (с возможным включением суммы индивидуальных реакционных членов):

$$\mathcal{F}_i = k_0 \mathcal{A}_i \mathcal{L}_i, \quad \mathcal{R}_i = k_0 \mathcal{D}_i + \varphi_{0i}; \quad (6)$$

здесь k_0 — общая константа скорости первого порядка, имеющая размерность $[\text{сек}^{-1}]$. \mathcal{A}_i назовем «коэффициентом усиления». $k_0 \mathcal{A}_i$ на самом деле является константой скорости, которая характеризует быстроту синтеза на матрице i_i . Таким образом, $k_0 \mathcal{A}_i$ учитывает все процессы образования (за единицу времени), которые происходят по инструкции матрицы i_i , независимо от того, приводят ли они к точному копированию i_i или к образованию мутантов. Через \mathcal{L}_i мы обозначили, следовательно, «коэффициент качества», который указывает долю этих процессов, приводящую к точному копированию i_i . Доля $(1 - \mathcal{L}_i)$ всех процессов «копирования», направляемого i_i , описывает образование мутантов i_j , которые еще частично похожи на идеальную копию i_i , но с индивидуальными ошибками, характеризуемыми определенным распределением вероятностей.

Если мы пренебрежем любым спонтанным образованием носителей информации, то общая продукция равна

$$\sum_{k=1}^N \mathcal{F}_k x_k + \sum_{k=1}^N \sum_l \varphi_{kl} x_l = k_0 \sum_{k=1}^N \mathcal{A}_k x_k. \quad (7)$$

Член с правой стороны не содержит более параметров качества \mathcal{L}_i , поскольку общая продукция учитывает как долю \mathcal{L}_i правильного копирования, так и долю $(1 - \mathcal{L}_i)$ ошибочной (или мутантной) продукции.

Произведения $\mathcal{A}_i \mathcal{L}_i$ содержат также стехиометрические функции $f_i(m_1, \dots, m_\lambda)$, описывающие зависимость скорости образования от концентрации мономерных (богатых энергией) единиц. Точная их форма зависит от конкретного механизма полимеризации, в особенности в стадии, лимитирующей скорость. Если концентрации m_1, \dots, m_λ забуферены — условие, которое следует соблюдать в большинстве эволюционных экспериментов, — то f_i может быть включена в $\mathcal{A}_i \mathcal{L}_i$ как постоянный множитель. В противном случае мы должны записать

$$\mathcal{A}_i \mathcal{L}_i = f_i(m_1, \dots, m_\lambda) \mathcal{A}'_i \mathcal{L}'_i \quad (8)$$

(и, может быть, также сделать соответствующие усреднения по различным ошибочным копиям). $\mathcal{A}'_i \mathcal{L}'_i$ не содержит концентрационных членов m_1, \dots, m_λ , однако может еще включать концентрационные члены x_i или любое x_k . ($f_i(m_1, \dots, m_\lambda)$ может быть нормирована, например, к начальным или конечным условиям.)

Согласно соотношению (6) в \mathcal{R}_i выделяем член индивидуального распада \mathcal{D}_i (снова отнесенный к общей константе скорости k_0) и член разведения φ_{0i} , который в уравнении скорости также умножен на x_i («пропорциональное» разведение). Если выполняется прямая пропорциональность, мы можем опустить индекс i , и φ_0 становится связанным с общим потоком «разведения» Φ_0 равенством

$$\varphi_0 = \Phi_0 / \sum_{k=1}^N x_k. \quad (9)$$

Тогда общая скорость убыли может быть выражена как

$$\sum_{k=1}^N \mathcal{R}_k x_k = k_0 \sum_{k=1}^N \mathcal{D}_k x_k + \Phi_0. \quad (10)$$

Появление мутантов вследствие эффектов, отличных от ошибочного копирования, можно формально включить в три параметра, \mathcal{A}_i , \mathcal{L}_i и \mathcal{D}_i . С учетом этих обозначений уравнение (5) можно переписать в виде

$$\dot{x}_i = k_0 (\mathcal{A}_i \mathcal{L}_i - \mathcal{D}_i) x_i - \Phi_0 x_i + \sum_{l \neq i} \Phi_{li} x_l. \quad (5a)$$

Это — феноменологическое уравнение скорости описывает, как правило, любую систему реакций, которой присущи следующие свойства:

а) *Метаболизм*, представленный двумя общими скоростными членами $k_0 \sum \mathcal{A}_k x_k$ и $k_0 \sum \mathcal{D}_k x_k$, которые описывают число оборотов превращения богатого энергией материала в материал, обедненный энергией.

б) *Самовоспроизведение*, выраженное в форме уравнения скорости. Члены образования, так же как и члены распада, по предположению, пропорциональны x_i , и $\mathcal{F}_i > \mathcal{D}_i$ для $0 \leq x_i < n$ при любой дополнительной зависимости \mathcal{F}_i и \mathcal{D}_i от концентрации.

в) *Способность к мутациям*, выраженная через фактор качества $\mathcal{L}_i < 1$.

Первая часть уравнения (5a) является определяющей для селекционного поведения, и \mathcal{A}_i , \mathcal{L}_i , \mathcal{D}_i — определяющие феноменологические параметры. Даже для сложных «живых» существ селекция определяется этими параметрами, которые могут включать усложненные концентрационные члены через «внутренние» связи и могут зависеть от многих факторов окружающей среды. Однако в этой форме, т. е. в пренебрежении членами Φ , уравнение (5a) еще не описывает процесс селекции. Оно определяет некую сегрегацию благодаря пороговому свойству

$$\mathcal{A}_i \mathcal{L}_i \gtrless \mathcal{D}_i. \quad (11)$$

Те вещества, которые находятся выше порога ($\mathcal{A}_i \mathcal{L}_i > \mathcal{D}_i$), будут расти, а вещества ниже порога будут вымирать.

Имеются два прямых пути, которые оказываются основными в теории отбора. Оба пути можно связать с анализом реакционных процессов вблизи стационарного состояния, как показано в статье¹⁹.

В термодинамической теории можно рассматривать системы при постоянных реакционных силах и при постоянных потоках. Таким же образом мы можем поддерживать постоянной либо организацию (и, таким образом, некое общее средство), или общий поток единиц (определенный через входящий и выходящий потоки мономерных единиц и через общие потоки реакций). В качестве примера рассмотрим более детально процесс:

1. **Отбор при постоянной общей организации и.** а) *Ограничения*. Концентрации мономерных единиц и общая концентрация полимеров должны поддерживаться постоянными (например, посредством буфера):

$$m_1, \dots, m_\lambda = \text{const} \quad (12)$$

(это означает также, что $f_i(m_1, \dots, m_\lambda) = \text{const}$ и включена в $\mathcal{A}_i \mathcal{L}_i$),

$$\sum_{k=1}^N x_k = \text{const} = n \quad (13)$$

(или, если мы рассматриваем v классов: $\sum_v v n_v = \text{const}$). Поток разбавления Φ_0 при этом должен быть отрегулирован так, чтобы скомпенсировать общую избыточную продукцию:

$$\Phi_0 = k_0 \sum_{k=1}^N (\mathcal{A}_k - \mathcal{D}_k) x_k. \quad (14)$$

б) *Феноменологическое уравнение*. назовем члены:

$$E_i = \mathcal{A}_i - \mathcal{D}_i \text{ (избыточной) продуктивностью,} \quad (15)$$

$$\bar{E} = \sum_k E_k x_k / \sum_k x_k \text{ «средней продуктивностью»,} \quad (16)$$

$$W_i^{(0)} = \mathcal{A}_i \mathcal{L}_i - \mathcal{D}_i \text{ «селекционной ценностью».} \quad (17)$$

Все эти величины определяются в условиях постоянной общей организации. Выражая Φ_0 из уравнений (9) и (10), получаем феноменологическое уравнение в форме

$$\dot{x}_i = k_0 (W_i^{(0)} - \bar{E}) x_i + \sum_{l \neq i} \varphi_{il} x_l. \quad (18)$$

Член $\sum_l \varphi_{il} x_l$, очевидно, можно отбросить вследствие его малости по сравнению с любой отобранной главной копией i_m . Такая «главная копия», однако, всегда будет нести за собой «кометный хвост» ошибочных копий, постоянное присутствие которых в основном обусловлено членом образования $\varphi_{im} x_m$ (индекс m соответствует отобранной главной копии). Уравнение (18) существенно нелинейно — даже при постоянстве величин \mathcal{A}_i , \mathcal{L}_i и \mathcal{D}_i , — вследствие того, что популяционная переменная x_i входит в среднюю продуктивность \bar{E} . Поэтому все уравнения связаны через этот член, который дает скользящую и саморегулируемую пороговую величину, отражающую самоорганизацию системы. Только те носители информации будут расти, у которых «селекционные ценности» $W_i^{(0)}$ превышают порог \bar{E} . Вследствие их роста происходит постоянный сдвиг порога \bar{E} до больших величин, пока не будет достигнут максимум \bar{E} и соответствующий ему максимум селекционной ценности для данной популяции:

$$\bar{E} \rightarrow W_m^{(0)}, \quad (19)$$

или в общем случае (например, в случае колебательных систем) для периода Δt

$$\langle \bar{E} \rangle \rightarrow (1/\Delta t) \int_t^{t+\Delta t} W_m^{(0)} dt. \quad (20)$$

$W_m^{(0)}$ зависит от типа системы реакций (т. е. от связей между различными компонентами), но относится к единственному носителю информации (или к вырожденному классу), — если параметры \mathcal{A}_m , \mathcal{L}_m и \mathcal{D}_m постоянны. С другой стороны, $W_m^{(0)}$ может относиться к каталитическому циклу и быть функцией концентраций всех участников цикла или даже может включать целую иерархию циклов реакций, выраженную через концентрационные члены высшего порядка. Для нелинейных систем конечная величина $W_m^{(0)}$ может зависеть от начальных концентрационных условий. Условие (19) справедливо, когда члены φ_{lm} отброшены. Если учесть эти члены (предполагая, что они малы по сравнению с членом W), следующее приближение более высокого порядка для (19), при условии, что $W_i \ll W_m$, может

быть записано как

$$\bar{E} \rightarrow W_m^{(0)} + (1/k^2) \sum_{i \neq m} [\varphi_{mi} \varphi_{im} / (W_m - W_i)]. \quad (19a)$$

в) *Селекционное равновесие.* Состояние максимальной продуктивности данной популяции мы можем назвать «селекционным равновесием». Это «равновесие» включает флуктуации распределения ошибок и является метастабильным по отношению к появлению веществ с селекционными преимуществами. Тем не менее (так же как в химической термодинамике) мы можем определить «константы равновесия» из условий (19) или (20), или соответственно их аналоги для условий постоянства потоков.

Определяя среднюю остаточную продуктивность:

$$\bar{E}_{h \neq m} = \sum_{h \neq m} E_h x_h / \sum_{h \neq m} x_h, \quad (21)$$

где

$$\sum_{k=1}^N x_k = n \quad \text{и} \quad \sum_{h \neq m} x_h = n - x_m, \quad (22)$$

мы подставляем

$$\bar{E} = \bar{E}_{h \neq m} + (x_m/n) (E_m - \bar{E}_{h \neq m}) \quad (23)$$

и получаем для условия равновесия $\bar{E} = W_m^{(0)}$ (для $\mathcal{L} \approx 1$, т. е. пренебрегая членами «обратного потока»)

$$x_m/n = (W_m^{(0)} - \bar{E}_{h \neq m}) / (E_m - E_{h \neq m}). \quad (24)$$

Критерий отбора может быть записан в виде

$$W_m^{(0)} > \bar{E}_{h \neq m}, \quad (25)$$

что даст физическое определение дарвиновского термина «наиболее приспособленный».

Если бы \mathcal{L}_m было равно единице, то $W_m^{(0)}$ равнялось бы E_m и x_m приближалось бы к экстремальному значению n . Такой экстремум процесса отбора был бы бесполезен для дальнейшей эволюции. «Ценность», которую приобрела такая система, ограничена выбором из относительно небольшого (случайного) множества, максимум n веществ. Оптимальная эволюция происходит, если фактор качества \mathcal{L}_m достаточно велик, чтобы обеспечить выживание, или в рамках сделанного приближения:

$$\mathcal{L}_m > \mathcal{L}_{\min} = (\bar{\mathcal{A}}_{h \neq m} + \mathcal{D}_m - \bar{\mathcal{D}}_{h \neq m}) / \mathcal{A}_m, \quad (26)$$

но в то же время настолько мал, чтобы дать наибольшее число мутантов, которые могли бы привести к дальнейшему «прогрессу». В системе должно выполняться очень важное условие отбора (26) для сохранения уже добытой «информации». Действие малого \mathcal{L}_m ($> \mathcal{L}_{\min}$) двоякое: во-первых, оно даст увеличение числа мутантов, среди которых система может выбирать и, таким образом, имеет возможность достичь более высокой предельной оптимальной величины W_m ; во-вторых, оно ускоряет эволюцию.

Селекционное равновесие в системах связанных реакций означает выживание целых ансамблей носителей информации. Мы должны здесь решать системы алгебраических уравнений. Примеры будут обсуждаться ниже. Для линейных систем мы можем произвести замену переменных и представить целые ансамбли через «нормальные координаты», которые

ведут себя аналогично концентрациям единичных самоинструктирующих веществ. Таким образом, для определенных нелинейных систем равновесные соотношения могут быть вычислены точно. Очевидно, что для этих систем термин «равновесие» имеет много общего с тем, что мы обычно называем химическим равновесием, поскольку оно связывает концентрации нескольких или даже иногда многих компонентов. Однако разница состоит в том, что при истинном равновесии происходит взаимопревращение партнеров, а при селекционном равновесии партнеры собираются в одном резервуаре и распадаются в другом резервуаре без взаимопревращений. Системы делают это коррелированным способом, обеспечивающим их фиксированные пропорции до тех пор, пока существуют фиксированные условия окружающей среды.

Селективные преимущества можно ввести посредством любого из трех параметров \mathcal{A} , \mathcal{L} и \mathcal{D} , которые определяют селекционную ценность. Соответственно можно различать несколько предельных случаев, включая репрессию, дерепрессию, специфическую активацию, блокирование усвоения специфическим ингибированием и т. д.

г) *Кинетика отбора*. Феноменологические уравнения при граничных условиях постоянства полной организации, по-видимому, всегда нелинейны. Точные решения, конечно, зависят от специальной формы механизма реакции. Некоторые примеры будут обсуждаться ниже. Для характеристики процесса отбора рассмотрим здесь простой случай, когда \mathcal{A}_i , \mathcal{L}_i и \mathcal{D}_i постоянны и \mathcal{L}_i предполагается близким к единице. Это условие позволяет пренебречь членами $\varphi_{il}x_l$ в уравнениях (5) и (5а), пока они описывают отбор главной копии. Для этой копии (m) уравнение скорости имеет простую форму

$$\dot{x}_m = k_0 (W_m^{(0)} - \bar{E}) x_m, \quad (27)$$

и решение имеет вид $[x_m^{(0)} = x_m(t=0)]$

$$x_m(t) = \frac{x_m^{(0)} n \exp(k_0 W_m^{(0)} t)}{\sum_{k=1}^N (x_k^{(0)} E_k / W_k^{(0)}) \exp(k_0 W_k^{(0)} t)} \quad (28)$$

(детали вычисления см. в ²³).

