

Specializáció felszínkötött metabolikus replikátor modellben

KÖNNYŰ BALÁZS
doktori disszertáció

TÉMAVEZETŐ
DR. CZÁRÁN TAMÁS
MTA Ökológiai és Elméleti Biológiai Kutatócsoport

Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Kar
Biológia Doktori Iskola
DR. ERDEI ANNA
Doktori iskola vezető

Elméleti- és Evolúcióbiológiai Program
DR. SZATHMÁRY EÖRS
programvezető



ELTE Növényrendszertani és Ökológiai Tanszék
2011.

TARTALOMJEGYZÉK

Tartalomjegyzék	3
1. fejezet. Bevezető	5
2. fejezet. Az enzimatikus információ-hordozók világa	10
2.1. Az RNS alkotóinak szintézise	11
2.2. Nukleotid polimerizáció és RNS replikáció	18
3. fejezet. A korai enzimatikus replikátorok modelljei – áttekintés	24
3.1. Eigen-paradoxon	24
3.2. Koevizisztencia modellek	27
3.2.1. Térben explicit és jólkevert modellek	27
3.2.2. Kompartment modellek	32
3.2.2.1. Korai membránalkotók és membránok képződése prebiotikus körülmények között	32
3.2.2.2. Kompartment modellek ismertetése	34
3.3. Replikáz-evolúciós modellek	36
4. fejezet. A Metabolikus Replikátor Modell – Előzmények	39
4.1. Metabolikus replikátorok jólkevert modellben	40
4.2. Metabolikus replikátorok térben explicit modellben	41
4.3. Parazita replikátorok a Metabolikus Replikátor Modellben	44
5. fejezet. Replikáz evolúció a Metabolikus Replikátor Modellben	47
5.1. A modell leírása	49
5.1.1. A szaporodási szabály	50
5.1.2. A parazita/replikáz mutációjának szabálya	52
5.1.3. Diffúziós algoritmus	54
5.2. Eredmények	55
5.2.1. Koevizisztencia magyarázata	55
5.2.2. A replikáz- és szaporodási-hatékonyság evolúciójának magyarázata	59
6. fejezet. A metabolikus replikátorok evolúciója	67
6.1. A modell leírása	69
6.1.1. Replikátorok „halálózása”	71
6.1.2. Metabolizmus és versengés	72

6.1.3. A replikátorok csereviszonyai és mutációi	74
6.1.4. Diffúzió	75
6.2. Eredmények	76
6.2.1. A <i>trade-off</i> felszín paraméterek (b és g) és a maximális replikációs ráta (k_{max}) hatása	77
6.2.2. A diffúzió hatása	81
6.2.3. Egyéb paraméterek hatásai	83
7. fejezet. Diskusszió	87
Összefoglalás	93
Summary	95
A disszertáció alapját képező közlemények	97
A disszertáció témájához nem kapcsolódó közlemények	97
Köszönetnyilvánítás	99
Irodalomjegyzék	100

1. FEJEZET

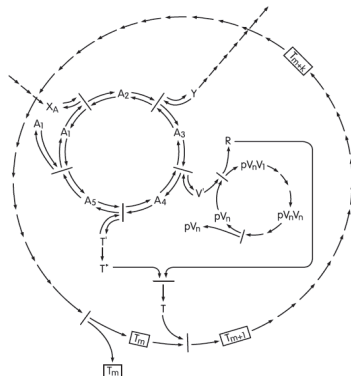
BEVEZETŐ

A Földi élet kialakulásának tudományos igényű vizsgálata a múlt század közepét megelőzően – az akkor elérhető geológiai, kémiai, biológiai ismereteknek megfelelően – többé-kevésbé plauzibilis spekulációkra korlátozódhatott csupán. Az ötvenes évek óta viszont könyvtárnyi szakirodalom foglalkozik az élet keletkezésének körülményeit és lehetséges mechanizmusait kutató kísérleti munkákkal és az azokhoz szorosabban, ill. lazábban kapcsolódó elméleti konstrukciókkal. A valóban jelentős eredmények ellenére ma is távoli lehetőségnek látszik egy, a téma minden kutatója számára elfogadható „forgatókönyv” az élet keletkezéséről.

A probléma valójában az élet definíciójánál kezdődik: e tekintetben máig nincs megnyugtató konszenzus a téma kutatói között. Gánti Tibor az 1970-es években az elsők között dolgozott ki egy koherens, rendszerkémi alapokon nyugvó szabályrendszert (*a potenciális és reális élet kritériumok szabályrendszerét*), amely nem csak az élet keletkezésének megértését, hanem a második évezred végétől folyamatosan kibontakozó űrprogramokat is segítheti (Gánti 1978.). Az Amerikai és az Európai Űrkutatási Hivatal (NASA és ESA), számos expedíciót szervez a Földön kívüli életformák felkutatására (www.nasa.gov és www.esa.int). Ehhez a feladathoz természetesen nélkülözhetetlen az élet fogalmának pontos definíciója, ami lehetővé teszi, hogy bármely entitásról eldöntsük, élő-e vagy sem. A Földön kívüli élet kutatásainak homlokerébe a Mars, és a Jupiter egyik holdja, az Európa került néhány évtizeddel ezelőtt. Közelsége révén a Marsra már eddig is több expedíciót szerveztek kifejezetten az élet nyomainak felkutatására, mindeközéig eredménytelenül. A sikert talán a Mars déli pólusánál fellelhető ún. sötét dűne-foltok részletes vizsgálata hozhatja majd meg (Gánti és mtsai 2003.). Az Európa vizsgálata sokkal nehezebb a nagy távolság miatt, így az Űrkutatási Hivatalok együttes erővel tervezik megvizsgálni e jégsapkával borított holdat (http://www.esa.int/esaSC/SEMPHEWX3RF_index_0.html). Egyelőre nyitva marad tehát a kérdés, hogy e közeli bolygók befolyásolták-e földi élet kialakulását, amint ezt a *pánspermia*-elmélet feltételezi. Eszerint az élet a világűr egy másik pontján keletkezett, és onnan kiindulva

„megfertőzte” a Földet (Davis 2000., Keresztúri 2011.). Mivel a legtöbb ismerettel saját bolygónkról rendelkezünk, a legtöbb elmélet és kísérlet az élet keletkezését inkább az ősi Föld fizikai, kémiai és geológiai tulajdonságai alapján próbálja megmagyarázni.

A Földön kívüli élet kutatásához nyújtott támponton túl az élet-definíciónak van egy második, inkább az elméleti kutatások számára használható következménye is. Az élet-kritériumok alapján megalkothatóvá vált az élet minimum-modellje, a *Chemoton* (Gánti 1978), amely megjelenése óta termékeny módon hat az élet keletkezését vizsgáló elméleti hipotézisekre és sikeresen járul hozzá a kísérleti munkák tervezéséhez és az eredmények rendszerezéséhez. A *Chemoton*-elmélet rendszerkémi alapokon írja le az élet legegyszerűbb működőképes (minimum) egységét; a *Chemont* mára valóban széles körben elismerik és elfogadják, mint az élő sejt alapstruktúráinak és alap-funkcióinak modelljét (1.1. ábra).



1.1. ábra A Chemoton modell. A *Chemoton* modell három autokatalitikus alrendszerre: *i*, anyagcsere alrendszer ($A_1 \dots A_5$); *ii*, információ-hordozó alrendszer (pV_n); és *iii*, határoló alrendszer (T_m) (Gánti 1978., Szathmáry 2003. alapján).

Az élet minimum-modelljének – és így minden élő entitásnak is – tartalmaznia kell három autokatalitikus, sztöchiometrikan kapcsolt alrendszert: *i*, anyagcsere, *ii*, információ-tároló és *iii*, határoló- (membrán-) alrendszert. Az autokatalitikus körfolyamatokban egy adott kémiai entitás koncentrációja a ciklus végére megduplázódik, amely így – korlátlan forrás-állatottság esetén – az adott entitás koncentrációjának exponenciális növekedését biztosítja. A sztöchiometrikus kapcsolatnak köszönhetően a *Chemoton*ban mindhárom alrendszer szabályozottan tud együtt növekedni. Az alrendszerek szabályozott együtt-növekedésének

eredménye az, hogy a *Chemoton* térfogata és felszíne is megnő. Mivel a térfogat köbösen, a felszín pedig négyzetesen változik, a növekedés során fizikai-kémiai szempontból instabil állapot alakul ki, mely a *Chemoton* kettéosztódásával tud stabilizálódni. Így a *Chemoton* egy saját tulajdonságait átörökítő, membránnal határolt, gyarapodásra képes élő entitás modelljének tekinthető, amely mutábilis információ-tároló alrendszere révén evolúcióra is képes. Így a *Chemoton* nem csak az élet, hanem az evolúció egységének a modellje is egyben (Gánti 1978., Szathmáry 2006.).

Egy minimális, már élőnek tekinthető entitásnak a *Chemoton* mindhárom alrendszerét tartalmaznia kell (Gánti 1978., Luisi és mtsai 2006.). A növekedéshez elengedhetetlenek az autokatalitikus reakció-hálózatokba szerveződő, katalitikusan „becsatornázott” anyagcsere-folyamatok. A rendszer többé-kevésbé hű másolódásának feltétele a generációról-generációra öröklődő genetikai *információ* átadása. Az információ másolásának ritka, de elkerülhetetlen hibái lehetővé teszik, hogy az utódok új, a szülőkétől eltérő tulajdonságokkal is rendelkezhessenek, és a természetes szelekció mechanizmusa révén populációik evolválódhassanak. A rendszer védelme szükségszerűvé teszi a határoló-rendszer (*membrán*) létrejöttét, amely ugyanakkor megengedi a kétirányú szelektív anyag-, energia- és információ forgalmat, és a rendszer elemeit egyetlen szaporodási és szelekciós egységbe (*protosejt*) zárja.

Komoly viták folynak azonban arról, hogy mely alrendszer jelent meg először, és milyen módon kapcsolódtak egymáshoz ezek az alrendszerek az evolúció során (*infrabiológia* egység, Szathmáry 2006.). Ebben a tekintetben ma három tudományos irányzat látszik kirajzolódni az: *i*, anyagcsere (*Metabolism First*); *ii*, membrán (*Lipid First*) és *iii*, információ-tároló molekulák (*Genetics First*) elsőbbségét támogató hipotézisek mindegyikét számos kutató képviseli világszerte.

Az anyagcsere elsőségét hangsúlyozó elmélet szerint (amelyet a leggyakrabban *ősleves* hipotézisként emlegetnek) az őslétkörben és az ősóceánban képződött kisméretű molekulák (metabolikus intermedierek) létrehozta egy primitív autokatalitikus anyagcserehálózatot, melynek révén egyre bonyolultabb molekulák képződtek. Ezek a bonyolultabb molekulák spontán módon kémiai szuperrendszerekké szerveződtek, amelyek egy bizonyos komplexitáson túl életjelenségeket is mutathattak (Miller 1953., Lazcano és Miller 1996., Copley és mtsai 2007., Kauffman 1986., Kauffman 2007.). Ennek az elképzelésnek van egy óriási hátránya: nem képes megmagyarázni, hogyan szervezhető az egyes reakciók egységes, szabályozott metabolizmussá specifikus katalízis, vagyis enzimek nélkül. Enzimek hiányában ugyanis a nem kívánatos, de viszonylag gyorsan lezajló mellékreakciók megbénítják a teljes központi

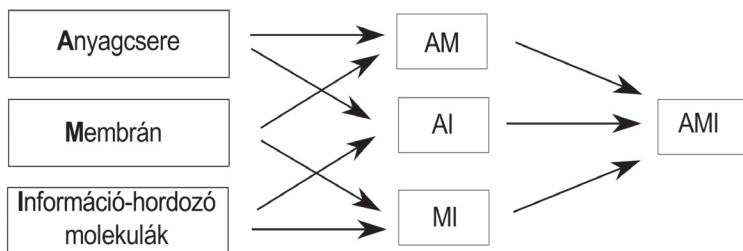
anyagcsere-folyamatot azáltal, hogy a kiindulási anyagokat a rendszer szempontjából használhatatlan „kátránnyá” alakítják (Szathmáry 2005.). Ezt a problémát hidalja át a kísérletekkel is alátámasztott *őspizza* elmélet azzal, hogy a molekulákat bizonyos ásványi kőzetek (pl.: pirit, agyag stb.) felszínéhez köti; a kőzet nem csak felszínként, hanem általános katalizátorként is viselkedik (Wächtershäuser 1990., Wächtershäuser 2000., Wächtershäuser 2007.). Ez a hipotézis sok, elsősorban kémiai jellegű problémára kínál megoldást, melyekre az ősléves-hipotézis támogatói régóta nem tudnak kielégítő magyarázatot találni (a részleteket lásd később).

A lipidekből képződő vezikulumok elsőségét hangsúlyozó elképzelés (*Lipid World*) szerint a vezikulumokat alkotó többféle összetételű, kettős oldékonyságú (*amphipatikus*) molekulák egyes kombinatorikusan lehetséges csoportjai különböző, gyenge katalitikus aktivitással rendelkezhetnek. Katalitikus aktivitásuk révén maguk állíthatták elő a vezikulumok felépítő egységeket (monomereket). A membránalkotó molekulák folyamatos képződésének eredményeképpen a vezikulum felszíne és térfogata megnövekszik, majd egy bizonyos méreten túl kettéosztódik, tehát valamiféle replikáció (~osztódás) figyelhető meg. Bár ismert tény, hogy a vezikulumok spontán kettéválásra és fúzióra is képesek (Segrè és Lancet 2000., Luisi 2002., Luisi és Mtsai 2006.), információ-hordozó molekulák hiányában mégsem nevezhető ez a folyamat valódi replikációnak. Ennek ellenére a *Lipid Világ* támogatói úgy vélik, hogy az a vezikulum, amelynek összetétele hatékonyabb a saját alkotóelemeit előállító reakciók katalizise szempontjából, képes lehet az adott körülmények között szaporodási előnyhöz jutni, és a vezikulum-populációban elterjedni.

A harmadik forgatókönyv-típust (*Genetics First: „a genetikai információ elsőként”*) megjelenítő hipotézisek – amelyeket talán pontosabb lenne az *enzimatikus információ-hordozók világa* néven emlegetni –, alighanem a legnagyobb támogatói táborral rendelkeznek a prebiotikus evolúció kutatói körében. Mi is ezt a forgatókönyvet tartjuk a leginkább plauzibilis elképzelésnek; a disszertációban ismertetett munkák mindegyike ezen alapul. Legfőbb vonzereje abban áll, hogy a három elengedhetetlenül szükséges *infrabiológiai* funkció közül kettőt (a metabolizmust és az evolválható genetikai információ átadását, lásd a 1.2. ábrát) ugyanabban a kémiai entitásban (replikátorban) egyesíti természetes módon. Az elmélet fő állítása szerint ugyanis a korai információ-hordozó makromolekulák (*replikátorok*) nem csak az örökletes információt tárolták, hanem térszerkezetük révén a metabolizmusban hasznosítható specifikus katalitikus aktivitással is rendelkeztek. Ennek köszönhetően a replikátorok a másolódásukhoz szükséges templát-funkción túl saját monomerjeik felépítését, végső soron tehát a saját

szaporításukhoz szükséges források előállítását is segíthetik. A szelekció ezért nagyon hatékonyan tud válogatni a saját szaporításukban, illetve a többi replikátorral való együttműködésben leghatékonyabbnak bizonyuló változatok közül.

A három fent említett forgatókönyv-típus természetesen valójában csak didaktikai okokból választható szét ennyire szépen. Az utóbbi évtizedekben egyre-másra születnek az autokatalitikus alegységek kombinációiként előálló *infrabiológiai egységekkel* (1.2. ábra, Szathmáry 2006.) manipuláló kísérleti és elméleti elrendezések, amelyek tovább finomítják a képet az élet eredetéről (Kauffman 2007.).



1.2. Az infrabiológiai egységek. A három alrendszerből – anyagcsere, membrán és információ-hordozó molekulákból – felépülő összes lehetséges *infrabiológiai* egység (Szathmáry 2006. alapján).

A jelen dolgozat témája is éppen egy olyan rendszer specializációs folyamatainak vizsgálata, amelyben a három autokatalitikus egységből kettő van jelen (a metabolizmus és az információ-tároló molekulák). Részletesebben bemutatott modellek (4., 5. és 6. fejezet) mindegyike azon a feltételezésen alapul, hogy a korai replikátorok bizonyos reakciókat képesek katalizálni és ahhoz, hogy szaporodni (*replikálódni*) tudjanak, szükségük van valamiféle katalitikus együttműködésre a metabolizmus közös támogatásán keresztül. Ebből az alaphelyzetből kiindulva vizsgáljuk meg, hogy elvileg létezik-e egyáltalán a lehetőség a rendszerben jelenlevő replikátorok specializációjára, illetve katalitikus és genetikai funkcióik szétválására. A modellek részletes bemutatása előtt röviden áttekintjük az *enzimatis információs-hordozók világának* kísérleti (2. fejezet) és elméleti (3. fejezet) hátterét.

2. FEJEZET

AZ ENZIMATIKUS INFORMÁCIÓ-HORDOZÓK VILÁGA

A 3-4 milliárd évvel ezelőtti Föld fizikai-kémiai körülményekről csak indirekt bizonyítékok állnak rendelkezésünkre. Ez a tény természetesen nagyon megnehezíti az élet eredetének kísérletes vizsgálatát. Ennek ellenére – talán egy kissé meglepő módon – az irodalomban mégis rengeteg kísérleti munkát találunk a témában. Ezekben a Föld korai kémiai-fizikai állapotát, valamint a kémiai és korai biológiai evolúció folyamatait próbálják meg rekonstruálni. Az így kapott kísérleti eredmények erőteljesen befolyásolják az olyan elméleti munkákat, mint amelyenkről a jelen dolgozat is szól. Ezért ebben a fejezetben röviden áttekintjük a korai információ-hordozó molekulák (*replikátorok*) kísérleti kutatásából származó legfontosabb eredményeket.

A korai replikátorok világának megértéséhez feltétlenül szükséges egy kevés szót ejtenünk a mai biológiai információ-tárolásról és átadásról.

Ha biológiai információ-tárolásról és -továbbításról beszélünk, akkor szinte mindenki a „*molekuláris biológia centrális dogmájá*”-ra gondol elsőként. E szerint minden sejtben a **Dezoxiribonukleinsav** hordozza a sejt, ill. a szervezet teljes felépítéséhez szükséges információt. A DNS egy-egy másolata adódik át minden sejtosztódás (*replikációs folyamat*) végén az utódsejtekbe. A DNS-ben tárolt információ a különböző funkciót betöltő **Ribonukleinsav** molekulákon keresztül végül a fehérjék háromdimenziós tészkezetében nyer biokémiai értelmet. Ez az adott gén fenotípusa. A kódolási (*genetikai*) és a katalitikus (*fenotípusos*) funkció tehát a ma élő szervezetekben két különböző makromolekula-típusban, a DNS-ben ill. a fehérjékben manifesztálódik, az RNS közvetítésével (DNS-fehérje világ). A genotípust fenotípusná fordító biokémiai gépezet hihetetlenül bonyolult, ami kizárja annak hirtelen, a „*semmiből*” történt megjelenését, különösen az Ősföldön uralkodó extrém körülmények között. Kelltet tehát létezzen egy közbülső, jóval egyszerűbb állapot, amelyben a genotípusos és a fenotípusos funkció nem különült el: ugyanaz a molekula-típus látható el a

kódoló és a katalitikus szerepet. Mivel feltételezhetően egyik funkció szempontjából sem ez az optimális megoldás, az evolúció egy későbbi szakaszában a korai katalitikus replikátorokat felváltották a fehérjék és a DNS, amelyek sokkal specifikusabban, hatékonyabban látták el a genotípusos és fenotípusos feladatokat. Egy ilyen horderejű evolúciós változás nem múlhatott el nyom nélkül! A sejt legalapvetőbb működéseit vizsgálva találunk „fosszilis” molekuláris bizonyítékot a fenti hipotézisre.

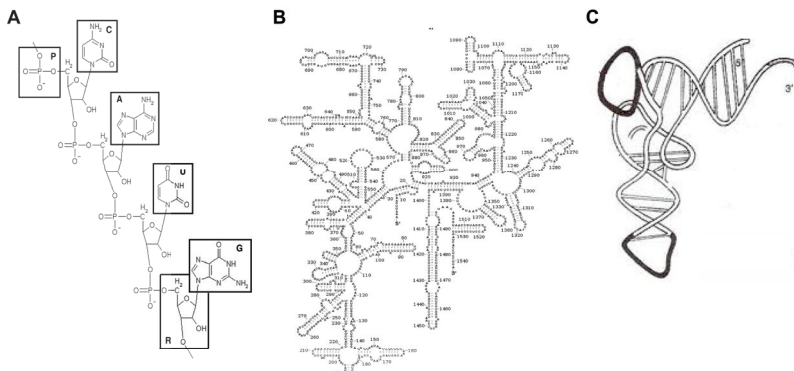
A legalapvetőbb sejtműködéseket figyelembe véve állíthatjuk, hogy a különböző RNS-molekulafajták hihetetlenül fontos szerepet töltenek be a mRNS éréseben (splicing-ban), a több tRNS-t tartalmazó polimer feldarabolásában, a peptidkötés kialakításában, sőt részt vesznek a baktériumok, de magasabb rendű organizmusok gén-működéseinek szabályozásában is (Lilley 2003., Chen2007., Grimson és mtsai 2008., Cech 2009.). Azaz a bázissorrendben rejtett információ-tároláson túl (lásd a mRNS funkcióját) katalitikus funkcióval is rendelkeznek, pontosan úgy, ahogyan a fenti, a korai katalitikus replikátorokról szóló fejtegetésünkben említettük. Így született meg az RNS-világ hipotézise (Gilbert 1986., Joyce 2002., Orgel 2003., Robertson és Joyce 2010., Yarus 2011.), mely szerint mind az enzimatikus, mind az információ-hordozó szerepet az RNS molekulák tölthették be a mai DNS-fehérje alapú világot megelőzően. Katalizátor funkciójuk révén egyrészt egy primitív anyagcsere-hálózatot működtethettek, másrészt replikáz-funkcióra is szert tehettek, tehát saját másolásukat segítő enzimeként is funkcionálhattak (Bartel és Unrau 1999., Joyce és Orgel 1999., Wochner és mtsai 2011.). Ebben a fejezetben az RNS-világ hipotézissel kapcsolatos kísérleti, a következő (3.) fejezetben pedig az elméleti munkákat mutatjuk be.

