

NASTANEK ŽIVLJENJA

Evolucija v okviru porajanja življenja je bila najbolj pristna molekularna evolucija, ker je niso pogojevali oziroma omejevali nobeni višji (organizmski) principi. Po nastanku življenja je bila namreč molekularna evolucija modificirana, usmerjena s strani evolucionjskih mehanizmov in zakonitosti, ki so veljali za življenjske vrste. Podrejenost molekularne evolucije organizmski evoluciji si bomo ogledali na več mestih. Sicer pa se v teorijah o nastanku življenja prepletajo visoka spekulativnost in trdne, tako empirične kot teoretične ugotovitve.

ZGODOVINA

V antiki nastanek življenja ni bil problem, življenje se je po splošnem naziranju (kolikor vemo, brez izjem) stalno porajalo. Mislili so, da obstajata dva načina nastajanja novih organizmov: a) razmnoževanje in b) spontani nastanek iz vlažne zemlje, gnoja, starih cunj ipd. Nastali sta dve šoli: *materialistična* (Demokrit, 460-370), ki je trdila, da je življenje inherentno materiji. Ustrezna kombinacija atomov rezultira v nastanku živega bitja. Druga usmeritev je bila *idealistična* in je trdila, da je materija načeloma brez življenja, le pasivna; življenje prinese neka nematerialna in nadmaterialna bitnost (duh, forma; naprimer Aristotel, 384-322).

V srednjem veku so ljudje verjeli v spontani nastanek živih organizmov (iz starih cunj, blata ipd.). To naj bi omogočil večni božji duh, božja volja. Celo levi naj bi bili nastajali iz puščavskih skal. Tudi v novem veku, ko se je rodila moderna znanost (Galileo, Newton, Kepler, Lavoisier, Boyle, Harvey itd.), niso podvomili v spontano generacijo, kot smo si to ogledali v podpoglavju o specifičnih nazorih naravoslovcev mehanicističnega obdobja.

Tri temeljne paradigme glede začetka življenja

Po Pasteurjevem *omne vivo ex vivo* se je odprl problem, kako je nastalo prvo živo bitje, če lahko sleherni organizem nastane le iz nekega že obstoječega. Ena linija je zagovarjala, da je prišel prvi organizem iz kozmosa, a to je le prestavilo problem, nikakor pa ga ni rešilo. Če pustimo to tako imenovano panspermijsko hipotezo ob strani, so se izoblikovale štiri predstave o nastanku življenja:

Nastanek je bil posledica popolnega, pa čeprav skrajno neverjetnega, naključja. Že za nastanek enega samega proteina s 100 a.k. je naključne možnosti $1:20^{100}$, kaj šele za en funkcionalen organizem. To je skoraj enako možnosti, da opica po naključju natipka Hamleta. Ta seveda obstaja, vendar to ni prava razlaga, saj niti ne poskuša identificirati možne zakonitosti, zadovolji se le z vesoljno enkratnostjo. Če bi bilo vesolje časovno neomejeno, bi do takega naključja prejkoslej prišlo. Ker pa, sodeč po današnjih teorijah o nastanku vesolja, le-to ni neskončno staro, temveč je nastalo pred približno 15 milijardami let (torej je le okrog trikrat starejše od našega planeta), je bilo od tedaj časa, v katerem bi se vsaj po neki statistični verjetnosti lahko pojavil tako redek dogodek, veliko premalo, da bi lahko o tem resno razpravljali.

Nastanek so vodile "višje sile", kar je zagovarjal vitalizem. Tu nastopa nadnaravna, raziskovanju nedostopna namen vključujoča sila.

Nastanku življenja so botrovale posebne biološke zakonitosti, za kar se zavzema organizem v svoji emergentistični varianti. Osnovno pojmovanje tu je, da zakoni višje ravni vplivajo na nižjo kot njeni robni pogoji. Vzroki za usmerjene molekularne procese ne izhajajo iz samih molekul, temveč iz neke višje organizacijske ravni. V tej teoriji je implicitno naziranje, da je že ob nastajanju življenja poleg molekul obstajala tudi neka višja organizacijska raven oziroma dve ravni: molekularna in nadmolekularna. Z vidika modernih spoznanj s področja koherentnih oscilacij v sistemih z zadostno gostoto polarnih molekul to niti ne bi bilo nemogoče. Življenje bi se po tem naziranju lahko na ravni molekul oblikovalo na podlagi določene samoorganizacije svojega miljeja.

Nastanek je bil zakonit in v skladu s fizikalnimi zakoni, delujočimi na ravni samih molekul (teorija samoorganizacije materije na ravni molekul). Po tej predstavi pri porajanju življenja niso sodelovale nobene nadmolekulske zakonitosti oziroma mehanizmi. Lahko govorimo o enonivojskih teorijah o nastanku življenja, ker sodeluje tu le molekularna raven.

Neposredno po Pasteurjevem dokazu se oblikujeta predvsem druga in četrta linija: postopen nastanek iz materije v pradavnih geoloških časih (za to se je zavzemal že celo Lamarck). Haeckel je zagovarjal idejo, da so brezoblični kosi proteinov nastali s preprosto interakcijo snovi v pramorju in da sedaj zaradi spremenjenih razmer to ni več mogoče. Podobno je trdil Pflüger v svoji tezi o cianogenjskih radikalih živih beljakovin. V dvajsetih letih in kasneje se je veliko raziskovalcev usmerilo v iskanje materialističnih možnosti za postopen nastanek življenja (Haldane, Miller, Oparin...).

SODOBNE TEORIJE

Energetsko materialne razmere pradavne Zemlje

Atmosfera

Tvorba Zemlje je bila vključena v oblikovanje sončnega sistema, ki se je začelo pred kakimi 5×10^9 leti. Različne metode ugotavljanja starosti so dale za Zemljo oceno starosti okoli $4,6 \times 10^9$ let. Atmosfera je bila precej drugačna od današnje - reducirajoča: H_2O , CH_4 in NH_3 , H_2 , N_2 in CO , v ustreznem ravnovesnem razmerju. O dejanski sestavi še ni soglasja, morda atmosfera sploh ni bila tako zelo reducirajoča (npr. imela je nekaj CO_2). O teh plinih še vedno do neke mere priča sestava vulkanskega plina (ki pa ni povsod enaka in zato tudi ne povsem indikativna), kajti glavni plini za nastanek življenja so tudi nekdanj verjetno prišli v atmosfero skozi vulkane. Po do sedaj znanih podatkih je življenje na Zemlji nastalo relativno kmalu po njenem nastanku, pred kakimi $3,5 \times 10^9$ leti. Eni najstarejših najdenih mikrofosilov iz Transvaala v Južni Afriki (naprimer Onverwacht) datirajo izpred $3,2 \times 10^9$ let in so podobni bakterijam. Pred kratkim so odrili še starejše lahke ogljikove izotope na Grenlandiji (ki bi lahko izhajali samo iz organske dejavnosti) in na njihovi podlagi predstavili ločnico za nastanek življenja še bolj nazaj, v čas pred okoli $3,8 \times 10^9$ let. Ob tem je zelo zanimivo dvoje: da je življenje moralo nastati v času okoli 200 milijonov let potem, ko so meteoriti prenehali nenehno bombardirati Zemljo in s tem onemogočati pravi razvoj življenja in da so se Evkarionti pojavili šele pred $1,2 \times 10^9$ let (!), torej je bilo potrebno manj časa za prehod iz nežive materije v živo kot iz prokariotov v evkarionte. Ker so našli iz teh časov (zgodnji predkambrij) prosto železo, ki je neobstoje v stiku s kisikom, sklepamo, da je bila takrat atmosfera reducirajoča. Molekularni kisik se je pojavil kot posledica fotosinteze že pred okoli 3×10^9 let in dosegel današnjo koncentracijo šele pred dobro milijardo let; dejanski potek pa še ni povsem razjasnjen.