Это решение точно описывает процесс отбора. При $t=0$ каждая x_i задается своей начальной величиной $x_i^{(0)}$. При $t \rightarrow \infty$ сумма экспонент может быть представлена наибольшим членом, соответствующим виду с наибольшей селекционной ценностью $W_m^{(0)}$. Этот вид будет отобран. Его концентрация приближается к стационарной величине

$$\bar{x}_m = (W_m^{(0)} / E_m) n.$$

Решение (28) справедливо также для любого «независимого» конкурента главной копии (т. е. для копии, не являющейся ошибочной производной от m), который в конечном счете должен распасться в соответствии с

$$x_i(t) = n (x_i^{(0)} / x_m^{(0)}) (W_m^{(0)} / E_m) \exp[(W_i^{(0)} - W_m^{(0)}) k_0 t].$$

Прежде чем x_m увеличится до своего «доминирующего» уровня, некоторые из $x_i(t)$ могут вначале возрастать и затем уменьшаться, проходя через максимум, до полного распада. Рис. 1 дает пример четырех конкурирующих видов.

В соответствии с предположением, сделанным относительно \mathcal{L}_i (т. е. $\mathcal{L}_i \approx 1$), решение (28) описывает только отбор «главной копии» из множества носителей информации i_k , которые образуются независимо друг от

друга. Когда отобранная «главная копия» вырастает до доминирующего уровня, она обычно начинает конкурировать с мутантами, возникающими вследствие неправильной репродукции главной копии. Предыдущее рассмотрение не учитывает эти процессы. Уравнения скорости для всех мутантов $0/m$ должны содержать члены $\varphi_{im}x_m$, которые гарантируют их появление с конечной популяционной плотностью. В строгом смысле мы должны были бы заменить также каждое $W_m^{(0)}$ на E_m , однако использование $W_m^{(0)} < E_m$ является достаточно хорошей аппроксимацией, пока $\bar{E}_{k \neq m} \ll W_m^{(0)}$. Здесь мы не выделяем каждую ошибочную копию, но понимаем, что присутствует определенное количество ошибок. (Если $W_m^{(0)} = E_m$, т. е. $\mathcal{L}_m = 1$, система может только сделать отбор среди независимых копий, но не может эволюционировать.)

Другое простое решение можно получить, если допустить существование конечной разности между $W_m^{(0)}$ и E_m , но предположить, что средняя величина $\bar{E}_{k \neq m}$ постоянна. Этот случай описывает либо конкуренцию двух видов i и k , либо конкуренцию с целым вырожденным классом видов $k \neq m$, имеющих одинаковую $E_{k \neq m}$. Мы видим также, что этот случай дает хорошую аппроксимацию отбора видов, не имеющих одинаковой $E_{k \neq m}$, но проявляющих приблизительно постоянное распределение около средней величины $\bar{E}_{k \neq m}$, тогда как отобранный вид имеет выделенную скорость репродукции $W_n^{(0)} > \bar{E}_{k \neq m}$.

В случае постоянства полной организации решение для отобранного вида представится формулой

$$x_m(t) = x_m^{(0)} \frac{\exp[(W_m^{(0)} - \bar{E}_{k \neq m})k_0 t]}{1 + (x_m^{(0)}/\bar{x}_m) \{\exp[(W_m^{(0)} - \bar{E}_{k \neq m})k_0 t] - 1\}}, \quad (29)$$

где

$$\bar{x}_m = n(W_m^{(0)} - \bar{E}_{k \neq m})(E_m - \bar{E}_{k \neq m})$$

— «равновесная» величина x_m , введенная уравнением (24) и достигаемая при $t \rightarrow \infty$. Снова все «независимые» виды с $W_{k \neq m}^{(0)} < W_m^{(0)}$ в конечном счете распадаются до нуля, в то время как сумма всех мутантов (которые вырождены в соответствии с предположением $\bar{E}_{k \neq m} = \text{const}$) достигает стационарного уровня.

Имеется еще одно ограничение для \mathcal{L}_m : \mathcal{L}_m должно быть не слишком малым, так чтобы любое возрождение вида i_m из мутантов (посредством обращения ошибки в последующих репродукциях) было пренебрежимо малым. Допустимый предел для \mathcal{L}_m зависит здесь от содержания информации, т. е. от числа v единиц в последовательности. Такое же ограничение справедливо для «равновесной» величины в соответствии с

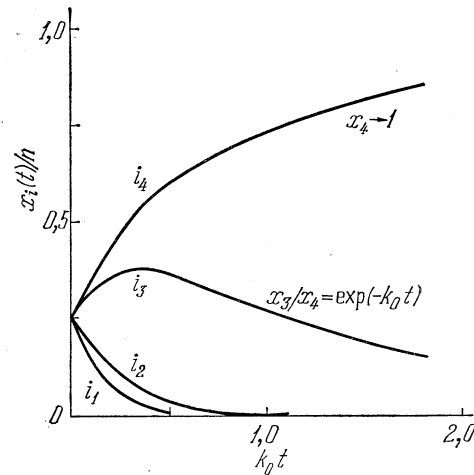


Рис. 1. Селекция в системе четырех конкурирующих видов в соответствии с уравнением (28).

$W_1^{(0)} = 1$, $W_2^{(0)} = 4$, $W_3^{(0)} = 9$ и $W_4^{(0)} = 10$. График представляет зависимость концентрации от времени (в безразмерных координатах).

уравнением (27). С другой стороны, решение (29) является хорошей аппроксимацией конечной фазы отбора в той популяции, в которой имеется практически только конкуренция мутантов (и главной копии). Здесь средняя величина $\bar{E}_{h \neq m}$ действительно может быть аппроксимирована константой, так что это решение дает правильную «равновесную» величину x_m (и также справедливо вблизи селекционного «равновесия»).

Первый случай, т. е. уравнение (28), никогда не приводит к правильной равновесной величине, за исключением ситуации при соблюдении условия $\bar{E}_{h \neq m} \ll W_m^{(0)}$, но является хорошей аппроксимацией начальной фазы отбора, когда число мутантов мало по сравнению с числом постоянных копий.

Решения, подобные (29), но с $\mathcal{L} = 1$, неоднократно обсуждались в литературе по популяционной генетике ²⁴. Хорошо известным примером может служить уравнение Росса, описывающее распространение малярии ²⁵. Лотка ²⁶ также получил общий функциональный теоретический критерий для устойчивости решений уравнений типа (24). Решения (28) и (29) дают полезную аппроксимацию для общего случая постоянных параметров \mathcal{A}_i , \mathcal{L}_i и \mathcal{D}_i . Лучшая аппроксимация для $\mathcal{L}_i < 1$ (т. е. учет членов Φ_{il} в уравнениях (5) или (5а)) описана в работе ²³.

2. Альтернативное условие отбора — постоянный поток информации. Пусть все концентрации могут изменяться, но приток мономерного, обогащенного энергией материала ($\Phi_1, \dots, \Phi_\lambda$) и поток реакции, т. е. общая скорость синтеза и число оборотов носителей информации (включая распад на обедненные энергией продукты) неизменны:

$$\Phi_1, \dots, \Phi_\lambda = \text{const}$$

или, если мономеры образуются из одного и того же источника,

$$\Phi_M = \sum_{k=1}^h \Phi_k = \text{const}$$

и

$$k_0 \sum_{h=1}^N \mathcal{A}_h x_h = k_0 \sum_{h=1}^N \mathcal{D}_h x_h = \Phi_M = \text{const}.$$

Форма феноменологических уравнений и решений подобны рассмотренным выше ²³. Однако экспериментальная проверка и теоретическое рассмотрение более реальны, чем в первом случае. Некоторые процессы в природе могут протекать в условиях, близких к постоянству потока. Например, энергия может накапливаться с постоянной скоростью в течение некоторого периода (например, в результате постоянного притока солнечной энергии), так что уровень обогащенного энергией материала может поддерживаться таким, чтобы скорость продукции была постоянной. (Рост параметров скорости компенсируется понижением уровня концентрации мономерных единиц). Носители информации также могут расти до уровня, при котором скорость их распада компенсируется скоростью образования. Точное поддержание этого условия, однако, требует сложного контроля. Для эволюционных экспериментов легче поддерживать условия постоянства общей организации (см. серию экспериментов по преобразованию фага Q β в статье Шнигельмана ²²). Можно построить «эволюционную машину», которая автоматически регулирует и поддерживает специальные условия. Более того, можно также представить себе другие ограничения, включающие различные комбинации двух упомянутых условий.

Мы охарактеризовали, таким образом, отбор с помощью принципа экстремума, аналогичного до некоторой степени термодинамическому равновесию (соответствующему максимуму энтропии и минимуму свободной энергии). Мы можем, следовательно, называть состояния, характеризующиеся критерием (20) или его аналогом для постоянного потока, «селекционным равновесием», хотя мы должны помнить, что имеем здесь дело с метастабильным состоянием равновесия и что процесс отражает процедуру оптимизации, а не истинной максимизации. Он стабилизирует информацию при репродукции «наиболее приспособленных» в популяции, но только до тех пор, пока «селекционное преимущество», характеризуемое условием $W_{m+1} > W_m$, отсутствует в распределении флуктуирующих ошибок ($\mathcal{L} < 1$ и $nV \ll N$). Как только появляется такая новая копия (или ансамбль) i_{m+1} , прежнее равновесие нарушается и появляется новое (метастабильное) состояние равновесия. Оно характеризуется относительным увеличением \bar{E} , причем полное изменение этой величины снова находится в соответствии с процедурой оптимизации. Если $W_m^{(0)}$ не зависит ни от одной x_i , то изменение \bar{E} (при постоянных условиях окружения) соответствует монотонному возрастанию:

$$W_m < W_{m+1} < \dots < W_{\text{opt}}.$$

Конечное состояние является «оптимальным», т. е. максимумом при ограничениях, заданных в форме неравенств. При этом система может достичь лишь некоторых из общего числа N возможностей, что связано с определенным выбором пути «подъема».

Если имеются внутренние связи, выраженные через концентрационную зависимость W_i -параметров, то полный процесс оптимизации более сложен. Максимум селекционной ценности в популяции не имеет «абсолютного» смысла, поскольку он относится теперь к заданному распределению концентраций x_i . В такой системе любое изменение распределения x_i отражает «изменение окружающей среды». Оптимизация здесь относится к процессу «дифференциации»; она, конечно, может сопровождаться общим понижением (возможно всех) селекционных ценностей (например, вследствие «загрязнения», вызванного одним из отобранных носителей информации). Она может также состоять в утилизации большего количества информации (для копирования в измененном окружении). Вообще, процедура оптимизации эволюции не обязательно должна быть простой *монотонной* вариацией селекционных ценностей.

Важно отметить, что отличие селекции (происходящей в заданном множестве популяционных состояний при фиксированных внешних условиях) от «эволюции» (как процесса дальнейшей оптимизации с изменением популяции и окружения) является абстрактным. Если мы рассматриваем полный процесс эволюции как игру, эта абстракция служит для использования селекции в качестве исполнительного орудия для оценки состояния игры по определенным правилам и, следовательно, для замены игрока. Абстракция приближенно проверена только для систем с $nV \ll N$ и \mathcal{L} , близкого к 1. Она также требует экспериментальных условий, при которых селекция происходит за времена, короткие по сравнению с временем эволюционного изменения. Заметим, однако, что не только важно нахождение определенных условий для понимания принципов эволюции и для количественной оценки экспериментальных данных, но важно и то, что любой реальный процесс в природе никогда не протекает именно в этих специальных условиях — так же как паровая машина никогда не работает в точно установленных условиях термодинамического равновесия цикла Карно.

III. ОГРАНИЧЕНИЯ ДЕТЕРМИНИСТИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ ОТБОРА И СТОХАСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

До сих пор мы рассматривали отбор как детерминистический процесс. Феноменологические уравнения ясно устанавливают, какая копия отбирается в данной популяции. Всякий раз, когда возникает мутант с селекционным преимуществом ($W_i > \bar{E}$), он неизбежно перерастает прежнее распределение.

Такое детерминистическое описание имеет два важных ограничения:

1) элементарный процесс, ведущий к образованию определенного мутанта, является существенно недетерминированным. Автокаталитическое усиление ведет к макроскопическому проявлению «неопределенных» микроскопических событий;

2) сам процесс роста подвержен статистическим флуктуациям. Поскольку рост начинается с единственной копии, такие флуктуации должны учитываться. Они могут существенно модифицировать результаты детерминистической теории, справедливой только при усреднении по большому числу участвующих видов.

Имеется дополнительная трудность, возникающая вследствие того, что определенные стационарные состояния, в отличие от истинных равновесий, являются метастабильными. Они не могут стабилизироваться сами, поэтому для их поддержания требуется регуляция в течение длительного времени. Вследствие всех этих фактов мы снова должны рассмотреть проблему отбора с точки зрения теории вероятностей. Как мы увидим, при вероятностном подходе возникнут важные модификации (детерминистической) феноменологической теории. Для того чтобы продемонстрировать эти изменения, рассмотрим три иллюстративных примера.

1. Пусть задано большое число n различных носителей информации (для простоты, одинаковой длины), причем каждая последовательность представлена только одной копией. Образование новых последовательностей может произойти только в ходе процесса, направляемого матрицей (например, с помощью некоторого ферментативного устройства), и редупликация точна, т. е. производится без ошибок ($\mathcal{L}_i = 1$). Все факторы скорости образования и распада \mathcal{F}_i и \mathcal{R}_i — одинаковы, т. е. $W_i = E_i = 0$ ($i = 1, 2, \dots, n$). (Равенство $W_i = E_i$ обусловлено тем, что $\mathcal{L}_i = 1$, а $W_i = 0$ следует из $\mathcal{F}_i = \mathcal{R}_i$.) В соответствии с детерминистической теорией система должна находиться в стационарном состоянии и не должно быть никаких изменений. Это, очевидно, не может быть верным для любой из отдельных определенных копий и может быть лишь приближенно верным для полного набора по крайней мере в течение некоторого интервала времени, если мы не различаем копии (распадающиеся в соответствии со своими кинетическими свойствами). Вопрос состоит в том, какова же реальная судьба общего состава и отдельного специфического класса носителей информации? (Заметим, что мы начинаем с n различных копий, каждая из которых может представлять особое «сообщение».)

2. Предположим существование тех же условий, что и в первой проблеме, но допустим ошибки при репродукции, $\mathcal{L}_i < 1$. Однако мы по-прежнему считаем, что для всех копий $W_i = W_k$ ($i, k = 1, 2, \dots, n$). Теперь вследствие ошибок в процессе репликации могут возникать новые последовательности. Снова возникает вопрос о временной зависимости количества как общей, так и индивидуальной информации.

3. Исходим из условий второго примера, но допускаем различие параметров образования и распада, т. е. $W_i \neq W_k$ ($i, k = 1, 2, \dots, n$). Без регулирования потока данная система могла бы находиться в стационарном состоянии только вначале, когда средняя общая информация равна

среднему общему распаду. Однако можно сохранить стационарность путем регулирования входного потока мономерных единиц и (или) растворителя в соответствии с ограничениями, введенными в гл. II. Здесь мы интересуемся в особенности эволюционным псевдением отдельных веществ, и в особенности их появлением в качестве отдельных мутантных копий с селективными преимуществами $W_i > \bar{E}$.

Количественное обсуждение этих проблем может основываться на анализе линейной «проблемы рождения и смерти» как стационарной марковской цепи²⁷. Основные результаты сводятся к следующему. Во-первых, система, очевидно, является «замкнутой» по отношению к любой добавке новой информации (которая могла бы вводиться через ошибки репродукции). С другой стороны, информация может быть потеряна при распаде отдельного избыточного носителя информации до его редупликации. Это будет происходить постоянно, поэтому количество индивидуальной избыточной информации будет постоянно уменьшаться. Если общее число носителей информации очень велико, такие отрицательные флуктуации могут со временем компенсироваться «положительными» флуктуациями (т. е. умножением) других копий. Таким образом, содержание информации будет сводиться к нескольким (или даже одной) избыточным последовательностям до того, как общая популяция в конечном счете прекратит существование вследствие флуктуационной катастрофы. Такая судьба всей популяции неизбежна, поскольку флуктуации образования и распада возникают независимо друг от друга. Полное вымирание произойдет за относительно короткое время. Количественный анализ показывает, что стационарная популяция, состоящая при $t = 0$ из n веществ, будет существовать в среднем лишь в интервале времен между n/\mathcal{F} и n^2/\mathcal{F} . При $t = n^2/\mathcal{F}$ происходит почти полное вымирание. Однако ожидаемое значение, т. е. среднее, остается равным n , поэтому стационарная популяция до того, как она будет уничтожена в результате «флуктуационной катастрофы», всегда будет представлена несколькими (или даже одной) случайными копиями. Такое типичное селекционное поведение является следствием свойств автокаталитического роста системы, но выживание отдельных видов является полностью случайным событием. Нет иного критерия выживания, кроме самого факта выживания. Следовательно, этот тип селекционного поведения можно характеризовать тавтологией «выживание выживающих». Его следует отличать от дарвиновского типа отбора: «выживание наиболее приспособленных», который всегда включает некую процедуру оптимизации.