2.1. Az RNS alkotóinak szintézise

Az RNS molekulák különböző típusú nukleotidok polimerizációjával keletkező, jellegzetes 2D-s és 3D-s térszerkezettel rendelkező makromolekulák (lásd a 2.1. ábrát). Az RNS molekulákat felépítő nukleotidok minden esetben háromféle építőegységből állnak: *i*, foszfát; *ii*, ribóz (öt szénatomos cukor, gyűrűs formában) és *iii*, *N*-tartalmú szerves bázis (a továbbiakban csak bázis), amely az RNS esetében Adenin, Uracil, Guanin vagy Citozin lehet. Egy nukleotidban a cukor molekula 1' szénatomjához valamelyik bázis, az 5' szénatomjához pedig egy foszfát csoport kapcsolódik (2.1. A ábra). Ezek a nukleotidok polimerizálódhatnak kondenzációs (vízkilépést igénylő) reakcióban: az egyik nukleotid 3' szénatomja egy másik nukleotid foszfát csoportjával reagál, és vízkilépés közben összekapcsolódnak. Mivel a létrejött dinukleotidban

továbbra is van még egy 3' szénatom, így újabb nukleotid kötődhet hozzá a fenti módon, immár trinukleotidot képezve. A folyamat gyakorlatilag a végtelenségig folytatódhat, hiszen a létrejött oligo- ill. polimer végén mindig marad egy szabad 3' szénatom. A nukleotidok összekapcsolódásával kialakul az RNS molekula cukor-foszfát gerince, amelyről mintegy „lelőgnak” bázisok (2.1. A ábra). Egy ilyen polimerben az információt a *N*-tartalmú szerves bázisok sorrendje (*szekvenciája*) jelenti. A bázisok meghatározott számú (A és U esetében kettő; G és C esetében három) *hidrogén-híd* kötéssel bázispárokat képezhetnek egymással. Amennyiben a bázispárok az RNS láncon belül jönnek létre, akkor a szekvenciától függő változatos alakú 2D-s és 3D-s térszerkezetek alakulnak ki (2.1. B és C ábra).

2.1. ábra Az RNS molekula. A: az RNS elsődleges szerkezete; P: foszfát csoport; R: ribóz; C: citozin; A: adenin;

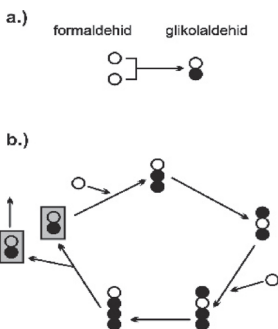


U: uracil és G: guanin. B: a 16S rRNS 2D-s szerkezete (http://rna.ucsc.edu/rnacycenter/xrna/xrna_gallery.html alapján). C: egy tRNS háromdimenziós térszerkezete (<http://www.gocbse.com/posts/show/0/content-class-12-basis-of-inheritance-903701.htm> alapján).

A fentiek alapján tehát magyarázatot kell találnunk arra, hogy a nukleotidok építőanyagai (foszfát, ribóz és a bázisok) hogyan képződtek, és arra, hogy a polimerizációs folyamat hogyan mehetett végbe a több mint három milliárd évvel ezelőtt lezajlott kémiai evolúció során. A prebiotika legismertebb elmélete, az ősléves-hipotézis (Miller 1953., Ferris és mtsai 1978., Ferris és Hagan 1984., Maynard-Smith és Szathmáry 1995., Fenchel 2002.) szerint a Föld légköre 3-4 milliárd évvel ezelőtt redukáló gázokból állt, amelyben az akkor roppant gyakori villámlások energiája szerves vegyületek képződését okozhatta. A légkörben képződött vegyületek a hipotézis szerint az ósóceánba oldódtak, ahol további reakciók játszódtak le. Ez

vezetett előbb a biomolekulák, később az élet kialakulásához. 1953-ban Stanley L. Miller laboratóriumában próbálta meg alátámasztani ezt az elméletet híressé vált kísérletében (Miller 1953.). Ennek során redukáló gázelegyet (CH_4 -t, NH_3 -t, H_2O -t) tartalmazó lombikba nagyfeszültségű elektródákat vezetett. Az elektródák kisülései modellezték az ősléggör villámításait, amelyek a gázelegy reakcióihoz az energiát szolgáltatták. A termékek vízbe oldódtak, majd analitikai módszerekkel azonosították az oldat összetevőit. Az eredmény meglepő volt: számos cukor, aminosav, és nitrogén tartalmú heterociklusos vegyület – a nukleotid bázisok alapanyagai – jelentek meg az oldatban. Miller kísérletét sokan megismételték különböző gázelegyekkel és más energiaforrásokkal (pl.: UV-fénnyel). Az eredmények hasonlóak voltak Miller eredményeihez, de más molekulák, és más arányban keletkeztek (Ferris és Hagan 1984., Lazcano és Miller 1996.). Ezekre a kísérletekre a továbbiakban összefoglalóan „Miller-kísérletek” néven utalunk.

A Miller-kísérletekben a biomolekulák keletkezésének két fő útja ismert: a *formóz-reakció* és a *Strecker-szintézis*, ami valójában hidrogén-cianid (HCN), valamint formaldehid molekulák komplex, addíciós reakció-hálózata. A 1861-ben Butlerov által leírt formóz-reakciónak van egy bevezető lépése, amelyben két formaldehid glikolaldehiddé alakul. A glikolaldehiddől egy autokatalitikus cikluson keresztül további formaldehid molekulák belépésével, és molekulán belüli átrendeződéssel két glikolaldehid képződik (2.2. ábra).



2.2. ábra. A formóz-reakció kezdetének sematikus ábrája. (a) Bevezető lépés és (b) autokatalitikus mag (Szathmáry 2003 alapján).

A ciklusban keletkezett intermedierek (cukrok) kilépve a ciklusból, egy bonyolult reakcióhálózatba lépnek, ahol további formaldehid molekulákkal és más cukor-molekulákkal reagálva különböző hosszúságú szénhidrát molekulákat képeznek (pl.: ribóz; a 2.2. ábra ezeket

a reakciókat nem mutatja). Tehát a formóz-reakció a változatos közti- és végtermékek előállításán túl azért is nagyon fontos, mert reakciómagja autokatalitikus, ami empirikusan erősíti a bevezetőben bemutatott *Chemoton*-modell autokatalitikus anyagcsere alrendszerének elképzelését (1.1. ábra).

A Strecker-szintézis szintén változatos biomolekulák előállítására képes, a hidrogén-cianid molekulák ugyanis viszonylag könnyen képződnek a feltételezett redukzív légkörben, és vízbe oldódva további reakciókba léphetnek egymással. A reakció-végtermékek között megtaláljuk az aminosavakat, imidazolokat, purinokat és pirimidineket is; utóbbi kettő a *N*-tartalmú szerves bázisok alapja (Ferris és mtsai 1978., Ferris és Hagan 1984., Weber 2008.). Így mindezek a molekulák felhasználhatók fehérjék és nukleinsavak szintéziséhez. Itt kell megemlítenünk, hogy a fehérjék és a nukleinsavak polimerizációjához szükséges leggyakrabban használt ún. kondenzációs ágensek szintén képződhetnek HCN-ből. Ilyen pl. a cianamid ($\text{H}_2\text{N-CN}$), amellyel foszforilációt, peptidkötést és nukleotid-kondenzációt is lehet katalizálni, valamint az imidazol, amely a leggyakoribb nukleotid-aktiváló vegyület a polimerizációs kísérletekben (lásd később, Ferris és Hagan 1984., Ferris és mtsai 1996.).

Látható tehát, hogy a Miller kísérletekben az RNS molekula két fő összetevője (a cukor és a bázis) viszonylag könnyen létrejön. Foszfátok prebiotikai jelenlétével kapcsolatban azonban nagyon kevés vizsgálatot folytattak. Ezek közül is inkább azt az elképzelést valószínűsítik, hogy a poli- nukleotidokban (RNS, DNS) fellelhető foszfátformák (foszfát, PO_4^{3-}) csak nagyon kis mennyiségben lehetnek jelen a korai Földön (Keefe és Miller 1995., Schwartz 2006.) részben a redukáló légkör miatt is. A foszfátok legtöbbje ráadásul általában rosszul oldódó, szervesen foszfátsókban van jelen, ami megnehezíti a reakcióba lépést. Ugyanakkor leírtak egy egyszerű folyamatot, amely hő hatására a foszfátsókból polifoszfátokat képez, ami viszont már jól reagálhat alkoholos hidroxil (-OH) csoportokkal. Egy másik alkalmazható foszforforma a foszfit (PO_3^{3-}), mely nagyságrendekkel jobban oldódik vízben, mint a foszfát, és reakcióképesebb is. A foszfitok képesek összekapcsolni két nukleotidot a helyes – 3'-5' – irányban (erről később még részletesen is szó lesz), majd a foszfit foszfáttá oxidálódik (Schwartz 2006.). A foszfitok jelentőségét az is alátámasztja, hogy viszonylag nagy mennyiségben vannak jelen a meteoritokban. Így megoldhatóvá válik a foszfátok prebiotikai jelenlétének problematikája, azonban számos további, főleg kémiai jellegű probléma merül fel az ősseves-hipotézissel kapcsolatban.

Az utóbbi évtizedek alatt megkérdőjelezhetővé vált az őslégkör redukzív jellege, mivel ősi (több mint 3 milliárd éves) kőzetekben vas-oxidokat és a szulfátokat találtak, ami oxigén

jelenlétére utal (Lazcano és Miller 1996., Towe 1996., Lane 2002., Miyakawa és mtsai 2002.). Ezért ma leginkább úgy véljük, hogy az őslégkör semleges vagy enyhén oxidatív jellegű lehetett. Ha ez igaz, akkor viszont meg kell ismételni a Miller-féle kísérleteket neutrális, ill. enyhén oxidatív gázelegyekben is. Több olyan neutrális gázeleggyel kísérleteztek, amelyben N₂, H₂O, CO és/vagy CO₂ voltak jelen, mindenféle arányban és kombinációban. Ha a légkör CO₂-ot tartalmazott, akkor nagyon kevés HCN és abból még kevesebb biomolekula képződhetett (Miyakawa és mtsai 2002.). Ezzel szemben CO-t használva a kísérletekhez a biomolekulák mennyisége és változatossága szinte vetekszik az eredeti Miller-kísérletekben képződött biomolekulák kitermelésével (Ferris és Hagan 1984., Miyakawa és mtsai 2002.).

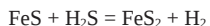
További probléma, hogy a Miller-kísérletek viszonylag tömény oldatokban mennek végbe, ugyanis a reaktánsok gyakori ütközése elengedhetetlen feltétele minden kémiai reakciónak. Sajnos nincsenek bizonyítékaink az ősóceán sűrűségét illetően, így azt csak becsülni tudjuk; a különböző adatok alapján becsült értékek meglehetősen erősen szóródnak (Szathmáry 2003.). Két megoldás kínálkozik az ősóceán töménységének fokozására: *extraterresztriális (Földön kívüli) szerves anyag „import” és időszakos kiszáradások*. Geológiai és csillagászati adatok alapján ma már tudjuk, hogy az ősi Föld egy rövid ideig tartó, ámbar igen erős meteor- és üstökös-bombázásnak volt kitéve. Ezek az extraterresztriális eredetű kőzetek jelentős mennyiségű szerves anyagot tartalmazhattak; egy becslés szerint ez a szervesanyag-import elérhette akár a 10¹¹- 10¹² kg-ot is évente (Miyakawa és mtsai 2002., Muñoz-Caro és mtsai 2002., Trevors 2003.). A *pánspermia*-elmélet támogatói szerint ezekkel a meteorokkal és üstökösökkel nem csak „holt” szerves anyag érkezhett a Földre, hanem akár élő mikroszkopikus élőlények – elsősorban baktériumok – is, melyek túlélhették nem csak az űrutazást, hanem a földi becsapódást is (Davis 2000., Keresztúri 2011.). A másik lehetséges megoldás szerint a kiszáradó lagúnákban az elpárolgó víz miatt lokális koncentrációnövekedés következett be. A lagúnákban „besűrített” ősóceánban már könnyebben végbemehettek a reakciók, amelynek végtermékei a következő dagály segítségével elkerülhettek távolabbi helyekre is (Miyakawa és mtsai 2002.).

Gyakran merül fel az a bírálat az ősleves-hipotézissel kapcsolatban, hogy a ma élő organizmusokban fellelhető összes fontosabb molekula közül nem mindegyik szintetizálódik a Miller kísérletekben (pl.: aromás aminosavak, membránalkotó molekulák, Maynard-Smith és Szathmáry 1995.). További probléma, hogy a keletkezett molekulák gyakran instabilak. Az RNS-ben és DNS-ben használatos bázisok (három azonos a két nukleinsavban, de a DNS-ben Uracil helyett Timin van) pl. geológiai időskálán mérve nagyon gyorsan elbomlanak 0°C fok

főlött (Lazcano és Miller 1996.). Sőt az is ismert, hogy maga a ribóz szintén könnyen bomló vegyület, melynek felezési ideje 100°C -on, neutrális pH-n 73 perc, és 0°C -on, neutrális pH-n 44 év (Lazcano és Miller 1996.).

A fent említett problémák feloldására alapvetően két megoldás kínálkozik: az RNS korai katalitikus információ-hordozó szerepének megkérdőjelezése, vagy más fizikai-kémia rendszerben való gondolkodás. Az első megoldási javaslat szerint a korai katalitikus információ-hordozók nem az RNS-ek lehettek, hanem a **PeptidNukleinSav** (angol rövidítéssel PNA). Az információt ebben is a nukleotidok bázissorrendje hordozza, azonban a bázisok aminosavakhoz kötődnek. Túl azon, hogy ma semmilyen bizonyítékot nem találunk a sejten belül PNA jelenlétére, a PNA szintézise további problémákat vet föl. A PNA neutrális légkörben történő szintézisét még nem sikerült végrehajtani (Böhler és mtsai 1995, Nelson és mtsai 2000.), ugyanakkor PNA-ban fellelhető bázisok ugyanazok, mint az RNS-ben ill. a DNS-ben, tehát a bázisok instabilitási problémája azonos itt és az RNS esetében. Léteznek további alternatív információhordozó-jelöltek, ám azok jelenlétét is hiába keressük a ma ismert sejteken belül (Hall 2004.). Így kijelenthetjük, hogy jelen tudásunk alapján az ősvesssel kapcsolatban megfogalmazott kritikákat az alternatív információ-hordozó molekulák nem oldják meg.

A másik lehetséges irány elveti az ősvesss-hipotézist, és azt állítja, hogy a biomolekulák képződése egyszerű kiindulási anyagokból, valamilyen ásványi-felszínhez (pl.: montmorillonit, pirit, kalcit, agyag, stb.) kötötten megy végbe. Az ásványi felszín nem csak megköti a reaktánsokat, melyek stabilitása ez által fokozódik (Ricardo és mtsai 2004.), hanem katalizálja is a megkötött molekulák reakcióit. A katalizátorokról – legyenek azok szeretlenek (pl. ásványok) vagy szervesek (pl. fehérjék) – pedig tudjuk, hogy a szubsztrátok megkötése révén gyorsítják az egyik irányban a reakciókat. Egyrészt azért lehetnek képesek erre, mert a reakciók alapjául szolgáló ütközéshez megfelelően orientálják a szubsztrátokat, másrészt mert a szubsztrátok lokális koncentrációját is megnövelik, ami növeli a reaktánsok ütközési valószínűségét. A felületkötött reakciók elméletét ma *prebiotikus pizza* hipotézisként ismerjük. A név arra utal, hogy a prebiotikus szerves molekulák úgy lephették el az ásványi felszíneket, mint ahogyan a pizza-tészta tetejét a feltét. Az őspizza elmélete extrém környezeti feltételeket kíván a pirit (FS₂) felszínén bekövetkező szervesanyag-termeléshez: magas hőmérséklet (~400°C), és nagy nyomás (~200MPa, Wächtershäuser 1990., Wächtershäuser 2000., Wächtershäuser 2007.). Az elmélet szerint ilyen körülmények között a vas-szulfid és a kénhidrogén kémiai reakcióba lép, és nagy mennyiségű energia szabadul fel.



$$\Delta G^\circ = -38.4 \text{ kJ/mol}$$

A reakcióból felszabaduló energiát fordított citromsav ciklushoz (RCA-ciklushoz) kapcsolva CO vagy CO₂ megkötésre lehet használni (Wächtershäuser 1990., Wächtershäuser 2000., Wächtershäuser 2007.). Egy újabb vizsgálat egy másik, szintén a pirit felszínén végbemenő reakcióutat javasol a CO vagy CO₂ megkötésére, mely egyszerűbb is, és energetikailag kedvezőbb is, mint a Wächtershäuser által leírt RCA-ciklus (Kalapos 2007.).

Annak érdekében, hogy kísérleti adatokkal támaszthassuk alá a prebiotikus pizza elméletét, több irányban is elindulhatunk. Az egyik lehetséges út annak kérdésnek a tisztázása, hogy léteztek-e/létezhetek-e a hipotézisben megfogalmazott extrém körülmények a prebiotikus Földön. Egy másik út annak vizsgálata, hogy van-e valamiféle bizonyíték („*molekuláris fossília*”) a felszín-kötött molekulák létezésére a mai sejteken belül is. A mélytengeri vulkánok (un. „*fekete füstölgők*”) környékén pontosan a fent említett extrém fizikai-kémiai körülmények uralkodnak, ezért az elmúlt években intenzív vizsgálatoknak vetették alá ezeket a területeket. Egy kísérletben például kimutatták, hogy a bázisok és a cukrok nem közvetlenül a „fekete füstölgők” közvetlen közelében, hanem azoktól egy kissé távolabb képződhetnek, mert ott alacsonyabb a hőmérséklet (175-240°C) és ez termodinamikailag stabilabbá teszi a képződött molekulákat (LaRowe és Reginer 2008.). A prebiotikus pizza sejten belüli bizonyítékának tekintik az intermedier anyagcsere számos molekuláján megtalálható negatív töltésű foszfát- és/vagy karboxil-csoportokat is, amelyekről feltételezhető, hogy ionos kötéssel a pozitív töltésű pirit felszínéhez kapcsolódhattak (Maynard-Smith és Szathmáry 1995.). Ezeknek a molekuláknak – főleg a polinukleotidoknak – az ásványi felszínhez való kötődését a molekula háromdimenziós térszerkezetén kívül befolyásolja még a jelenlévő kationok töltésének mennyisége is. Bivalens kationok (Ca²⁺ és Mg²⁺) segítségével a negatívan töltött biomolekulák negatívan töltött felszínéhez is képesek kapcsolódni: a kationok egyrészt kapcsolatba lépnek a polinukleotidok negatívan töltött foszfát/karboxil csoportjaival, másrészt az ásványi felszín (pl.: agyag) negatív töltésével is, és így kialakul egy stabil kapcsolat („*kation híd*”) a polinukleotid és az ásványi felszín között. Ez a kapcsolat, érthető módon, nem valósulhat meg monovalens kationokkal (pl. Na⁺, Franchi és mtsai 2003.). Az ionos kötés kellően flexibilis ahhoz, hogy a molekulák a felszínen lassú, diffúziós jellegű mozgást is végezzenek, aminek a későbbiekben bemutatandó modellek szempontjából fontos szerepe lesz.

A prebiotikus pizza elméletet támogatja az is, hogy a formóz-reakciónak – a Miller kísérletek egyik szénhidrát-előállító reakciójának – létezik egy felszín-kötött változata, mely

folyamatban cukorfoszfátok vesznek részt (Szathmáry 2003.). A cukorfoszfátok sokkal stabilabbak felszínhez kötöten, mint vizes oldatban. Sőt a felszín kötött formóz-reakció neutrális pH igénye az eredeti nem felszín kötött folyamat lúgos közegéhez képest sokkal közelebb áll a ma élő sejtekben uralkodó pH-hoz.