Sinteza organskih spojin in energetske razmere

Sinteza aminokislin, sladkorjev, nukleotidov ipd. v primordialni reducirajoči atmosferi je potrebovala precejšen dotok proste energije. Na razpolago so bili trije glavni viri: strele (zaradi svoje bližine površini zemlje naj bi ugodno delovale na pospeševanje različnih prebiotskih interakcij), ultravioletni žarki (ni bilo še ozonskega plašča) in vročina zaradi vulkanskih izbruhov. Sintetizirane snovi so se seveda zopet razgrajevale, zlasti sladkorji, tako da je moral obstajati kondenzacijski proces (lahko ob glinah). V svojem znanem eksperimentu je Miller mešanico CH_4 , H_2O in NH_3 izpostavil električni iskri za okoli 175 ur. Dobil je presenetljive količine štirih standardnih aminokislin (a.k.) in nekatere nestandardne. Variacije tega poskusa (druga sestava plinov, UV) je dala tudi drugačne monomere. Naprimer ob uporabi H_2S in UV so dobili celo cistein. V podobnih razmerah so dobili tudi purine in pirimidine: tako iz HCN (zlasti purini) kot iz β -alanina in uree ob prisotnosti glin in acetatnega iona (zlasti primidini). Pri daljšem izpostavljanju mešanice CH_4 , H_2O in NH_3 električni iskri nad ledom pri $-60^\circ C$ so nastali lipidi in so v tekoči raztopini celo tvorili okrogla telesca, kar je pomembno za eventuelen proces celularizacije prvih organizmov. Če so pri istih razmerah spremenili razmerja plinov v škodo metana, so dobili večinoma polisaharidom in polipeptidom podobne snovi. Sladkorji v prebiotskih pogojih so lahko nastajali iz formaldehida.

V spremenljivih razmerah pradedne Zemlje je bila torej bogata paleta možnosti in surovin za sintezo prekurzorjev. Hlad se je tudi pri drugih poskusih izkazal za boljšega od toplote (omogočil je naprimer kondenzacijske mehanizme). Vseeno po novejših raziskavah še vedno ni jasno, ali so bili prvi ogranizmi avtotrofi ali heterotrofi. Če je bila atmosfera manj reducirajoča (CO₂), potem je bil možen le avtotrofen način.

Za koncentracijo organskih snovi so bili najverjetneje pomembni naslednji mehanizmi: ločitev snovi pri kristalizaciji, adsorbicija monomerov na površino glin ter kopičenje v koacervatom in mikrosferam podobnih tvorbah. Polimerizacija monomerov je lahko potekala termično ali kemično. Kemična se je lahko odvijala skozi derivate HCN (cianamid, cianogen) ali skozi polifosfate; to je lahko potekalo celo v vodnem mediju. Polimerizacija RNA je na primer lahko potekala že ob aktiviranih nukleotidih ob prisotnosti Pb in Zn ionov in seveda ene verige RNA - kar je bil lahko uvod v porajanje življenja. Pri razelektrjenju v simulirani prebiotski atmosferi nastane tudi nekaj porfirinov. Nekateri znanstveniki zato in zaradi dokazane katalitične aktivnosti nekaterih mineralov domnevajo, da je obstajala celo prebiotska fotosinteza preprostejših ogljikovih spojin.

Danes mnogi znanstveniki tako rekoč prisegajo, da je bila na začetku porajanja življenja RNA molekula, kar je dobilo celo ime 'prebiotski RNA svet', saj ta molekula lahko deluje tako v smislu genotipa (DNA) kot fenotipa (encimov v obliki ribocimov). Toda različne novejši kemijske raziskave kažejo, da RNA sploh nima kakega posebnega mesta med mnogimi možnimi podobnimi kisljinami. Ni kake verjetnejše prebiotske reakcije, ki bi dala večje koncentracije riboze proti neštetim drugim sladkorjem, drugi problem je, da se sladkorji v geoloških časovnih razponih relativno hitro razkrojijo, prav tako pa nobena testirana prebiotska reakcija ne daje zadostnih koncentracij purinskih in pirimidinskih ribozidov. To vse govori v prid aminokislinsko-peptidnim hipotezam o nastanku življenja ali celo glinenim. V vsakem primeru je bilo za nastanek življenja potrebno ustrezno katalitično okolje, kar si bomo ogledali v nadaljevanju.

Eksperimentalni pristopi: celična raven - katalitično okolje; dvonivojske teorije

Prvi, ki je razvil kolikor toliko prepričljivo znanstveno spekulacijo o nastanku življenja, je bil A. I. Oparin. Nekateri koloidi (tudi biopolimeri) lahko tvorijo skupke, podobne celicam. Njihove lastnosti so: notranja strukturiranost, neke vrste membrana, selektivna izmenjava snovi in energije z okoljem, rast, fuzija, delitev. Če so vanje vključili ustrezne encime, so bili sposobni celo neke vrste metabolizma in rasti. Že na začetku naj bi se pojavila protoselekcija med uspešnejšimi in slabšimi linijami koacervatov. Prve so namreč hitreje rastle in se tako prej delile in namnožile kot slabše linije. Koacervatni proteini naj bi imeli šibko katalitično aktivnost, ki bi se izboljševala s protoselekcijo. Zaradi selektivne absorpcije snovi iz okolja naj bi prišlo do neke vrste primitivne dednosti.

Drugi pomemben raziskovalec te smeri je bil Sidney Fox. Ta je v 60. letih tega stoletja ugotovil, da s suhim segrevanjem zmesi različnih aminokisljin (a.k.) pri okoli 150°C dobimo tako imenovane proteinoide. Pri razvejanih a.k. (naprimer asparagin in lizin) je dobil razvejitve, neznatne za normalne proteine. Zavreti proteinoidi so dali koacervatom podobna telesca, ki jih je poimenoval *mikrosfera* (μo). Te imajo: spontano katalitično aktivnost (razgradnja glukoze, esterazna in peroksidazna aktivnost). Nimajo povsem slučajne razporeditve a.k., saj nanjo zelo vpliva izhodna zmes a.k.. Fox govori o samoinstrukciji a.k. za izgradnjo proteinoidov. μo sestavljene iz kisljih in bazičnih proteinoidov so še posebej zanimive, saj so njihove značilnosti: visoka notranja strukturalizacija (vakuole, granule v vakuolah), povezave med μo , urejena izmenjava molekul, brstenje, tvorjenje agregatov, podobnost najstarejšim mikrofosilom. Njihove katalitične lastnosti so še bolj presenetljive, saj so bili sposobni sinteze peptidov iz a.k. in ATP ter sinteze mednukleotidne vezi (a ne še prava sinteza polinukleotidov). Poleg tega je prišlo v μo , v katere so dali polinukleotid, aminokisljine in ATP, prišlo do vpliva na zaporedje a.k. v novih oligopeptidih, kar je možno izhodišče za nastanek genskega koda. Pri μo , zavutih v lipidno membrano, bi lahko prišlo do primitivne fotofosforilacije v hidrofobnih predelih membrane ob navzočnosti kovinskih ionov in kinonov. Že protocelice so torej lahko lovile svetlobno energijo. Lecitinske μo so imele mirovni membranski potencial (-20 do -70mV), inducirane električne pojave, spominjajoče na akcijske potenciale v živih celicah, torej vzdražnost. Težava pri μo pa je, da niso mogle biti pravi protobionti, ker nimajo povratnega učinka na nastanek svojih izvorov

(proteinoidov). So pa lahko delovale kot zelo visoko organizirano katalitično okolje za nastanek pravega življenja na osnovi nukleinskih kislin. Lahko da so igrale analogno vlogo današnjim ribosomom. Japonski znanstveniki so poleg tega odkrili, da lahko v vročem morju ob ustrezni ionski sestavi in a.k. nastanejo tako imenovani marisomi in marigranule, po sestavi podobni sodobni beljakovini elastinu.

Obstaja tudi smer, ki začetek življenja ne pripisuje ne nukleinskim kislinam (NK) niti beljakovinom, temveč glinam (A.G. Cairns-Smith). Gline so se že pri drugih prebiotskih eksperimentih pokazale kot dobro katalitično okolje za sintezo preprostih organskih spojin, poleg tega lahko pomagajo pri kondenzaciji. Dvo- ali trodimenzionalni alumosilikati imajo zelo bogato kemijo in fiziko. Poleg tega so sposobni reprodukcije z napakami (!). Defekti, ki nastanejo v kristalni rešetki, se prenašajo ob reprodukciji naprej, zaradi česar bi jih lahko označili kot nekakšne gole glinene gene. Kristali bi se morali razvijati ob asociaciji z organskimi monomeri in polimeri ter ob katalizi mnogih njihovih reakcij. Tako bi lahko tvorili čedalje bolj kompleksne samoreproducirajoče se enote. Na njih bi lahko potekale cele metabolne verige, kot naprimer ciklus citronske kisline. Ko bi se ti organski procesi dovolj razvili, bi se porajajoče se življenje lahko osamosvojilo od glin.