Действительно, выживание, представленное первым примером, основано на совершенно нереалистическом допущении, а именно $\mathcal{L}_i = 1$. Второй пример показывает, что без этого условия невозможен устойчивый отбор среди *вырожденных* конкурентов в стационарном состоянии. Пока мы не различаем отдельных носителей информации, мы должны ожидать для *всей* популяции точно такой же судьбы, как в первом примере. Скорости для всех видов одинаковы, и полное образование точно компенсировано полным распадом. Однако для отдельного носителя информации (т. е. индивидуального содержания информации) эволюционное поведение значительно отличается от поведения в первом случае. Если факторы усиления \mathcal{A}_i в точности равны факторам распада \mathcal{D}_i , но факторы качества \mathcal{L}_i меньше единицы, то каждое вещество должно исчезнуть, поскольку для каждого вещества $W_i = \mathcal{A}_i \mathcal{L}_i - \mathcal{D}_i < 0$. Это исчезновение система компенсирует постоянным производством новой информации, делая ошибки в процессе копирования. Она «дрейфует случайно в информационном пространстве», пока, как в первом примере, вся популяция полностью не уничтожится в результате «флуктуационной катастрофы».

Только в третьем примере мы можем ожидать устойчивого и воспроизводимого поведения. Здесь система должна отбирать вид с максимальным W_i (предполагая, что имеется вид, для которого $W_i > 0$). Пока такой вид представлен только несколькими копиями, ему еще грозит опасность исчезновения вследствие флуктуаций. Однако чем больше он растет, тем устойчивее становится, пока в конце концов не заполонит всю популяцию в соответствии с детерминистическими уравнениями. Только в том случае, когда флуктуации ($\sim n^{1/2}$) теряют значение при большом числе n , система ведет себя как при устойчивом равновесии. Однако в эволюционирующей системе каждое макроскопическое состояние образуется из микросостояния, которое вначале представлено одной-единственной копией (с селекционным преимуществом). Итак, для такой метастабильной растущей системы детерминированное поведение гораздо более ограничено, чем для систем при равновесии или вблизи равновесия.

IV. ПРИЛОЖЕНИЯ К САМООРГАНИЗУЮЩИМСЯ СИСТЕМАМ

Рассмотрим более подробно четыре различных класса самоорганизующихся систем:

1. **Истинная самоинструкция.** Уравнение (5а) с постоянными коэффициентами A_i , L_i и D_i описывает простейший случай истинной «само»-инструкции, когда информация отдельной последовательности i инструктируется самой матрицей i .

Как можно представить себе появление такого вида самоинструкции, как *общего явления*, — в природе? Мы знаем, конечно, много специфических автокаталитических процессов, в которых определенный продукт реакции образует обратную связь со своей собственной генерацией. Однако здесь мы требуем большего: любой продукт процесса полимеризации, т. е. любая определенная последовательность, должна инструктировать образование *своей собственной* реплики.

В качестве простого примера мы могли бы рассмотреть образование полирибоадениловой кислоты (поли-р-А) при низких pH . Известно, что при $pH < 4$ поли-р-А образует двуспиральную структуру в результате специфического спаривания протонированных адениновых остатков. В отличие от структуры Уотсона — Крика, эта двойная спираль состоит из параллельно ориентированных нитей (т. е. обе нити идут параллельно от 3'- к 5'-концу). Кроме того, протонирование оснований существенно нейтрализует отрицательный заряд фосфатных групп в цепи, так что структура становится более стабильной при малых ионных силах. В остальном эта спираль ведет себя подобно структуре Уотсона — Крика. Это следует из детальных термодинамических и кинетических исследований, выполненных в нашей лаборатории^{28, 29}.

Проанализируем параметры A_i , L_i и D_i , определяющие селекционное и самоорганизующее поведение системы, несколько более подробно.

Точная форма фактора усиления A_i зависит от механизма инструктируемой матричной полимеризации. Ряд механизмов обсуждался на основе стохастической модели Гиббсом³⁰. Для систем, удаленных от равновесия, длина цепи зависит от A_i линейно или даже слабее, если присутствуют кооперативные процессы или если одна матрица может инструктировать образование более чем одной реплики одновременно.

Более жесткие ограничения длины цепи обусловлены фактором качества L_i . Если v_{ik} — число единиц класса k (одного из λ классов) в последовательности i , а q_k — соответствующий фактор качества одной единицы,

то мы имеем

$$\mathcal{L}_i = \prod_{k=1}^{\lambda} q_k^{v_{ik}}.$$

Если факторы узнавания отдельных единиц q_k одинаковы, это выражение сводится к

$$\mathcal{L}_i = q^{v_i}. \quad (30)$$

Как было показано, максимальное число единиц, которые могут быть репродуцированы, ограничено «разбросом» значений коэффициентов (см. уравнение (26)). Вследствие этого фактор качества отдельной единицы, равный 0,99 (т. е. скорость производства ошибок составляет 1%), ограничит образование репродуцируемых последовательностей числом единиц v_i порядка 100 (или даже меньше, если «разбросы» $\mathcal{A}_i - \overline{\mathcal{A}}_{k \neq i}$ и $\mathcal{D}_i - \overline{\mathcal{D}}_{k \neq i}$ стремятся к нулю).

Предполагая «равновесное узнавание», можно выразить q_i через равновесные константы или свободные энергии реакции:

$$q_i = \frac{\text{вероятность для пары } ii}{\text{сумма вероятностей для всех пар } ci},$$

$$q_i = m_i K_{ii} / \sum_{k=1}^{\lambda} m_k K_{ik}, \quad (31)$$

где m_i или m_k — концентрации мономерных единиц, а K_{ii} и K_{ik} — соответствующие (кооперативные) константы стабилизации пар. Если уравнивание узнавания неполное, константы стабильности можно заменить соответствующими стационарными константами.

Только если концентрации всех мономерных единиц забуферены одинаковым образом, множители m_k сокращаются и выполняется простое соотношение

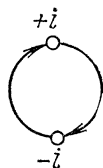
$$1/q_i = \sum_{k=1}^{\lambda} \exp [(\Delta G_{ii} - \Delta G_{ik})/RT].$$

Как будет показано, очень трудно получить q -факторы отдельных единиц, существенно превышающие 0,99, для любых процессов узнавания без участия фермента (соответствующих разностям ΔG_{ik} около 3 ккал/моль).

С другой стороны, весьма маловероятно, чтобы все единицы присутствовали вначале в одинаковых количествах. Если одна единица, например, некоторый адениновый нуклеотид, присутствует в большом избытке, его включение становится настолько преимущественным в ходе конкуренции, что должны доминировать полностью однородные полимерные последовательности (например, поли-р-А). Такие информационные последовательности не имеют кодирующего значения, поскольку такая система, независимо от других ограничений, дает очень малые преимущества для любой дальнейшей самоорганизации. В настоящее время мы не находим в природе простого «самоинструктирующего» кода. В принципе он мог бы существовать, но в этом случае он был бы невыгоден по сравнению с системой, использующей «комплементарную инструкцию» (рис. 2). Такая система даже при избытке одной доминирующей единицы должна немедленно начать накопление другой, а именно — комплементарной единицы, и, таким образом, строить смешанные системы, необходимые для создания кода.

2. **Комплементарная инструкция** (нуклеиновые кислоты). Простая форма уравнения (1) неприменима для описания «комплементарной инструкции». Процесс копирования в данном случае

представляет чередование «положительной» и «отрицательной» копий. Будем обозначать их $+i$ (положительную цепочку) и $-i$ (отрицательную). Коллектив реакций ($\pm i$) можно представить циклическим графом



Каждый такой коллектив описывается двумя уравнениями скорости с двумя собственными значениями λ , одно из которых положительно

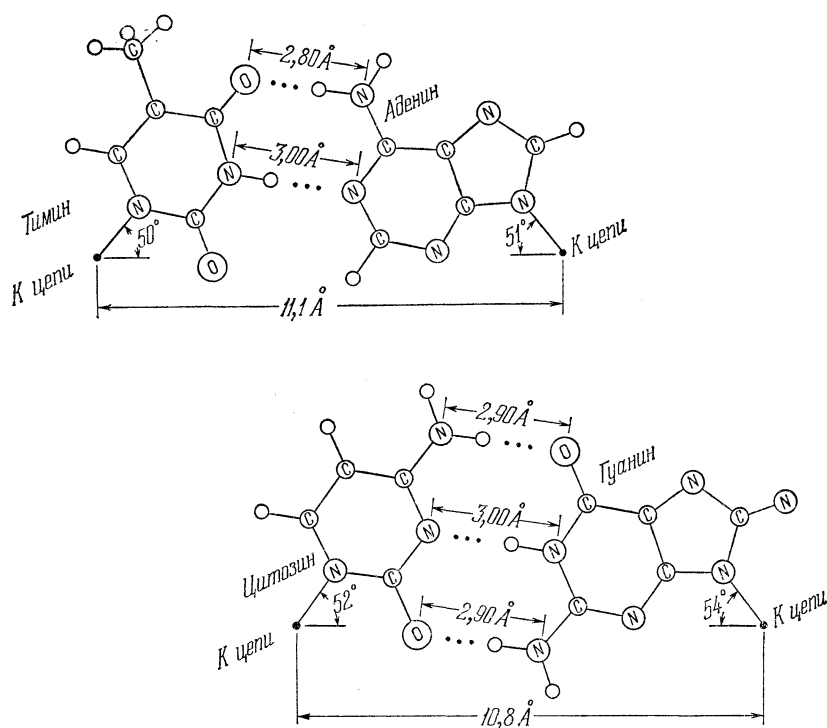


Рис. 2. Комплементарные пары оснований.

и характеризует свойство роста (\pm) коллектива. Оно определяет селекционную ценность, характеризующуюся геометрическим средним \bar{A} , \bar{L} -параметров для положительной и отрицательной цепочек.

Селекция происходит, даже если продуктивность $E_i = \bar{A}_i - \bar{D}_i$ для одной из копий (например, $-i$) меньше, чем $\bar{E}_{k \neq i}$, пока селекционная ценность коллектива превышает среднюю остаточную продуктивность,

$$W_{\pm}^{(0)} > \bar{E}_{k \neq i}.$$

Различные коллективы i_{+i} в свою очередь конкурируют за отбор. В отсутствие дальнейшей связи между различными i_{+i} выживает только один коллектив $i_{\pm m}$ (вместе со своим «кометным хвостом» ошибок), обладающий наибольшей селекционной ценностью $W_{\pm m}^{(0)} > 0$ (или вырожденная группа). Тот факт, что селекционная ценность коллектива характеризуется геометрическим средним \mathcal{A}, \mathcal{L} -параметров как «+», так и «-»-цепочек, приводит к интересному результату, показывающему, что параметры репродукции обеих цепочек имеют одинаковые значения для селекции.

Важной особенностью «комплементарной инструкции» является то, что даже в присутствии большого избытка единиц одного сорта система всегда должна аккумулировать по крайней мере две различные единицы, появляющиеся затем в отобранных веществах в почти одиноковых количествах. Вследствие ошибочного копирования в этом случае всегда образуются смешанные последовательности. Это служит предпосылкой создания любого кода, который может получить «смысл» (т. е. представлять ценную информацию), как только любая из разнородных последовательностей обнаруживает селекционное преимущество по отношению к своей собственной репродукции.

Кодоны из более чем трех единиц, в особенности из G и C, становятся слишком «жесткими». Их времена жизни не должны были бы превышать миллисекунд, чтобы адаптация ферментов с соответствующим числом оборотов могла быть оптимальной. Такой же тип оптимизации устойчивости и скорости всегда обнаруживается в фермент-субстратных взаимодействиях. Любое увеличение устойчивости означает уменьшение скоростей диссоциации комплексов. Они должны иметь соответствующее число оборотов, чтобы не стать лимитирующими скорость стадиями.

Пользуясь данными табл. I—II, мы можем сделать определенное заключение о величинах q (факторах качества отдельных единиц), определяющих точность комплементарной инструкции. Пользуясь уравнением (31), модифицированным для комплементарного взаимодействия, например для AU (A — элемент матрицы):

$$q = \frac{m_U K_{AU}}{\sum_{X=A, U, G, C} m_X K_{AX}},$$

мы получим величины, которые даже в оптимальных условиях в среднем вряд ли достигают значения 0,99. Точное определение потребовало бы

Т а б л и ц а I

Средние равновесные и кинетические параметры кооперативного спаривания оснований, полученные путем релаксационного исследования олигонуклеотидов (длина цепи 3—18) в водной среде (данные экстраполированы к 0°C и относятся к $pH=7$ и ионной силе 0,05 (каодилят натрия) для AU и 0,1 (фосфатный буфер, $pH=7,2$) для GC; по результатам работ [8, 29, 31—33])

Кооперативная пара	σ , M ⁻¹	s	ΔH , ккал/моль *)	k_R , M ⁻¹ сек ⁻¹	$\Delta H (k_R)$, ккал/моль	k_{23} или k_{12} , сек ⁻¹
... A U ...	} $\sim 10^{-3}$	10	-11	10^6	-9	10^7
... G C ...		100—200	-15	10^6	от +5 до +7	10^7

*) Экстраполировано к разделенным нитям (реальные измеренные величины значительно меньше).

Таблица II

Константы стабильности спаривания триплетов и квадруплетов оснований (три- и тетра-нуклеотидов) с открытыми участками (в основном с антикодонами) тРНК (по данным ³⁴, ³⁵) ($K_{асс}$ (M^{-1}) измерялись в водном растворе 1,0- M NaCl, 10- mM $MgCl_2$ и 10- mM фосфата при $pH = 7,0$ и $0^\circ C$; величины $K < 400 M^{-1}$ не измерялись вследствие «отсутствия ассоциации»)

f -мет-тРНК AA [UAC] UC	$K_{асс}$	тир-тРНК AA ¹ [AU ¹ G] UC *)	$K_{асс}$
AUG (нормальный кодон)	1200 ± 200	UAC (нормальный кодон)	700
AUGA	13 500	UACA	90 000
AUGU	1 400	UAU (3'-виляние)	700
AUGC	900	UAUA	37 000
AUGG	1 000	фен-тРНК *)	
GCG (5'-виляние)	1 200	AU [AAG ¹] UC ¹	
GUGA	9 800	UUC (нормальный кодон)	900
GUGU	1 000	UUCA	10 000
		UUU (3'-виляние)	300
		UUUA	1 000

В табл. I даны только порядки величин констант скорости и равновесия, поскольку точные величины относятся к специфическому кооперативному спариванию и сильно зависят от экспериментальных условий (ионной силы и т. д.). Времена жизни различных участков можно оценить с помощью k_{23} (или k_{12}) и s (или σ_s^N соответственно). Данные табл. II относятся к спариванию, в основном с антикодоном, с возможным включением других открытых участков. Величины табл. II превышают величины табл. I, вероятно, вследствие стабилизации петли антикодона. Поэтому величины σ не могут быть экстраполированы из этих данных. Неправильное спаривание на участке спаривания должно привести к меньшим константам стабильности (на уровне шума), чем константы конечного неправильного спаривания, которые приведены в табл. I.