Még egy komoly probléma merül fel a nukleotidok abiogén képződésével kapcsolatban: a cukor-molekulák homokiralitása. A szerves kémiában királis szénatomnak nevezik azt a szénatomot, amelynek mind a négy vegyértékéhez különböző kémiai csoportok kapcsolódnak. Így a szénatomhoz kapcsolódó kémiai csoportok térbeli elhelyezkedése alapján két tükörképi molekula képződik – általában azonos arányban (*racém elegy*) –, amelyek csak optikai tulajdonságaikban térnek el egymástól. A biomolekulák közül a cukrok és az aminosavak (utóbbiak közül a glicin kivételével) mindegyike királis. A ma élő sejtekben a biopolimereket kizárólag az egyik fajta kiralitású monomerek alkotják. A fehérjékben csak *L*-aminosavak, a nukleinsavakban pedig csak *D*-cukrok fordulnak elő. Ezt nevezzük homokiralitásnak. A Miller-kísérletekben és a Földön kívüli szervesanyag-forrásokban a cukrok és az aminosavak *L* és *D* konfigurációjú formái racém elegyet alkottak. A homokiralitás nem csak nukleotidok, de a belőlük képződő polimerek szintézisében is komoly problémákat eredményez: racém elegyekben a polimerizációs folyamatok, a nem megfelelő kiralitású molekulák keresztgátlása miatt nem mennek végbe (Joyce és mtsai 1984.). A homokiralitás itt említett mindkét problémájának lehetséges megoldását a következő alfejezetben mutatjuk be.

A fentieket összefoglalva von Kiedrowski találóan hozta „közös nevezőre” az ősléves és az ősz-pizza hipotéziseket az ún. őspalacsinta elméletben, mely tartalmazza a korábbi két elmélet jó tulajdonságait (Kiedrowski 1996.). E szerint a molekuláris diverzitást a Miller-kísérletek biztosíthaták, de a bonyolultabb (bio)molekulák létrejöttéhez már elengedhetetlenül fontos lehetett valamiféle felszín, amely nem csak meghatározott reakcióutakra terelte a kémiai folyamatokat (katalízis), hanem jelentősen javította a molekulák stabilitását is. A következő alfejezetben azt mutatjuk be, hogy a képződött nukleotid alkotók (foszfát, cukor és bázisok) hogyan tudnak nagyobb egységeket (nukleotidokat, polinukleotidokat) létrehozni.

2.2. Nukleotid polimerizáció és RNS replikáció

Az előző szakaszban a nukleotidok építőköveinek prebiotikai szintézisét vizsgáltuk meg; a kísérleti eredmények bemutatását most a nukleotidok összeszerelődésével és polimerizációjával folytatjuk. Bemutatunk közben olyan problémákat is, amelyek az ősléves-hipotézissel nem, de

az ős-pizza elmélettel könnyebben megoldhatók.

A nukleotidok összeszerelődése (ribózból, foszfátból és *N*-tartalmú szerves bázisokból) és a polimerizációjuk kémiailag ugyanazt a reakciót jelenti: mindkettő vízkilépéssel járó kémiai reakció (*kondenzáció*). A kondenzációs reakciók ellentéte a hidrolízis, amelyben az egyik reaktáns éppen egy vízmolekula. Valójában a kondenzáció és a hidrolízis között kialakul egy kémiai egyensúly, amire természetesen igaz a *Le Chatelier-Braun elv*: a kémiai egyensúlyi reakciókban a végtermékek gátolják a saját képződésüket. Az ősleves-hipotézis szerint viszont éppen vizes közegben kellene a nukleotidoknak kondenzációs reakcióban összeállniuk nagyobb polimerekké (polinukleotidokká). A fentiek fényében ez nagyon nehézkesnek tűnik. De nem ez a polimerizációs folyamatokkal kapcsolatos egyetlen probléma. Az oldatban elvégzett polimerizációs kísérletek alapján úgy tűnik, az RNS képződésnél igen gyakori, hogy az egyik nukleotid 5' szénatomjához kapcsolódó foszfát nem a másik nukleotid 3' szénatomjával, hanem a 2' szénatommal reagál. Így a konvencionális 3'-5' kapcsolódás helyett 2'-5' kapcsolódás történik. Ez probléma részben áthidalható akkor, ha kondenzációs ágensként imidazollal aktivált nukleotidok/oligomerek kapcsolódnak össze (Ferris és mtsai 1996., Rohatgi és mtsai 1996., Ferris 2006.). Megjegyezzük, hogy a legújabb kísérletekben – a tapasztalt nehézségek miatt – új, lehetséges kémiai szintézis-utakat keresnek a nukleotidok prebiotikus előállítására, melyekben nem a fent nevezett elemi építőkövekből (ribóz, bázisok és foszfát), hanem még kisebb egységekből (pl. cianamidból és glikolaldehidből) kiindulva, energetikailag kedvezőbb közvetett reakcióutakon állítják elő azokat (Powner és mtsai 2009., Powner és mtsai 2010.).

Mind az előző alfejezetben bemutatott homokiralitási, mind a kondenzációs problémákra megoldást adhat a prebiotikus pizza elmélete (Hazen és mtsai 2001., Bielski és Tencher 2007 2007., Joshi és mtsai 2011.). A homokiralitással kapcsolatban (Hazen és mtsai 2001.) megfigyelték, hogy például a kalcit (CaCO_3) kristály képes az aszparaginsav racém elegyének két komponensét megkülönböztetni. A kalcit kristályon több felületi struktúrát különböztettek meg, amikhez a racém elegy két komponense eltérő affinitással tud kötődni. Egy másik kísérletben kimutatták, hogy egy cukor racém elegyének két tagja egy felszínen különböző sebességgel mozog. Ennek oka, hogy a két cukor-forma abban különbözik egymástól, hogy a -OH csoportjaik a cukor-gyűrű síkjában, vagy arra merőlegesen helyezkednek el. Így a két cukor-forma különböző számú hidroxilcsoporttal (-OH) kötődik a felszínhez, ami diffúziós sebességbeli különbséget eredményez (Bielski és Tencher 2007). Mind a két fent említett mechanizmus képes arra, hogy a racém elegy két komponensét megkülönböztesse, létrehozva ezzel a két tükörképi pár arányának eltolódását, amely előfeltétele a homokiralitás

kialakulásának. A legújabb kísérleti eredmények azt mutatják, hogy montmorillonit agyagásványon a nukleotidbázisokból alkotott racém elegyben 9-11 nukleotid hosszúságú homokirális oligonukleotidok tudnak szintetizálódni (Joshi és mtsai 2011.). Ennek alapján kijelenthetjük, hogy az előző fejezetben bemutatott katalízist elősegítő tevékenységén túl a felszíneknek sztereoszéktivitása is van.

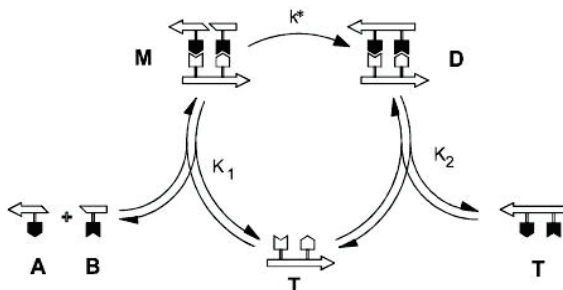
Az ősseves kapcsán említett (poli)kondenzációs probléma szintén megoldható az ásványi felületek segítségével. Ennek megértéséhez tegyük fel, hogy vannak *A* és *B* típusú molekulák, melyek víz kilépéssel *C*-vé alakulnak. Oldatban az *A*, *B*, *C* és a víz molekula mozgási szabadságfoka – mindegyik molekulafajta esetén – 3, mert mindegyik molekula a tér három irányába mozoghat. Viszont ha *A*, *B*, és *C* felület-kötött, akkor ezek mozgási szabadságfoka külön-külön 2, mert a felületen csak két dimenzióban tudnak elmozdulni. A víz szabadságfoka továbbra is 3. Az oldatban lejátszódó reakció esetén az egyenlet bal és jobb oldalán a mozgási szabadságfokok száma 6-6. Ezzel szemben a felület-kötött reakció esetén 4 és 5. Ez azt jelenti, hogy az utóbbi esetben nőtt a mozgási szabadságfok száma, ami entrópia-növekedéshez vezet. A termodinamika II. főtétele éppen az, hogy a reakciók spontán végbemeneteléhez entrópia-növekedés szükséges. Ezért a felületeken bekövetkező kondenzációs reakciók tehát fizikai-kémiai megfontolások alapján is jóval kedvezőbbek, mint az oldatban végbemenők.

A fenti elméleti fejtegetés kísérleti igazolását Ferris és munkatársai végezték el 1996-ban. Kísérletükben montmorillonit felszínen egyrészt ribonukleotid (az RNS-ek építőköve), másrészt aminosav molekulák mindegyikéből több mint 30-50 tagú oligomereket szintetizáltak. A montmorillonit nukleotidokra kifejtett katalizáló hatása sokkal erősebb, mint a korábban alkalmazott kondenzációs ágenseké (5'-foszfoimidazollal). Ennek eredményeképpen a polimerizációs fok is sokkal nagyobb, mint az oldatban elvégzett reakcióknál. Sőt, amint már arra utaltunk, az oldatban gyakori 2'-5' (hibás) nukleotid-kapcsolódás a felületen elvégzett polimerizációs reakcióban teljes mértékben hiányzik. Itt a nukleotidok kizárólag a 3'-5' (helyes) módon kötődnek egymáshoz (Ferris és mtsai 1996., Ferris 2006.). A polimerizációs reakcióra kifejtett hatásán túl a montmorillonit ásvány egy másik előnye, hogy képes megvédeni a káros UV sugárzástól a RNS-ek cukor-foszfát kötéseit. Az ősi földi körülményeket figyelembe véve valószínűsíthető, hogy a mainál nagyobb UV-besugárzás érthette a felszínt, ami erőteljesen károsítja a molekulák kémiai kötéseit. Megmutatható, hogy egy enzimaktivitással rendelkező RNS (ADHR1, lásd később) katalitikus képessége kevésbé csökken UV-besugárzás hatására montmorillonit felszínhez kötve, mint vizes oldatban (Franchi és Gallori 2005., Biondi és mtsai 2007.). De nem csak UV sugárzás, hanem egyéb környezeti hatások (pl.: magas hőmérséklet,

enzimes hasítás) ellen is védelmet tud biztosítani az ásványi felszín. A felszínkötött RNS molekulák megtartják még azt a képességüket is, hogy róluk újabb és újabb másolatok képződhessenek (*templát funkció*) replikációs folyamatokban (Franchi és Gallori 2005.).

Most, hogy a kondenzáció és a homokiralitás problémái megoldhatónak látszanak az őspizza hipotézis keretein belül, ráterhetünk annak tisztázására, hogy vajon a RNS-ek rendelkeznek-e/rendelkezhettek-e kellő katalitikus potenciállal? Azaz: képesek-e változatos kémiai reakciók katalizálására? A fejezet bevezetőjében már utaltunk arra, hogy a RNS-ek szekvenciájuk alapján különféle 2D-s és 3D-s szerkezet tudnak felvenni. Hasonlóan a fehérjékhez, éppen ezeknek a bonyolult szerkezeteknek köszönhetően az RNS-ek is képesek bizonyos reakciók katalizálására, mint ahogyan korábban láttuk a sejtani példák kapcsán. Az, hogy más kémiai reakciókat katalizáló RNS-enzimet (*ribozimet*) nem találunk a természetben, még nem jelenti azt, hogy ilyenek nem is léteztek. Amennyiben elő tudunk állítani adott specifitású ribozimeket mesterséges úton, *in vitro* evolúcióval (Szathmáry 1990., Landweber és mtsai 1998.), akkor nem kizárt, hogy természetes evolúcióval is létrejöhetnek. Az *in vitro* eljárás lényege, hogy affinitás-kromatográfias oszlopra felkötik az adott reakcióra jellemző stabil átmeneti-komplex-analógot (átmeneti komplex: a reakció során, a szubsztátokból képződő rövid életidejű, és az enzimhez erősen kötődő molekuláris szerkezet). Ezen az oszlopon folytatnak át random szekvenciájú RNS-molekula populációt. Amelyik ribozim az átmeneti-komplex-analóghoz köt, az jó eséllyel képes az adott reakció katalizására is (Voet és Voet 1995.). Az oszlopra kötődő RNS-eket lemoszák, és szekvenciáikat meghatározzák. Ezt követően ezeket a szekvenciákat random mutagenizálják, és az így megszintetizált molekulapopulációt újból átfolytatják a kromatográfias oszlopon. Többször megismételve a procedúrát, egyre hatékonyabb ribozimekhez juthatunk. Ezzel a módszerrel sikerült többek között olyan ribozimeket kisselektálni, amelyek a peptidszintézis reakcióinak nagy részét képesek katalizálni, de találtak C-C kötést kialakító, N-hez és S-hez alkil-csoportot kötő, nukleozidokat (cukor + bázis) és nukleotidokat képző ribozimeket is (McConnell és mtsai 1997., Landweber és mtsai 1998., Bartel és Unrau 1999, Joyce 2002., Luisi és mtsai 2006., Burton és Lehman 2010.). Egy kérdés maradt: képes-e egy ribozim önmaga replikációjára, vagyis templát-irányított polimerizációra?

Dinukleotidok templát-irányított, nem-enzimatikus replikáció általános sémáját a 2.3. ábra mutatja.



2.3. Dinukleotidok templát-irányított, nem enzimátikus replikációjának sematikus ábrája (Patzke és von Kiedrowski 2007. alapján). A és B: monomerek, M: komplex, D: duplex és T: templát. További magyarázat a szövegben.

A két monomer (A és B) egy templáthoz (T) kapcsolódnak – Watson-Crick bázispárosodással – kialakítva ezzel a monomerek és a templát komplexét (M). Az így egymás közelébe került reaktív csoportok könnyebben reakcióba tudnak lépni egymással, és végül összekapcsolódnak. Ezt követően a duplex (D) két szála közötti kapcsolat meggyengül és szétválhatnak egymástól. Ezt a reakciósémát nem csak 2 nukleotidból álló monomerekkel lehet felírni, hanem 4, 6 vagy 14 tagból állókkal is (Bag és von Kiedrowski 1996., Patzke és von Kiedrowski 2007.). A polimerek hosszát azonban nem lehet korlátlanul tovább növelni, mert az utódzsalak szétválása egyre nehezebbé válik a kialakuló hidrogén-híd kötések (Watson-Crick bázis-párosodások) számának növekedése miatt. Ennek a reakció-sémának a pontos templát-irányított polinukleotid képződésén túl van egy másik érdekessége is. Alaposabban megvizsgálva fenti ábrát észrevehetjük, hogy a folyamat autokatalitikus, mivel egy templátból a reakció végére kettő keletkezik. A templát-koncentráció növekedése a mérések tanúsága szerint parabolikus (lásd a következő fejezetben). A parabolikus replikátor-növekedésről kimutatható, hogy elősegíti a különböző replikációs rátával rendelkező replikátor-fajták együttélését (Szathmáry 1989a., Bag és von Kiedrowski 1996., Scheuring és Szathmáry 2001., Patzke és von Kiedrowski 2007.), ami a továbbiakban bemutatandó elméleti megfontolások és modellek szempontjából még fontos szerepet kap. Hasonló autokatalitikus, templát-irányított, nem-enzimátikus reakciósémát peptidek esetében is leírtak, amelyben a főszerepet egy alfa-helikális – szekvenciája alapján a „*leucine-cipzár*” fehérjékhez hasonló – molekula játszotta (Lee és mtsai 1996.).

A korábbi kísérletek alapján látható, hogy a biopolimerek létrejöttében az ásványi felszínek katalizáló képességének óriási jelentősége van: egyrészt hatékony módon képes a

nukleotidok/oligomerek homokirális összekapcsolására, másrészt a nem kívánt melléktermékek megjelenése (pl. 2'-5' irányban kapcsolódó nukleotidok vagy hibás másolás) sokkal ritkább (McGinness és Joyce 2003.). Ugyanakkor az előző bekezdésben azt is láttuk, hogy a polinukleotidok templát-irányított, nem-enzimatis, autokatalitikus replikációval is képződhetnek. Mindkét folyamat ugyanazzal a problémával terhelt: csak viszonylag rövid szekvenciák másolódhatnak hatékonyan. Nagyon valószínű, hogy a nukleotidok kezdetben ezzel a módszerrel kondenzálódtak polinukleotidokká, de a hosszabb molekulák létrejöttéhez már elengedhetetlenül szükséges valamiféle enzim (*replikáz*), mely a másolás pontosságát és gyorsaságát is fokozni képes. Az elmúlt évek talán legizgalmasabb és legfontosabb prebiotikai vállalkozásának számít egy hatékony ribo-replikáz (templát-irányított RNS-replikációt végző ribozim) felkutatása, *in vitro* szelekció segítségével. Ez az eredmény ugyan még várat magára, de ha végül megszületik, akkor döntő jelentőségű lesz a további kutatások szempontjából.

Kezdetben ligáz funkciójú ribozimeket kerestek, amelyek képesek rövid oligonukleotidokat összekapcsolni (Joyce 2002.). Ezeket a ligázokat további *in vitro* evolúciónak vetették alá, amelynek eredményeként megjelentek a templátot és nukleotid-trifoszfátot használó, valódi polimeráz funkciójú ribozimek/replikázok (Eklund és Bartel 1996., Johnston és mtsai 2001., McGinness és Joyce 2003.). Sajnos ezekkel a replikázokkal több probléma is van.

- 1. Pontosság:** a másolás pontossága kb. 85%, ha a nukleotidokat azonos arányban adják a reakció keverékhez. Ha a guanin arányát csökkentik, akkor a pontosság kb. 96%-ra növelhető (Eklund és Bartel 1996., Johnston és mtsai 2001.). A guanin-koncentráció csökkentésének jótékony hatása azzal magyarázható, hogy a guanin nem csak konvencionális párjához, a citozinhoz, hanem az uracilhoz is szívesen kapcsolódik, amely bázissorrendi hibákat eredményez az újonnan szintetizálódó számban. Ha nem veszik figyelembe a guanin okozta hibákat, akkor a pontosság kb. 99.6-99.96%.
- 2. Szintézis sebesség:** a kisselektált replikázok 23 óra alatt 9 nukleotid beépülését tudják csak katalizálni (Johnston és mtsai 2001.).
- 3. Replikáz mérete:** a legjobb replikáz, amelyet eddig találtak, 95 nukleotiddal volt képes meghosszabbítani egy primert, de a replikáz maga 189 nukleotidból állt (Wochner és mtsai 2011., Yarus 2011.).
- Végül 4. templát-utód szétválás:** gyakori probléma, hogy a templát- és az utódszál nem válnak el a replikációt követően, mint ahogyan erre már utaltunk a korábbi alfejezetekben (Szathmáry 2003.). Mindezen problémákból könnyen kikövetkeztethető: ezek a ribo-replikázok még messze vannak attól, hogy saját maguk hatékony replikálódását tudják katalizálni.

3. FEJEZET

A KORAI ENZIMATIKUS REPLIKÁTOROK MODELLJEI - ÁTTEKINTÉS

Az előző fejezetben már utaltunk arra, hogy a korai enzimatis információt-hordozó molekulák kémiai, fizikai tulajdonságain, építőegységeinek szintézisének, replikációján stb. túl léteznek egyéb fontos kérdések, melyekre a választ a kísérletek megadni még nem tudják. Ilyen, biológiai szempontból igen izgalmas és fontos kérdés, hogy egy replikátor mennyi információt tárolhat úgy, hogy az pontosan tudjon másolódn. Az információ-tárolási kapacitással összefüggő másik, döntő jelentőségű kérdés, hogy milyen ökológiai mechanizmusok biztosíthatják a különböző információ-tartalmú korai replikátorok közötti együttélést, ami növeli a rendszerben (*replikátor közösségben*) tárolt összes információ mennyiségét. A különböző entitások – legyenek azok molekulák vagy egyedek – közötti együttélés problémái a versengő (*kompetitív*) kizárás problematikájára vezethetők vissza. Az exponenciálisan szaporodó entitások közül a leggyorsabban növekvő kiszorítja a többi, lassabban gyarapodó társát, és ez a replikátor-közösségek esetében információ-vesztést eredményez. Ebben a fejezetben megpróbáljuk bemutatni a korai replikátorok információ tartalmának növekedését biztosító mechanizmusokat, melyek így vagy úgy, de végülis mind a következő alfejezetben bemutatandó *Eigen-paradoxonhoz* kapcsolódnak.

3.1. *Eigen-paradoxon*

Az élet kialakulásával kapcsolatos egyik legnehezebb elméleti probléma a korai információhordozó molekulák (*replikátorok*) hossza és másolási pontossága közötti ellentmondásos összefüggés feloldása. A ma élő sejtek óriási genomjának másolását bonyolult biokémiai masinéria végzi. A másolás hibarátaja elképesztően kicsi (a legegyszerűbb prokarióta sejt genomja is 10^9 bázispárból áll, és a hiba-ráta 10^{-8} - 10^{-10}). Mindez a DNS-replikáz (DNS függő DNS polimeráz) enzimkomplex hibajavító alegységének és a sejt egyéb hibajavító

enzimrendszereinek köszönhető (Voet és Voet 1995.). Az evolúció korai fázisában azonban még nem léteztek ilyen enzimek, így a prebiotikus információhordozó makromolekulák másolása során sokkal gyakoribbak lehettek a hibák, mint a ma élő sejtekben. A magas hibaráta viszont korlátozza a pontosan replikálható genom-méretet. Eigen és Schuster (1979.) kiszámították, hogy adott pontmutációs ráta mellett körülbelül mekkora genom (milyen hosszú replikátormolekula) tartható fenn tetszőlegesen sok másolási cikluson keresztül.