Druga linija tovrstnih hipotez ne govori o podvajanju glinenih kristalov, temveč o poudarjeni katalitični sposobnosti finih, nekaj nm velikih glinenih delčkov, ko jih je oblila voda. Ob prisotnosti ogljikovodikov (ti bi lahko prišli tudi z meteoriti, kjer so jih dejansko našli) se stvari neke vrste membrana, v katero se lahko ujamejo aminokisline in nukleotidi. Tako bi lahko nastale nekakšne glineno-aminokislinsko-nukleotidne protocelice. Zanimivo je, da se da s tem razložiti nastanek biološke optične aktivnosti (kiralnosti). Znanstveniki so odkrili, da lahko tako imenovane smektitne gline selektivno vežejo nase D-sladkorje. Poleg tega so odkrili, da se na gline zelo radi adsorbirajo purini in pirimidini v komplementarnih bazah. To bi lahko omogočalo nadaljnjo sintezo polinukleotidov v danes poznanih modusih vezav (A-T, G-C, A-U). Prav tako se radi adsorbirajo fosfati (naprimer ATP). V slojih med zrci gline bi tako lahko potekla prva relativno urejena sinteza pra-RNA. Kot si bomo še ogledali, ima RNA lahko tudi encimske lastnosti in je sposobna katalizirati sintezo polipeptidov. Stereokemijsko bi morali taki peptidi vsebovati v glavnem L-a.k., saj te ustrezajo D-ribozi. Selekcija L-a.k. skozi D-sladkorje je bila dokazana tudi eksperimentalno. Vsaka selekcija bi favorizirala sčičenje D-a.k. in L-sladkorjev. Na tej stopnji še ni bilo pravega genskega koda. Prvi sistem porajajočega se življenja je bil torej: glineni delci-RNA-polipeptidi v nekakšnih protocelicah. Ko so sistemi RNA-peptidi dovolj narasli, so se osamosvojili od zrn in izoblikovali lastne protocelice.

Teoretični pristopi: enonivojske teorije

Eigenova teorija o nastanku življenja

Če je bila za prejšnje teorije značilna mešanica trditev, izhajajočih neposredno iz eksperimentov, in spekulacije, gre pri Eigenovi teoriji za mešanico spekulacij in poglobljenih matematičnih izračunov. To je prva teorija, ki je odkrila nekatere matematične zakonitosti (omejitve) pri porajanju življenja, in s tem zožila prostor prehudim spekulacijam. Poleg tega je teorija dokazala, da je možno že na prebiotski (molekularni) stopnji samoorganizacije materije govoriti o neke vrste darvinizmu, v okviru njegovih treh osnovnih postavk.

M. Eigen gradi svojo teorijo na predpostavki, da se je v nekem prebiotskem okolju Pangeje odvijala replikacija NK, daljnjih prednikov današnjih t-RNA. Replikacija naj bi temeljila na katalitični aktivnosti okolja, in ne na peptidih, sintetiziranih od teh istih NK. Podvajajočim se enotam je dal ime *replikoni*. Eigen je ugotovil, da je rast koncentracije nekega replikona (x_i) odvisna od intenzivnosti replikacije (A), natančnosti podvajanja (Q), hitrosti razkroja (D), od že obstoječe koncentracije replikona (x_i), povratnih mutacij iz drugih replikonskih sevov ($w_{ij}x_j$) in eventualnega pritoka ali odtoka tega replikona v sistem oziroma iz sistema (F_i). Rast koncentracije replikona je matematično izrazil takole:

$$\text{En. 1.2-1} \quad x_i' = (A_i \cdot Q_i - D_i) \cdot x_i + w_{ij}x_j + F_i.$$

Izraz " $A_i \cdot Q_i - D_i$ " pomeni matematično izraženo selekcijsko vrednost, ki jo je Eigen krajše označil kar W_i ; izraz " $A_i - D_i$ " pa presežno produktivnost replikona, ki jo je Eigen označil kot E_i . Za sistem replikonov je predpostavil konstantno organizacijo, pri kateri se celokupno število replikonov vseh sevov (to je vseh

podvajajočih se molekul) ne spreminja. Kolikor replikonov nastane znova, toliko jih tudi odide iz sistema. Ob upoštevanju konstantne organizacije lahko enačbo za rast koncentracije replikona izrazimo tudi takole:

$$\text{En. 1.2-2} \quad x'_i = (W_i - \underline{E}) \cdot x_i + w_{ij}x_j; \quad \underline{E} \text{ pomeni povprečno produktivnost.}$$

Iz enačb lahko sedaj razberemo naslednjo dinamiko sistema: koncentracija replikonov, katerih selektivna vrednost je manjša od povprečne produktivnosti, se bo manjšala in se asimptotično približevala nivoju $w_{ij}x_j$, se pravi nivoju, ko bodo (če bodo) prisotni le še zaradi mutacij drugih sevov. Ker se bo koncentracija replikonov s slabo selektivno vrednostjo manjšala, bo v celotnem sistemu povprečna presežna produktivnost naraščala - slabe replikone bodo pri konstantni organizaciji nadomestili boljši! S povišanjem povprečne produktivnosti se bo zgodilo nekaj pomembnega: W_i nekaterih replikonov, ki je bila prej večja od \underline{E} , bo sedaj manjša od slednje. Na ta način se \underline{E} stalno večja in se asimptotično približuje selektivni vrednosti replikona z največjo selekcijsko vrednostjo - zaradi nenehnih mutacij pa je nikdar ne doseže. Zaradi velike podobnosti s kompeticijo v okviru biološki vrst so tak proces na ravni podvajajočih se molekul poimenovali kar *molekularni darvinizem*.

Najsposobnejši replikon vedno soobstaja z rojem lastnih neposrednih in posrednih mutant. Takemu skupku je Eigen nadel ime *kvazispecies* - le-ta, in ne katerakoli posamezna kopija, je tarča selekcije in evolucije. Vsaka mutanta v kvazispecies, ki ima višjo W_i kot dosedanja glavna kopija, slednjo izselekcioniira do ravni $w_{ij}x_j$. Sama boljša mutanta seveda postane glavna kopija. Ta mehanizem zagotavlja, da se uveljavi že najmanjša prednost. Toda pomembno odkritje Eigenove teorije je v tem, da je taka evolucija omejena in da vsaj v predpostavljenih prebiotskih razmerah ne more preiti na raven pravega življenja. Za premostitev prepada med molekularnimi replikoni in najpreprostejšim pravim življenjem je moral obstajati drugačen mehanizem.

Rast replikonov z nenehnim daljšanjem verige, in s tem informacijske vsebnosti, ima namreč svoje meje, ki jih določata parameter superiornosti glavne kopije (S_m) in povprečna napaka pri kopiranju posameznega nukleotida ($1-q_m$; ta izraz je vedno med 0 in 1).

$$\text{En. 1.2-3} \quad S_m = A_m / (D_m + E_{k \neq m}) \text{ in tako je}$$

$$\text{En. 1.2-4} \quad n_{\max} = \ln(S_m) / (1 - q_m).$$

V predpostavljenih razmerah prebiotskega podvajanja RNA bi bila po Eigenovem izračunu najdaljša možna veriga dolga okoli 80 nukleotidov. Toda za najbolj primitivno organizirano translacijo je potrebna informacija, kodirana s približno nekaj 1000 nukleotidi. Šele na določen način povezani replikoni so lahko premostili ta velikanski prepad med 80 in nekaj 1000..

!! SLIKA III-1 !! (ustrezne slike so na prosojnicah!)

Slika III-1 predstavlja avtokatalitični replikonski cikel, katerega matematiko smo si ogledali. V igro le-teh so se morali prej ali slej vključiti peptidi, ki so morda spočetka predstavljali le katalitično okolje. Zaradi ostre (občutljive) selekcije replikonov so se ti čedalje bolj prilagajali na to okolje. Najpomembnejši korak je bil storjen, ko je neka mutanta vsaj rahlo (se pravi grobo) kodirala zgradbo ob sebi nastajajočega peptida in je le-ta potem na kakršenkoli način pospešil sintezo te iste mutante (obe komplementarni verigi). Slednja je seveda takoj dobila vlogo glavne kopije v kvazispecies.

!! SLIKA III-2 !!