A¹ = N (6)-диметил-A, U¹-псевдо-U (ψ), G¹ = 2- O -метил-G, C¹ = 2- O -метил-C.

*) Частное сообщение О. Уленбека.

еще больших знаний о константах устойчивости ошибочных пар в комплементарной области и комбинаций различных ближайших соседей. Для AU величины, весьма вероятно, значительно меньше 0,99, для GC они, возможно, — при определенных условиях — немного выше; GC всегда по крайней мере в 10 — 50 раз стабильнее, чем AU (в зависимости от ближайших соседей). Эти величины дают нижние пределы. Они требуют уравнивания при комплементарном узнавании до включения единицы в полимерную цепь и относятся к концентрациям мономерных единиц, которые все забуферены приблизительно до одинаковых величин. Маловероятно, чтобы эти условия выполнялись в природе. Можно заключить, что величины \mathcal{L} обычно будут заметно отличаться от единицы для относительно коротких длин цепочек. В соответствии с уравнением (26), для репродуцируемого образования носителя кода \mathcal{L} должно оставаться выше определенной пороговой величины. Поэтому репродуцируемое образование нуклеиновых кислот с определенной последовательностью оснований, без каталитической помощи, возможно только для относительно коротких цепей, вероятно, не превышающих 30—100 единиц (для $q = 0,99$ мы получаем $\mathcal{L} \sim 1/e$ при $v = 100$).

Другая трудность заключается в механизме редупликации. Для определенной точности узнавания комплементарных оснований требуются низкие температуры. При этих температурах образованные двойные спирали стабильны. Поэтому необходимы большие температурные градиенты или флуктуации для диссоциации спирали, как того требует повторное

матричное действие данной нити. Это не допускает больших различий в скоростях (как это имеет место в современных, инструктируемых ферментами, процессах репликации), как следствия индивидуальной вторичной структуры.

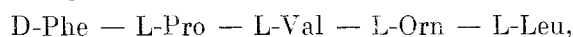
Если мы, наконец, зададимся вопросом, могут ли нуклеиновые кислоты организовать самовоспроизводящуюся и эволюционирующую далее единицу без каталитической помощи, ответ должен быть следующим: вследствие комплементарных взаимодействий каждый коллектив, состоящий из положительной и отрицательной нитей, имеет присвоенное свойство самоинструкции. В благоприятных условиях может возникнуть селекция отдельных коллективов с определенными последовательностями. Однако эти последовательности, если они полностью воспроизводимы, имеют очень низкое содержание информации ($v < 100$). Поскольку различные коллективы должны конкурировать друг с другом, такая система (без самоинструктирующей каталитической помощи) не могла бы организоваться ни для какой коррелированной функции.

3. Ц и к л и ч е с к и й к а т а л и з (ф е р м е н т ы). Прежде чем задаться вопросом, могут ли белки образовывать самоинструктивные системы, отметим некоторые их свойства:

1. Из двадцати классов аминокислот можно образовать громадное множество последовательностей, среди которых лишь малая доля могла возникнуть случайно. С другой стороны, аминокислотам не присущи свойства само- и комплементарной инструкции. Всегда, когда, казалось бы, имеется приближение к таким свойствам, например в «складчатых» структурах, стабилизированных солевыми мостиками, или в других простых регулярных структурах с комплементарным расположением некоторых аминокислот, как, например, в коллагене, — такое приближение является следствием специальной организации, а не внутренним свойством единиц, как в случае нуклеиновых кислот. Такие специфичные «инструктивные» организации страдают отсутствием очень важного свойства мутагенности. Если возникнут ошибки, они не будут воспроизводить ошибочную копию. Кроме того, сильная тенденция полипептидных цепей к определенному пространственному складыванию является большим препятствием для процесса прямого копирования.

2. Пространственное складывание, с другой стороны, является основной способностью белков узнавать специфические структуры. Каталитические свойства ферментов являются другим следствием этой уникальной особенности, если группы узнавания обладают также согласованными каталитическими функциями. В качестве примера можно рассмотреть активный центр химотрипсина. Точное пространственное расположение функциональных групп лишь недавно было установлено методом рентгеноструктурного анализа³⁶. Этот пример иллюстрирует удивительную зависимость функции от сложной структуры, в которой группы из совершенно различных мест цепочки собраны вместе в точно фиксированную пространственную организацию. Огромное разнообразие специфических центров узнавания ясно демонстрируется большим разнообразием антител, способных связывать любую гаптенную группу, даже если она не была в контакте с антителом в ходе эволюции. В лабораторных экспериментах было показано, что случайный синтез полипептидов приводит к большому разнообразию каталитических функций, иногда очень высокой специфичности (см. сходство с функцией химотрипсина у случайных полипептидов³⁷). Эти продукты не образуются воспроизводимо. Даже если определенные функции воспроизводятся, они выполняются совершенно различными и независимыми структурами.

3. Специфическое узнавание макромолекулярных веществ ограничено короткими последовательностями или пространственными (третичными) структурами относительно малой протяженности. Например, некоторые ферменты (папаин^{38, 39}) расщепляют пептиды на отдельные аминокислоты, другие ферменты синтезируют определенные последовательности. Липманн⁴⁰ и его группа недавно показали, что грамицидин S, циклический декапептид, полностью синтезируется ферментом без кодирования нуклеиновыми кислотами. Этот фермент с молекулярным весом 280 000 является, предположительно, сложной системой, состоящей из нескольких субъединиц. Во всяком случае, он действует очень точно, как белковая матрица, сшивая АТФ-активированные аминокислоты в точно определенную последовательность



которая остается соединенной тиоэфирными связями с белком до тех пор, пока такие полные пентапептиды не образуют цикла в виде молекулы грамицидина S. Поэтому мы должны иметь в виду, что специфическая и очень точная инструкция для образования белков может быть дана самими белками без помощи кода нуклеиновых кислот. Такая инструкция, однако, ограничена относительно короткими последовательностями (например, пентапептидами). Тем не менее, исходя из этого свойства, можно представить себе ферментативную сеть, производящую олигопептиды и сшивающую их специфично на нескольких стадиях вплоть до образования полных белковых молекул, обладающих, возможно, каталитической функцией самовоспроизведения.

4. Такая сеть может выступать в роли хорошо управляемого устройства. Поскольку функционирование фермента обусловлено точной стерической организацией отдельных групп, ферментативные свойства могут резко изменяться вследствие изменений конформации, вызванных триггерным действием связывания индукторов или взаимодействия с другими белковыми структурами. Модели такого регулирования ферментативных функций впервые были предложены Жакобом и Моно⁴¹. Конкретные механизмы были рассмотрены Моно, Вайманом и Шанике⁴², Кошландом, Немети и Фильмером⁴³ и были проверены при изучении кинетики различных ферментов (например, глицеральдегидфосфатдегидрогеназы, изученной Киришнером⁴⁴ и Киришнером с соавторами⁴⁵ с применением релаксационной техники). Можно показать, что эти ферментные системы могут обладать всеми свойствами, присущими электронным регулируемым приборам⁴⁶. Следовательно, в ходе эволюции самовоспроизводящаяся сеть может осуществлять чрезвычайно сложные функции регулирования.

Учитывая данные свойства, можно построить «каталитическую сеть», показанную на рис. 3. Имеются определенные белки, обладающие способностью катализировать конденсацию ограниченного числа аминокислот в цепи с определенной последовательностью (например, пентапептиды); другие такие «ферменты» узнают данные конечные последовательности таких олигопептидов и сшивают их, так что в конце концов могут получиться определенные цепи любой длины. Ферменты, вовлеченные в такие каталитические функции, обычно полифункциональны. Они могут узнавать отдельные последовательности, принадлежащие различным пептидным цепям (различной длины); но они в то же время селективны, так как их функция зависит от специфической третичной структуры субстрата (и доступности узнавания), который не должен быть скрыт в пространственно свернутой пептидной цепи.

Допустим теперь, что каждый катализатор данной цепи сделан с помощью другого катализатора. Активация данной каталитической

контрольной функции осуществляется определенными комбинациями или расщеплениями цепи. Сходные процессы в настоящее время очень хорошо известны, например, образование трипсина или химотрипсина из трипсиногена или химотрипсиногена соответственно, посредством расщепления пептидной связи вблизи одного конца цепи. Таким способом может возникнуть очень разветвленная каталитическая цепь, как показано

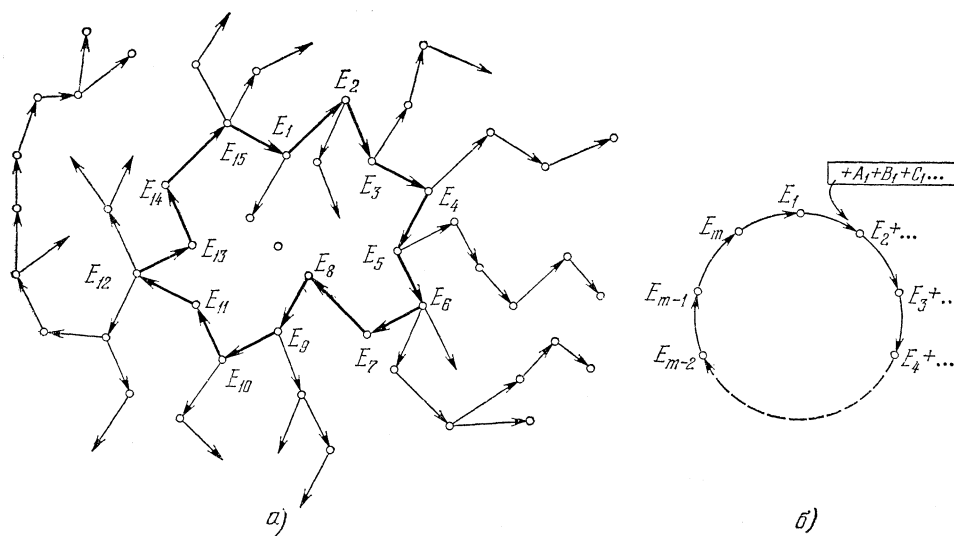


Рис. 3. а) Каталитическая сеть белков, включающая замкнутую петлю E_1, \dots, E_{15} ; б) графическое изображение каталитического цикла.

на рис. 3, а. По крайней мере некоторые ферменты должны быть полифункциональными (давать ветви) для того, чтобы данная сеть была самовоспроизводящейся, поскольку каждый фермент требует для своего воспроизводства нескольких ферментов. Например, если могут быть узнаны последовательности не более чем из пяти аминокислот, то создание цепи из 80 пептидных связей требует по крайней мере пяти ферментов для доведения степени полимеризации до 80, т. е.

$$\xrightarrow{E_1} 5 \xrightarrow{E_2} 10 \xrightarrow{E_3} 20 \xrightarrow{E_4} 40 \xrightarrow{E_5} 80.$$

Чем длиннее цепь, тем больше вероятность нахождения замкнутой петли. Только такое замыкание кольца делает систему автокаталитической и гарантирует, таким образом, самовоспроизведение. Если петля достаточно велика, то все вспомогательные функции, такие, как продукция большого разнообразия олигопептидов и цепей предшественников, могут быть легко локализованы в ветвях.

Пока что мы будем рассматривать только ферменты, образующие замкнутую петлю. Пронумеруем их E_1, \dots, E_n , подобно тому как химик-органик нумерует сложную ароматическую структуру для отыскания в ней «хромофора». Представим данную петлю циклическим графом, изображенным на рис. 3, б. Дифференциальные уравнения для скоростей реакций в общем случае нелинейны. Однако для простоты мы можем рассмотреть линейную аппроксимацию, соответствующую ранее рассмотренному случаю забуференных концентраций субстрата. Даже если это не столь реалистично, как в случае мономерных единиц, — субстраты циклического пути в сети имеют в основном преимущественно полимерных

предшественников, — такие условия могут быть получены. Кроме того, основные выводы приложимы также и к нелинейному случаю.

Система кинетических уравнений представляет обобщение двухкомпонентного случая, характерного для комплементарного узнавания. Для каждого цикла с m участниками мы имеем в отсутствие ограничений, связанных с отбором, систему из m уравнений с m собственными значениями, одно из которых снова положительно и характеризует свойство роста полного цикла. Снова селекционная ценность цикла содержит геометрическое среднее всех A , L -параметров отдельных компонентов.

По аналогии с системой комплементарного узнавания мы могли бы вычислить концентрации отобранных видов. Мы понимаем, что независимые циклы ведут себя подобно отдельным самонструктурирующим видам или комплементарным коллективам, поскольку реакции могут быть описаны системой линейных уравнений. Однако циклы не обязательно независимы друг от друга. Вследствие разветвления (т. е. полифункционального поведения определенных ферментов) они могут быть связаны друг с другом. Типичным свойством таких систем является то, что отобранный вид ($\max W_i$) несет с собой все связанные ветви и циклы, если связь начинается в отбранном цикле. Ветвление цикла может быть очень невыгодным, если оно не несет никакой функции, полезной для воспроизведения цикла, так как оно представляет бесполезный балласт (или даже невыгодную функцию), который ограничивает доступность воспроизведения и поэтому может уменьшить селекционную ценность W_i . Мы будем называть такие ветви «паразитными».

Мы можем теперь спросить: могут ли белки самовоспроизводиться? Результаты, описанные в предыдущих главах, дают отрицательный ответ на этот вопрос, хотя имеются два свойства, которые, на первый взгляд, делают их даже более приспособленными для начала самоорганизации, чем нуклеиновые кислоты: 1) существенно более высокая точность узнавания определенных субстратов посредством их третичной структуры, 2) более высокое содержание информации в многостадийном цикле (с ветвлениями), по сравнению с информационной емкостью единственной цепи ограниченной длины.

Можно вычислить вероятность существования замкнутой петли в сети ферментов, катализирующих образование отдельных пептидных связей. Такие вычисления показывают малую вероятность образования малых петель. Наиболее вероятная петля включает большую долю всех имеющихся ферментов, в особенности в паразитных ветвях. Хотя такая система, если она вообще существует, содержит большую информацию, она не может легко развиваться дальше.

Невыгодность состоит в том, что один-единственный белок не может воспроизвести более длинную цепь из отдельных единиц, или, более точно, что специфическое узнавание является не внутренним свойством *любой* цепи, а уникальным свойством лишь *определенных* цепей или редким совпадением специальных функциональных свойств различных видов. Вследствие этого белки, катализирующие свое собственное воспроизведение посредством специальных циклов, не будут автоматически воспроизводить свои мутанты вследствие ошибочного копирования, даже если эти мутанты обладают преимуществами.

Пусть существует независимый цикл, отобранный среди конкурентов (рис. 4). Этот цикл мог бы эволюционировать, производя мутанты, путем неточного воспроизведения одного фермента, входящего в цикл. Пусть E'_1 — такой мутант. Тогда не достаточно того, что E'_1 является «лучшим» катализатором, чем E_1 , так как он воспроизводит E_2, \dots, E_n и поэтому снова приводит к E_1 , а не к E'_1 . Для улучшения цикл должен подвергнуться

ся целой цепи определенных мутаций $E'_1 \rightarrow E'_2, \dots, E'_n > E_1$, т. е. он должен образовать новый специфический цикл. Вероятность обнаружения цепи *особых* событий, действительно, много меньше вероятности обнаружения «любого» цикла из k -участников.