Vegyünk n fajta replikátor molekulát, és írjuk fel ezek mennyiségének időbeli változását a következőképpen:

$$\frac{dx_i}{dt} = \dot{x}_i = (A_i Q - D_i) x_i + \sum_{j=1}^n w_{ij} x_j - x_i E, \quad (3.1.)$$

ahol az i -edik fajta replikátor koncentrációja x_i , szaporodási és halálozási rátája A_i ill. D_i . Egy j típusú replikátor w_{ij} mutációs rátával i fajta replikátorra alakulhat. E az ún. kifolyási tag, amely a molekulafajták koncentrációinak arányát megőrizve a rendszer teljes koncentrációját állandó értéken tartja (hasonlóan a kísérleti kutatásokból ismert ún. kompartment-rendszerekhez). Q a replikátor másolási megbízhatósága. Tegyük fel, hogy minden replikátor N darab bázisból áll, Q és állandó továbbá, hogy

$$Q = q^n, \quad (3.2)$$

ahol q a bázisonkénti másolás pontossága, azaz a helyes monomer beépülésének valószínűsége. Tegyük fel, hogy a molekulapopulációt (*kvázispeciest*) két nagy csoportra oszthatjuk: a mesterkópiára (m indexű), melynek fitnessa a legnagyobb, és a mesterkópiától különböző mutáns szekvenciákra, amelyeket j indexszel jelölünk. Feltesszük továbbá, hogy a mutáns nem mutál vissza mesterkópiává, mivel ez sokkal valószínűtlenebb esemény, mint egy másik mutánssá történő alakulása. Így a mutáns csoportban $Q=1$. Ezután felírhatjuk a kétféle replikátor mennyiségének időbeli változását:

$$\dot{x}_m = (A_m Q - D_m) x_m - x_m E, \quad (3.3.)$$

$$\dot{x}_j = (A_j - D_j) x_j + A_m x_m (1 - Q) - x_j E. \quad (3.4.)$$

A mesterkópia csak akkor maradhat fenn, ha dinamikai egyensúlyban (azaz amikor az x_m és az

x_j már nem változik: $x_m = x_j = 0$) teljesül a következő egyenlőtlenség: $x_m > 0$. A feltétel figyelembevételével, valamint a 3.3. és a 3.4. egyenletek átrendezésével a következő összefüggéshez jutunk:

$$Q > \frac{A_j - D_j + D_m}{A_m}. \quad (3.5)$$

A továbbiakban feltesszük, hogy $D_j \approx D_m \ll A_j$, ezért a halálozási ráták különbsége elhanyagolható. A $Q = q^N \approx e^{-N(1-q)}$ összefüggés alapján a (3.5.) egyenlőtlenség átrendezésével a következő egyenlőtlenséget kapjuk:

$$N < \frac{\ln \frac{A_m}{A_j}}{1-q}, \quad (3.6.)$$

melyből kiszámítható az enzim nélkül másolódó mesterkópia maximális hossza, az ún. hibaküszöb. Nézzük meg ezt két egyszerű példán: ha $q = 0.99$ és $A_j = 0.5 \cdot A_m$, akkor $N \approx 69$; ám ha $q = 0.99999999$ és $A_j = 0.5 \cdot A_m$, akkor $N \approx 6.9 \cdot 10^7$. Megjegyezzük, hogy az A_m/A_j arány megváltozása csak akkor eredményez lényegi különbséget a tárolt információ mennyiségében (a logaritmikus összefüggés miatt), ha ez a változás nagyságrendbeli. Látható tehát a másolás pontossága és a molekula hossza közötti összefüggés: minél pontosabb a másolás, annál hosszabb replikátort lehet másolni. Azt a pontosságot, amivel a második esetben számoltunk, már csak enzimek segítségével lehet elérni. Így jutunk az *Eigen-paradoxonhoz*: rövid replikátorok nem képesek a másolás pontosságát növelő enzim kódolására, viszont ilyen enzim nélkül nem lehet hosszabb replikátorokat pontosan másolni.

A paradoxon feloldása kiemelt fontosságú a korai evolúció kutatása – és azon belül a „Genetics First” hipotézis – szempontjából, enélkül ugyanis nem érthetjük meg, hogy az evolúció során hogyan jelenhettek meg azok az élő sejtek, amelyek már kis mértékben hasonlíthattak a ma élő legegyszerűbb élőlényekhez: a prokariótákhoz. A prokariótákhoz hasonlóan az élő-sejtek genom-mérete több nagyságrenddel nagyobb lehetett, mint a korai, enzim nélkül másolódó replikátorok információ-mennyisége. Kelltek tehát léteznie valamiféle kiútnak ebből a tipikus „22-es csapdájá” helyzetből. Olyan evolúciós mechanizmust keresünk, amely egyre több genetikailag stabil és fenotípusosan funkcionális információ átadását

biztosíthatta a korai replikátorok számára. Ilyen mechanizmusok modelljeit mutatjuk be a következőkben.

Itt jegyezzük meg, hogy fenti eszmefuttatás kihagyott néhány, tapasztalatokból jól ismert funkcionális kényszert a számításból. Például, ha egy ribozim valamilyen térszerkezettel egy adott funkciót képes ellátni, akkor a szelekció sokkal inkább a szerkezet, mint a bázisrend megtartására „törekszik”. Ebből kifolyólag két azonos térszerkezetű/funkciójú replikátor szekvenciája egymástól nagyon is különbözhet. A funkcionális kényszerek figyelembevételével újraszámolva az enzimatikus információ-hordozók maximális hosszát, sokkal hosszabb mesterkópiák másolása válik lehetővé (Kun és mtsai 2005.). Tehát a korai replikátorok hosszabbak lehettek ugyan, mint az a korábbi (Eigen-féle) számítás alapján várható, de még mindig nem elegendően hosszúak egy teljes organizmus genomjának kódolásához. Tehát a kódolt információ mennyiségének problémája (*Eigen-paradoxon*) továbbra is fennáll. Léteznek azonban olyan megoldások, amelyek tovább növelhetik a tárolt információ mennyiségét, melyek a kiutat jelenthetik az *Eigen-paradoxonból*: rövid, pontosan másolható, különböző szekvenciájú molekulák együttélése – „*koegzisztencia-modellek*”; vagy a replikáció pontosságának növelése, mely fokozza az egyre hosszabb replikátorok túlélési (és pontos másolódási) esélyeit – „*replikáz-evolúciós modellek*”. A következőkben bemutatjuk több modellen keresztül, hogyan oldja fel az *Eigen paradoxont* ez a két modellcsalád.

3.2. Koegzisztencia modellek

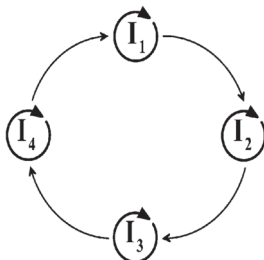
3.2.1. Térben explicit és jólkevert modellek

Eigen és Schuster (1979.) maguk is megpróbálták az általuk megfogalmazott paradoxont feloldani. Úgy gondolták, ha a hibaküszöb korlátot szab a másolható információ mennyiségének, akkor a teljes információt ne egyetlen, hanem több, a hibaküszöb által korlátozott mérettartományba tartozó replikátor hordozza (*információ integráció*). Ahhoz, hogy a rendszer képes legyen az információ integrációjára, a következő három feltételnek kell teljesülnie:

1. minden replikátornak hatékonyan kell felvennie a versenyt saját hibás másolataival szemben;
2. a különböző feladatokat ellátó replikátorok nem zárhatják ki egymást;

3. az információ-integráló rendszernek ki kell szorítania minden más, nem megfelelő hatékonyságú rendszert és egyedet.

A legnehezebben teljesíthető feltétel ezek közül a 2. pont. Az ökológia egyik legismertebb szabálya, a versengő (*kompetitív*) kizáródás elve szerint: két vagy több, azonos forrást használó, exponenciális gyarapodásra képes faj közül a legnagyobb szaporodási rátával rendelkező mindig kiszorítja a többit. A replikátorok azért esnek e szabály hatálya alá, mert szaporodásukhoz/replikációjukhoz ugyanazokat a monomereket (építőköveket) használják fel. Így egymástól függetlenül szaporodó replikátorokra is igaz, ami az ökológiai rendszerekre vonatkozik: a legnagyobb replikációs rátával rendelkező molekula kiszorítja az összes többit, ami ellentétes az információ-integráció 2. követelményével. A kompetitív kizáródás okozta információ-vesztést elkerülendő Eigen és Schuster (1979.) feltételezte, hogy a replikátorok mindegyike rendelkezik egy gyenge, specifikus replikáz aktivitással, oly módon, hogy a rendszerben jelenlévő minden replikátor-fajta a körkörös topológiában elrendezett molekula-típusok közül az utána következő replikációját segíti, az előzőtől pedig replikációs segítséget kap (3.1. ábra, Eigen és Scuster 1979.). Azaz a 3.1. ábra alapján egy négyelemű *Hiperciklusban* I_1 replikátor specifikus segítséget nyújt I_2 replikátor replikációjához az I_2 az I_3 -nak, az I_3 az I_4 -nek, és végül I_4 az I_1 replikátor replikációjához nyújt specifikus segítséget. Természetesen elméletileg a *hiperciklusba* kapcsolt elemek száma (n) a végtelenségig növelhető.

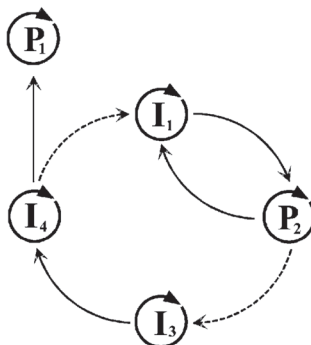


3.1. Hiperciklus. Egy négyelemű *Hiperciklus* (Scheuring és mtsai 2003. alapján, magyarázat a szövegben).

Számítások nélkül is könnyen belátható (de számításokkal is igazolható), hogy ez a rendszer képes az információ integrációjára. A következő elemnek nyújtott specifikus segítség folytán, és a körkörös elrendezésből adódóan, minden egyes replikátor visszakapja azt a katalitikus segítséget, amelyet ő maga adott. Így a különböző replikátorok tartós együttélése

(koegzisztenciája) valósulhat meg.

Maynard Smith (1979.) mutatott rá, hogy ez a rendszer evolúciós szempontból instabil. Ha megengedjük, hogy a hiperciklus elemei mutáljanak, akkor kétféle káros mutáns is megjelenhet: az önző és az ún. rövidzár parazita (3.2. ábra, Maynard Smith 1979.).



3.2. ábra. A Hiperciklus parazitái. I_{1-4} egy négyelemű Hiperciklus tagjai, P_1 : önző parazita és P_2 : rövidzár parazita (Scheuring és mtsai 2003. alapján, magyarázat a szövegben).

Az önző paraziták lineárisá változtatják a Hiperciklus topológiáját, azáltal, hogy a parazita hatékonyabban fogadja a replikációjához szükséges segítséget, mint az eredeti kooperátor, de a parazita maga nem segít egyik replikátornak sem; ekkor hiperciklusos csatolás híján a rendszer nem képes az információ integrációjára (Eigen és Schuster 1979.). A rövidzár paraziták a Hiperciklus távolabbi elemei között létesítenek kapcsolatot, így a ciklus a rövidzár-mutációk során át egyre rövidebbé válik, végül esetleg csak egyetlen elem marad belőle. Látható, hogy ez is információ-vesztést eredményez.

Hangsúlyozzuk, hogy eddig a „Hiperciklus az óslesvesben” forgatókönyv modelljét tanulmányoztuk, azaz modellezési szempontból jólkevert modellel írtuk le a Hiperciklus működését. Felmerül a kérdés: mi történne a Hiperciklussal, ha a prebiotikus evolúció egyébként is kedvezőbbnek tűnő színterén, az agyagásvány-felületeken vizsgálánánk? A Hiperciklus kétdimenziós, térben explicit modellje képes az önző parazitának ellenállni (Boerlijst és Hogeweg 1991.). A rendszer sejtautomata-modellje egy olyan kilenctagú Hiperciklust tartalmazott, amelyben minden elemnek azonos szaporodási, katalitikus segítségnyújtási és halálzási rátája volt. Véletlenszerű (random) állapotból indulva bizonyos idő eltelté után a rendszerben spirál mintázatok jelennek meg, és minden egyes spirálban a

Hiperciklus mind a kilenc tagja külön hullámot alkot. A spirálhullámok megjelenése a *Hiperciklus* körkörös kölcsönhatási topológiájából adódik. A sejtautomata terében mindig a hullámok közötti sávokban történhet katalitikus segítségnyújtás, a replikátorok minden más helyen csak katalitikus segítség nélkül, saját szaporodási rátájuk által meghatározott sebességgel szaporodhatnak. Érdekes eredmény, hogy a diffúzió növekedésével a spirál-mintázat megmarad, de az egyes spirálok mérete megnő. Ennek oka az, hogy diffúzió nélkül csak a hullámsávok keskeny határfelületén lehet katalitikus segítséghez jutni, de ha növeljük a diffúziót, akkor a hullámsávok határától távolabbi elemek is kaphatnak katalitikus segítséget, ezért a sávok megvastagodnak.

Boerlijst és Hogeweg (1991.) megvizsgálták a térbeli *Hiperciklus* parazita-rezisztenciájának kérdését is. A rendszerben elhelyezett önző parazita kétszer nagyobb katalitikus segítséget kap a saját mutualistájától, mint a *Hiperciklus* azon tagja, amelynek parazita nélküli esetben adna katalitikus segítséget ugyanez az elem (3.1. ábra). A parazita viszont a *Hiperciklus* egyetlen elemének sem ad segítséget a szaporodáshoz. Az eredmények szerint a rendszer rezisztens az önző parazitával szemben: az vagy kipusztul a rendszerből, vagy zárvány-szerű képletbe zárva a rendszer megakadályozza további terjedését. A spirálkarokban az egyes replikátorok a középponttól kifelé sodródnak. A többi elem térbeli vándorlását követik a paraziták is, így eljutnak a spirálhullám széléig, ahonnan már nem tudnak visszakerülni a belsejébe. Ennek az az oka, hogy több hullámon keresztül kéne terjedniük katalitikus segítség nélkül a spirál sodrásával szemben, hogy elérjék a saját mutualistájuk sávját. Mivel erre nem képesek, végül kihalnak. Ciszta-szerű képlet akkor keletkezik, amikor a parazita pontosan a spirál központját fertőzi meg. A fenti okfejtéshez hasonlóan a paraziták nem tudnak a spirálok belsejéből kitörni, ezért nem pusztulnak ki a spirálból, de nem is árasztják el. A térbeli *Hiperciklus* megoldást nyújthatna a *Hiperciklus* parazitáinak problémájára, azonban van további három problémája: *i*, heterogén környezetben (pl. térben változó halálozási ráta esetén) elárasztják az önző paraziták; *ii*, a rövidzár paraziták ellen a térbeli önszerveződő mintázat sem nyújt védelmet; és végül *iii*, a megvizsgált esetben minden replikátor szaporodási rátája azonos, így nem tudható, mi történne a realiztikusabb esetben, eltérő szaporodási ráták mellett (Scheuring és mtsai 2003.).

Korábban említettük, hogy a térben nem explicit (jól keveredő) ökológiai modellek jóslata szerint több különböző szaporodási rátával rendelkező, azonos forrást hasznosító faj közül a legnagyobb szaporodási rátájú marad fenn (*versengő kizárás elve*). Károlyi és munkatársai (2000.) megmutatták, hogy speciális térbeli struktúrák kialakulása esetén az

„ősleves” forgatókönyve is vezethet együttélésre. A modellben vizsgált térbeli szerkezetet a folyékony „tenyészközeg” (ún. kemosztát rendszer) nyitott kaotikus áramlása hozza létre. A folyékony szubsztrát két különböző, de közös forrást használó fajt tartalmazott. Kezdetben, mint az várható volt, az erősebb kompetitor egyedszáma gyorsan növekedett, és a gyengébbé csökkent, majd az egyedszámok szinkronizálódnak az áramlással, és stabil koegzisztencia alakul ki. Az együttélés a versengő egyedek sajátos fraktál-szerkezetben történő térbeli elkülönülésének köszönhető (Károlyi és mtsai 2000.). Ugyanilyen nyitott kaotikus áramlási rendszerben megvizsgálták azt az esetet is, amikor a replikátorok anyagcsere-folyamaton keresztül voltak egymással kapcsolatban, a metabolikus modellhez hasonlóan (lásd később e modell részleteit). Ebben az esetben is stabil koegzisztencia a végeredmény (Károlyi és mtsai 2002, Scheuring és mtsai 2003.).

Az eredeti Eigen-Schuster modellben a replikátorokat fehérje-természetűnek tételezték fel, mely feltételről azóta kiderült, hogy a kísérleti eredmények fényében nem tartható. Ezért ma inkább RNS-eknek, ill. RNS-szerű makromolekuláknak képzeljük az első replikátorokat (lásd az előző fejezetet). Ez persze lényegesen nem változtat a *Hiperciklus* eredményein, csupán elhanyagol egy dinamikailag fontos körülményt. RNS replikátorok ugyanis lehetnek egy- és kétszálúak is, melyek tulajdonságaikban különböznek. Az egyszálú replikátorok képesek templát-irányított másolódásra és sokkal jobban ki vannak téve a környezeti ártalmaknak, így könnyebben elbomlanak. Ezzel szemben a kétszálú replikátorok, amelyekben az eredeti templát szál és az új szál nem, vagy csak nagyon alacsony rátával válik szét, másolódásra képtelenek. Ugyanakkor viszont sokkal védettebbek a környezeti ártalmakkal szemben. Ez a tény módosíthatja a különböző replikátorok tartós együttélésének dinamikáját. A közös forrást hasznosító RNS alapú replikátorok nem exponenciálisan, hanem annál lassabban növekednek, ahogyan ezt Szathmáry és Gladkih (1989.) megmutatta. A 3.7 egyenlet kitevőjének nagysága alapvetően befolyásolja a replikátorok együttélését:

$$\dot{x}_i = k_i x_i^p - x_i \sum_j k_j x_j^p, \quad (3.7)$$

ahol x_i és x_j az i -dik és a j -dik replikátor fajta koncentrációja, k_i és k_j a replikátorok növekedési rátája és $0 < p \leq 1$, $p=1$ -nél visszakapjuk a replikátorok exponenciális növekedését. Ebben az esetben csak a legnagyobb fitnessszel (legnagyobb k -val) rendelkező replikátor fog túlélni (ahogyan azt korábban már láttuk). Ha azonban a $p < 1$

(szubexponenciális, ill. parabolikus növekedés) akkor a replikátorok stabil együttélésre képesek. Ennek magyarázata előtt el kell mondanunk, hogy kísérletekkel is igazolták a mesterséges replikátorok szubexponenciális növekedésű ($p \approx 1/2$) replikációs folyamatát (von Kiedrowski 1986.). A szubexponenciális növekedés annak köszönhető, hogy a komplementer szekvenciájú RNS-szálak képesek reverzibilisen összetapadni, és így replikációra képtelen, inaktív duplex molekulák keletkeznek. Ha több különböző templát-fajta van egy rendszerben, akkor a leggyorsabb gyarapodási rátával rendelkező templát molekula koncentrációja megnő, és ez elősegíti annak duplikációját, így korlátozva saját replikációját. Ezzel lehetőség nyílik a kisebb replikációs rátákkal rendelkező templát-fajták gyarapodására. Ez eredményezi a replikátorok együttélését, azaz mindenki túlélését (von Kiedrowski 1986., Szathmáry és Gladkih 1989., Kiedrowski 1993, Bag és von Kiedrowski 1996., Patzke és von Kiedrowski 2007.). A szubexponenciális növekedés eredményei tovább árnyalhatók, ha az egyszálú és duplaszálú replikátorok mellett figyelembe vesszük az egy- és kétszálú replikátorok bomlási rátájának különbözőségét és a tápanyag dinamikai viselkedését is (Scheuring és Szathmáry 2001.). Mindezek a módosítások jelentős változást nem eredményeznek a szubexponenciális modellek végkimenetelét illetően: a különböző replikátorok tartósan együtt élnek egy bizonyos kritikus forrás-beáramlási és újrahasznosítási arány felett (Scheuring és Szathmáry 2001.).

3.2.2. Kompartment modellek

A kompartment modellek különleges helyet foglalnak el a prebiotikus replikátorok evolúciójában, mert bennük már két szinten zajlik a szelekció. Egyrészt – a fenti modellekhez hasonlóan – replikátor-szintű szelekció, másrészt a kompartmentalizációból következő csoportszintű szelekció is történik. Az enzimatikus információ-hordozó molekulák képződéséhez, ill. katalitikus aktivitásukhoz nem feltétlenül kapcsolódik a membránok kérdése, ám mint azt a *Chemoton* modell kapcsán láttuk, ez az alrendszer is nélkülözhetetlen az élet eredetének, ill. a mai élet alapegységeit képező sejtek működésének megértéséhez. Mielőtt bemutatnánk a kompartment modelleket, röviden összefoglaljuk az amfipatikus (kettős oldékonyágú) molekulák és az azokból összeszerveződő vezikulumok képződésével kapcsolatos legfontosabb kísérleti eredményeket.