Tako smo dobili najpreprostejši *hipercikel* (slika III-2). Za hipercikle (HC) je značilna dvojna povratna zveza avtokatalize. Replikon je evoluiral s stopnje cikla na stopnjo HC. Za te pa velja drugačna dinamika kot za preproste cikle. Tako je pri neomejenem viru monomerov rast ciklično organiziranih replikonov eksponencialna (e^x), HC pa hiperbolična (v končnem času neskončna). V razmerah konstantne organizacije seveda nimamo opraviti z neskončnostmi, zato pa se stvar razlikuje v selekcijskem vedenju. Če je $x'_i \propto k$ (k je katerakoli konstanta), potem gre za koeksistenco replikonov brez selekcije, če velja $x'_i \propto k \cdot x$, potem

obstaja ostra kompeticija s selekcijo najbolj sposobnega replikona - to so avtokatalitični cikli. Pri HC je dinamika naslednja $x_i \propto k \cdot x^2$. Posledice so, da se lahko boljša mutanta le izjemoma uveljavi (kar bomo še obravnavali), načeloma pa se ne more, celo če je dosti boljša od glavne kopije. Eigen je zato taki organizaciji rekel: "enkrat za vselej".

!! SLIKA III-3 in SLIKA III-4 !!

Kljub tej navidezno neugodni lastnosti nudijo prav HC možnost za nadaljnji razvoj replikonskega sistema v smislu premostitve že omenjenega informacijskega prepada. HC se namreč lahko povezujejo, ne da bi se pri tem povečala degenerativnost (slika III-3). Dva HC lahko hkrati obstajata le v primeru, če je med njima mutualistična zveza. Hiperciklično sodelovanje naj bi bila pot naprej (slika III-4). Vsaka nadaljnja mutanta, ki bi se s hipercikličnim sistemom povezovala na mutualističen način, bi povečala njegovo informacijsko vsebnost, pri tem pa bi omejitev n_{\max} veljal le za osnovne HC.

!! SLIKA III-5 !!

Tudi hiperciklična organizacija ima slabosti, ki ovirajo nadaljnji razvoj. Enega takih prikazuje slika III-5. V določenih primerih sistem ne more razločiti med boljšo ali slabšo mutanto. Poleg tega je vedno navzoča nevarnost parazitskih HC, ki bi uničili celo visoko razvit nezaščiten sistem. Izhod iz vsega je predstavljala kompartmentalizacija: vzpostavitev bariere. V tem hipu je sistem zopet dobil dinamiko $x_i \propto k \cdot x$. Toda sedaj je bil že dovolj bogat za nadaljnjo neomejeno evolucijo. Po hiperciklični premostitvi informacijske bariere je nastalo življenje. Replikoni so bili sedaj prve celice. Edini ostanki hiperciklične organizacije so virusi RNA znotraj celic. Organizacija "enkrat za vselej", značilna za HC, naj bi s svojo ekskluzivnostjo omogočila nastanek *univerzalnega genskega koda*.

Eigenova teorija ima tudi težke pomanjkljivosti. Če bi se naprimer en sam osnovni HC vključil v sodelovanje med več HC na način, kjer bi bil boljša katalitična tarča za enega od sodelujočih HC, kot so ti med seboj (torej bi bil neke vrste parazit), bi počasi ostal sam. Prav tako je sodelovanje med HC občutljivo na različne parazite, ki se lahko pojavijo z mutacijo. Tudi pojav skrajšane zanke v sodelovanju osiromaši sodelujoči sistem (naprimer povezava med 1. in 4. HC v krogu sedmih HC: preostala bo povezava 1-4-5-6-7). Verjetnost za take dogodke se povečuje s kompleksnostjo HC sodelovanja. Pozitivna povratna zveza, značilna za HC, je načeloma zelo nestabilna. Največji problem so bili seveda paraziti, vendar sta dva znanstvenika (Szathmary in Demeter) našla zadovoljivo rešitev problema v stohastičnem modelu, kjer HC niso več prosto plavajoči, temveč so deloma ločeni v oddelkih ali kompartmentih. To še ne pomeni prave celularizacije tega procesa, saj v oddelkih lahko nastopajo raznorodni in tudi tekmujoči HC sistemi. Pojav parazita tako ogrozi le lastni oddelek in morda tudi še okoliške, ne more pa se dovolj hitro prenesti na preostale v širšem sistemu. Stohastična simulacija takega sistema je pokazala, da se HC evolutivni sistem ob delni kompartmentalizaciji dejansko uspešno bori proti parazitom. Hkrati pa se tu že od vsega začetka pojavita dve ravni organizacije: celularna in molekularna, pri čemer prva omejuje izražanje druge, nižje.

Ekspirimenti z evolucijo replikonskih RNA

Možnost evolucije replikonskih (avtokatalitičnih) sevov RNA je bila tudi praktično testirana z replikazo Q_{β} (virus Q_{β} je virus RNA, ki napada bakterijo *Escherichia coli* in je dolg okoli 4500 n.t.). Ugotovili so, da lahko ta encim uspešno podvaja različne kose RNA *in vitro*, ob navzočnosti Mg iona, ATP, GTP, UTP in CTP. Kasneje so odkrili, da lahko replikaza Q_{β} sintetizira polimerno RNA iz monomerov. Na koncu so vedno dobili zelo uniformno sestavo produktov, podobno oni iz poskusov z oligomeri kot osnovo. Tu gre za kompleksno sodelovanje, kjer nastopata vsaj dve molekuli encima skupaj z asociiranimi monomeri. Sestava nove sekvence z 220 n.t. je pokazala konstantne tetramere in trimere (naprimer CCCC, UUCG) ter njihove komplemente. Značilna sekvenca CCC je na primer nujna za podvajanje poljubne RNA z replikazo Q_{β} . Tu je torej encim stvoril sebi primerno osnovo (obratno od osnovne biološke dogme)! Prevlada ene same RNA (vseh molekul je bilo okoli 10^{12}) je dala slutiti, da gre za selekcijo. Sisteme s sintezo *de novo* so nato izpostavili različnim razmeram, naprimer visoki koncentraciji ribonukleaze. Vedno so se razvile variante, ki so imele zaščiteni mesta, ki jih ribonukleaza sicer cepi. Tako se je eksperimentalno potrdilo, da lahko nastane selekcijski evolutivni proces na ravni golih molekul, začenši z monomeri.

Kauffmanova teorija avtokatalitične mreže

Verjetno najbolj dovršena in zelo nova je teorija Stuarta Kauffmana, ki je ubral povsem originalno pot pri reševanju prebiotske in zgodnje biotske molekularne evolucije ter podobno kot Eigen pokazal na nekatere zakonitosti. V svoji teoriji ugotavlja, da morajo zadosti kompleksni polimerni sistemi z vsaj šibko katalitično funkcijo nujno rezultirati v nastanku življenja. V takih sistemih je torej nastanek življenja zelo verjeten, in nikakor ne plod neverjetnega naključja (čeprav naključje še vedno ni brez pomena).

V svoji teoriji Kauffman najprej opozori na težavnost pri prebiotski sintezi NK (tako pade pod vprašaj tudi Eignova teorija). RNA ima sicer sedaj že nekaj časa poznane katalitične sposobnosti (naprimer izrez intronov), take RNA so celo dobile ime *ribocimi*. Znana je reakcija, ko 5'GGCGCC'3 katalizira nastanek komplementarne verige (ki pa je istovetna prvi!) ob prekursorjih CCG in CGG. Prav tako je poznana zmožnost tetranukleotida CGCG, da se podvoji ob prekursorjih 2xGC. Že preprosti oligoribonukleotidi imajo torej lahko jasno avtokatalitično dejavnost v smislu specifične ligaze. Nekateri ribocimi (z več 100 n.t.) lahko katalizirajo specifično cepitev in sintezo eksogene RNA, prepoznajo namreč ustrezna mesta. RNA kot molekula zaseda v krogih, ki se ukvarjajo z nastankom življenja, prvo mesto, in sicer zaradi zmožnosti tako semikonservativnega podvajanja (danes to počne DNA) kot visoko specifične encimske aktivnosti (ki jo danes opažamo pri peptidih). RNA tako v sebi združuje *jajce* in *kokoš*. Kauffman torej vidi možnost za nastanek avtokatalitične mreže (AKM) bodisi iz peptidov (lažja prebiotska sinteza, hitra katalitična aktivnost) ali iz RNA (širši diapazon funkcij, a težji nastanek po Eignovem informacijsko-degenerativnem zakonu). Kauffman trdi, da imajo vse teorije Eignovega tipa pomembno pomanjkljivost, saj ne rešijo vprašanja, kako sta nastala obsežen metabolizem in genski kod. Težko si je predstavljati, da lahko preprosti replikoni zgradijo kompleksen metabolizem, sposoben samovzdrževanja. Vse te teorije razlagajo nastanek življenja kot prehod od manj kompleksnega k bolj kompleksnemu. Kauffman pa trdi, da se je lahko življenje izoblikovalo iz bolj kompleksnega, kjer razvoj obsežnega metabolizma in nastanek genskega koda sploh nista bila problem!