Каталитические сети до сих пор описывались линейными кинетическими уравнениями, хотя в общем случае (например, в отсутствие буферов) система может быть нелинейной. Более того, специальные нелинейные контрольные эффекты могут накладываться на поведение, описываемое линейными кинетическими уравнениями. Возникает вопрос, не изменит ли рассмотрение нелинейных эффектов основные выводы? Конечно, мы будем наблюдать качественные изменения природы решений (см., например, следующие разделы). Однако основной вывод о том, что системы не могут развиваться в отсутствие внутреннего прямого или комплементарного типа инструкции, еще более существен для нелинейных каталитических сетей, в которых воспроизводимость является результатом некоторого случайного совпадения уникальных макромолекулярных последовательностей. Система не может использовать «селекционные преимущества», поскольку она нагружена слишком большим количеством «информации низкой селекционной ценности». «Линейная» аппроксимация селекционного поведения в этом отношении вполне применима.

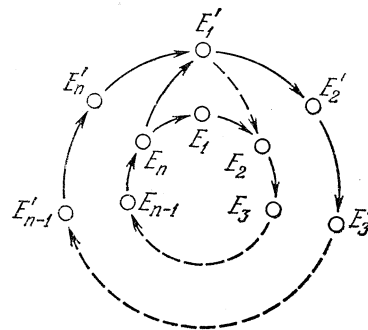


Рис. 4. Репродукция мутантов в каталитическом цикле.

4. К о д и р о в а н н а я к а т а л и т и ч е с к а я ф у н к ц и я: с а м о в о с п р о и з в о д я щ и й с я г и п е р ц и к л. Результаты, полученные в предыдущих разделах, приводят к заключению, что ни нуклеиновые кислоты, ни белки *в отдельности* не могут служить началом сколько-нибудь существенного типа функциональной самоорганизации. Требуется комбинация самоинструктивного свойства комплементарного узнавания, присущего нуклеиновым кислотам, с огромной функциональной емкостью белков.

Такая комбинация комплементарной инструкции с каталитической связью приводит к нелинейному селекционному поведению. Мы должны установить, каков способ связи между нуклеиновыми кислотами и белками, необходимый для эволюционного поведения, продуктом которого является живая клетка. Существенным событием является нуклеация механизма трансляции. Поэтому в этом разделе мы должны рассмотреть в основном два вопроса, тесно связанных друг с другом: 1) Как могли возникнуть код и соответствующий механизм трансляции? В настоящее время этот механизм включает адапторы в виде молекул тРНК и ферменты узнавания, представленные аминокислот-синтетазами. 2) Как такая система, представленная ансамблем нуклеиновых кислот и белков, самоорганизуется в устойчивую самовоспроизводящуюся и развивающуюся дальше систему? Начнем с последнего вопроса, поскольку ответ на него содержит также решение первой проблемы.

Одна из простейших возможных моделей изображена на рис. 5. Модель содержит несколько последовательностей нуклеотидов (или, лучше, « \pm »-коллективов) I_i с конечной длиной цепи. Они не должны содержать информации больше, чем для одной или двух каталитически активных полипептидных цепей, обозначенных E_i . Кругок вокруг I_i является

графическим представлением способности к комплементарной инструкции нуклеотидных коллективов, каждый из которых состоит из «положительной» и «отрицательной» нитей, многократно воспроизводящих друг друга. Воспроизведение происходит преимущественно со специфическим каталитическим усилением, обеспечиваемым предшествующей полипептидной цепью E_{i-1} . Этот полипептид кодируется нуклеотидной цепью I_{i-1} . Нали-

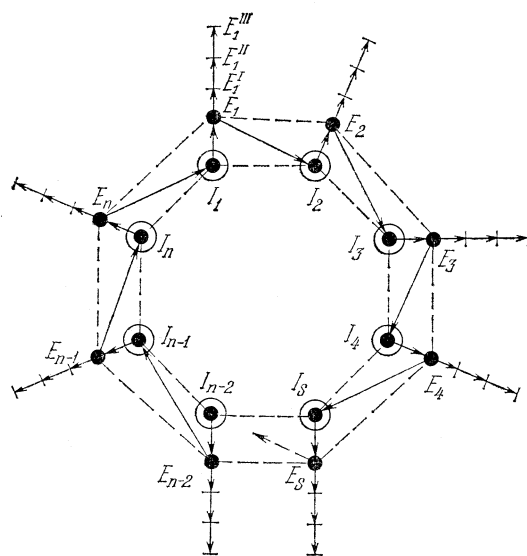


Рис. 5. Самоинструктивный каталитический гиперцикл.

I_i — носители информации, т. е. отдельные комплементарные нити РНК. Каждый малый цикл обозначает самоинструктивное свойство коллектива I_i , состоящего из двух комплементарных нитей. E_i (кодируемые коллективами I_i) соответствуют каталитическим функциям. Каждая ветвь может включать несколько функций (например, полимеризацию, трансляцию, контроль), одна из которых должна обеспечить связь с носителем информации I_{i+1} (например, увеличение образования I_{i+1} путем специфического узнавания). Путь, изображающий все связи, должен быть замкнутым, т. е. должно быть такое E_n , которое усиливает образование I_n . Гиперцикл описывается системой нелинейных дифференциальных уравнений.

много циклических (комплементарных) нуклеотидных коллективов связаны ферментативным «гиперциклом». Это вторичное замыкание петли важно, поскольку иначе различные I_h не кооперировались бы, а конкурировали и, таким образом, между ними происходила бы селекция.

Такая система имеет следующие свойства, обсуждаемые далее более детально:

- 1) Каждый цикл (подобно системам, обсуждаемым в гл. IV, п. 1—2) обладает свойством автокаталитического роста.
- 2) Независимые циклы конкурируют за отбор.
- 3) Вследствие нелинейности селекция становится очень острой, возможно, напоминающей поведение «все или ничего», если имеются особенности.
- 4) Система с такими селекционными свойствами становится способной: а) использовать очень малые селекционные преимущества (которые должны возникать на стохастически значимом уровне) и б) эволюционировать очень быстро (избранная система не будет допускать нуклеацию

существующая система трансляции заботится о достаточно точной трансляции от I_i к E_i . Только часть информации, записанной в каждой I_i , должна использоваться для кодирования усилительной функции, для облегчения образования следующего носителя информации. Другая часть может быть оставлена для кодирования основных ферментативных функций, таких, как трансляция, полимеризация, функции управления и т. д. Более того, каждый E_i , имеющий специфическую усилительную функцию для образования следующего носителя информации, может (но не обязан) быть специфической полимеразой (как, например, Q β -репликаза). Он может быть также специфическим индуктором (или дерепрессором), действующим на основную полимеразу. Важно, что полный «гиперцикл» замкнут, т. е. что имеется E_n , образующий обратную связь с I_1 . Таким образом, система представляет «иерархию циклов», в которой

независимых конкурентов; следовательно, код и хиральность будут универсальны).

5) Циклическая связь обеспечивает информационную емкость, приспособленную к требованиям системы. Тем не менее репликационная длина одной кодовой единицы (см. v_{\max} в соответствии с уравнением (30)) будет достаточно малой, чтобы обеспечить воспроизводимость.

6) Система может развиваться, т. е. улучшаться путем использования селекционных преимуществ. «Генотипические» мутации, т. е. изменения в I_i , могут быть немедленно использованы E_{i-1} и не должны ожидать коррелированного ряда мутаций для продвижения по циклу, как это было необходимо для «линейных» каталитических циклов. Селекционные преимущества могут стать эффективными путем репрессии, дерепрессии или активации.

7) Система производит селекцию против паразитных ветвей, если они имеют селекционную ценность меньшую, чем ценность участников цикла. Паразитные ветви с более высокой селекционной ценностью не допустят нуклеации цикла, если эти ветви присутствуют с самого начала. Однако, если они появляются после нуклеации цикла, у них нет возможности для роста вследствие нелинейности селекционного поведения. Число участников цикла может уменьшиться, если сокращение дает какое-либо селекционное преимущество. Для связанных циклов условия одновременного существования весьма ограничены.

8) Имеется только один тип ветвей, которые могут сосуществовать с циклом, а именно, ветви с селекционной ценностью, точно соответствующей ценности цикла. Точное соответствие возможно лишь, если ветвь и кодирующая область I_i внутри цикла используют тот же самый активатор, локализованный в E_{i-1} . Это автоматически приводит к структуре гена и оперона в кодовой системе. Посредством ветвления система может развивать функции, имеющие полезное значение (например, полимеразы, система трансляции, факторы управления, метаболические ферменты).

9) Система после нуклеации должна удалиться в компартмент. Только компартментализованные системы могут использовать функциональные ветви (созданные мутантами) исключительно для своей выгоды (и, следовательно, допустить также эволюцию ветвей). Посредством этого же механизма система оберегается от любого загрязнения, вызванного невыгодными мутационными ветвлениями.

10) Компартментализованная система может «индивидуализироваться» путем связывания своих кодовых единиц в стабильную цепь, например с помощью (развивающейся) лигазы, и воспроизводить общую цепь как одну индивидуальную единицу. В такой цепи (которая может быть циклической, если вовлечены лигазы) гены, возникающие из данной единицы I_i , должны быть локализованы в соседних положениях. Однако сообщение о связывающих факторах, имеющихся в I_{i-1} , может быть расположено в весьма далеком месте. Два последних свойства, конечно, не представляют внутренних особенностей цикла. Они показывают, что цикл не является «тупиком» для дальнейшей эволюции. Он способен использовать те преимущества, которые доводят его до уровня, представленного живой клеткой (рис. 6).

Теория циклической системы, описанная выше, была построена в сотрудничестве с П. Шустером. Численные расчеты были выполнены с помощью машинных программ. Подробная работа будет опубликована; в данном разделе суммированы лишь некоторые предварительные результаты.

Теоретическое рассмотрение системы реакций должно учитывать следующие особенности:

1) Система из E_i , хотя и связанных с I_i , имеет свои собственные характеристические скорости роста. Следовательно, необходимы два набора концентрационных переменных: x_i для ферментов E_i , и y_i для кодовой системы I_i .

2) Скорость редупликации носителей кода не просто пропорциональна произведению $x_{i-1}y_i$. Приближение Михаэлиса — Ментен (в предположении, что субстрат находится в большом избытке по сравнению с ферментом) неприменимо. Концентрация комплексов E_{i-1} с I_i , обозначенная z_i ,

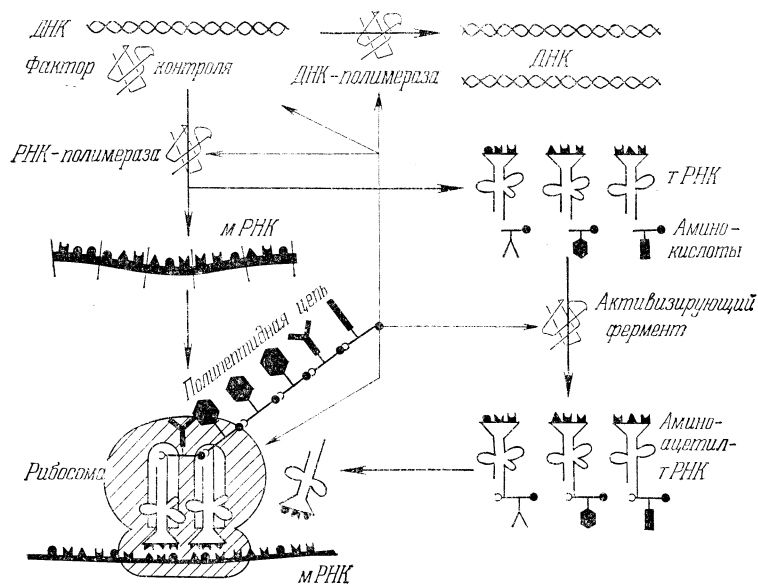


Рис. 6. Самовоспроизводящийся биосинтетический цикл клетки.

может быть вычислена с помощью закона действующих масс. Она может быть представлена в виде

$$z_i = (x_{i-1}y_i)^{1/2} \operatorname{tg}(\alpha/2), \quad \sin \alpha = 2(x_{i-1}y_i)^{1/2}/(x_{i-1} + y_i + K_i^{-1}),$$

где x_{i-1} , y_i обозначает концентрацию E_{i-1} или I_i соответственно (независимо от того, свободны они или входят в комплекс), а K_i обозначает константу стабильности для образования комплекса E_{i-1} и I_i .

3) Скорость образования I_i включает два члена, из которых один линейный, а другой пропорционален z_i . Всегда имеется некоторое воспроизводимое образование I_i без специфической помощи E_{i-1} . Если бы присутствовал только член второго порядка, нуклеация цикла была бы весьма невероятным процессом.

Выводы теории селекционного поведения конкурирующих циклов можно суммировать следующим образом. При селекционных ограничениях различные гиперциклы будут конкурировать за отбор. Только одна система выживает; она характеризуется наибольшей функцией ценности, которая имеет очень сложный вид и может быть выражена через параметры качества, а также через средние концентрации участников. Концентрации отдельных участников могут осциллировать, когда система проходит через нелинейную область. Отбор очень резкий и поэтому предполагает единственность кода и хиральности. Когда цикл начинается с выбора определенного кода и механизма трансляции (см. следующий раздел),

а он должен это сделать для воспроизведения своих функциональных особенностей, остро селекционное поведение приводит к универсальной утилизации этого частного кода, поскольку новые циклы не могут сосуществовать после образования устойчивого гиперцикла. То же самое справедливо для хиральности. Как только оказалось, что функции полимери-

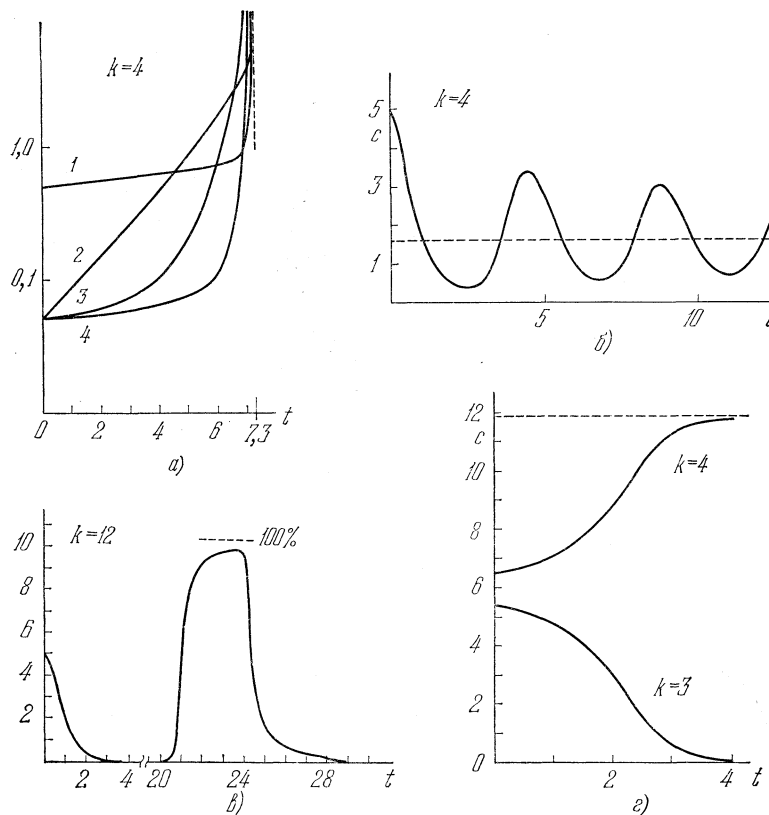


Рис. 7.