3.2.2.1. Korai membránalkotók és membránok képződése prebiotikus körülmények között

Az első membránalkotó molekulák egyszerű, rövid hidrofób láncsal („farokkal”) rendelkező lineáris szénhidrátok, alkoholok, aldehidek, alkének, fenilalkének és zsírsavak lehettek. A

felsorolt molekulák a mélytengeri fekete füstölgők közelében, extrém fiziko-kémiai körülmények (150-250°C) között a Fischer-Tropsch reakcióban képződhetnek CO-ból és H₂-ből Ni-Fe-katalizátor jelenlétében (Rushdi és Simoneit 2001., Chen és Szostak 2004a, Deamer és Dworkin 2005., Furuuchi és mtsai 2005., Laiterä és Letho 2009., Tessera 2009.). Ezekből az amfipatikus molekulákból vizes oldatban és alacsony pH-n könnyedén képződnek micellák. A vezikulumok képződéséhez azonban legalább 8 szénatom hosszúságú hidrofób „farokkal” rendelkező molekulák szükségesek, valamint magasabb pH, alacsony ionerősség és a membránalkotók viszonylag magas koncentrációja (Apel és mtsai 2002., Namani és Deamer 2008.). A vezikulumok stabilitását növeli, ha a membránképző molekula egy alkohol és egy karboxilsav észtere (Apel és Deamer 2005.). Megjegyezzük, hogy az észter-képzésnek kedvez a mélytengeri fekete füstölgők közelében található magas hőmérséklet (Apel és Deamer 2005.).

Az ásványi felszíneken sokkal könnyebb az amfipatikus molekuláknak micellákba és vezikulumokba rendeződniük, mint a RNS molekuláknak polimerizálódni (Hanczyc és mtsai 2003., Hanczyc és mtsai 2007.). Ennek az az oka, hogy a RNS-polimerizáció sokkal specifikusabb feltételeket igényel, mint a vezikulum-képződés. Az ásványi felszínen megvalósuló vezikulum-képződést azzal magyarázzák, hogy az amfipatikus molekulák hidrofil vége gyakran negatív vagy pozitív töltéssel rendelkezik, aminek következtében azok – az RNS-hez hasonlóan – az ásványi felszínhez tudnak kötődni. Így az ásványi felszíneken kialakul egy lipid réteg, amelyből egy adott koncentrációt elérve viszonylag könnyen vezikulum képződhet. Sőt, a felszín a vezikulumok kettéosztódását is segítheti (Hanczyc és Szostak 2004., Hanczyc és mtsai 2007.).

Végül meg kell említeni azokat a kísérleteket is, amelyek a vezikulumok membránján keresztül történő anyag-transzport ráták mérését célozták, kis- és nagymolekulákra – akár nagyméretű RNS polimerekre – nézve egyaránt. Többféle transzport-mechanizmust is leírtak: 1, „*flip-flop*” *mozgás*. Ennek lényege, hogy elektrosztatikus kölcsönhatás alakul ki a membránalkotó és a szubsztrát között, majd az így megkötött szubsztrát – a kétrétegű membránok természetes átrendeződése során gyakori – a flip-flop mozgás (a membránalkotó molekulának a vezikulum külső rétegéből a belsőbe, ill. onnan a külsőbe történő „átfordulásai”) segítségével a külső térből a belsőbe jut, vagy fordítva (Chen és Szostak 2004b). 2, *vezikulum felszakadás és regenerálódás*. Az oldatokban spontán módon, de az amfipatikus molekulák „feji” része és egyes fémionok közötti kölcsönhatás által indukáltan is végbemehet a vezikulumok felszakadása majd regenerálódása. A két folyamat közötti időben lehetőség van a membrán belső és külső tere közötti anyag-kicserélődésre (Paula és mtsai 1996., Deamer 1997.,

Monnard és Deamer 2001., Deamer és Dworkin 2005.). 3. *dehidratációs-rehidratációs ciklus*. Ha a vezikulum környezete időnként kiszárad, akkor a vezikulumok összelapulnak és egymáshoz tapadnak. Amikor a környezetben újra megjelenik a víz a vezikulumok újraképződnek és ekkor a dehidratált állapotban az ellaposodott vezikulumok közé zárt szubsztrátok az újonnan kialakuló vezikulumok belsejébe kerülhetnek (Apel 2002., Monnard és Deamer 2002., Deamer és Dworkin 2005.). A dehidratációs/rehidratációs mechanizmus egyébként elősegíti a membránon belüli RNS-molekulák polimerizációját is (Rajamani és mtsai 2008.).

3.2.2.2. Kompartment modellek ismertetése

Az eddig ismertetett valamennyi (és valójában minden eddigi, általunk ismert) koegzisztencia-modellben közös az, hogy a koegzisztencia és/vagy a parazita-rezisztencia valamiféle térbeli szerkezet kialakulásának vagy a parabolikus növekedésnek következménye, mely együttélés lehetővé teszi bizonyos replikátorok közötti kölcsönhatások kialakulását, miközben a más replikátorok kiszorulhatnak a közösségből. A térbeli szerkezet létrehozható úgy is, ha a replikátorokat egy közös membrán-vezikulumba zárjuk (*kompartimentalizáció*); a kompartmentekbe foglalt replikátor-csoportok egy új szelekciós szintet jelentenek ezekben a modelleekben. A sztochasztikus korrektor modell (SCM) éppen ilyen, kompartimentalizációs alapú információ-integráló modell (Szathmáry és Demeter 1987.). A SCM-ben eredeti változatában két fajta, különböző replikációs rátákkal rendelkező, egymással versengő replikátor van minden egyes kompartimentben. A két replikátor katalitikusan (enzimként) támogat – a replikátorok mennyiségnek függvényében – egy rendkívül egyszerű metabolizmust is, hasonlóan a metabolikus modellhez (ld. következő fejezet). A kompartiment osztódása annál hamarabb következhet be – tehát annál nagyobb a kompartimentbe zárt replikátor-csoport fitnessze –, minél közelebb van a vezikulumban a kétféle replikátor aránya a metabolikus optimumhoz. Mivel a két replikátor replikációs rátái különböznek, a nagyobb rátával rendelkező molekula gyorsabban szaporodik a kompartimenten belül. Viszont ha feltesszük, hogy egy-egy vezikulumban csak kisszámú replikátor-molekula található, akkor a vezikulumokon belüli replikátortípusok eloszlása a replikációs ráták mellett kétféle sztochaszticitási komponenstől is függ: *i*, a replikációs és a bomlási folyamatok demográfiai sztochaszticitásától, valamint a vezikulum osztódása során fellépő szegregációs sztochaszticitástól. Utóbbi abból adódik, hogy a véges számú replikátor-molekula mindegyike véletlenszerűen kerül az egyik vagy a másik utód-vezikulumba. Így különböző összetételű (és fitnessű) utódok jönnek létre.

A szimulációk eredményei megmutatták, hogy a kompartmentekre nehezedő szelekciós nyomás alatt a replikátor-populációk eloszlása a két replikátor-típus különböző szaporodási rátái ellenére eltolódik a metabolikusan optimális összetétel felé. Ennek az a közvetlen oka, hogy a demográfiai és a szegregációs sztochaszticitás folyamatosan újratermeli az optimálishoz közeli összetételű kompartmenteket (ez magyarázza a modell nevét), a szelekció pedig ezek szaporodásának kedvez. A SCM hatékonyan eliminálja a parazitákat is (Szathmáry és Demeter 1987.).

Zintzaras és munkatársai (2002.) összehasonlították a *Hiperciklus* (HPC) vezikulumba zárt változatát az SCM-el. Eredményeik azt mutatják, hogy a SCM nagyobb mutációs rátánál hatékonyabb információ-integrátor, mint a HPC. Ez azzal magyarázható, hogy a SCM-ben kisebb a mutációs teher, mint a HPC-ben. Utóbbiban ugyanis a metabolikus és a replikáz-gének kapcsolatos, egy kromoszómán vannak. Ez azt eredményezheti, hogy megjelennek olyan kromoszómák, amelyek egyik génje tökéletes, de a másik hibás. Mivel a HPC a hibás génektől a kapcsoltság miatt nem tud megszabadulni, minden generációban megmarad a hibás gén, és így a mutációs teher nem csökken. Ezzel szemben a SCM-ben különálló metabolikus és replikáz-gének vannak. Ha keletkezik egy rossz mutáns, akkor az hamar kiszelektálódik (lásd fent), így csökkentve a mutációs terhet. Kis mutációs rátánál a HPC előnyösebb, mivel a mutációs teher kisebb az osztódás során bekövetkező szegregációs tehernél, ami elsősorban a SCM-et érinti, mivel a SCM-ben a kapcsoltság hiányában könnyebben elveszhetnek az esszenciális metabolikus gének a szegregáció során. Ezzel szemben a HPC-ban a kapcsoltság nem engedi az esszenciális metabolikus gének elvesztését.

Itt jegyezzük meg, hogy a kompartmentalizáció minden eddig tárgyalt térbeli struktúránál hatékonyabb csoportos replikátor-szelekciót tesz lehetővé a metabolikus modellben (ld. a következő fejezetet) és a hiperciklus-modellben is, ráadásul a paraziták eliminálása is sokkal egyszerűbb egy kompartmentalizált rendszerben, mint akár a felületen, akár kaotikus áramlásokban. A kompartment-modellek legfőbb problémája, hogy nagyon nehezen magyarázható az osztódásra képes vezikulumba zárt replikátor-csoportok spontán kialakulása prebiotikus körülmények között, ezért a téma legtöbb kutatója viszonylag késői fejleménynek tekinti a kompartmentalizációt.

Összegezve a koegzisztencia-modellekkel kapcsolatos eredményeket, látható, hogy a hiperciklus ugyan lehetővé teszi a replikátorok koegzisztenciáját jól keveredő közegben („ősleves”), de a rendszert bármely parazitája végül egyeleműre redukálja, tehát nem áll ellen a saját mutánsainak, és ezen a felület-kötött dinamika („őspizza”) sem tud érdemben változtatni. A

kaotikus áramlások mind az egyszerű, mutualisztikus kölcsönhatást nem tartalmazó, mind a metabolizmuson keresztül kapcsolt obligát mutualista rendszert fenntartják, és az utóbbi többé-kevésbé ellenáll a parazita-szekvenciák inváziójának is. A koegzisztencia és a parazita-mentesség leghatékonyabb fenntartó mechanizmusa a kompartmentalizáció lenne, ez viszont valószínűleg a prebiotikus evolúció későbbi eredménye lehetett.

3.3. Replikáz-evolúciós modellek

Az előző alfejezetben tárgyalt koegzisztencia-modellek közös sajátossága, hogy az információ-integrációt a hibaküszöb által megengedettnél nem hosszabb replikátorok együttélésén keresztül próbálják elérni. Az alternatív megközelítés alapelve egyetlen replikátor hibaküszöbének és ez által a hosszának fokozatos, szimultán növelése kis evolúciós lépésekben. Scheuring (2000.) modellje olyan egyelemű önreplikáló „*Hiperciklust*” vizsgált, amelyben a replikátor-molekula egyúttal saját replikációjának katalizátora (replikáz enzime) is. A replikátor-populáció egyik csoportja a mesterkópia egyediből áll, ezek fitnessze a legnagyobb. A másik csoport a mesterkópia hibás, kisebb fitnesszű mutánsait tartalmazza (a 3.1. alfejezetben leírtakhoz hasonlóan). A rendszer egyik alapfeltevése, hogy létezik egy külső, végtelen kapacitású tápanyag- (értsd: monomer-) forrás, amelyből a replikátorok a replikációs folyamat során felépülnek. Két templát-irányított replikációs mechanizmus lehetséges: nem-enzimatikus és enzimatikus. Az első esetben a templát másolását nem segíti, a másodikban segíti enzim. Mind a két esetben megadható az új, egy nukleotiddal hosszabb mutánsok elterjedésének feltétele. Kiszámítható a rövidebb és a hosszabb molekulák másolási pontossága is. Ehhez szükségesek további feltevések: egyrészt a molekulahossz növekedésével a másolás pontossága is növekszik (javul a katalitikus funkció). Másrészt a hosszabb molekula (a jobb replikáz) nem tesz különbséget a mester-kópia és a mutánsok között. A molekulahossz és a replikáz-aktivitás (~ a másolás pontossága) közötti összefüggés realiztikus: hosszabb enzimatikus replikátor jó eséllyel tökéletesebben láthat el enzim-funkciót, akár az aktív centrum javulása, akár a molekula egészének nagyobb stabilitása miatt.

Az eredmények azt mutatják, hogy a hibaküszöb fokozatos evolúciós növekedése megvalósulhat jólkevert rendszerben, ám a modell nem képes ellenállni az önző mutánsoknak, melyek a replikáz-aktivitásuk helyett a templát-minőségüket (másolhatóságukat) javítják. Itt megint csak a modell térben explicit (sejtautomata) változata bizonyult (többé-kevésbé) rezisztensnek az önző parazitával szemben (Szabó és mtsai 2002.). A térbeli modell

alapfeltevése az volt, hogy a sejtautomata rácsának felszínén egy diverz önreplikáló molekulapopuláció él. Ha két egymás mellett lévő rácsponton van egy-egy molekula, akkor az egyik templátként, a másik replikázként viselkedik, vagy fordítva. Az egyszerűség kedvéért a modellben homológ bázispárosodás alapján történik a replikáció (azonos bázisok párosodnak). Minden egyes molekula három tulajdonsággal rendelkezik: *i*, replikáz-aktivitás – a másolás sebessége (ha replikázként szerepel a kölcsönhatásban); *ii*, a másolás pontossága (ha replikázként szerepel a kölcsönhatásban); és *iii*, templát-hatékonyság – a replikátor másolhatósága (ha templátként szerepel a kölcsönhatásban). Adott molekulán belül a három tulajdonság mindegyikéért egy-egy monomer-típus leghosszabb homogén doménje felelős. A három tulajdonság mindegyike telítődési (*szigmoid*) függvénykapcsolat szerint változik a domén-hosszal, és a funkciók csak egymás rovására javulhatnak (páronekenti *trade-off*). Létezik még egy negyedik monomer is, amely semmilyen funkcióval nem rendelkezik azon kívül, hogy növeli a molekula hosszát (és ezzel a replikációhoz szükséges időt). A replikátorok evolúcióját a másolás során bekövetkező mutációk (szubsztitúciók, deléciók és addíciók) tették lehetővé, melyek a templát-replikáció során következhetnek be.

Az eredmények szerint rövid replikátorok populációjából kiindulva az erős *trade-off* ellenére is javul mindhárom funkció, és a molekulahossz is növekszik. A templát-hatékonyság javulása könnyen magyarázható, hiszen a templát-hatékonyság közvetlenül összefügg a molekula fitnessével. A másik két tulajdonság javulása viszont csak indirekt úton, a szomszédos molekulák kölcsönös „önzetlensége” révén következhet be. Mivel a felszín-kötöttség miatt térben korlátozott a replikátorok mozgása, az utódok egymás közelében maradnak, mely lehetővé teszi a kölcsönös segítségnyújtást, és a szomszédnak nyújtott segítség visszahat előbb-utóbb az altruistára. Az önzetlen molekulák aggregált foltjaiban tehát már a replikáz-tulajdonságok is szelekciós előnyt élveznek, és így elterjednek. Megvizsgálva az egyensúlyi molekulapopuláció méret-eloszlását, két nagy csoportot látunk: az egyikben mind a három funkcionális monomer-típus doménhossza megközelíti a szigmoid függvényből adódó maximumot, miközben a negyedik (funkció nélküli) monomerből alig találunk a szekvenciákban. A másik replikátor-csoportban viszont csak nagyon rövid molekulák vannak, nagy templát-aktivitással, de minden replikáz-funkció nélkül. Ezek tekinthetők a rendszer önző parazitáinak. A keveredés (diffúzió) növelésével a paraziták előzönlük a rendszert, ami annak összeomlását okozza. A szerzők megvitatták annak lehetőségét is, hogy ha komplementer bázispárosodást alkalmaznak a modellben, akkor valószínűleg gyorsabban érnék el a funkciók javulását, különösen akkor, ha a jó templát-funkciójú domén komplementere éppen valamelyik

replikáz-funkcióért (replikáz-aktivitás, ill. másolási hűség) lenne felelős.

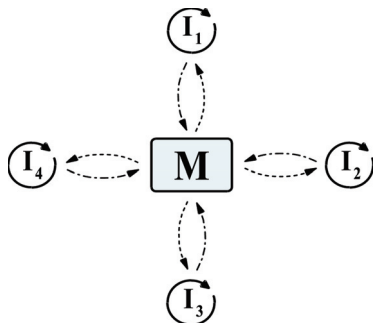
Összegezve a két replikáz-evolúciós modell eredményeit: feloldható az Eigen-paradoxon lassú evolúció segítségével, amelynek során mind a molekulahossz, mind a replikáz-hatékonyság javulhat. Az első (jól keveredő) modellben a paraziták képesek elárasztani a rendszert, amely így nem vezethet a paradoxon feloldására. A második (térben explicit) modell – éppen a térbeli mintázat aggregált jellege miatt – gyenge keveredés esetén ellenáll a parazitának, de erősebb keveredésnél ez a rendszer is összeomlik.

4. FEJEZET

A METABOLIKUS REPLIKÁTOR MODELL – ELŐZMÉNYEK

Az előző fejezetekben bemutattuk a korai információhordozó molekulák (*replikátorok*) kialakulásának elképzelhető kémiai mechanizmusait, együttélésének fontosságát, és számos elméleti modellt, amelyekkel megvizsgáltuk a replikátorok együttélési feltételeit. Azt is láthattuk, hogy a jólkevert modellek általában képtelenek a parazita replikátorok inváziójának ellenállni. Ezzel szemben a térben explicit modellek sok esetben képesek bizonyos parazita replikátorok támadásainak ellenállni, de csak a paramétertér szűk tartományában, így még mindig elég sebezhetőek. Ezek az eredmények nem igazán megnyugtatóak, érdemes tehát olyan replikátor-rendszereket keresni és vizsgálni, amelyekben a replikátorok együttélése és parazitákkal szembeni ellenállása sokkal szélesebb paramétertartományban valósul meg.

Az egyik ilyen új koncepció a *Metabolikus Replikátor Modell* (Czárán és Szathmáry 2000.) a replikátor-fajták között a *hiperciklus*-tól eltérően *aszpecifikus* mutualisztikus kapcsolatot feltételez, amely egy metabolikus reakció-hálózaton keresztül valósul meg. A metabolikus modellben – ugyanúgy, mint a *hiperciklus*ban – az egyes replikátor-fajták templátként képesek saját replikációjuk elősegítésére (4.1. ábrán a replikátorokat körülvevő nyilak: autokatalitikus hatás). A replikátor-fajták emellett heterokatalitikus mechanizmussal közösen működtetnek egy kémiai szempontból egyelőre nem részletezett metabolikus reakció-hálózatot (4.1. ábra pontozott szaggatott nyilak). A metabolizmus állítja elő a makromolekulák replikációjához szükséges kellő számú és minőségű építőanyagot – vagyis a replikátorok saját monomerjeiket termelik meg (4.1. ábra szaggatott nyilak). A metabolizmus minden egyes reakcióját egy-egy replikátor-fajta katalizálja specifikus módon, és a metabolizmus által így előállított építőanyagokat a rendszer minden replikátora felhasználhatja a saját másolódási folyamata során. Így a replikátorok között kialakul egy indirekt egymásra utaltság: bármely replikátor-fajta replikációs folyamatához (monomer-ellátásához) szükséges az összes többi replikátor-fajta jelenléte a rendszerben.



4.1. ábra. Metabolikus Replikátor Modell. Az $I_{1..4}$ a metabolikus replikátorokat és az M a metabolizmust jelenti (magyarázatot lásd a szövegben).

A Metabolikus Replikátor Modell ezek alapján a koegzisztencia modellek közé sorolható. Annak magyarázata, hogy mégis külön fejezetet szenteltünk neki, az, hogy a doktori disszertációt képező modellek (5. és 6. fejezetek) mindegyike az ebben a fejezetben bemutatott modellhez kapcsolódik, mely a Metabolikus Replikátor Modell-család alapmodelljének tekinthető.

4.1. Metabolikus replikátorok jólkevert modellben

A szerzők a sztochasztikus replikátor modellhez (Szathmáry és Demeter 1987.) hasonlóan egy olyan replikátor-közösséget vizsgáltak mind jólkevert, mind pedig térben explicit (sejtautomata) modell-környezetben, ahol a replikátorok közötti kapcsolatot a metabolikus csatolás teszi lehetővé (4.1. ábra). A két megközelítést egyrészt az indokolja, hogy – mint láttuk korábban a *hiperciklus* esetén – gyakran merőben más eredményt mutat a két megközelítési mód. Másrészt a felület-kötöttségnek (pl.: az agyagásványok felületén zajló reakcióknak) hallatlanul nagy dinamikai szerep juthatott a prebiotikus kémiai folyamatokban, és ezeknek célszerű modell-Implementációja a térben explicit modellek (lásd a 3. fejezetet).

A jólkevert modellben az egyes replikátor-fajták növekedése a következő módon számítható:

$$\dot{x}_i = x_i [k_i M(x) - F(x)], \quad (4.1.)$$

ahol a x_i és k_i rendre az i replikátor-fajta gyakorisága és növekedési rátája a teljes rendszerben $M(x)$ a metabolikus hatékonyság, $F(x)$ pedig a rendszert állandó össz-koncentrációra normáló ún. kifolyási függvény. A Metabolikus hatékonyság ($M(x)$) a rendszerben jelenlevő replikátor-fajták koncentrációinak geometriai átlaga (4.2. egyenlet). A képletből kitűnik, hogy bármelyik replikátor-fajta teljes hiánya esetén a metabolikus hatékonyság nulla ($M(x)=0$), ami az összes replikátor-fajta gyarapodását lehetetlenné teszi:

$$M(x) = \sqrt[n]{\prod_{u=1}^n x_u}, \quad (4.2.)$$

ahol n a replikátor-fajták száma és x_u egy adott replikátor-fajta gyakorisága a teljes rendszerben. Hangsúlyozzuk, hogy a metabolikus hatékonyság minden replikátor esetében azonos, vagyis a metabolizmus minden replikátor gyarapodását azonos mértékben (aszpecifikus módon) segíti.