Proteinski nastanek življenja ni tako nemogoč, mnogi manjši proteini tudi danes nastajajo encimsko, brez DNA (naprimer tripeptid glutation, mnogi antibiotiki)! Mreža peptidov lahko zadobi avtokatalitično lastnost.

Obstaja 5 pogojev za pojav AKM (bodisi peptidne, bodisi RNA ali oboje):

- abiogeni nastanek vsaj oligomerov mora biti možen (verjeten). Za peptide je to znano; za RNA pa je bolj favorizirana vez 2'-5' kot današnja 3'-5', a to ni bistveno za nastanek avtokatalitičnih mrež.
- reaktanti morajo biti omejeni na dovolj majhnem volumnu. Tu so na razpolago koacervati, mikrosfere, glineni delci ali liposomi, za katere se Kauffman tudi posebej ogreje, saj nudijo možnost ozmotske koncentracije polimerov.
- sinteza polimerov mora biti termodinamsko ugodna. Pri peptidih je povprečna energija na vez 5880 J. Za sistem z eno a.k. velja naslednja enačba: $[P_N] = C^N \cdot K^{-(N-1)}$ (K = disociacijska konstanta, C = molarna koncentracija a.k., N = število monomerov, P_N = koncentracija polimera). V normalnih razmerah je razmerje 1:10 v korist hidrolize za nastanek peptidne vezi. Toda to se spremeni pri evaporaciji, kar potrjuje poskus s tripsinom, ki ga imenujemo plasteinska reakcija¹.
- polimeri morajo biti sposobni katalizirati sintezo in razgradnjo osnovne vezi, ki povezuje njihove monomere. To so na primer Foxovi proteinoidi, tripsin ipd., za RNA pa ribocimi.

¹ Plasteinska reakcija nastane, če zmešamo kompleksno mešanico daljših polipeptidov in tripsin. Slednji razgradi prve na kratke peptide. Toda ko to novo mešanico podvržemo blagemu uparjevalnemu režimu, začne tripsin peptide zopet zlepljati skupaj v daljše polipeptide, in to brez kakršnegakoli ATP.

- mreža polimerov mora priti do točke *katalitične zaokroženosti* (closure), ko je vsaj zadnja reakcija za nastanek nekega člana AKM katalizirana s strani nekega drugega člana iste AKM. Primer popolne AKM: 400 encimov za katalizo vseh 400 (20^2) dipeptidnih vezi ali 16 ribocimov za vse dinukleotidne vezi.

Zadnja točka zahteva posebno obravnavo. Pri maksimalni dolžini polimera (M) obstaja določeno število reakcij (sinteza, analiza). Toda število reakcij pri spremembi dolžine polimera za 1 narašča s faktorjem M-2. Ko se povečuje dolžina polimerov, narašča število polimerov eksponentno², toda še bolj narašča število njihovih interakcij. Primer takih reakcij je na sliki III-6.

!! SLIKA III-6 in SLIKA III-7 !!

Obstaja določena (nizka) apriorna verjetnost za katalizo vezi: P. Ta je lahko bolj ali manj specifična. Pri naraščajočem številu vezi med elementi sistema nastane najprej povezava med skoraj vsemi elementi (razmerje vez : element $\approx 0,5$), nato pa (pri dosegu razmerja okoli 1,0) nastanejo povratne povezave (glej sliko III-7). Ker narašča število vezi hitreje kot število polimerov, je nekoč dosežena kritična točka, ko je katalitičnih povezav toliko, da mora sistem postati refleksiven - avtokatalitičen. Izračune za tak sistem kaže tabela III-1. Če nastopajo v sistemu tudi bolj kompleksne

!! TABELA III-1 in TABELA III-2 (tabele so v skriptah)

reakcije, naprimer $AABA+BBBB \leftrightarrow AABBA+A+BBB$, torej ne le z eno vezjo, je minimalno število polimerov za doseg AKM še veliko manjše (tabela III-2). V sistemu katalitičnih polimerov imamo torej dva načelna režima: *podkritični* in *nadkritični*. Podkritični režim pomeni, da sistem ne evoluirajo ekspanzivno, ker je še premalo vseh polimerov in njihovih katalitičnih interakcij. V njem na novo nastali ali od zunaj dovedeni polimeri ne povzročijo nastanka novega polimera, temveč ob njih katalitično nastanejo samo takšni, kot že sicer obstajajo. Ker lahko semintja tudi kateri od teh propade, je velika verjetnost, da se bo tak sistem sesul, oziroma pristal na nekem minimalnem številu oligomerov, ki pač spontano nastajajo v okolju. Vsekakor ima premalo avtokatalitičnih povezav za vzpostavitev AKM. Nadkritični režim pa se vzpostavi, v nasprotju s prvim, v sistemu, ki je že toliko bogat, da se je sposoben stalno bogatiti. Vsak nov polimer je tu osnova za toliko novih reakcij, da v njih nastane vsaj en povsem nov polimer, ki je zopet osnova za nadaljnje nove polimere. V takem sistemu ekspanzivno raste število novih polimerov in s tem njihovih interakcij. V nadkritičnem režimu tako prej ali slej nastane AKM. Pri evoluciji kompleksnih katalitičnih sistemov, kjer še ne moremo govoriti o kakršnemkoli življenju, obstaja torej kritična točka faznega prehoda, ki pomeni načelno možnost bogatenja sistema v neskončnost. Primer preproste (podkritične) AKM kaže slika III-8.

!! SLIKA III-8 !!

V realnem primeru vzpostavljanja AKM bi bile nekatere okoliščine nekoliko drugačne od prej postavljenih:

- kataliza verjetno ne bi bila preveč specifična, kar bi dodatno povečalo povezanost katalitičnega sistema še pod kritično točko.
- odkrili so, da lahko substrat inducira nastanek svojega encima (naprimer N,N-dimetilformamid v raztopini z asparaginom, serinom in dicianamidom poveča sintezo α -aspartil serina). Katalizatorji naj torej ne bi nastajali povsem neodvisno od svojih substratov, kar bi dodatno povečalo verjetnost za pojav katalize.
- v realnem sistemu bi se lahko razvili tudi inhibitorji, ki bi v sistemu vzpostavljali negativno povratno zanko. Ker taka zanka stabilizira procese, bi njihov pojav pozitivno vplival na razvoj AKM.

AKM ima v suprakritičnem režimu velike, tako rekoč neomejene evolucijske zmožnosti - tako da se lahko vprašamo, zakaj se je ta režim sploh "opustil" (sodobno življenje je sicer blizu kritični točki, toda je pod

² Po preprosti formuli $n = m^M$ (m = število različnih monomerov, naprimer $m = 4$ za nukleotide, $m = 20$ za današnje peptide; M = maksimalna dolžina polimerov).

njo. Nadkritične AKM lahko uporabijo tako rekoč vsako hrano, saj so izredno fleksibilne in se lahko brez slehernega genoma prilagajajo na spremenljive razmere v okolju (genotip in fenotip hkrati). Drugič, več AKM lahko biva ena ob drugi. Če se pod vplivom kompartmentalizacije ali ustrezne evolucije povsem ločijo ena od druge, se med njimi prične selekcija. Ta pomeni zavzemanje čedalje bolj specifične katalize, kar pa zmanjšuje povezave. Mreža tako dobiva katalitično čedalje bolj sposobne polimere, toda čedalje bolj se oža³. V tekmi za obstanek pač zmaga najspodobnejša, taka pa je hkrati tudi zelo majhna - na koncu verjetno kar podkritična. Selekcija torej privede mreže iz nadkritičnega, a katalitično slabo učinkovitega stanja v današnje podkritično stanje, a katalitično izjemno sposobno stanje. Temu pravi Kauffman kristalizacija AKM, v kateri se je po vsej verjetnosti izoblikoval genski kod. Nadkritični sistemi so neprimerno bolj vsestranski, sposobni kompleksnih pretvorb, kot smo tega vajeni danes, v podkritičnih razmerah. Verjetno je šlo pri tem za sodelovanje RNA in aminokislin. Eksperimentalne potrditve teorije AKM še ni, obstajajo pa izračuni in nekatere računalniške simulacije.