а) Рост гиперцикла с четырьмя участниками (четыре носителя информации I_i , кодирующие четыре связывающих фермента E_i). Предполагается, что при $t = 0$ I_i в десять раз превышает I_2 , I_3 и I_4 . Скорости образования всех четырех участников задаются простыми членами второго порядка $x_i x_{i-1}$. Распадом пренебрегают. Ось времени безразмерна (при $k = 1$ или $t = kt'$). Особенность при $t = 7,3$ приводит к очень резкой селекции, если конкурируют несколько циклов (неопубликованные расчеты П. Шустера). б — в) Решения описывают отбор гиперциклов с k -участниками при ограничении постоянства общей организации. Реакционная система снова описывается простым членом образования второго порядка, одинаковым для всех участников, и членом убыли первого порядка для сохранения условия $\sum_k x_k = \text{const}$. Решения изображены только для одного участника. «Равновесная» величина постоянна при $k < 3$. При $k = 3$ приближение к селекционному равновесию представлено затухающим колебанием, а при $k > 3$ наблюдаются стационарные колебания. Это можно показать, вводя при $t = 0$ малое возмущение начального постоянного распределения. При этом происходит возрастание колебаний (неопубликованные данные П. Шустера; примеры: $k = 4$ (б) и 12 (в)). г) Конкуренция циклов с тремя и четырьмя участниками. Циклы характеризуются одинаковыми параметрами, но различными начальными концентрациями для трех участников: $\sum_k x_k^{(0)} = 5,4$,

для четырех $\sum_k x_k^{(0)} = 6,5$. Заметим, что цикл из четырех участников здесь выигрывает, хотя каждый из его видов представлен меньшей начальной концентрацией, чем каждый вид в цикле из трех участников (результаты П. Шустера). Графики представляют зависимость концентрации от времени.

зации предпочитают данную стереоспецифическую конфигурацию, они будут продолжать это предпочтение и доводить ее развитие до завершения. Хотя обе конфигурации имеют а priori равную вероятность, та из них, которая присутствовала благодаря флуктуациям в момент нуклеа-

ции, будет всегда предпочтительней вследствие нелинейного усиления. Для нелинейных систем с селекционным поведением «все или ничего» только один тип может выиграть. Это не обязательно верно для тех функций, которые не вовлечены в нелинейную связь. Например, олигопептиды, построенные не биосинтетическим путем, без устройства с закодированной функцией, могут использовать также аминокислоты (упомянутый выше грамицидин S).

Нелинейность является также причиной селекции против паразитных ветвей, которые не могут расти после образования стабильного гиперцикла, если они не являются частью системы, закодированной циклом. Коллабсателное поведение цикла увеличивает число особенностей, в частности, по отношению к резкости отбора. Репродукция различных участников происходит в форме волн, распространяющихся вдоль цикла и, как видно из рис. 7, отбор завершается после нескольких таких полных оборотов волн. Такое поведение затрудняет сосуществование связанных гиперциклов, если не наблюдаются очень специальные типы связей.

Возникновение гиперцикла зависит как от наличия трансляционного устройства, так и от процедуры нуклеации. Однако, в отличие от циклических белковых сетей, гиперцикл может развиваться и поэтому адаптироваться к оптимальной функции. Во-первых, он не разветвлен подобно линейной белковой сети. Во-вторых, он может использовать селекционные преимущества, имеющиеся внутри цикла, пока они являются преимуществами по отношению к репродукции генотипических мутаций. Такая эволюция может включать также сжатие цикла до оптимального размера. Этот размер должен предусматривать достаточно большую информационную емкость, включая все вспомогательные функции, такие, как полимеризация, трансляция и управление (позднее также и более сложные метаболические функции). Имеется определенное преимущество связывания различных единиц I_i в коллектив относительно большой информационной емкости. Отдельная единица должна иметь не более двух функций: *узнавание* для осуществления циклической связи в E_i -системе и (от случая к случаю) *вспомогательную функцию* (т. е. функцию трансляции или полимеризации). Если бы все функции, представленные в цикле, должны были проявиться в одной непрерывной последовательности нуклеиновых кислот, то требовалась бы очень высокая точность узнавания (т. е. высоко специализированная ферментативная функция) с самого начала, иначе общее информационное содержание не могло бы стабильно воспроизводиться: оно бы медленно растекалось до полной потери полезной информации.

С другой стороны, когда цикл уже развил достаточно точную систему узнавания, наличие лигазы, сшивающей единицы в одну воспроизводимую цепь, дает определенное селекционное преимущество. Это может также быть тем моментом, когда развитие ДНК-структур дает преимущества по сравнению с одонитевой РНК. Следует показать, что «индивидуализация» гиперцикла, который при этом становится настоящей «самовоспроизводимой» системой, связана с компартментализацией. Как «индивидуализация», так и «компаратментализация» не являются внутренними свойствами гиперцикла, в отличие от других свойств, упомянутых выше. Однако, когда они появляются после нуклеации, они могут дать селекционное преимущество и поэтому являются неизбежными эволюционными следствиями гиперцикла. Преимущества состоят в использовании мутаций. Если оказывается, что мутация, особенно при вспомогательной функции, обладает преимуществом, она будет использована полной «дисперсной» системой и поэтому не способствует особому воспроизводству мутанта, — если она не возникает внутри изолированной подсистемы. В против-

ном случае она будет способствовать той частной системе, которая после индивидуализации будет опять производить селекцию против ее предшественников. То же самое справедливо для неблагоприятных мутаций, которые, если они происходят в компартментализованной подсистеме, будут влиять (или даже разрушать) только на свою частную подсистему и, таким образом, будут исчезать, тогда как в противном случае они загрязнили бы всю систему. Подходящими подсистемами могли бы быть коацерваты, впервые описанные Опариним⁴⁷, или микросферы, состоящие из липидов и прстеиноидов в основном с гидрофобными боковыми цепями, которые, как показано Фоксом⁴⁸ и другими, образуются спонтанно при случайной конденсации аминокислот в условиях, соответствующих первичным. Появление липидных микросфер — явление совершенно обычное, как показано различными авторами. Они могут даже образовываться воспроизводимо и использоваться в лабораторных экспериментах⁴⁹.

5. О происхождении кода. Возможность существования гиперцикла, описанного в гл. IV, предполагает, очевидно, наличие кода и трансляционного механизма. Такой код потребовался бы для любой модели, использующей соответствие между внутренней способностью к инструкции, присущей нуклеиновым кислотам, и функциональной потенцией трехмерных белковых структур. Проблема происхождения единственного кода (существующего на самом деле) поэтому является более общей, чем вопрос о существовании какой-либо частной модели самоподдерживающегося каталитического гиперцикла.

Как могло возникнуть определенное соответствие между аминокислотами и кодонами или антикодонами? Без сомнения, простейшим объяснением было бы специфическое взаимодействие между двумя видами единиц.

Были предложены многочисленные модели, начиная с единичного взаимодействия кодона с аминокислотой, внедряющейся в щель между комплементарными (двойными) нитями соответствующей последовательности кодон — антикодон, и кончая узнаванием аминокислоты, свернутой в пространстве структурой большой молекулы адаптора, т. е. предшественника тРНК^{3, 4}. Ценность любой такой модели определяется наличием соответствующих экспериментальных доказательств, которых совершенно не достаточно.

Очевидно, что специфичность узнавания аминокислота — нуклеотид могла бы сильно возрасти, если бы взаимодействие не ограничивалось отдельными единицами, т. е. аминокислотой и участком кодона или антикодона. Причиной, по которой тРНК является относительно большой молекулой, могло бы быть либо обеспечение достаточно характерной третичной структурой для узнавания некоторым ферментом, либо использование ее протяженной структуры для узнавания, подобно тому как это делает фермент. Оба случая будут обсуждаться в связи с «беспорядочными» моделями. Во всяком случае, имеется трудность, состоящая в предохранении от беспорядочного соответствия, поскольку все перестановки в области антикодона могли бы происходить в неизменной в других отношениях структуре адаптора.

Бессмысленно строить модель, основанную на гипотетическом, экспериментально не идентифицированном взаимодействии. Для начала следует потребовать наличия вполне различных взаимодействий (q близко к 1). Весьма сомнительно, существуют ли вообще достаточно сильные непосредственные взаимодействия между антикодоном и аминокислотой. Поэтому законно спросить: может ли в отсутствие специфических взаимодействий единственное кодовое соответствие начаться со случайной комбинации аминокислот с антикодонами?

Нас интересует не столько специальная (спекулятивная) модель, сколько оценка вероятностей существования (и нуклеации) возможных предшественников известной в настоящее время адапторной системы узнавания. Допустим лишь те взаимодействия, которые могут быть доказаны. Например, мы знаем, что тРНК или сходные структуры могут быть совершенно специфично узнаны трехмерными белковыми структурами. Мы знаем также, что аминокислоты могут быть активированы (например, посредством АТФ) и пришиты к последовательности нуклеотидов, но нам неизвестно какое-либо специфическое и непосредственное соответствие между аминокислотой и антикодоном, которое могло бы срабатывать удовлетворительным образом.

Простейшая модель беспорядочного начала трансляции основывается на существенном равенстве априорных вероятностей распределения аминокислот по кодонам или антикодонам. Поэтому любая из аминокислот a, b, c, \dots a priori может связаться с любым из адапторов A, B, C, \dots , причем соответствие $a \rightarrow A, b \rightarrow B$, и т. д. является лишь конечным результатом (к которому номенклатура была приспособлена ретроспективно).

Можно упомянуть три модели, основанные на таком предположении и которые поэтому подлежат одной и той же трактовке:

1. Аминокислота узнается третичной структурой (например, щелью) полинуклеотида, похожего на предшественника тРНК. Антикодон локализован на некоторой открытой петле, однако он не может участвовать (или быть определяющим) в узнавании и фиксации аминокислоты на адапторе.

2. Та же модель, что и 1), но аминокислота заменена некоторым олиго- или полипептидом (второй адаптор), концевая аминокислота которого должна быть активирована. Такое взаимодействие полинуклеотида с полипептидом могло бы быть более тесным и специфичным, чем с одной аминокислотой, но опять-таки в данной взаимодействующей полипептидной и полинуклеотидной структуре можно заменить любую концевую аминокислоту и экспонированный антикодон.

3. Модель, подобная 2), но полипептид имеет здесь ферментативную функцию (как предшественник амино-ацил-синтетазы), узнавая специфично свободную аминокислоту (или олигопептид), связанную с данной адапторной структурой. Здесь снова возможна любая комбинация антикодонов.

Другие модели исходят из стабильности amino-ацильной связи индивидуальных нуклеотидных последовательностей (предшественник тРНК), снова, возможно, деградирующей специфично под действием предшественников ферментов (частное сообщение Л. Оргела).

Для каждой из этих моделей мы имеем λ единиц, т. е. аминокислот a, b, c, \dots , которые должны быть переведены на кодон A', B', C', \dots с помощью адапторов A, B, C (комплементарных A, B, C, \dots). Имеется λ^2 возможных комбинаций, например, для $\lambda = 2$ aA, aB, bA и bB . Возможны различные комбинации, поскольку A , например, по предположению, является классом адапторов, имеющих лишь общий антикодон A , но в других отношениях способных совершенно различным образом взаимодействовать с различными аминокислотами или активирующими ферментами. Предполагается, что любая комбинация имеет равную априорную вероятность.

Проблема состоит в нахождении вероятности существования определенной функции (т. е. соответствия аминокислота — кодон) в случайной популяции полипептидов. Эта функция может быть представлена очень большим числом различных полипептидных последовательностей, настолько большим, что имеется значительная вероятность нахождения их

в любой случайной популяции (в опытах Фокса³⁷ показано сходство с функцией химотрипсина у любого случайно синтезированного набора полипептидов). Обозначим эту вероятность $p(\lambda)$, какую бы специальную форму она ни имела (некоторые выражения приведены в работе²³). Тогда та же самая вероятность обладания одинаковой *функцией* (после трансляции) свойственна популяции случайных последовательностей полинуклеотидов (в равных концентрациях). Первый случай (с λ единицами) дает $\lambda!$ единственных выборов отнесений, а второй выбор должен совпадать с первым. Общая вероятность, таким образом, становится равной $\lambda! p(\lambda)^2$. Отметим, что мы искали совпадения *функций*, а не *последовательностей*. Если бы мы искали вероятность нахождения нуклеотидной последовательности, которая после трансляции точно помнит последовательность пептидов (начавшую специфическую трансляцию), то эта вероятность была бы так мала (10^{-130} для 100 аминокислот 20 классов), что фактически никогда не могла бы реализоваться. Количественные оценки показывают, что такие вероятности нереалистично малы, если λ превышает 4—8 единиц²³.

Однако четырех — восьми классов единиц было бы достаточно, чтобы началось появление большого разнообразия каталитических функций. Тем не менее в таких оценках встречается достаточно ловушек, чтобы отбить охоту к дальнейшей детализации в настоящий момент, пока не будет получено больше экспериментальных фактов, относящихся к каталитической функции случайно синтезированных полипептидов. Основной аргумент, состоящий в том, что определенная каталитическая специфичность не является уникальной функцией одной (или небольшого числа) данных последовательностей, а встречается очень часто в любой случайной популяции достаточно большого размера, должен быть проверен экспериментально.

Наконец, можно спросить, как мы можем интерпретировать *случайное начало* трансляции. Оно снова является следствием ценностного критерия теории отбора, отраженного в принципе Пригожина — Гландорфа в нелинейной необратимой термодинамике. Каждый раз, когда мы имеем самоорганизующуюся систему с селекционным поведением, определяемым специальными свойствами реакционной системы и спецификацией внешних ограничений, появление нового вида или ансамбля высокой селекционной ценности (вследствие флуктуаций или мутаций) приводит к неустойчивости, т. е. к нарушению прежнего стационарного состояния и к созданию нового стационарного состояния, в котором доминирует вид, или ансамбль, с наивысшей селекционной ценностью (см. гл. V).

Мы можем заключить, что нуклеиновые кислоты обеспечивают внутренние предпосылки самоорганизации. Однако они требуют каталитически активного связывающего фактора с высокой способностью узнавания для создания большой структуральной емкости. «Информация» приобретает смысл только через функциональную корреляцию. Любая флуктуация в присутствии потенциальных связывающих факторов, приводящих к единственной трансляции и ее усилению путем образования каталитического гиперцикла, дает огромное селекционное преимущество и вызывает нарушение прежнего стационарного состояния некоррелированного самовоспроизведения. Вследствие такой неустойчивости нуклеация этой функциональной корреляции (мы можем назвать ее началом жизни) становится неизбежной, если благоприятные условия потока свободной энергии поддерживаются в течение достаточно длительного периода времени. Первичное событие не является единственным. Универсальность кода возникает во всех случаях вследствие нелинейной конкуренции.

6. **Эволюционные эксперименты.** Теоретическая модель имеет смысл только тогда, когда ее можно проверить экспериментально, а общая теория, — когда она направляет такую работу и определяет ясные и воспроизводимые условия для сравнительного изучения. После этого хороший эксперимент делает выбор из возможных альтернатив, обычно путем исключения неправильной.

Экспериментов по эволюции в пробирке еще мало, поскольку методы и объекты, т. е. четко определенные молекулярные виды, стали доступными лишь в последние годы. Прямой и концептуально простой модельный эксперимент такого рода был проведен С. Шпигельманом и его группой. Он описан подробно в статье Шпигельмана²².

Эти эксперименты по серийному переносу дают приближение к условиям «постоянных реакционных сил» или «постоянной общей организации». Концентрационные условия начальной стандартной реакционной смеси, по крайней мере в отношении обогащенных энергией мономеров АТФ, УТФ, ГТФ и ЦТФ, восстанавливаются при каждом переносе, и поэтому средство всей формации поддерживается в среднем постоянным. Путем сжатия периодов времени между отдельными переносами можно компенсировать возрастающую скорость репликации. Однако определенный дрейф стационарного состояния все же наличествовал в экспериментах Шпигельмана, что видно из его статьи. Это вызвано в основном интуитивным выбором селекционных ограничений, который был вполне обоснован для этих качественных экспериментов. Более точная фиксация селекционных ограничений для поддержания стационарного состояния при постоянных условиях может влиять на скорость эволюции и поэтому необходима, если имеются в виду соответствующие количественные расчеты.