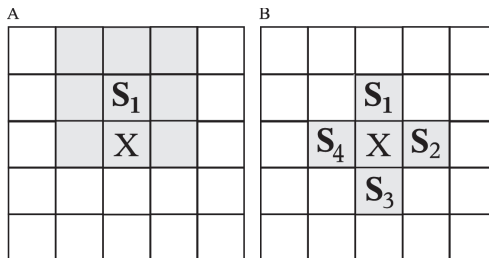
A jólkevert modellben a metabolikus egymásra utaltság ellenére a különböző növekedési rátával rendelkező replikátorok kipusztulnak. Mivel minden replikátor-fajtának különböző a növekedési rátája (k_i) és ugyanazt a forrást (a metabolizmus által termelt építőanyagokat – metabolitokat) használják fel a replikációjukhoz, életbe lép a versengő (*kompetitív*) kizárás ökológiai elve, mely szerint az azonos forrást hasznosító fajok közül csak az maradhat fenn, amelynek a legnagyobb a növekedési rátája. Amikor a metabolikus modellben a replikátorok versengésének köszönhetően megtörténik az egyik (a leglassabban szaporodó) replikátor-fajta eltűnése, az a teljes rendszer pusztulását vonja maga után, mert a metabolizmus már nem tudja előállítani a replikációhoz szükséges építőanyagokat a hiányzó replikátor-fajta miatt.

4.2. Metabolikus replikátorok térben explicit modellben

Ugyanezt a modellt térben explicit (sejtautomata) rendszerben vizsgálva merőben más eredményt kapunk. Itt ugyanis a replikátorok a modell meglehetősen széles paraméter-tartományában képesek tartós együttélésre. Ennek megértéséhez előbb látnunk kell, hogyan adaptálták a metabolikus modellt a sejtautomata rendszerben.

A térben explicit modellben a vizsgált elemek – jelen esetben: a replikátorok – egy kétdimenziós felszínhez kötődnek. A kémiai hatások térben véges terjedése miatt a replikátorok

között csak lokális kölcsönhatások definiálhatók, vagyis az elemek közötti kölcsönhatás nem terjed ki a rendszerben megtalálható összes elemre, mint a jólkevert modellekben, hanem csak az elemek egy bizonyos, a vizsgált hatás hatósugarán belül található csoportjára. Ezeket a csoportokat nevezik szomszédságoknak. A négyzetrács-modellekben többféle szomszédságtípust is alkalmaznak, amelyek közül a legismertebbek a *von Neumann* és a *Moore* szomszédságok (4.2. ábra), de természetesen vannak egyéb szomszédság típusok is (pl.: háromszög- vagy hatszög-rácson más szomszédság-topológiák adhatók meg természetes módon; gyakran használatosak tetszőleges gráfokkal definiált, ill. véletlenszerű – random – szomszédságok is). A metabolikus modell sejtautomata-változatában a metabolizmus egy replikátor körüli, önkényesen választott sugarú Moore szomszédságon (*metabolikus szomszédságon*) belül hatékony (4.2. A ábra). A modellben ez konkrétan azt jelenti, hogy az adott metabolikus szomszédságon belül jelenlévő replikátorok gyakoriság-eloszlása alapján számítjuk ki a metabolizmus hatékonyságát (M) a szomszédság középpontjában álló replikátorra nézve a 4.2 egyenlet alkalmazásával.



4.2. ábra. Szomszédság-típusok. A: Metabolikus szomszédság: S_1 metabolikus replikátor és annak metabolikus környezete (szürke, Moore-szomszédság). X egy üres hely. B: Replikációs szomszédság (szürke, von Neumann-szomszédság): $S_{1,4}$ az üres helyért (X) versengő replikátorok.

Feltételezhető, hogy a modellben implicit módon megjelenő metabolitok szabadon diffundálnak a metabolikus szomszédságon belül, de a szomszédság határain túl található metabolit molekulák (monomerek) a szomszédság fókuszában lévő replikátor számára nem használhatók fel a másolás során. Ezzel a feltételezéssel a metabolizmus lokális folyamattá válik a jólkevert modellben alkalmazott globális megközelítéssel szemben. 4.2. ábrán látható két – metabolikus és replikációs – szomszédság mérete különböző. Ennek oka, hogy a szimulációk futásidejét jelentősen lassítják a nagy szomszédság-méretetek, és mivel a replikációs szomszédság méretének a jelen modellben nincs számottevő hatása (még nem publikált adat), így a gyorsabb futásidő

miatt a lehető legkisebb szomszédságméretet alkalmaztuk a modellben.

A következő eltérés a jólkevert modellhez képest, hogy a replikátorok a sejtautomata üres rácspontjaiért versengenek, amely üres rácspontok állandó valószínűséggel keletkeznek a replikátorok lokális kihalása (hidrolízises bomlása, ill. a felülettől való elszakadása) által. Ezért az egyes replikátor-fajták növekedési egyenlete is megváltozik a jólkevert modellhez képest (4.1. egyenlet). A térben explicit modellben egy üres rácspont új replikátor általi elfoglalása az üres pont *von Neumann* (replikációs, 4.2. B ábra) szomszédságában jelenlevő replikátorok fitnessétől (W) függ.

$$W_i = k_i M_i, \quad (4.3)$$

ahol k_i az i -dik replikátor-fajta növekedési rátája és M_i annak metabolikus hatékonysága. A metabolikus hatékonyság számítása a 4.2. egyenlet alapján történik azzal a különbséggel, hogy nem a teljes rendszerben jelen levő replikátor-fajták gyakoriságát, hanem a metabolikus szomszédságon belül megtalálható replikátor-fajták darabszámát veszi figyelembe. Ezért minden replikátornak egyedi metabolikus környezete van (ezt jelöli az i index a lokális metabolikus hatékonyság M_i szimbólumában). A replikációs szomszédságon belül az i -edik replikátor esélye a szomszédság fókuszában lévő üres hely elfoglalására (p_i):

$$p_i = \frac{W_i}{W_e + \sum_{j=1}^4 W_j}, \quad (4.4)$$

ahol W_e az üres hely üresen maradásának esélyét meghatározó, konstans paraméter.

Mint az előző részben láttuk, a jólkevert modellben a replikátorok között kialakuló versengés végül a teljes rendszer kipusztulásához vezet. Ezzel szemben a sejtautomata modell a replikátor-fajták tartós együttélését eredményezte. Az együttélés kialakulását a legerősebben két paraméter: a diffúziós lépések száma (a rendszer keveredésének mértéke) és a metabolikus szomszédság mérete befolyásolja.

A sejtautomata modellben feltesszük, hogy a felszínhez a replikátorok reverzibilisen kötődnek, azaz a hőmozgás következtében a hosszú molekulák egyes szakaszai – vagy egésze – időnként leválnak a felszínről, majd újra visszatapadnak rá. Ez végső soron a replikátorok lassú vándorlását teszi lehetővé a felszínen. Így a jólkevert rendszerhez képest jóval gyengébb

keveredés (*diffúzió*) valósul meg. Ha nincs keveredés (vagyis ha a molekulák irreverzibilisen kötődnek a felszínhez), akkor az azonos replikátor-típusok aggregálódnak, mert a szülő- és az utód-replikátorok nem tudnak térben elkülönülni egymástól teljesen. Ennek viszont az a nyilvánvaló következménye, hogy a foltokon belül akár több replikátor-fajta is hiányozni fog, tehát a helyi metabolizmus nem tudja előállítani a replikációhoz szükséges építőanyagokat. Ez előbb a folton belüli replikációs folyamat leállításához, majd egyes replikátor-fajták eltűnéséhez, végül – használható metabolizmus híján – a rendszer kihalásához vezet. Ezzel szemben szinte bármilyen kismértékű (vagy akár extrém nagy) diffúzió is elejét veszi a foltosodási folyamatnak, és a rendszerben a replikátorok tartósan együtt tudnak élni. Ez azzal magyarázható, hogy a lassú növekedésű és ezért a rendszerben ritka replikátor-fajta közelében nagy valószínűséggel jelen van a metabolizmus többi reakcióját katalizáló minden replikátor-típus. Így a lassú replikátor lokális környezetében a metabolizmus képes előállítani a replikációhoz szükséges monomereket és így nagyobb valószínűséggel fog replikálódni. Ez a ritkaság előnye. Ezzel szemben a gyors növekedésű replikátorok metabolikus környezetében a metabolizmus reakciói jobbra hiányosak, így a replikációjuk kisebb valószínűséggel következik be, ami gátat szab gyors terjedésüknek. Ez (vagyis a replikátorok együttműködési kényszere) az oka annak, hogy a versengő kizárás gyengül és a közös forrás-kihasználás ellenére a replikátorok tartósan együtt élnek.

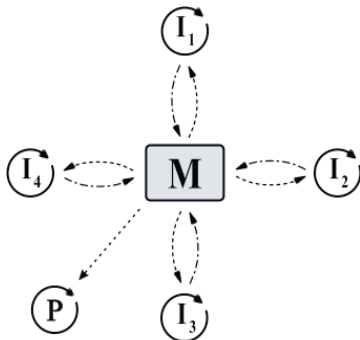
A metabolikus szomszédság méretének növelésével a rendszer a jólkevert modellhez közelít, mert a ritkaság előnye csökken az egyre nagyobb metabolikus szomszédságokban. Nagy metabolikus szomszédságban ugyanis már nem csak a lassú gyarapodású (és ezért ritka) replikátor-molekulák metabolikus szomszédságában lesz teljes a metabolizmus, hanem a gyorsan replikálódókéban is, amely nagy valószínűséggel tartalmazni fog a ritka enzim-fajtából is legalább egy példányt. Így a kompetitív kizárás esélye nő, ahogyan növeljük a metabolikus szomszédság méretét, és előbb-utóbb a lassabb replikátorok eltűnnek, ami végül a rendszer teljes összeomlását eredményezi (Czárán és Szathmáry 2000.).

4.3. Parazita replikátorok a Metabolikus Replikátor Modellben

Korábbi kutatások eredményei alapján tudható, hogy a korai replikátorok képesek hosszan tartó, stabil együttélésre, de csak abban az esetben, ha nincsenek jelen *csaló/parazita* egyedek a rendszerben (Maynard-Smith 1979., Boerlijst és Hogeweg 1991.). Egy parazita replikátor két fő tulajdonsággal rendelkezik:

1. magas a gyarapodási rátája;
2. károsíthatja a rendszert és / vagy nem járul hozzá annak fenntartásához;

Mivel parazita replikátorok a metabolikus replikátor modellben is elképzelhetők, ezért itt is meg kell vizsgálni ezek hatását a metabolikus replikátorok együttélésére. Itt a parazita replikátor elsősorban úgy képes a rendszert károsítani, hogy csak elveszi és saját másolataiba építi a metabolizmus által termelt monomereket, de ő maga nem járul hozzá azok termeléséhez (4.3. ábra).



4.3. Metabolikus Replikátor Modell parazitával. Az I_{1-4} a metabolikus replikátorok, a P a parazitát és az M a metabolizmust jelenti (magyarázatot lásd a szövegben).

Mivel a korábbiakban láttuk, hogy csak a sejtautomata modellben képesek a replikátorok együtt élni, így a paraziták hatását csak ebben a modellben vizsgáljuk meg. Ha egy jól működő metabolikus szomszédságon belül megjelenik egy parazita (pl. a diffúzió segítségével), akkor felhasználja az ott termelődő metabolitokat saját replikációjához, és mivel az ő replikációs rátája a legmagasabb, nagy valószínűséggel ő fog utódokat létrehozni. Így folyamatosan nő a metabolikus szomszédságon belül a gyakorisága a metabolikus replikátorokkal szemben, ami a helyi metabolikus hatékonyság romlásához vezet (lásd 4.2. egyenletet). Ez a folyamat odáig fajulhat, hogy valamely metabolikus replikátor-fajta végül teljesen eltűnik a metabolikus szomszédságból, és ez a metabolizmus helyi leállását eredményezi. Vagyis a parazita lokálisan lerombolja a metabolikus replikátor-közösséget, de ezzel együtt a saját szaporodását is gátolja. Erősebb diffúzió mellett a parazita viszonylag távolabbi metabolikus szomszédságba is gyorsan eljuthat ugyan, de a fent említett öngátló hatás miatt a parazita replikátorok saját terjedésüket is korlátok közé szorítják. Így a rendszerben tartós együttélés alakul ki az együttműködő (metabolikus) és a parazita replikátorok között (Czárán és Szathmáry 2000.).

Összegezve a fejezetben elmondottakat: látható, hogy a Metabolikus Replikátor Modell-család alapmodellje a replikátorok között kialakuló közvetett mutualisztikus kapcsolaton (metabolizmuson) keresztül hatékonyan valósítja meg az információ integrációját. Sőt ez a kapcsolat meggátolja még azt is, hogy – a rendszerben logikailag lehetséges egyetlen parazita replikátor-típus – az önző parazita ellepje és lerombolja az egész rendszert. Az alapmodell ezen tulajdonságai teszik lehetővé, hogy az abban feltételezett koegzisztencia-mechanizmust prebiotikusan plauzibilisnek tekintsük és a dolgozat további fejezeteiben részletesen megvizsgáljuk kialakulását valamint továbbfejlődését egy-egy modell segítségével.

5. FEJEZET

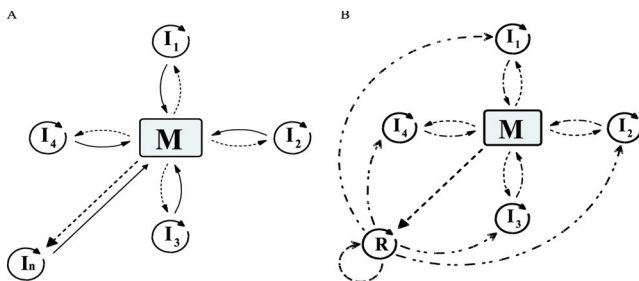
REPLIKÁZ EVOLÚCIÓ A METABOLIKUS REPLIKÁTOR MODELLBEN

Az előző fejezetben bemutatott Metabolikus Replikátor Modell hatékony információ-integrátor: lehetővé teszi a különböző replikátor-fajták tartós együttélését, ami végső soron azok együttműködésén (*kooperációján*) alapul. A replikátorok közötti kooperáció a replikációs folyamathoz szükséges monomer-ellátásért felelős metabolikus reakcióhálózat egyes reakcióinak katalizálásán keresztül valósul meg. Korábban már azt is megmutattuk, hogy az információ-integráló rendszerek komoly problémája a parazita replikátorok megjelenése, amelyek általában lehetetlenné teszik a különféle replikátorok együttélését. A metabolikus modell azonban ebből a szempontból más, ez ugyanis képes ellenállni a parazita replikátorok támadásainak anélkül, hogy a parazita replikátorok a rendszerből egészen kiszorulnának. Ennek eredményeképpen a metabolikus replikátorok és a paraziták képesek tartósan együtt élni. Tehát a paraziták jelenléte a rendszer szempontjából majdnem közömbös. Ezen eredmények alapján Metabolikus Replikátor Modellt egy olyan modellkeretnek tekinthetjük, amelynek segítségével új evolúciós kérdésekre kereshetünk válaszokat.

Ilyen evolúciós kérdés, hogy egyéb funkciókat betöltő – nem metabolikus – replikátorok, amelyek a rendszer szempontjából hasznosak lehetnek, vagyis annak evolúciós előnyöket nyújthatnak, meg tudnak-e jelenni a metabolikus rendszerben. Az előző fejezetekben fényében nyilvánvaló, hogy a metabolizmus működtetése igen komoly szelekciós tényező. Képzelnünk el egy tisztán metabolikus replikátorokból álló populációt, amelyben megjelennek enzimatikusan kevésbé hatékony mutánsok. Ezek lokálisan csökkentik a metabolikus hatékonyságot (lásd 4.2. egyenlet), ami az enzimatikusan kevésbé hatékony metabolikus replikátor gyors kisselektálódásához vezet. Ugyanakkor a neutrális és hasznos mutánsok nem változtatnak a rendszerben kialakult állapotot, vagyis a replikátorok stabil együttélésén. Tehát egy tisztán metabolikus replikátorokból álló rendszerben gyökeresen új funkciót ellátó replikátor-típusok megjelenését nem igazán várhatjuk. Ha viszont a metabolikus replikátor modellt egy parazita-

populációval együtt vizsgáljuk, a helyzet megváltozik, mert ekkor már van egy a rendszer szempontjából közel neutrális, perzisztens elem (ne felejtsük el: a parazita nem tudja lerombolni a rendszert, és a rendszer sem tudja kiszorítani a parazitát), melynek tulajdonságai gyakorlatilag minden kényszer nélkül megváltozhatnak. Így az evolúció – mintegy következmények nélkül – „bátran kísérletezhet” a parazitán a rendszer fennmaradásának veszélyeztetése nélkül!

A parazita mutánsai szintén lehetnek károsak, neutrálisak vagy hasznosak a metabolikus rendszer számára. A káros mutációk nagyon gyorsan eltűnnek, mert ahol egy káros mutáns megjelenik, ott lokálisan leállítja a metabolizmust, ezzel egyúttal a saját eltűnését is okozva, hasonlóan a enzimatikusan kevésbé hatékony metabolikus replikátorhoz (lásd fent). A neutrális mutációk diverzifikálják a mutáns populációt, amely így egyre több „preadaptív” változást halmozhat fel. Végül megjelenhetnek előnyös mutációk is, amelyek elterjednek a rendszerben, fokozva annak hatékonyságát. Nagyon sokféle előnyös mutáció képzelhető el, amelyek közül most csak kettőt említünk. Az egyik legnyilvánvalóbb ezek közül az anyagcsere-hálózatot támogató, új metabolikus enzimfunkció megjelenése (5.1.A ábra). Az új metabolikus replikátor-funkció felé történő evolúció első lépésében a parazita fakultatív mutualistává válik. Tehát jelenléte a metabolizmushoz nem szükséges, de elősegíti a monomerek termelődését, így közvetve a többi metabolikus replikátornak és saját magának is segít. Később obligát mutualistává, azaz a metabolizmus nélkülözhetetlen tagjává válhat. Egy másik potenciális evolúciós irány a replikáz-funkció kialakulása, amely lehetővé tenné a replikátorok gyors és pontos másolását (5.2.B ábra).



5.1. ábra. Paraziták lehetséges evolúciós végállapotai a Metabolikus Replikátor Modellben. A: új metabolikus replikátor és B: általános replikáz replikátor. $I_{1..4}$ a metabolikus replikátorokat, M a metabolizmust, I_n az új metabolikus replikátort és R az általános replikázát jelenti.

A replikáz-funkció mind elméleti, mind kísérleti megfontolások alapján nagyon fontos

szerepet játszik a korai evolúció folyamatában, ahogyan azt már a 2. és 3. fejezetekben láttuk, megjelenése ugyanis az összes replikátor-fajta előnyére válik, hiszen megnöveli a környezetben minden replikátor-fajta másolódásának esélyét, a saját másolódását is beleértve. Éppen ezért a korai evolúció kutatói évek óta óriási erőket mozgósítanak egy ilyen ribozim kísérletes előállítására, sajnos mindaddig csak részleges sikerrel (lásd a 2. fejezetet).

Ebben a fejezetben a metabolikus modell egy olyan változatát mutatjuk be, amelyben a parazita általános replikázzá válhat. Az általános replikáz egy olyan enzim, amely nem tesz különbséget a rendszerben megtalálható különböző replikátorok között, hanem mindegyik szaporodását/replikációját azonos mértékben segíti (*templát-aszpecifikus replikáz*).

5.1. A modell leírása

A fentiek fényében a replikáz evolúcióját vizsgáló modell egyrészt a metabolikus modell (4. fejezet) alapfeltevéseire (1-5), másrészt a replikáz-evolúcióval kapcsolatos kiegészítő feltevésekre (6-10) épül:

1. A rendszerben vizsgált replikátorok reverzibilisen kötődnek a felszínhez, lehetővé téve a felszínről történő elválást és az újra megtapadást, amely így kismértékű keveredést (*korlátozott diffúziót*) idéz elő.
2. A replikátorok kémiai minőségével és fizikai tulajdonságaival nem foglalkozunk azon túl, hogy templát-vezérelt polimerizációra, specifikus katalitikus aktivitásra és diffúzióra képesek.
3. A metabolizmusról feltesszük, hogy komplett metabolikus replikátor-készlet jelenlétében kellő mennyiségben és minőségben képes előállítani az összes replikátor-fajta szaporodásához szükséges minden monomert. Az anyagcsere-hálózat topológiájával és sztöchiometriájával nem foglalkozunk.
4. Az anyagcsere-hálózat működtetésében csak a metabolikus replikátorok vesznek részt, a paraziták csak felhasználják a metabolizmus által termelt monomereket.
5. A felszín képes a replikátorok replikációját katalizálni, vagyis a replikáció alapszinten replikáz nélkül is végbe mehet.
6. A mutációk biokémiai természetét nem részletezzük, lehet az bármely ismert mutációs folyamat.
7. A mutációk csak a parazitákat érintik: azok templát-minőségét (k) és replikáz-aktivitását (r) befolyásolják.