Če povzamemo, pri Kuffmanovi teoriji nastane življenje kot posledica notranjih zakonitosti razvijajočega se avtokatalitičnega sistema, nastane v okviru širšega, že samoorganiziranega sistema (AKM), ki lahko postavlja robne pogoje in hkrati ne nastane na podlagi genskega programa, temveč pod vplivom mrežnih interakcij, ki skupaj predstavljajo genski kod.

Elektromagnetna hipoteza o nastanku življenja

Dosedanje teorije o nastanku življenja se vse po vrsti osredotočajo na problem vznika določene minimalne strukture, ki omogoča samoreprodukcijo in evolucijo. V središču pozornosti so različne molekule, ki vsaj spominjajo na sedanje (proteini, RNA), ali določene nadmolekularne strukture (naprimer koacervati, mikrosfere), ki naj bi omogočile ustrezen razvoj svojim molekulam. Osnovni red, ki naj bi povezal različne monomere, polimere, lipide in podobne strukture v porajajoče se življenje, naj bi bil po vseh teh teorijah kar (ne)red Brownovega gibanja.

Z vidika nove biologije, ki utemeljuje življenje na endogenih koherentnih elektromagnetnih pojavih, tak red ne zadošča za sodobno življenje, temveč je zanj potreben red biološke koherence. Ker je ta za življenje bistvena, je morala biti po vsej verjetnosti navzoča že na začetku, ob samem vzniku. Spomnimo se, da je za nastanek koherentnega elektromagnetnega reda potrebna zadostna količina stalno razpoložljive proste energije in določena gostota električnih dipolov. Kot ugotavlja Milanska skupina biofizikov, postanejo polarizacijske oscilacije tedaj koherentne in vzpostavi se filamentozno elektromagnetno polje. Pri tem ni pomembno, kakšna je detajlna zgradba dipolno sestavljene snovi; zadostuje, da je podobna današnjim biološkim molekulam. Lahko da je prišlo do koherentnih oscilacij že v kemijskem sistemu, ki ga je na podlagi poskusov predpostavil Miller, se pravi še pred izoblikovanjem makromolekul, na katerih je svojo teorijo o nastanku življenja začel graditi Eigen. Če se spomnimo na predpostavke o naravi snovi na Zemlji pred vznikom življenja, lahko ugotovimo, da je glede na trditev Fröhlicha in Milanske skupine o splošnih pogojih vznika koherentnega reda, vznik takega režima v prebiontskem sistemu zelo verjeten. Zadostuje določen višek proste energije in visoka koncentracija dipolarnih molekul. Če se je v nekem jezeru pradaune Zemlje vsaj na določenih lokacijah, kjer je bilo dovolj proste energije in koncentracije polarnih makromolekul, pojavilo koherentno polje, potem je to lahko naprej vodilo procese v smeri čedalje bolj organiziranega in kompleksnega kemijskega sistema.

Za nastanek življenja po tem scenariju so bile že od vsega začetka bolj primerne celične strukture, ki jih podpira smer Oparina ali Foxa, in ne prosto plavajoči sistem samoorganizirajočih se molekul, za kar se zavzemata Eigen ali Kauffman. Vsako prebiontsko celico, ki je imela dotok proste energije in zadostno koncentracijo dipolarnih molekul, je vzpostavljen koherentni red stabiliziral in vsaj do neke mere organiziral njene procese. Tu je lahko delovala svojevrstna selekcija: celice z močnejšim koherentnim EM poljem so bolje kljubovale različnim dejavnikom okolja in se obdržale dalj časa od ostalih celic. Ker je polje obvladovalo vso

³ Bolj specifični katalizatorji pokrivajo manj reakcij!

celico (ne smemo pozabiti na celovitost koherentnih polj znotraj celic), se je obdržalo tudi pri delitvi⁴. Zgodba je šla nato naprej do neke mere podobno, kot to predvideva Oparinova teorija, z razliko, da Oparin ni predvidel kakega nadmolekularnega koherentnega reda in nobenega pravega dejavnika koacervatnega dedovanja. Zato je bila v njegovi teoriji vedno nevarnost, da se še tako visok koacervatni red na lepem izgubi in ves proces preide na začetno točko. V primeru koherentnega polja pa polje v smislu genoma utemeljenega na podlagi določene valovne strukture prehaja na hčerinske celice ob delitvi. Prav koherentno polje je tako porok kontinuiteti nenehne rasti celične organizacije. V nadaljevanju sta na evolucijo protobionskega sistema delovala dva dejavnika: evolutivna hiperpovršina celularnega (morfogenetskega) polja in selekcija bolj sposobnih celic. Prva je bila čedalje natančnejša, s čedalje bolj izrazitimi kotanjami in hribi, druga pa je pomagala izbrati protoorganizme z bolj ostro hiperpovršino.

Tu torej ni več problema, kaj je bilo prej, ali kura (protein) ali jajce (nukleinska kislina). Najprej je bil koherentni red⁵, ki za svoj obstoj ne potrebuje visoko organiziranih snovi in je bil relativno lahko dostopen. Tak red je nato omogočil evolucijo celulariziranih enotam. Te so bile sprva še zelo neurejene oziroma brez kake posebne molekularne in nadmolekularne organizacije, zaradi selekcije med njimi pa so zmagovale celice z bolj urejenim koherentnim poljem in zato tudi z višjo stopnjo organizacije. Proces je, na še neznan način, vodil v sodelovanje peptidov in nukleinskih kislin, kot ga poznamo danes. Nekje, verjetno bolj na začetku te poti, se je izoblikoval tudi genski kod. Zapletena molekularna organizacija sodobnega življenja je torej lahko rezultat dolgotrajne koevolucije koherentnega polja in bioloških molekul, in nikakor ne samo posledica molekularne samoorganizacije, povezane z darvinističnimi zakonitostmi evolucije bioloških vrst.

Tudi pričujoča hipoteza o nastanku življenja je spekulativna, vendar ima pomembno lastnost, da se jo namreč dá eksperimentalno testirati. Treba je narediti sistem, podoben onemu iz Millerjevega eksperimenta, ki ima stalen dotok energije (električne ali svetlobne) in množico organskih snovi. Po določenem času in po izoblikovanju koacervatom podobnih tvorb (lahko tudi obdanih z lipidno membrano), je treba preveriti, če se je v celulariziranih tvorbah vzpostavil režim koherentnih oscilacij. Preverjanje bi ob pomanjkanju neposrednih meritev lahko opravili s posrednimi, naprimer mikrodielektroforezo ali z meritvami interferenčnih učinkov z mikrovalovi. Če bi dokazali obstoj koherentnega režima, bi postala hipoteza znatno manj spekulativna. Odkrili bi namreč supramolekularni red na podlagi EM polja pred samim nastankom življenja.

POVZETEK TEORIJ O NASTANKU ŽIVLJENJA

Teorije o nastanku življenja nam kažejo, da je morala že od vsega začetka obtajati asociacija med NK in peptidi ter že od vsega začetka tudi selekcija (molekularni darvinizem). Najpomembnejša lastnost molekularne evolucije, ki je vodila k nastanku življenja, je bila nedvomno avtokataliza. To lastnost so morale imeti bodisi same molekule (naprimer po Eigenovi teoriji), bodisi kompleks polimerov (po Kauffmanu), bodisi glive ali koherentno polje v navezavi na polimere. Nekje med preprosto molekularno evolucijo in nastankom življenja je obstajal poseben režim, ki ga danes praktično ni več (hiperciklični pri Eignu in nadkritični režim pri Kauffmanu).^{6,7} Kmalu se je moral ves avtokatalitični proces kompartmentalizirati, selektivno zapreti pred okoljem. Ne glede na konkretno pot nastajanja življenja lahko rečemo, da je le-to nastalo v momentu, ko je

⁴ Spomnimo se na delitev koacervatov ali mikrosfer.

⁵ V tem kontekstu se zopet lahko spomnimo na ugotovitev Milanske skupine, da je živo bitje končna postaja dinamične evolucije, ki izhaja iz osnovnih interakcij v množici električnih dipolov.

⁶ Ideja je pravzaprav v načelu enaka kot pri Haecklu ali Pflügerju, le da sta ta dva videla predvsem potrebo po *snovni* drugačnosti, medtem ko moderne teorije vidijo potrebo po *organizacijski* drugačnosti.

⁷ Izjema je pri elektromagnetni teoriji, ko ni med protobionti in današnjim življenjem nobene bistvene razlike v smislu kake povsem drugačne organizacije.

proces samoorganizacije molekul pridobil sposobnost nadaljnje evolucije skozi normalno selekcijo. Za nastanek življenja sama kompartmentalizacija verjetno ni bila nujna, bila pa je vsekakor zelo pomembna. Organizmi so šele s kompartmentalizacijo dobili jasno ločnico med seboj in okoljem, kar jim je dalo novo iztočnico za nadaljnjo evolucijo.