Качественные выводы следующие: система всегда предпочитает вид с наибольшей селекционной ценностью. В «райских» условиях экспериментов в пробирке инфекционность не является необходимым условием, но скорее представляет некоторые помехи быстрому воспроизводству. Этот пример ясно показывает, что хотя селекционная ценность всегда определяется параметрами скорости и узнавания A , L и D , эти последние могут резко изменяться при изменении условий среды.

Очень важная информация может быть получена из количественных эволюционных экспериментов. Хотя соответствующая работа должна быть еще проведена, можно получить некоторую дополнительную информацию из уже опубликованных данных.

«Селекционное преимущество» всегда относится к воспроизведению всего вида или ансамбля. Если скорость воспроизводства зависит от длины цепи, то простая утрата несущественной информации при укорачивании цепи — без возрастания «внутренней» скорости воспроизводства (относящейся к отдельной единице) — может уже дать «селекционное преимущество».

Однако такая зависимость от длины цепи отсутствовала бы в условиях насыщения, когда скорость также становится независимой от концентрации матриц. Термин «насыщение» относится к условиям, в которых практически все молекулы фермента E связаны с матрицами I_i , т. е.

$$\sum_i x_{EI_i} \approx x_E.$$

Очевидные преимущества, предоставляемые этими условиями для кинетического изучения, были использованы Шпигельманом. Если скорость воспроизводства не зависит от концентрации матриц, то число матричных молекул (определяемых по инкорпорации ^{32}P) возрастает со временем линейно (рис. 8). Наличие индукционного периода свидетельствует о раз-

личии в скоростях и (или) в параметрах связывания плюс- и минус-нитей. Если обозначить эти нити I_+ и I_- соответственно, а концентрации через x , то уравнения скорости могут быть записаны просто как

$$\begin{aligned}\dot{x}_{I_+} &= \mathcal{F}_+ x_{EI_-} \\ \dot{x}_{I_-} &= \mathcal{F}_- x_{EI_+},\end{aligned}\quad (32)$$

где EI_- или EI_+ обозначают комплексы фермента с матрицей. Процедура, аналогичная процедуре Михаэлиса и Ментен, приводит к

$$x_{EI_+} + x_{EI_-} = x_{E_0} \frac{K_+ x_{I_+} + K_- x_{I_-}}{1 + K_+ x_{I_+} + K_- x_{I_-}}$$

(E_0 обозначает общее количество связанного и свободного фермента). K_+ и K_- — константы стабильности связывания фермента с матрицей или их стационарные аналоги соответственно. Если раствор заполнен исключительно плюс-нитями, то начальный наклон характеризует включение только в минус-нити:

$$\text{начальный наклон} \sim \mathcal{F}_- x_{E_0}.$$

После накопления достаточно большого числа минус-нитей достигается постоянное «равновесное» отношение $\bar{x}_{I_+}/\bar{x}_{I_-}$. Пользуясь условием

$$(d/dt) (\bar{x}_{I_+}/\bar{x}_{I_-}) = 0$$

или

$$\frac{\dot{x}_{I_+}}{\bar{x}_{I_+}} = \frac{\dot{x}_{I_-}}{\bar{x}_{I_-}},$$

можно получить с помощью уравнения (32)

$$\bar{x}_{I_+}/\bar{x}_{I_-} = (K_+ \mathcal{F}_+ / K_- \mathcal{F}_-)^{1/2}$$

или для конечного наклона, относящегося к включению ^{32}P в плюс- и минус-нити,

$$\text{конечный наклон} \approx \frac{\mathcal{F}_+ (K_- \mathcal{F}_-)^{1/2} + \mathcal{F}_- (K_+ \mathcal{F}_+)^{1/2}}{(K_- \mathcal{F}_-)^{1/2} + (K_+ \mathcal{F}_+)^{1/2}} x_{E_0},$$

что приводит

$$\text{для } K_+ = K_- \text{ к } (\mathcal{F}_+ \mathcal{F}_-)^{1/2} x_{E_0}$$

или

$$\text{для } \mathcal{F}_+ = \mathcal{F}_- \equiv \mathcal{F} \text{ к } \mathcal{F} x_{E_0}.$$

Эволюционные эксперименты, прототипом которых является Q β -эксперимент, описанный Шпигельманом, могут действительно дать количественные представления об эволюционных процессах на молекулярном уровне. Однако любые числа имеют смысл, если выбраны точно определенные и воспроизводимые условия реакции и наложены постоянные ограничения. Если молекулярный процесс включает сложную сеть реакций с кооперацией нескольких одновременно эволюционирующих видов, механизм может стать безнадежно сложным.

Как проводить эксперименты в пробирке в этом случае? Имеется возможность, которую мне бы хотелось назвать подходом «минус один». «Минус один» относится к типу музыки (известному как «музыка минус один»), когда работа, для которой нормально требуются n музыкантов,

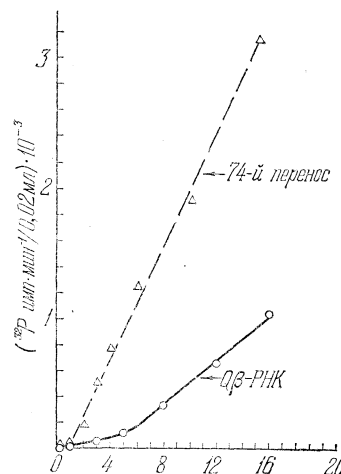


Рис. 8. Сравнение кинетики синтеза 74-го варианта и оригинала Q β -РНК.

Две стандартные реакции (0,25 мл, 35° С; см. 22) осуществлялись в одном случае с гелем очищенного однонитчатого варианта РНК (74-й перенос), в другом — Q β -РНК (в обоих случаях при насыщении). Через указанные интервалы времени определялась инкорпорация ^{32}P -УТФ в пробных количествах 0,02 мл. Данные представлены в илп. мин/0,02 мл (по 60).

на самом деле исполняется только ($n - 1$) музыкантами. Предполагается, что отсутствующая партия дополняется одним музыкантом, обычно дилетантом, который любит играть в большом оркестре — дома. Такая музыка обычно звучит еще хорошо, пока заменен лишь один музыкант, но представьте себе, как она звучала бы, если бы все исполнители были заменены одновременно.

Предложенные эволюционные эксперименты следуют этому принципу (так же как и Q β -эксперимент Шнигельмана). Все виды, кроме одного, заданы в своей конечной форме. Один вид, за эволюцией которого от предшественника или от произвольного начала следят, может изменяться в сериях последовательных экспериментов (число которых достаточно для анализа связей, поскольку кооперация не является простой суммой единичных процессов). Общая скорость эволюции такой системы при этом может быть оценена из объединения всех данных.

Очевидно, что это возможно в неизменных и воспроизводимых условиях реакций, если поддерживаются постоянные ограничения. Можно вообразить конструкцию автоматически регулируемой машины, в которой концентрации мономеров, полимеров и ферментов поддерживаются на постоянном уровне путем постоянного регулирования (постоянное разбавление или определенные серийные переносы), переключаемого автоматическим добавлением меток ^{32}P (и(или) других меток). Поддержание концентрационных уровней мономеров, РНК-полимеров и ферментов могло бы осуществляться с помощью полупроницаемых стенок, изготовленных из миллипористого фильтровального материала и т. д. Наиболее интересной, но в такой же степени трудной частью таких экспериментов было бы включение бесклеточного синтеза белка.

Таким образом, мы можем сделать окончательный вывод о том, что, по-видимому, нет невозможности проверить различные модели возникновения кода и эволюции молекулярного трансляционного устройства посредством таких экспериментов в пробирке.

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная теория дает общий принцип отбора и эволюции на молекулярном уровне, основанный на критерии устойчивости (нелинейной) термодинамической теории стационарных состояний. Эволюция, по-видимому, является неизбежным событием в присутствии определенных веществ со специфическими автокаталитическими свойствами и при поддержании конечного потока (свободной) энергии, необходимого для компенсации постоянной продукции энтропии. Теория дает количественную основу для проведения лабораторных экспериментов по эволюции. Она может также показать, как построить простые молекулярные модели возможных предшественников «живых» клеток. Четыре такие модели были исследованы. Было найдено, что из них только одна удовлетворяет всем требованиям эволюции до современного состояния клеточной жизни. Теория никогда не объяснит, как шел точный исторический путь эволюции. Это «никогда» является следствием стохастической природы совершающихся процессов и чрезвычайно большого многообразия возможных выборов. Это относится также к предсказаниям дальнейшего развития, выходящего за определенные пределы времени.

Понимание основных принципов эволюции как самоорганизации на молекулярном уровне не требует никакой «новой физики». Необходимы лишь представления, связывающие определенные динамические величины в форме физически объективного ценностного параметра. Понятие ценности, связанное с понятием информации, позволяет нам развить общую

теорию, описывающую возникновение или самоорганизацию («ценной») информации, объединить при этом дарвиновский эволюционный принцип с классической теорией информации и — после приложения этого понятия к молекулярной самоорганизации — дать количественную основу молекулярной биологии.

Селекционная ценность и средний избыток продукции являются количествами, включающими размерность времени, даже если путем введения некоторой общей константы скорости (k_0) они сводятся к безразмерной форме.

Каков их физический смысл? Рассмотрим макромолекулярную цепь, являющуюся последовательностью по крайней мере двух родов мономерных единиц. Предполагается, что все возможные последовательности обладают в точности одинаковыми количествами энергии (что, конечно, для любого реального случая могло бы быть лишь более или менее справедливым приближением). С точки зрения термодинамики все эти состояния неразличимы или «вырождены». Их образование из мономерных единиц для данного класса одинаковой длины, так же как и их распад на обединенные энергией фрагменты, характеризуются одинаковым общим средством. Однако если механизмы реакций включают различные индивидуальные промежуточные комплексы, то скорости могут быть неодинаковыми. Три феноменологических параметра характеризуют «селекционную ценность» каждой индивидуальной последовательности по отношению к ее воспроизведению: скорости образования и распада, физически определяемые своими «свободными энергиями активации», и фактор качества, который может быть отнесен к возможному ветвлению реакции (профиля свободной энергии) в промежуточном состоянии (в котором происходит инструктирование). Все другие возможные влияния (окружения) вторичны в том смысле, что они могут действовать только через эти три параметра. В стационарном состоянии определенная комбинация этих трех факторов, зависящих от частных ограничений, определяет селекционную ценность. Принцип Пригожина — Гландорфа обеспечивает связь теории отбора с термодинамикой (необратимых процессов).

Стационарное состояние при постоянном потоке характеризуется минимальной продукцией энтропии. Изображая (внутреннюю) энтропию как функцию времени, мы должны получить линейную зависимость (рис. 9). В таком стационарном состоянии доминирует «избранная» последовательность (или коллектив). Продуктивность находится в локальном максимуме и равна селекционной ценности этой последовательности.

Допустим теперь появление (стохастически значимой) флуктуации, соответствующей производству мутанта с большей селекционной

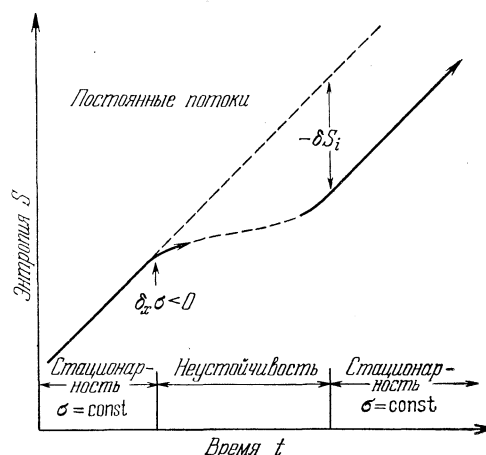


Рис. 9. Диаграмма энтропия — время для процесса селекции при постоянстве общих потоков единиц.

Появление мутанта с селективным преимуществом $W_{\text{мутант}} > W_{\text{гл. копия}}$ соответствует отрицательной флуктуации продукции энтропии, которая вызывает неустойчивость (т. е. нарушение стационарного состояния). Первичная главная копия погибает, а мутант растет до доминирующего уровня. Поскольку оба вида обладают одинаковой энергией, оба стационарных наклона (представляющие продукцию энтропии σ) одинаковы. Постоянная разность между энтропийными кривыми в стационарных состояниях отражает возрастание порядка, выражающееся в росте полной организации.

ценностью, чем отобранная ранее копия. Это эквивалентно отрицательному изменению продукции энтропии (т. е. увеличению средней скорости, связанному с уменьшением общего сродства вырожденного класса). По Глансдорфу и Пригожину²¹ такая отрицательная флуктуация должна привести к нарушению существующего стационарного состояния, которое не может сохраняться при постоянстве внешних потоков. Поэтому в термодинамической теории эволюционное поведение при постоянном потоке характеризуется появлением неустойчивостей. Если мы сравним два отобранных вида после восстановления стационарного состояния, то обнаружим изменение «оцененной» информации, отраженное возрастанием порядка. На диаграмме (см. рис. 9) отрицательная флуктуация продукции энтропии обозначена уменьшением наклона кривой. Вследствие неустойчивости флуктуация усиливается, пока не достигается новое стационарное состояние. Поскольку внешние потоки поддерживаются постоянными и поскольку мутантные копии имеют то же сродство, что и их предшественники, при достижении нового стационарного состояния восстанавливается начальный наклон. Результирующая постоянная разность абсолютных величин S_i (см. расстояние между параллельными непрерывной и штриховой линиями) в точности равна изменению энтропии, обусловленному возросшим внутренним порядком, который характеризуется степенью организации (т. е. долей единиц в организованной форме). Нет нарушения второго закона. Если число оборотов мономеров и полимеров (и, следовательно, производство тепла) поддерживается постоянным, то приток мономерных единиц должен уменьшаться со временем, и это компенсирует уменьшение внутренней энтропии.

Ситуация более сложна, если допустить, что различные последовательности имеют различную свободную энергию и, следовательно, различное сродство как в процессе синтеза, так и в процессе распада. Если это отражается в изменении селекционных ценностей, то проявляется и в эволюционном поведении. Это скажется также и на энтропийном балансе при постоянном потоке, поскольку индивидуальные энергетические параметры более не одинаковы. Однако определяющей величиной отбора является все же селекционная ценность, если селекционное ограничение для конкурирующих последовательностей представлено постоянством общей концентрации полимеров и мономеров. В этих буферных условиях нет нехватки свободной энергии и поэтому любая экономия энергии имеет малое значение для селекции. Здесь совершенно ясно видно, что концепция теории отбора выходит за пределы необратимой термодинамики. Представляет интерес индивидуальный объем информации и ее «ценность» по отношению к воспроизводству, а не неопределенный общий баланс энтропии. Приведенный выше пример вырожденных последовательностей был выбран, чтобы продемонстрировать, что «селекционная ценность», как движущая сила эволюции, является новой переменной, которая связана с необратимой термодинамикой, но выходит за ее рамки.

«Информация» в этом контексте (т. е. в приложении к самоорганизующейся системе веществ) означает большее, чем простая «структурная корреляция функций». Она служит для спецификации определенного количества деталей, обычно теряемых в процессе статистического усреднения, которые относятся к отдельным, феноменологически различным состояниям ансамбля, общее число возможных состояний которого может значительно превышать число действительно реализуемых (или тех, которые могут реализоваться) состояний. Такая информация имеет значение только если она способна сохраняться в динамическом процессе возникновения и разрушения. Она может включать существование предшествующей информации, из которой она возникла, но если мы проследим

вплоть до ее возникновения, мы должны будем сказать, что «первичная» информация выполняет функции своего воспроизводства и изменения к состоянию большей «надежности», характеризуемой большей избыточностью. Кроме того, она может также включать вторичную «невоспроизводимую» информацию как инструктивный коррелят некоторой функции, ограниченной в пространстве и времени. «Селекционная ценность» характеризует исполнительное свойство носителей информации, их способность оценивать шансы выживания и сохранения наиболее устойчивого (или наиболее приспособленного) состояния.