8. A vizsgált két tulajdonság között csereviszonyt (*trade-off*-ot) feltételezünk.
9. Sem a templát-minőség (k), sem a replikáz-aktivitás (r) nem nőhet, ill. csökkenhet korlátlanul. Így azok 0 és egy maximális érték (k_{max} és r_{max}) között változhatnak. Továbbá a 0-hoz, ill. a maximális értékhez közeledve a mutációs változások nagyságának várható értéke csökken.
10. A kialakuló replikáz a rendszer minden replikátorának másolódását ugyanolyan hatásokkal segíti (*általános replikáz*), ill. esetleg gátolja.

Modellünk alapja az 4. fejezetben leírt metabolikus sejtautomata rendszer, melyben egy mutációra képes parazita-populáció is jelen van. A sejtautomata tere kétdimenziós, 300×300 rácspontból álló, gyűrűvé (*tóruzzá*) zárt négyzetrács. A rácspontok mindegyike minden időpontban $n+1$ állapot valamelyikét veheti fel: a lehetséges $n-1$ fajta metabolikus replikátor vagy a parazita replikátor egyike által betöltött, vagy üres. A metabolikus replikátorok két feladatot látnak el: *i*, *templátok* önmaguk replikációjához, és *ii*, *katalitikus tulajdonságuk* révén hozzájárulnak az anyagcsere-hálózat által megvalósuló monomer-termeléshez (lásd 4.1. ábra). Ebben a modellben sincs részletezve az anyagcsere-hálózat topológiája és sztöchiometriája – hasonlóan a metabolikus alapmodellhez – csupán azt állítjuk, hogy a metabolizmus képes minden replikátor-fajta szaporodásához szükséges kellő számú és minőségű monomer előállítására akkor, ha minden metabolikus replikátor-típusból legalább egy példány megtalálható a rács egy kis szakaszán, a metabolikus szomszédságon belül (lásd 4.2. A ábra). Ezzel szemben a parazita egyedüli feladata önmaga reprodukciója.

A szimulációk kezdetén ($t=0$) a rácspontok felét véletlenszerű térbeli mintázatban töltjük fel az n fajta replikátor azonos mennyiségeivel. Egy demográfiai lépés alatt valamely replikátor által betöltött rácspont p valószínűséggel történő megüresedését (egy replikátor elbomlását) vagy $(1-p)$ valószínűségű túlélését, ill. egy üres rácspont betöltődését (egy, az üres hellyel szomszédos replikátor szaporodását) értjük. Minden egyes demográfiai lépés után diffúziós lépés(ek) következhet(nek). Az egy demográfiai eseményre jutó diffúziós események száma a rendszer térbeli keveredésének mértékét jellemző paraméter (D). Egy generációs időn belül egy rácsponton átlagosan egyszer történik meg valamelyik demográfiai esemény, és a rácspontok állapotának frissítése véletlen sorrendben történik (*aszinkron update*).

5.1.1. A szaporodási szabály

Egy üres hely *von Neumann* szomszédságában (replikációs szomszédság, lásd 4.2. B ábra) tartozó elemek közül csak ez egyik szaporodhat az üres helyre, tehát a replikációs

szomszédságon belüli replikátorok ($S_1 - S_4$) versengésben (kompetícióban) állnak a modellben – a metabolizmus által termelt monomereken kívül – szintén limitáló forrásként szereplő üres helyért. Az, hogy végül melyik replikátor jut szaporodási lehetőséghez, az üres hely replikációs szomszédságába tartozó egyes replikátorok fitnessétől (W_i) függ, amely három összetevőből áll: i, szaporodási hatékonyság (k_i), ii, metabolikus hatékonyság (M_i) és iii, replikáz hatékonyság (r_s).

$$W_i = k_i M_i r_s . \quad (5.1)$$

Az s index a replikációs szomszédságba tartozó replikátorokon értelmezett.

A szaporodási- vagy más néven templát-hatékonyság (k_i) minden replikátor-fajtára más és más érték, amely megmutatja, hogy a szaporodni kívánó S molekula mennyire jó templátja a replikációnak. A templát-hatékonyság minden metabolikus replikátor-típus esetében állandó érték, a parazitákban viszont mutációs változásnak kitett valószínűségi változó.

A metabolikus hatékonyság (M_i) számolása a *Metabolikus replikátorok térben explicit modellben* című (4.2.) alfejezetben leírtakkal teljesen azonos módon történik, ezért itt nem térünk ki rá újra.

A replikációt katalizáló (replikáz-hatékonyság, r_s) funkció azt fejezi ki, hogy a metabolizmus során előállított monomerek az S templáton milyen hatékonyan képesek polimerizálódni. Korábban láttuk már, hogy annak a felszínnek is van egy bizonyos *aspecifikus* replikáz funkciója, ahova a replikátorok kötődnek (lásd a 2. fejezetben leírtakat). A felszín által biztosított gyenge, aspecifikus replikáz-hatást tekintjük a modellben egységnyi értékűnek ($r = 1.0$). Az S replikátor *von Neumann* környezetén (replikáz-szomszédságán, 4.2. ábra) belül található parazita/replikáz molekula gátolhatja ($r < 1.0$ esetén), vagy segítheti ($r > 1.0$ esetén) az S típusú replikátor szaporodását. A replikáz-szomszédságon belül több parazita/replikáz is lehetséges, maximálisan három (a negyedik pozíciót az üres hely foglalja el). Ha több parazita/replikáz van a replikáz-szomszédságon belül, akkor a véletlen dönti el, hogy melyik parazita/replikáz segíti, vagy gátolja az S replikátor szaporodását.

		R ₂		
	R ₁	S ₁	R ₃	
		X		

5.2. ábra. Replikázok hatásának szomszédsága. Az X üres helyért versengő X metabolikus replikátor körül elhelyezkedő lehetséges R_{1,3} replikázok.

Az replikációs szomszédok (S₁-S₄) közül az egyik utódja p_{S_{1,4}} valószínűséggel elfoglalhatja az üres helyet, amely esemény a replikátorok 5.1. egyenlet alapján számított fitneszeitől (W_{S_{1,4}}) és az üres hely üresen maradásának esélyét jellemző konstans értékétől (W_e=2.00) függ:

$$p_{S_i} = \frac{W_{S_i}}{W_e + \sum_{j=1}^4 W_{S_j}}, \quad (5.2)$$

de az üres hely maradhat üresen is, p_e valószínűséggel:

$$p_e = \frac{W_e}{W_e + \sum_{j=1}^4 W_{S_j}}. \quad (5.3)$$

5.1.2. A parazita/replikáz mutációjának szabálya

Ha parazita/replikáz szaporodik az üres helyre, akkor minden esetben történik mutáció az utódban. Feltételezzük, hogy a parazita/replikáz két tulajdonságáért (a szaporodási hatékonyságért [k] és a replikáz-hatékonyságért [r]) a molekula különböző részei felelősek, és hogy a két tulajdonság statisztikus trade-off viszonyban áll egymással, azaz bármely mutáció, mely javít az egyik tulajdonságon, egyúttal – várható értékben – ront a másikon.

Egy mutációs lépés tehát mindkét tulajdonságban változást idéz elő. Ezt technikailag a

következésképpen valósítjuk meg: Veszünk egy random, 0 várhatóértékű, állandó $\sigma_k=0.1$ szórású, normál-eloszlásból vett véletlen értéket. Ezt nevezzük a k nyers változásának (d_k). Feltételezzük továbbá, hogy a tulajdonságok egy általunk önkényesen megszabott határnál (0 valamint k_{max} és r_{max}) tovább nem nőhetnek, ill. csökkenhetnek. Ezt azzal biztosítjuk, hogy feltételezzük: a tulajdonságok maximális (ill. minimális) értéke felé közeledve egyre kisebb a változás mértéke ($b_k=(1-k_0/k_{max})$), ahol k_{max} és k_0 a k felső határa ill. mutáció előtti aktuális értéke). Tehát a szaporodási hatékonyság új értéke (k_n) három részből tevődik össze: a k mutáció előtti értékéből (k_0), a k nyers változásából (d_k), valamint k_0 -nak a saját határaitól (0, ill. k_{max}) vett relatív távolságainak szorzatából (b_k):

$$k_n = k_0 + (k_0 \cdot d_k \cdot b_k) . \quad (5.4)$$

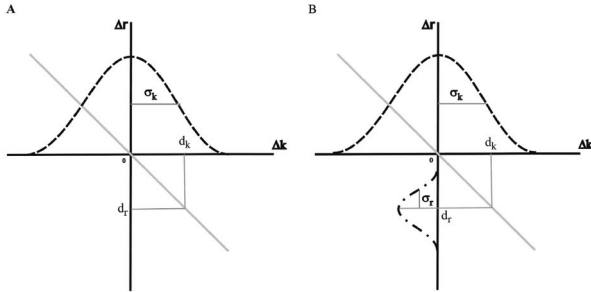
Az r a legegyszerűbb – lineáris – *trade-off* függvény alapján változik:

$$d_r = -a \cdot d_k , \quad (5.5)$$

ahol d_r az r nyers változása, és a a *trade-off* függvény meredeksége. Az így nyert nyers változásból, k -hoz hasonlóan, kiszámítható r új értéke:

$$r_n = r_0 + (r_0 \cdot d_r \cdot b_r) , \quad (5.6)$$

ahol r_n és r_0 az r új, ill. aktuális értéke, és b_r a (b_k -hoz hasonló paraméter $b_r=(1-r_0/r_{max})$, ahol r_{max} az r felső határa). d_k és d_r így definiált szigorú *trade-off* kapcsolatát nevezzük kemény *trade-off*-nak (lásd 5.3. A ábra).



5.3. ábra. A növekedési és replikációs ráta *trade-off* viszonya. *Trade-off* kemény (A) és lágy (B) változata. További információk a szövegben.

A kemény *trade-off* lazítható, ha a függvény által meghatározott d_r -t megváltoztatjuk egy $\sigma_r = 0.1$ szórású, 0 várható értékű normál-eloszlásból vett zaj-komponenssel (v), miáltal az adott mutációs változás elhagyja a $d_r - d_k$ *trade-off* függvényt és körülötte szóródik az σ_r szórás-paraméter által meghatározott távolságra (5.3. B ábra):

$$d_v = d_r \cdot v, \quad (5.7)$$

ahol d_v az új nyers változás. Így az új replikáz-hatékonyság (r_n) értéke, az előzőhöz hasonlóan:

$$r_n = r_0 + (r_0 \cdot d_v \cdot b_r). \quad (5.8)$$

5.1.3. Diffúziós algoritmus

A replikátorok – ugyanúgy, mint a metabolikus modellben – képesek korlátozott diffúzióra. Minden demográfiai lépést követően véletlenszerűen kiválasztunk a rácson egy pontot, majd kialakítunk egy 2×2 -es alrácst úgy, hogy a kiválasztott pont az alrác bal felső sarkába kerüljön. Az alrácst forgatjuk el 90° -os szögben, az órajárással megegyező vagy ellentétes irányba azonos (0.5) valószínűséggel. A diffúziós algoritmust annyiszor ismételjük, amekkorra a D paraméter értéke.

5.2. *Eredmények*

Ha a replikáz-evolúciós folyamatról eltekintünk, vagyis a parazita-populáció mutációját kikapcsoljuk ($\sigma_k = \sigma_r = a = 0$), akkor a modell azonossá válik a metabolikus replikátorok sejtautomata modelljével (4. fejezet) és ugyanúgy, mint a fent említett modellben, a replikátor-fajták együttélését elsősorban a diffúziós lépések száma (D) és a metabolikus szomszédság mérete (h) fogja befolyásolni. Általános tapasztalatunk az, hogy minden olyan paraméterkombinációban, ahol a replikátor-fajták együtt élnek, a parazita evolúciója végbemehet ($\sigma_k > 0$). Tehát a rendszer koegzisztencia-viszonyain a paraziták evolúciója nem változtat lényegesen, vagyis az evolúciós folyamat kimenetele és a rendszer ökológiai értelemben vett stabilitása bizonyos mértékben függetlenek egymástól. A modellben a replikátorok akkor is képesek az együttélésre, ha a replikációs ráták (k) között nagyok a különbségek, és közöttük is a parazita replikátor-fajtaé magasán a legnagyobb.

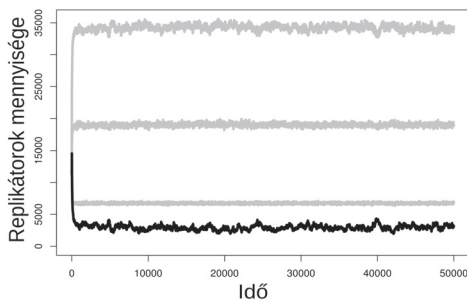
Szimulációinkat három metabolikus replikátor-fajta populációjával és a parazita kvázispéciesszel végeztük. Nem változtattuk a szimulációk során a halálzási paramétert ($d = 0.2$, minden replikátor-típusra), a metabolikus replikátorok replikációs paramétereit ($k_1 = 2.0, k_2 = 4.0, k_3 = 6.0$), az üres helyek üresen maradásának esélyét jellemző paraméterét ($W_e = 2.0$), a parazita-populáció kezdeti replikációs paraméterét ($k_p(0) = 8.0$) és kezdeti replikáz-hatékonyágát ($r(0) = 1.0$), valamint ezek maximálisan elérhető értékeit ($k_{max} = r_{max} = 40.0$), mert változtatásuk nem okozott lényegi különbségeket az eredményekben. A replikátor-fajták koegzisztenciavizsgálatánál σ_k , σ_r és a értékét 0-nak vettük; a replikáz-evolúciós vizsgálatokban minden esetben az $\sigma_k = 0.1$ értéket használtuk. Az σ_r és a paraméterek értékei változtak az egyes szimulációkban (lásd később).

5.2.1. *Koegzisztencia magyarázata*

Ezekben a szimulációkban a parazita evolúcióját teljes mértékben kikapcsoltuk a mutációs paraméterek lenullázásával ($\sigma_k = \sigma_r = a = 0$). Így visszakaptuk a metabolikus replikátor modell sejtautomata változatát parazitákkal. Ebben a helyzetben csak a diffúziós lépések száma (D) és a metabolikus szomszédság mérete (h) befolyásolja a replikátorok együttélését. Az együttélés magyarázata hasonló a 4. fejezetben leírtakhoz. Röviden összefoglaljuk és ábrákkal illusztráljuk az ott elmondottakat.

A metabolikus szomszédság méretének hatása (h). Ha minden metabolikus replikátor jelen van a metabolikus szomszédságon belül, akkor általánosságban igaz, hogy a nagyobb

replikációs (szaporodási) hatékonysággal rendelkező replikátorok (jó kompetítorok), nagyobb eséllyel replikálódnak, mint a kisebb a szaporodási hatékonysággal rendelkezők (rossz kompetítorok). Ha a h értéke kicsi ($h=1$), akkor a jó kompetítorok gyorsan elszaporodnak, míg a rosszak egyedszáma gyorsan csökken. Mivel azonban a replikációhoz minden replikátor szükséges, csak olyan helyeken történhet szaporodás, ahol a ritka replikátorok is jelen vannak, tehát a ritkák létszámukhoz képest sokkal gyakrabban jutnak replikációs lehetőséghez, mint a gyakoriak. Ez a ritkaság előnye. A jó kompetítorok körül, amikor azok már a rács egészén gyakoriak, kisebb eséllyel válik teljessé a metabolikus szomszédság, ezért csak ritkán tudnak szaporodni, így egyedszámuk csökkenni kezd. A gyengék kezdeti egyedszám-csökkenése viszont lelassul, mert ahogy a jobb kompetítorok egyedszáma csökken, egyre több esélyük van a szaporodásra a szabadon maradt rácspontokon. Ez az önszabályozó mechanizmus biztosítja a ritka replikátorok, és ezzel az egész metabolikus rendszer túlélését, valamint ez tartja egymáshoz viszonylag közel a replikátor-populációk egyedszámait (5.4. ábra).

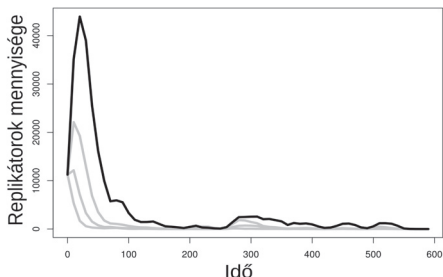


5.4. ábra. A kis metabolikus szomszédság hatása ($h=1$). A kis metabolikus szomszédság együttéléshez vezet.

Szürke vonal jelöli a metabolikus, és fekete vonal a parazita replikátorok mennyiségét. (Paraméterek: $h=1$ és $D=4$).

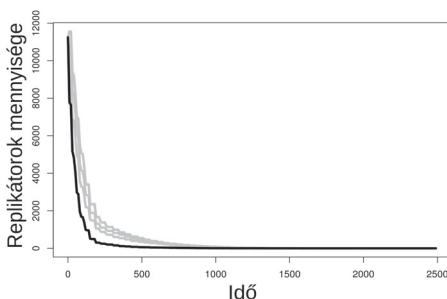
Ha növeljük a metabolikus szomszédság méretét ($h=4$), akkor csökken a gyenge kompetítor ritkaságából fakadó előnye, mert a jobb kompetítor körül nagyobb metabolikus környezetben nagyobb eséllyel válik teljessé a metabolizmus, így az magasabb egyedszámot képes elérni. Az egyedszám-növekedés addig tart, amíg a leggyengébb replikátor nagyon ritkává nem válik, annyira, hogy a demográfiai sztochaszticitásból adódó egyedszám-ingadozás is képes kipusztítani. Ez előbb-utóbb szükségszerűen be is következik, ami a többi replikátor-fajta

pusztulását is maga után vonja, mivel a metabolizmus már nem lehet teljes (5.5. ábra).



5.5. ábra. A nagy metabolikus szomszédság hatása ($h=4$). A nagy metabolikus szomszédság kipusztulást eredményez. Szürke vonal jelöli a metabolikus, és fekete vonal a parazita replikátorok mennyiségét. (Paraméterek: $h=4$ és $D=4$).

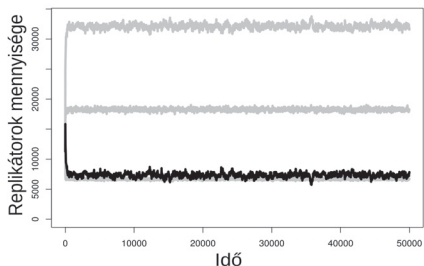
A diffúziós lépések számának (D) hatása. Ha replikátorok szaporodását követően az „utódok” a „szülőktől” nem kerülnek messze ($D=0$) akkor az egyes replikátor-fajták aggregálódása figyelhető meg a rácson. Ennek eredményeként egyre több metabolikus szomszédságon belül fognak hiányozni bizonyos esszenciális metabolikus replikátorok, ami végül a rendszer kihalásához vezet (5.6. ábra).



5.6. ábra. A diffúzió hatása az együttélésre ($D=0$). Szürke vonal jelöli a metabolikus, és fekete vonal a parazita replikátorok mennyiségét. (Paraméterek: $h=1$ és $D=0$).

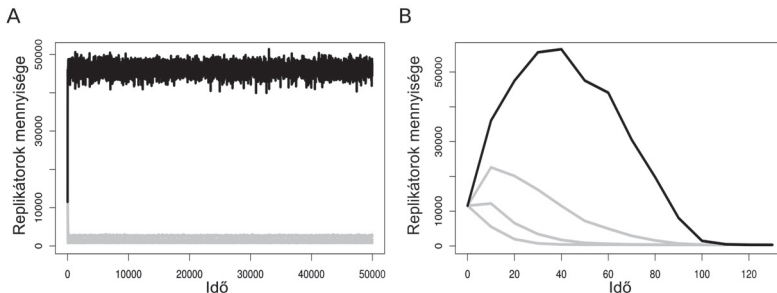
Ha azonban van diffúzió ($D>0$), akkor az aggregált foltok fellazulnak, az utód és a szülő

távolabb kerülnek egymástól, és jó eséllyel válnak más típusú metabolikus replikátorok szomszédaivá. Így minden replikátor-típus számára sokkal nagyobb a metabolikus komplementáció, és ennek eredményeként a további szaporodás esélye. Ez a folyamat (a ritkaság előnyével kiegészítve) együttéléshez vezet. A keveredés jótékony hatása már viszonylag csekély mértékű keveredés esetén ($D=4$), de természetesen nagy diffúziós értéknél is ($D=20$) megmutatkozik (5.7. ábra).



5.7. ábra. A nagy diffúzió hatása az együttélésre ($D=20$). Szürke vonal jelöli a metabolikus, és fekete vonal a parazita replikátorok mennyiségét. (Paraméterek: $h=1$ és $D=4$).

Érdekes, de ugyanakkor nem túl meglepő eredmény az is, hogy a metabolikus szomszédság méretének növeléséből származó negatív hatás egy bizonyos mértékig kompenzálható erőteljes diffúzióval. Az ilyen esetekben a metabolikus szomszédság növelésével a ritkaság előnye természetesen csökken, de a megnövekedett mértékű diffúzió lehetővé teszi a gyenge kompetíciós képességű (lassú növekedésű) replikátor számára, hogy időről-időre „megszökjön” a gyors növekedésű replikátor metabolikus szomszédságából, így tönkretéve annak metabolizmusát és ez által meggátolva annak szaporodását. A metabolikus szomszédság mérete és a diffúzió közötti kompenzáló hatásnak van azonban egy felső korlátja: létezik olyan metabolikus szomszédság-méret, amely fölött már nincs diffúziós erő, ami a gyenge kompetíciót segíteni tudná. A metabolikus szomszédság méretének növelésével a rendszer egyre hasonlóbba válik a metabolikus modell jólkevert változatához, ahol a replikátorok túlélése nem lehetséges (5.8. ábra).