Informacija, kompleksnost in organizacija

Teorije o nastanku življenja so poleg pomirjanja naše potrebe po spoznanju, kako smo kot živa bitja sploh nastali, še bolj pomembne, ker nam razodevajo nekatere globoke principe in zakonitosti življenja. Te bi stežka opazili ali pravilno analizirali, če bi se lotevali le obstoječega življenja. Nedvomno je odgovor na vprašanje o osnovni naravi življenja skrit prav v njegovem nastanku. Tako se pri nastanku življenja srečujemo s principi, ki jih pokrivajo pojmi *informacija*, *kompleksnost* in *organizacija*. Predvsem bi lahko govorili o informacijski kompleksnosti in o organizaciji informacije.

Skupni pojem obeh podčrtanih sintagem, *informacija*, je v znanosti že dodobra obdelan. Največkrat ga povezujemo s stopnjo urejenosti nekega sistema; v fiziki je tako informacija obratna veličina od entropije. Poleg tega informacijo v informacijski teoriji količinsko definiramo tudi kot logaritem z osnovo 2 iz števila možnosti, kar neposredno izrazimo kot število bitov. Kvantitativna obravnava informacije, možnosti njenega prenosa, zavarovanja in drugo so že podrobno obdelane teme v sodobni informacijski znanosti in tehnologiji. Utemeljitelj informacijske teorije, Shannon, vidi pri informaciji predvsem problem prenašanja sporočil. Nadalje loči tri njene vidike: *tehničnega* (pravilnost sprejemanja sporočila), *semantičnega* (ali so simboli res prenesli sporočilo) in *efektivnega* (vpliv sporočila na vedenje sprejemne strani). Klasična teorija informacij se pri tem omejuje praktično le na tehnični vidik, toda bolj malo odgovarjajo na vprašanje, kaj je informacija po vsebinski plati. Informacijo pojmuje kot od človeka spoznano in določeno bitnost. Že Eigen je videl pomanjkljivost takega pristopa pri obravnavanju življenja in njegovega nastanka: "Teorija informacij, kot jo razumemo danes, je bolj teorija komunikacije. Ukvarja se s problemi obdelave informacije. Zahteva, da je informacija navzoča že od začetka v dobro definirani obliki." Klasično obravnavanje informacije ima še eno inherentno slabost: informacijo obravnava zgolj kot količinsko bitnost; v določeni strukturi simbolov jo zanima le število, ki ga iz nje abstrahira. Kaj lahko to pomeni je lepo ilustriral Stanulov: "Kljub strogo formalnemu dokazovanju s kvantitativno metodo v teoriji informacij,... smo še vedno presenečeni ob dejstvu, da ima stavek 'N. Wiener je utemeljitelj kibernetike' isto količino informacije, ne glede na smer, v kateri ta stavek beremo". Stavek ima seveda pomen le v eni smeri, zato je jasno, da količinsko obravnavanje informacije problem pomena povsem obide. Gatlinova v svoji edinstveni knjigi *Information theory and the living system* pove, da se informacije v bistvu ne da zares definirati, ker je primitiven pojem, podobno kot energija; da pa se jo omejiti na količinski vidik in potem z njo manipulirati.

V biologiji je seveda pomemben količinski vidik informacije, saj nam pove, kolikšna kompleksnost zgradbe ali vedenja lahko nastane iz nekega zaporedja simbolov (naprimer nukleotidov). Da pa to ni vse, nam priča prav razlika med kompleksnostjo in organizacijo, ki smo si jo implicitno ogledali pri obravnavi teorij o nastanku življenja. Tako je lahko neki sistem zelo kompleksen (koacervati, mikrosfere) in s tem informacijsko količinsko zelo bogat. Toda njegova informacija ni ustrezno organizirana, da bi bila sposobna stabilnega večanja lastne organizacije. Organizacija informacije pa se tiče tako njenega pomena kot učinkovitosti in se v zvezi z nastankom življenja izraža kot podvajanje lastnih nosilcev (samopodvajanje⁸). Pri tem ni nujno, da se informacija povsem ohrani, lahko pride do določenih sprememb (mutacije). Življenje v evolutivnem smislu je je torej bolj abstraktno od informacije; nenehno pušča za seboj presežene informacije, ker se je zaradi mutacije ali spremembe okolja pojavila bolj sposobna. Najlepše je to demonstriral Eigen z dinamično replikonskih ciklov (ta velja tudi za raven organizmov!) ali hiperciklov. Učinkovitost informacije je torej v bioloških in tudi prebiontskih sistemih, ki izražajo značilnosti darvinističnega vedenja, zelo pomembna značilnost. Temelji na organiziranosti informacije (to je strukturi odnosov), ta pa zahteva določeno kompleksnost.

⁸ Strogo gledano se samopodvajanja ne tiče same informacije, saj ta sdamo je ali pa je ni; podvajajo se njeni nosilci (nizi simbolov, ki jo predstavljajo). Zopet pa tudi tu ne gre za podvajanje materije, temveč za podvajanje njene strukture.

Tako nam Eignova teorija pravi, da je informacija na določeni stopnji nesposobna nadaljnega bogatenja v smislu kompleksnosti. Meja (80 NT) je vsekakor premajhna, da bi se bila organizacija sposobna nadalje razvijati v smislu večanja kompleksnosti. In prav to sposobnost bi lahko videli kot osnovno značilnost življenja⁹, oziroma kot lastnost, ki loči žive samoorganizirane sisteme od neživih. Eignova teorija torej predpostavlja večanje kompleksnosti na podlagi določene organizacije informacije. Hiperciklusi so v tem smislu že živi sistemi, saj so sposobni večati organizacijo, avtokatalitični replikonski ciklusi pa ne. Oparinovi koacervati ali Foxove mikrosfere imajo to pomanjkljivost, da so sicer zelo kompleksni, toda zaradi degeneracije pri podvajanju (kontinuiranju) informacije ne morejo biti sposobni večanja organizacije.

Kauffmanova teorija pa je drugi primer, kako se lahko večja organizacija preko neposrednega večanja kompleksnosti polimernega sistema in vzpostavljenja avtofleksivnih katalitičnih povezav, ki prej ali slej rezultirajo v avtokatalitični mreži. Na suprakritični ravni postane mreža živa v smislu zmožnosti nadaljnega naraščanja organiziranosti in s tem ustreza hiperciklusom. Ker je življenje danes prej organizirano v Eignovem smislu kot v smislu Kauffmanovih mrež, bi morala obstajati obsežna transformacija med mrežami in današnjim življenjem. Kauffman trdi, da to zaradi izredne fleksibilnosti njegovih mrež sploh ni bil kak velik problem; za razliko od Eigna torej Kauffman predpostavi visoko kompleksnost na relativno nizko organizacijski ravni, ki pa ima zahvaljujoč nadkritičnemu režimu zmožnost povečevanja notranje organizacije. Seveda pa fleksibilnost mrež še ni nikakršna potrditev za to, da je življenje zares sledilo Kauffmanovemu scenariju; slabost Kauffmana je namreč načeloma nizka specifičnost encimov pri kratkih polimernih verigah, ki lahko deluje podobno kot visoka mutabilnost pri Eignu - v informacijski degeneraciji celega sistema.

Elektromagnetna teorija o nastanku življenja ne zahteva posebnega prehodnega režima, ki ga danes ne bi bilo, toda ravno tako potrebuje vsaj delno empirično potrditev. Informacija je tu organizirana na podlagi koherentnega EM polja celulariziranih protobiontov in preko selekcijskega mehanizma postopoma pridobiva kompleksnost, potrebno za nastanek genetskega koda.

Vprašanje življenja ostaja tako prejkoslej odprto, toda jasno je, da vsak replikonski cikel (sem lahko uvrstimo tudi reproducirajoče se gline) še ni organizem, pa tudi, da še tako velika kompleksnost ni porok za nastanek življenja. Bistvo življenja - vsaj v njegovem evolutivnem smislu, ne nujno v smislu organizmov - je določena organizacija informacije, ki omogoča

samopodvajanje lastnih nosilcev in

zmožnost neomejene lastne rasti (evolucijo).