Может существовать некоторое различие между условиями, наиболее благоприятными для *отбора* и для *эволюции*, поэтому для оптимальной работы необходим некоторый компромисс, так же как сама селекционная реализуется в результате баланса между точностью (с соответствующей «жесткостью») и динамической гибкостью.

Отбор при постоянном селекционном напряжении является процессом, средняя продуктивность которого оптимизируется путем приближения к наибольшей селекционной ценности внутри популяции носителей информации, находящихся в данных условиях. Процесс характеризуется принципом экстремума

$$\bar{E} \rightarrow W_{\max},$$

который для нелинейных систем может быть заменен более общим интегральным соотношением. W_{\max} определяет максимальную ценность при заданных граничных условиях.

Процесс отбора обычно включает экономию информационного содержания. В фиксированной среде те последовательности, которые требуют наименьшего числа единиц для включения всей необходимой информации (т. е. те, которые не несут никакой бесполезной информации), обычно обнаруживают наибольшую селекционную ценность. Оптимум достигается, когда A_i (скорость образования), $1/\mathcal{L}_i$ (время жизни) и \mathcal{L}_i (параметр точности) достигают наибольших значений. Минимальный порог точности (например, \mathcal{L}_{\min} , определяемый уравнением (26)) требуется для сохранения информации отобранного состояния. Поэтому точность передачи информации согласуется с количеством передаваемой информации.

С другой стороны, *эволюция* происходит тем быстрее, чем меньше фактор качества. Однако, поскольку он характеризует отбор, он должен быть выше порога \mathcal{L}_{\min} . Изменчивость уменьшается с увеличением точности, и это всегда будет способствовать эволюции систем, для которых фактор качества близок к \mathcal{L}_{\min} . Таким образом, эволюция приводит к дальнейшей оптимизации отобранных состояний при ограничениях, наложенных механизмом отбора. Например, в линейной системе с постоянными ценностными параметрами при экстремальном ограничении постоянства общей организации эволюционный путь приводит только к монотонному возрастанию W_{\max} для всех последовательно отбираемых видов:

$$W_{\max 1} \rightarrow W_{\max 2} \rightarrow \dots \rightarrow W_{\text{opt}}.$$

Это исключает все эволюционные пути, проходящие через минимум W_{\max} , среди которых можно было бы найти такие, которые привели бы к более высоким ценностям. Ограничения, какими бы они ни были, уменьшают число выборов и поэтому препятствуют наилучшему выбору. Можно заключить, что для системы с большой и ненасыщенной информационной емкостью обычно выполняется неравенство

$$W_{\text{opt}} < W_{\max}$$

характеризующее конечную разность, которую Моно⁵¹ сопоставляет с различиями между «есть» и «должно быть». W_{\max} является абсолютным

максимумом, приближение к которому потребовало бы изначального наличия или доступности «всей» информации. Если построить «информационное пространство», различные координаты которого — все возможные последовательности, подобно нормальным координатам для «линейных» систем реакций, то эволюционирующее изменение положения точки системы описывало бы неэргодическую траекторию. Она определяет привилегированное направление времени, относящееся ко всем живым системам. Это связано (и, по-видимому, даже более резко выражено) с направленным увеличением энтропии в любых необратимых процессах.

Для нелинейных систем абсолютная величина W_{\max} не обязательно должна увеличиваться в ходе эволюции. Появление внутренних связей между носителями информации эквивалентно изменению окружающей среды. Вторичные изменения (например, загрязнение) могут уменьшить все селекционные ценности. Кроме того, эволюция характеризуется последовательностью величин W_{\max} , каждая из которых оптимальна для соответствующей популяции; эта последовательность, однако, не обязательно монотонна. Она может и уменьшаться вследствие изменений в среде, но затем она обычно принуждает систему эволюционировать в направлении к большему информационному содержанию. Чтобы пережить изменение среды или изменить ее для своей выгоды, требуется дополнительная информация. Поэтому эволюция может включать как увеличение селекционной ценности, так и использование большего количества информации.

По крайней мере на более высоких уровнях молекулярной организации второе будет превалировать, поскольку возможности связывания в сложной системе становятся столь разнообразными, что возникающее большое число мутаций может вызывать общее понижение ценности, которое может компенсироваться только появлением мутантов, способных справиться с измененной средой. Термины «хороший» и «плохой» приобретают смысл, как только отдельные носители информации начинают взаимодействовать и при этом увеличивать либо уменьшать свою «ценность».

Эволюция на молекулярном уровне является игрой, в которой разум игрока заменен селекционным «инстинктом» для выбора среди случайных событий. Поэтому теория игр, введенная фон Нейманом и Моргенштерном⁵² и развитая в последние годы до высокого уровня сложности, является ключом для дальнейшего обобщения теории эволюции.

Тот факт, что «отбор» и «эволюция», по определенной аналогии с «равновесием» в термодинамике, могут характеризоваться экстремальными принципами, допускает физическое обоснование и количественную формулировку дарвиновского принципа. В такой форме принцип относится не непосредственно к историческому пути, а скорее к физически выводимому закону, который описывает общий процесс самоорганизации материи. Хотя мы обращаемся к экстремальным принципам равновесной термодинамики, мы должны, однако, заметить: а) разницу в «оптимизации» и «максимизации», б) отсутствие микроскопической обратимости (или детального баланса) в стационарном состоянии и в) ограниченную применимость полных дифференциалов. Тем не менее принцип Дарвина дает больше чем *тривиальную* тавтологию или трюизм, поскольку термин «наиболее приспособленный» может быть отнесен к физически объективному ценностному параметру. (Любой принцип после объяснения его логического содержания может, по-видимому, стать более или менее очевидным, поскольку логика раскрывает тавтологии и соответствия.)

Имеются, конечно, ограничения детерминизма. В процессах отбора (относящихся к данной популяции) флуктуационные ограничения уменьшаются с увеличением числа отобранных копий, так же как для любого саморегулируемого процесса (например, перехода к равновесию). Поскольку

отбор обычно начинается с малого числа, или даже с одной-единственной мутантной копии, флуктуационные явления обычно имеют здесь большее значение, чем в термодинамически равновесных процессах. Статистическими методами было показано также, что имеется даже один-единственный случай отбора, для которого невозможны никакие предсказания. Этот истинный случай «выживания выживающих» требует, однако, нереалистических допущений относительно свойств индивидуальных носителей информации.

Более серьезные ограничения детерминизма вводятся «ошибочным копированием» в процессе воспроизводства или другими видами мутаций, на которых основан процесс оптимизации дальнейшей эволюции. Хотя различные положения единиц не полностью эквивалентны по отношению к мутациям и результирующие мутанты еще связаны со своей главной копией, связь между «причиной» и «следствием» мутации мала, так что целостный процесс, по-видимому, более или менее случаен. (Таким же образом физические элементарные процессы, приводящие к мутациям, являются существенно недетерминированными вследствие их квантово-механической природы.) Автокаталитические процессы отбора отфильтровывают и усиливают мутанты с высокой селекционной ценностью, уменьшая неопределенность, поскольку речь идет о принципе ценности. Однако неопределенность в отношении выбора *индивидуальной* копии продолжает существовать и проявляться на макроскопическом уровне. Вследствие этого невозможно проследить точный исторический путь и предсказать точно ход развития за некоторыми временными пределами. Эта неопределенность, кроме того, создает невозможность достижения абсолютного максимума ценности.

Другим (тесно связанным) источником неопределенности служит явление «случайного дрейфа». Оно происходит, если несколько видов, полученных из «нейтральных» мутаций, вырождены по отношению к своей селекционной ценности. Такой случай в литературе часто называется «недарвиновской» эволюцией. Его появлением пренебрегали в прежних оценках скоростей эволюции, основанных на анализе первичной структуры белков, выделенных из видов, находящихся на различных филогенетических уровнях. Хотя случайный дрейф важен для такого рода оценок, представляется не вполне подходящим называть это явление «недарвиновским». Понятия «нейтральных» мутантов и их «случайного дрейфа», конечно, вполне согласуются с более абстрактной селекционной концепцией, изложенной в этой статье.

Несмотря на различные источники неопределенности, явление эволюции, поскольку оно основано на реальном физическом принципе, должно рассматриваться как *неизбежное* событие, которое должно произойти, если выполняются соответствующие физические предпосылки. Модели, рассмотренные в гл. IV, и известные экспериментальные факты показывают, что это вполне вероятно на реалистическом отрезке времени. «Физические предпосылки» требуют присутствия и сохранения окружающих условий, которые не встречаются «повсеместно». Однако приближение к таким условиям существовало на Земле и должно еще существовать на многих планетах Вселенной. Для продолжения эволюционного процесса нет ограничений во времени, пока существует снабжение энергией. Поэтому любые предсказания «врожденных» ограничений во времени в конечном итоге связаны с космологическими проблемами, которые не имеют до сих пор определенного решения.

Абстрактная формулировка принципа отбора и эволюции в настоящей статье, конечно, не предполагает, что эволюция действительно происходит при экстремальных и абстрактных ограничениях стационарного

состояния. Аналогия с равновесной термодинамикой уже подчеркивалась: абстрактное рассмотрение цикла Карно, который относится к паровой машине с оптимальными коэффициентами полезного действия, привело к пониманию принципов (равновесной) термодинамики, хотя ни одна паровая машина не работала и не могла бы работать в равновесных условиях. Прогресс эволюции был бы чрезвычайно медленным (и отсюда вытекают многие социологические следствия), если бы экстремальные ограничения поддерживались постоянно. Однако эти условия вскрывают принцип, позволяют анализировать модели, показывают нам, как проводить воспроизводимые эксперименты и, наконец, ведут нас к реконструкции *основных этапов эволюции*.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Дж. Уотсон, Молекулярная биология гена, М., «Мир», 1967.
2. F. H. C. Crick, Of Molecules and Men, Seattle and London, Univ. of Washington Press, 1968.
3. F. H. C. Crick, J. Mol. Biol. 38, 367 (1968).
4. L. Orgel, *ibid.*, p. 381.
5. Е. Вигнер, Этюды о симметрии, М., «Мир», 1971, стр. 160.
6. W. Elsasser, The Physical Foundation of Biology, L., Pergamon Press, 1958.
7. Л. Бриллюэн, Наука и теория информации, М., Физматгиз, 1960.
8. C. Shannon, Bell. Syst. Techn. J. 30, 50 (1951) (см. перевод в сборнике: К. Шеннон, Работы по теории информации и кибернетике, М., ИЛ, 1963, стр. 669).
9. C. Shannon, W. Weaver, The Mathematical Theory of Communication, Urbana, Univ. of Illinois Press, 1949.
10. Э. Шрёдингер, Что такое жизнь с точки зрения физики? М., ИЛ, 1947.
11. Ч. Дарвин, Происхождение видов, гл. 4.
12. Ч. Дарвин, *ibid.*, гл. 15.
13. C. Waddington, The Nature of Life, L., Unwin Books, Ltd., 1961.
14. G. Stent, The Coming of the Golden Age, Garden City, N. Y., The Natural History Press, 1969.
15. R. Fisher, Proc. Roy. Soc. (L.) B141, 510 (1953).
16. J. Haldane, Proc. Cambr. Phil. Soc., Math. Phys. Sci. 23, 838 (1927).
17. S. Wright, Genetics (Princeton) 16, 97 (1931).
18. С. Ронпампрегума, Quart. Rev. Biophys. 4, 77 (1971).
19. И. Пригожин, Ж. Николис, статья в этом же выпуске УФН (стр. 517).
20. I. Prigogine, сборник «Theoretical Physics and Biology», ed. by M. Marois, Amsterdam, North-Holland, 1969.
21. P. Glansdorff, I. Prigogine, Thermodynamic Theory of Structure, Stability and Fluctuations, London—New York—Sydney—Toronto, Wiley-Interscience, 1971 (в изд-ве «Мир» в 1973 г. выйдет перевод: П. Глансдорф, И. Пригожин, Термодинамическая теория структуры, устойчивости и флуктуаций).
22. S. Spiegelman, Quart. Rev. Biophys. 4, 213 (1971).
23. M. Eigen, Naturwiss. 58, 465 (1971) (в изд-ве «Мир» в 1973 г. выйдет перевод книги под названием «Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул»).
24. J. B. C. Haldane, The Cause of Evolution, L., Longman and Green, 1932; V. Volterra, Leçons sur la Théorie Mathématique de la Lutte pour la Vie, P., Gauthier-Villars, 1931.
25. R. Ross, The Prevention of Malaria, 1911; см.: A. Lotka, Am. J. Hyg., Jan. Suppl. (1923).
26. A. Lotka, Elements of Mathematical Biology, N. Y., Dover Publications, 1956.
27. A. Bartholomay, Bull. Math. Biophys. 20, 97, 175 (1958); 21, 353 (1959).
28. D. Pörschke, Diplomthesis (Göttingen, 1966); Dissertation (Göttingen-Braunschweig, 1968); Biopolymers 10, 1989 (1971).
29. M. Eigen, D. Pörschke, J. Mol. Biol. 53, 123 (1970).
30. J. Gibbs, Adv. Chem. Phys. 185 (1969).
31. K. Podder, Europ. J. Biochem. 22, 467 (1971).
32. R. Römer, D. Riesner, G. Maass, W. Wintermeyer, R. Thiebe, H. Zachau, FEBS Lett. 5, 15 (1969); W. Wintermeyer, R. Thiebe, H. G. Zachau, D. Riesner, R. Römer, G. Maass, *ibid.*, p. 23.
33. R. Römer, D. Riesner, S. Coutts, G. Maass, Europ. J. Biochem. 15, 77 (1970); D. Riesner, R. Römer, G. Maass, *ibid.*, p. 85.

34. O. Uhlenbeck, J. Baller, P. Doty, *Nature (L.)* **225**, 508 (1970).
 35. J. Lewis, P. Doty, *ibid.*, p. 510.
 36. D. Blow, J. Birktoft, B. Hartley, *Nature (L.)* **221**, 337 (1969).
 37. S. Fox, *Naturwiss.* **56**, 1 (1969).
 38. I. Schechter, A. Berger, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **32**, 898 (1968).
 39. A. Berger, I. Schechter, *Phil. Trans. Roy. Soc. (L.)* **B257**, 249 (1970).
 40. F. Lipmann, *Meyerhoff Symposium (July 1970)*, B., Springer-Verlag, 1971.
 41. F. Jacob, J. Monod, *J. Mol. Biol.* **3**, 318 (1961).
 42. J. Monod, J. Wyman, J. Changeux, *ibid.* **12**, 88 (1965).
 43. D. Koshland, G. Nemethy, D. Filmer, *Biochemistry* **5**, 365 (1966).
 44. K. Kirschner, *Curr. Top. Microbiol. Immun.* **44**, 123 (1968).
 45. K. Kirschner, M. Eigen, R. Bittman, B. Voigt, *Proc. Nat. Ac. Sci. U.S.A.* **56**, 1661 (1966).
 46. M. Eigen, *Nobel Symposium No. 5: Fast Reactions and Primary Processes in Chemical Kinetics*, ed. by S. Claesson, Stockholm, Almquist and Wiksell—Interscience Publishers, 1968.
 47. А. И. Опарин, *Жизнь, ее природа, происхождение и развитие*, М., «Наука», 1968.
 48. С. Фокс, сборник «Происхождение предбиологических систем», М., «Мир», 1966.
 49. M. Delbrück, сборник «Neurosciences. 2nd Study Program», N. Y., Rockefeller Univ. Press, 1970.
 50. D. R. Mills, R. I. Peterson, S. Spiegelman, *Proc. Nat. Ac. Sci. U.S.A.* **58**, 217 (1967).
 51. J. Monod, *Le Hasard et la Nécessité*, P., Seuil, 1970.
 52. Дж. фон Нейман, О. Моргенштерн, *Теория игр и экономическое поведение*, М., «Наука», 1970.
-