Taka organizacija informacije, ki ji zaradi nevsiljenosti od zunaj lahko rečemo tudi *samoorganizacija*, pa zahteva neko minimalno kompleksnost (informacijsko količino). Ta ni nujno zelo visoka, vendar so potrebni posebni pogoji, kot na primer pogoji za vzpostavitev stabilnega hipercikličnega sistema ali pa za Kauffmanove avtokatalitične mreže.

NASTANEK GENSKEGA KODA

(Ne)univerzalnost koda

Eden največjih problemov moderne evlucijske teorije, ko se ta loteva molekularne ravni je prav nastanek genskega koda. Včasih je bil velik problem ali so bile prej beljakovine ali nukleinske kisline. Po odkritju ribosimov je to prenehal biti problem, še vedno pa tipamo v temi, kako je lahko nastal tako obsežen sistem, ki ga, vsaj po našem sedanjem poznavanju, označuje kar načelo 1/0, se pravi, kod je možen le v primeru, če že imamo zelo visoko razvite encime, ki so sposobni povezati določeno a.k. z ustrezno t-RNA. Toda prav ti encimi lahko svojo funkcijo opravljajo le zaradi natančnega koda, na podlagi katerega so nastali.

⁹ Ne more pa biti to že kar definicija življenja, saj mnoga živa bitja niso sposobna večanja organizacije, pa so vseeno nedvoumno živa.

Opraviti imamo torej s svojevrstnim začaranim krogom. Poglejmo si, do kakšnih hipotez glede tega vprašanja so do sedaj prišli znanstveniki.

Kot smo si to že ogledali, rešujeta ta problem tako Eignova kot Kauffmanova teorija, vendar se v resnici tega problema le dotakneta, navržeta možno rešitev v luči svoje siceršnje teorije, tako da ju v tem sklopu ne smemo resno obravnavati.

Znanstveniki so najprej menili, da je genski kod povsem univerzalen, to je brez izjeme. To bi vsekakor pričalo o njegovem enkratnem nastanku in tudi o tem, da kasneje ni bil več podvržen nobenemu optimizacijskemu postopku (evoluciji). Kakršenkoli proces spreminjanja genskega koda, ko je enkrat že določen, se je zdel obsojen na popoln neuspeh, saj bi spremembe imele katastrofalne posledice za vrsto encimov in, morda najbolj pomembno, tudi za same t-RNA - a.k. povezovalne encime. Toda sčasoma se je pokazalo, da kod le ni tako univerzalen, oziroma da obstajajo »dialekti«. Kmalu so se pojavili tudi modeli, kako je do tega lahko prišlo. Če se je stop kodon transformiral v kodon za poljubno a.k., si tega ni bilo težko predstavljati. Enostavno se je pač na koncu nekega a.k. niza dodala nova a.k. (seveda ob predpostavki, da je bil za tem še kak terminacijski kodon). Nastali so tudi modeli povezani s spremembo smisla za a.k. Poznan je naprimer primer pri iglokožcih in ploskih črvih, ko se AAA iz koda za lizin spremeni v kod za Asn. To naj bi se zgodilo tako, da je zaradi mutacijskega pritiska najprej izginila ena od redundantnih možnosti za določeno a.k. (tu lizin). Nato je moralo priti do ustrezne mutacije antikodona na t-RNA za neko drugo a.k. (v našem primeru Asn) ob duplikaciji (največkrat gre itak za družine!). Danes prav veliko verjetnosti za tako zapovrstje dogodkov, ki dejansko za celoto kodnega sistema ni nevarno, ni, zato je tudi tako malo izjem. Ko se je genski kod še oblikoval, je bila lahko situacija bistveno drugačna in je bilo tega več.

Dve hipotezi

Danes obstajata dva osnovna pristopa k hipotetični rekonstrukciji genskega koda. *Prvi* gradi na ideji, da je bil nekakšen kod že z začetka sodelovanja med proteini in NK ter se je nato optimiziral skozi evolucijo - kar bi bilo seveda možno le po prej opisanem mehanizmu. *Drugi* skuša najti možnost za sodelovanje med življenjem (?) na osnovi ribocimov in aminokislinami. Genski kod naj bi tu nastal iz nečesa drugega.

Hipoteza optimizacije

Oglejmo si najprej ugotovitve prve skupine hipotez. Skupina znanstvenikov je nedavno raziskala sodobni splošni kod z vidika spremembe polarnosti a.k. ob enonukleotidni zamenjavi (576). Nato je generirala naključne kode (10 000) z enako redundanco. Od vseh teh sta bila le dva bolj konzervativna od splošnega koda. To pomeni, da je z vidika ohranjanja polarnosti a.k. naš kod visoko optimiziran in da je bila to ena od bistvenih postavk pri nastajanju koda. Druga zanimivost se tiče primerjav kodonov in njihovih komplementov (pri t-RNA bi bili to kar antikodoni) glede kodiranja podobnih a.k. Ugotovili so, da se sekundarna struktura proteinov v obeh primerih ohrani. Še bolj pomembno ali zanimivo je, da istoznačna sprememba v kodonu pogosto rezultira v konservativni zamenjavi pri komplementarni verigi. Kod naj bi se po teh odkritjih razvijal v smeri optimalnega dvovertičnega kodiranja. Danes so prekrivajoči se geni bolj redki, toda verjetno je bilo drugače v preteklosti, kar potrjujejo tudi nekatere empirične najdbe (nekateri različni proteini so res produkt dveh verig).

Druga skupina znanstvenikov meni, da je bil na začetku kod ne le »degeneriran«, temveč tudi netočen, da je lahko en kodon naprimer kodiral več podobnih a.k. Optimizacija koda bi bila torej podobna nekakšni izostritvi slike. Ko so študirali korelacije biosintetskih poti a.k., njihove polarnosti in njihovih t-RNA so prišli do dveh zaključkov. Prvič, podobnost med zaporedji t-RNA korelira s polarnostjo in biosintetično oddaljenostjo dveh a.k. Ker ti dve med seboj nista v korelaciji, se zdi, da sta enostavno obe odigrali pomembno vlogo v evoluciji koda. Drugič, razlike med antikodoni močneje korelirajo s polarnostjo kot z biosintetično potjo. To skupaj z dejstvom odsotnosti korelacije med kodoni in t-RNA daje namig, da se je kod dejansko razvijal. Lahko seveda obstaja še alternativna razlaga, namreč, da so sami kodoni starejšega datuma od t-RNA - o čemer dejansko govori druga hipoteza. Nekateri znanstveniki ugotavljajo, da se prva (5')

pozicija na kodonu nanaša na določen razred a.k. (npr. glutamatni - C, piruvatni - G), medtem ko se drugo mesto nanaša na polarnost a.k. Temu pojavu pravijo tudi 'kod v kodonu'.

Kofaktorska hipoteza

Druga hipoteza (Szathmary, že omenjeni rešitelj Eigna) predpostavlja, da povezava med a.k. in RNA na začetku sploh ni imela funkcije genskega koda, temveč je bila namenjena izboljševanju encimskih sposobnosti ribosomov. A.k. so delovale kot encimski kofaktorji skupaj z nukleotidnim »držalom«. Idelano držalo naj bi bilo glede na povprečno velikost a.k. kar trionukleotidno (tako pravita in teorija - Eigen - in sodobna empirija - Kazakov & Altman). Sodobna a.k. aktivacija je tako le ostalina zadnje stopnje prastare sinteze kofaktorjev. Ribocimi, ki so to določali, pa so bili prvi določitveni katalizatorji. Ker je bil tak ribosomski sistem z a.k. kot kofaktorji precej bolj sposoben od prejšnjega, se je naprej evoluiral, Povezovanje se je razvijalo - postopoma so se eni a.k. pridruževale druge. Do neke mere bi bila lahko trionukleotidna držala povezana z a.k. kar po kemijskih preferencah, npr. hidrofobne kisline imajo rade sosedstvo A, ki je najbolj hidrofobna baza. Na naslednji stopnji bi se namesto zgolj a.k. kofaktorjev izoblikovali oligopeptidni. Ribocimi, ki so katalizirali tako peptidno vez, so postali predniki današnjih ribosomov. Ker so bili pri tem peptidni encimi sposobnejši, naj bi se ti počasi večali, ribocimi pa manjšali, dokler ne bi dobili današnje situacije, ko so nuklotidi sem in tja še kofaktorji proteinskih encimov. Pri vsem skupaj je pomembno tudi to, da so lahko ribocimi premostili problem z netočnostjo koda, ki lahko hitro pripelje v informacijsko degeneracijo.

PANSPERMIJSKE HIPOTEZE

(glej prosojnice)