5.8. A nagy diffúzió és a nagy metabolikus szomszédság együttes hatása a replikátorok együttélésre. Szürke vonal jelöli a metabolikus, és fekete vonal a parazita replikátorok mennyiségét. (Paraméterek: A: $h=4$ és $D=100$, valamint B: $h=15$ és $D=100$).

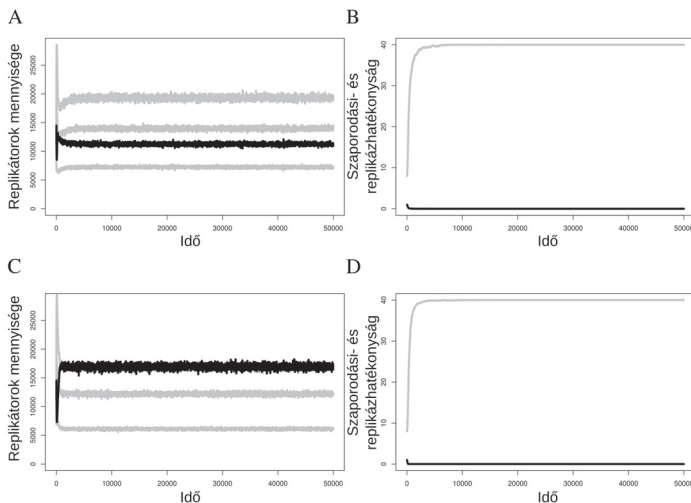
5.2.2. A replikáz- és szaporodási-hatékonyság evolúciójának magyarázata

A parazita két mutábilis tulajdonsága (szaporodási hatékonyság és replikáz-hatékonyság) közül nézzük meg először a szaporodási hatékonyság (k) evolúcióját. Minden *trade-off* meredekség (a) és *trade-off* keménységet lazító zaj (σ_r) értékénél nő a szaporodási hatékonyság, mert a k -ra közvetlen pozitív szelekció hat. Minél nagyobb ugyanis a k , annál több utódot hagy maga után időegység alatt, ezért a szelekció előnyben részesíti azokat a parazitákat, amelyeknek nagyobb a szaporodási-hatékonyságuk, hasonlóan Szabó és munkatársai (2002.) modelljéhez (3. fejezet). Ugyanakkor figyelembe kell venni azt is, hogy amint k értéke megközelíti k_{max} -ot, a további mutációk egyre kisebb változásokat okoznak a „csökkenő hozam” elve alapján, amely biológiailag azért látszik elfogadhatónak, mert egy enzim-funkció tökéletesedésével egy idő után egyre kevesebb igazán hatékony előnyös mutáció képzelhető el. A pozitív szelekció hatása addig tart, amíg el nem ér a szaporodási-hatékonyság a maximumba (k_{max}). A rendszerre nincs számottevő hatással, hogy a parazita eléri k_{max} értékét. Az ugyanis továbbra is igaz marad, hogy a parazita csak teljes metabolikus komplementáció esetén képes szaporodni, ezért a rendszer nem nagyon érzékeny a parazita templát-hatékonyságának akár nagyságrendi növekedésére sem.

A k és r változása közötti *trade-off* kapcsolatból viszont az következik, hogy amíg k nő, addig a replikáz-hatékonyság (r) csökken. Ezt a csökkenést egyaránt befolyásolja a *trade-off* meredeksége (a) és a *trade-off* keménysége (σ_r). A *trade-off* meredeksége (a) biológiailag azt fejezi ki, hogy egy adott tulajdonságban bekövetkező változás mennyire befolyásolja a másik funkcióban bekövetkező változást (*függetlenség*). Azt, hogy két

tulajdonság mennyire független egymástól, konkrét replikátor-evolúciós kísérletekben kell megmérni. Az σ_r paraméter biológiai jelentése, hogy a rendszer mennyire szigorúan determinálja a replikáz-hatékonyság változásának (Δr) mértékét az aktuális szaporodási hatékonyság-változás (Δk) függvényében. Kis σ_r esetén a meghatározottság szigorú, de nagyobb σ_r esetén nagyobb eltérések is elképzelhetők a függvény által megszabott értéktől. Az σ_r paramétert természetesen az σ_k -hez viszonyítva kell vizsgálnunk konkrét empirikus kísérletek eredményeit is segítségül hívva. Addig, amíg nincsenek a birtokunkban konkrét kísérleti adatok a *trade-off* meredekségére és az azt lazító zajkomponens szórására vonatkozóan, az lehet a reális cél, hogy a szimulációkban a paramétertér minél nagyobb részét lefedjük.

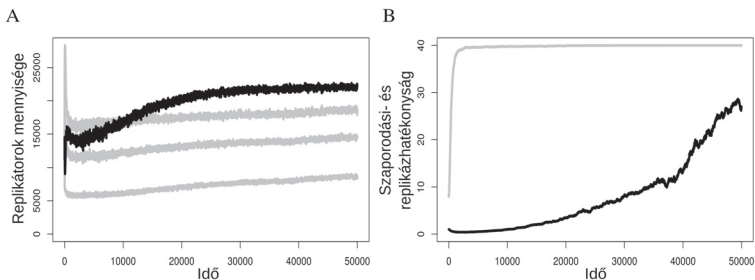
Abban az esetben, ha a *trade-off* kemény ($\sigma_r=0$), a k hamar eléri a maximum értéket, bár bekövetkezhetnek olyan változások is, amelyek r növekedéséhez és a csereviszonyból k adódóan csökkenéséhez vezetnek. A k -ra ható közvetlen szelekció az olyan mutánsokat, amelyeknek kisebb a replikációs rátája, gyorsan kiszelektálja. Ez látható a 5.9. ábrán, ahol $\sigma_r=0$ minden esetben, és a *trade-off* meredeksége (a) változik. Minél meredekebb a *trade-off*, annál hamarabb éri el a rendszer k_{max} -ot, így r nem tud növekedni. Ha az r eléri a 0 értéket, az nagy meredekségnek és a kemény *trade-off*-nak köszönhetően az r értéke nem tud növekedni.



5.9. ábra. Kemény *trade-off* és nagy meredekség hatása. A replikáz-hatékonyság nem tudja éri az r_{max} -ot. A és C: a replikátor-fajták mennyisége. B és D: replikáz- és szaporodási-hatékonyság evolúciója. Szürke vonal:

metabolikus replikátorok (A és C), szaporodási-hatékonyság (B és D). Fekete vonal: parazita/replikáz (A és C), replikáz-hatékonyság (B és D). (Paraméterek: A és B: $h=1, D=4, \sigma_r=0.00$, és $a=1$; C és D: $h=1, D=4, \sigma_r=0.00$, és $a=3$).

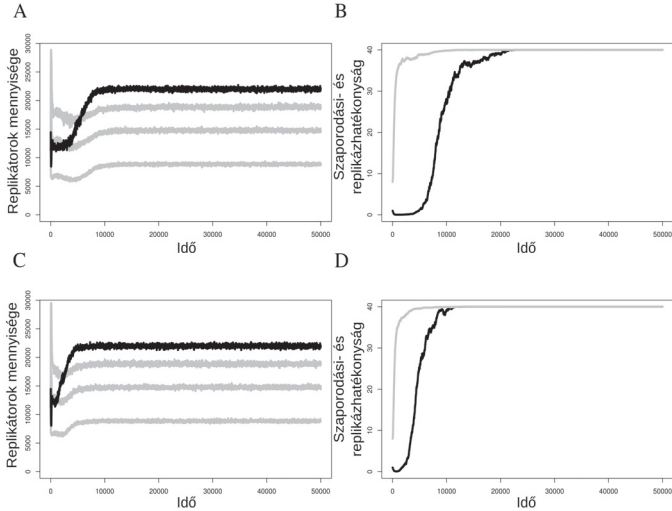
Ha viszont a meredekség viszonylag kicsi ($0.2 \leq a < 1.00$), akkor a szaporodási hatékonyság előbb ér a maximum közelébe, mint hogy a replikáz-hatékonyság elérné a nullát. Ekkor lehetőség van a replikáz-hatékonyság növekedésére. Ha egy replikáz/parazita molekula replikáz-hatékonysága növekszik, az közvetlen hatást csak azon szomszédai fitnessére gyakorol, amelyeknek replikáz- szomszédságán belül helyezkedik el (5.2. ábra; a replikáz a replikációt segíti $r > 1.0$ esetén vagy gátolja $r < 1.0$ esetén). Ez önmagában nem indokolná a pozitív szelekciót r növekedése irányában. Ami miatt ez mégis bekövetkezik, az kétféle közvetett pozitív hatás, ami visszazármazik a mutánsra: egyrészt annak lehetősége, hogy a nagyobb replikáz-hatékonyság előnyét elsősorban hasonlóan nagy r -rel rendelkező molekulák élvezik (pl. a korlátozott mértékű diffúzió miatt; erős keveredés esetén ez a hatás nem érvényesül), másrészt az a tény, hogy a hatékony replikáz-funkciót képviselő mutáns körül a metabolikus replikátorok is gyakrabban szaporodnak, tehát a mutáns erősebb metabolikus támogatást kap a saját szaporodásához. Természetesen ahogy nő a replikáz/parazita kvázispéciesz átlagos replikáz-hatékonysága, úgy válik a rendszer egésze egyre sűrűbbé, vagyis egyre kevesebb üres rácspont marad a rendszerben, és minden replikátor-típus denzitása nő. A replikáz-hatékonyság növekedése felé ható evolúciót az hajtja, hogy a legnagyobb fitness-növekedési ütemet végülis a replikáz/parazita populáció élvezzi a folyamat során, ami közvetlenül látható az 5.10. ábrán (megjegyezzük, hogy ezekkel a paraméterekkel a replikáz-aktivitás nem éri ugyan el a maximális értéket a vizsgált időn belül, de az evolúciós trend – a replikáz-aktivitás növekedése – jól látszik).



5.10. A *trade-off* görbe kis meredeksége a replikáz-aktivitás növekedéséhez vezet. A: a replikátorok mennyiségét mutatja az idő függvényében. B: a szaporodási- és replikáz-aktivitást mutatja az idő függvényében. Szürke vonal: metabolikus replikátorok (A), szaporodási-hatékonyság (B). Fekete vonal: parazita/replikáz (A), replikáz-hatékonyság (B). Paraméterek: $h=1, D=4, \sigma_r=0.00$, és $a=0.2$.

A modell leírásában bemutatott két evolválódó tulajdonság közötti *trade-off* viszonyt, mely a replikáz-aktivitás és a szaporodási hatékonyság együttes növekedésével látszólag érvényét veszti. Valójában arról van szó, hogy a szelekció az olyan replikátoroknak kedvez, melyek mindkét evolválódó tulajdonságukat hatékonyabbá tudják alakítani. De ez csak akkor valósulhat meg, ha a *trade-off* meredeksége elég lapos és/vagy a *trade-off* nem annyira kemény (megengedett a kismértékű „lötyögés”, melynek mértékét a σ_r paraméter írja le).

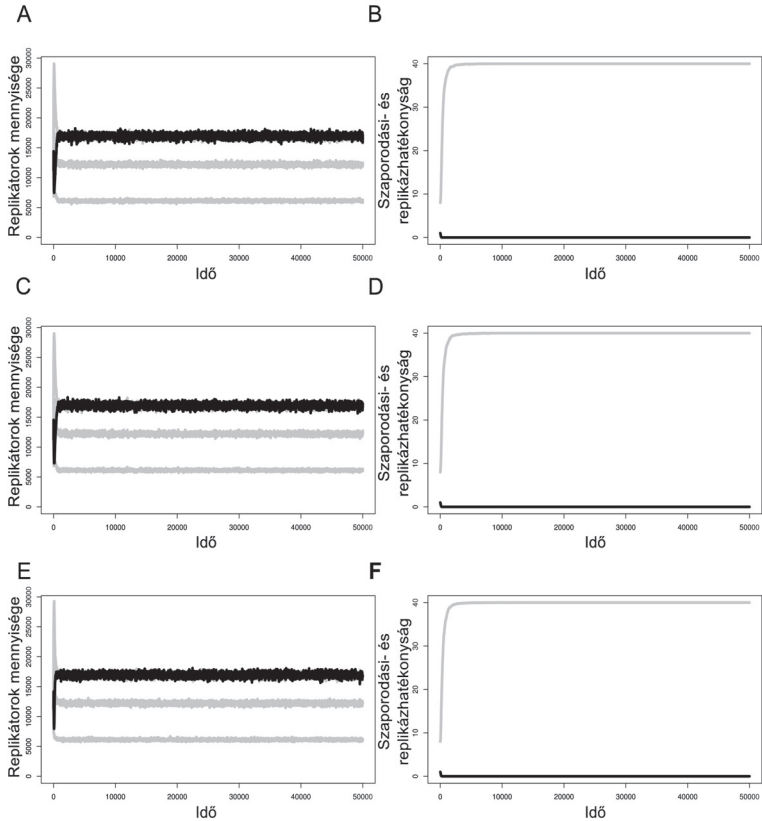
Tehát σ_r növelésével a nagy meredekség okozta hatás lazítható. Ezekben az esetekben a replikáz-hatékonyság változása nem a *trade-off* függvénnyel kiszámított értéket kapja, hanem egy ettől eltérő, az σ_r szórású normál eloszlásból vett zajkomponenssel megváltoztatott értéket (lásd mutáció leírásánál). Így r a *trade-off*-nak megfelelő értéknél kisebb vagy nagyobb változást szenved. Mivel a replikáz-hatékonyságra is pozitív (bár csak közvetett) szelekciós hat, ezért várható, hogy a szelekciós folyamat a kisebb negatív, ill. a nagyobb pozitív replikáz-hatékonyság-változásokat preferálja, a többi körülmény azonossága esetén. A szaporodási hatékonyság növekedésének szakaszában ez azt eredményezi, hogy azok a replikátorok jutnak szelekciós előnyhöz és terjednek el, amelyekben k növekedése r -ben kisebb negatív változással jár. Ezért mire k elér a maximum közelébe, az r értéke még messze lehet a nullától, így a szaporodási hatékonyság maximumának elérése után lehetővé válik r növekedése is a fent leírt mechanizmus szerint (5.11. ábra).



5.11. A trade-off görbe keménységének csökkentése esetén ($\sigma_r > 0$) a replikáz-aktivitás eléri a maximumot (

r_{max}). Az A és C panelek a replikátorok mennyiségét mutatják az idő függvényében. A B és D panelek a szaporodási- és replikáz-aktivitást mutatják az idő függvényében. Szürke vonal: metabolikus replikátorok (A és C), szaporodási-hatékonyság (B és D). Fekete vonal: parazita/replikáz (A és C), replikáz-hatékonyság (B és D). Az A és B panelek paraméterei: $h=1, D=4, \sigma_r=0.05$, és $a=1.0$. A C és D panelek paraméterei: $h=1, D=4, \sigma_r=0.1$, és $a=1.0$.

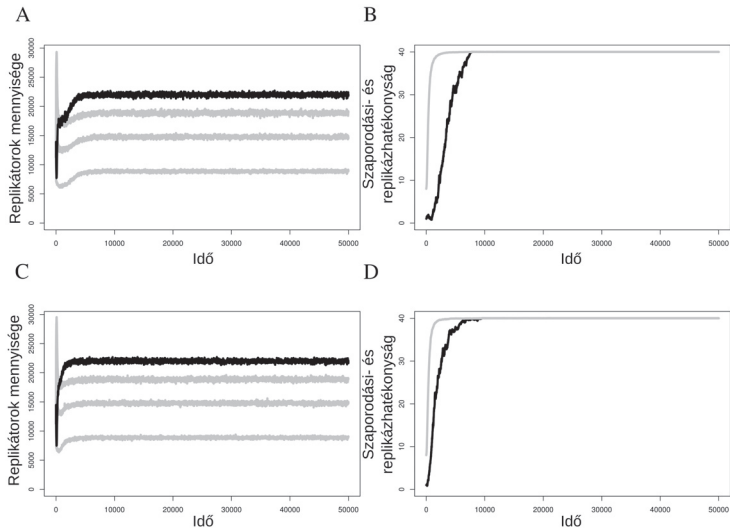
A szimulációk tanúsága szerint nagyon nagy meredekség (a) mellett a replikáz-hatékonyság már nem érheti el r_{max} -ot. Az legmeredekebb vizsgált trade-off függvény esetében ($a=3$), a rendszer igen gyorsan eljut abba az állapotba, hogy minden parazita k -ja abba a maximumot, r -je pedig a 0-t éri el. A trade-off függvény meredekségnek ezt az erős hatását még a szimulációk során használt legnagyobb $\sigma_r=0.5$ sem tudja olyan mértékben lazítani, hogy a replikáz-hatékonyság esélyt kaphasson a növekedésre (5.12. ábra).



5.12. A replikáz-hatékonyság evolúcióját a nagy meredekség ($a=3$) nem teszi lehetővé. Az A, C és E panelek a replikátorok mennyiségét mutatja az idő függvényében. A B, D és F panelek a szaporodási- és replikáz-aktivitást mutatja az idő függvényében. Szürke vonal: metabolikus replikátorok (A, C és E), szaporodási-hatékonyság (B, D és F). Fekete vonal: parazita/replikáz (A, C és E), replikáz-hatékonyság (B, D és F). A és B ábrák paramétere: $h=1, D=4, \sigma_r=0.05$, és $a=3.0$. C és D ábrák paramétere: $h=1, D=4, \sigma_r=0.1$, és $a=3.0$. E és F ábrák paramétere: $h=1, D=4, \sigma_r=0.5$ és $a=3.0$.

A *trade-off* zajkomponensének legnagyobb értéke a szimulációk során $\sigma_r=0.5$. Ebben az esetben annyira lazítjuk a *trade-off* kapcsolatot, hogy az r viszonylag kevés mutációs lépésben el tud jutni akár a nullához, akár a maximumhoz. A 5.13. ábrán látható, hogy továbbra

is a k -n van a nagyobb szelekciós nyomás, ezért először a k éri el a k_{max} -ot, majd a nagy σ_r szórással a r is eléri az r_{max} -t.



5.13. ábra. A replikáz-hatékonyság evolúcióját a nagy zajkomponens ($\sigma_r=0.5$) elősegíti. A és C: a replikátor-fajták mennyisége. B és D: replikáz- és szaporodási-hatékonyság evolúciója. Szürke vonal: metabolikus replikátorok (A és C), szaporodási-hatékonyság (B és D). Fekete vonal: parazita/replikáz (A és C), replikáz-hatékonyság (B és D). A és B ábrák paramétereit: $h=1, D=4, \sigma_r=0.5$ és $a=0.2$. C és D ábrák paramétereit:

$$h=1, D=4, \sigma_r=0.5 \text{ és } a=1.0.$$

Az eredmények összefoglalásaként elmondható, hogy a Metabolikus Replikátor Modellben megjelenő parazita a rendszer számára hasznos (replikáz) funkcióra is szert tehet, amellyel növeli a molekuláris közösség túlélési esélyét. A replikáz-evolúció szempontjából a replikációs ráta és a replikáz aktivitás közötti *trade-off* paramétereknek – a *trade-off* keménységének (a) és *trade-off* zaj komponensének (σ_r) – van jelentős szerepe a replikáz funkció kialakulásában. A replikáz funkció minden olyan esetben bekövetkezik, amikor a molekuláris közösség tartósan képes együtt élni - azaz viszonylag kis metabolikus szomszédságméretnél és korlátozott keveredés esetén - valamint a *trade-off* paraméter reálisnak tekinthető tartományában (lásd a 5.1 táblázatot).

5.1. Az eredmények összefoglaló táblázata. A táblázatban a *min.* bejegyzés a replikáz evolúció hiányát, a *max.* bejegyzés azt mutatja, hogy a replikáz-hatékonyság eléri az elméleti maximum (r_{max}) értéket.

	$a=0.2$	$a=1.0$	$a=3.0$
$\sigma=0.0$	az r növekedésnek indul	min.	min.
$\sigma=0.05$	max.	max.	min.
$\sigma=0.1$	max.	max.	min.
$\sigma=0.5$	max.	max.	min.

6. FEJEZET

A METABOLIKUS REPLIKÁTOROK EVOLÚCIÓJA

A korai evolúció „Genetics First” hipotézisének két legégetőbb problémájára, a különböző növekedési kapacitással rendelkező replikátorok együttélésére és az együttélést-károsító paraziták negatív hatásának enyhítésére a 4. fejezetben bemutatott Metabolikus Replikátor Modell egyszerű és elegáns megoldást kínál. Mint az 5. fejezetben láttuk, a metabolikus rendszer lehetőséget biztosít a replikátorok új metabolikus enzim-funkcióinak evolúciós kialakulására is. Joggal merül fel ezek után a kérdés, hogy a metabolikus replikátorok között megfigyelhető kooperatív kapcsolat milyen körülmények között és hogyan jelenhetett meg az evolúció során egyáltalán.

Ahhoz, hogy a fenti kérdésre megfelelő alaposítással tudjunk válaszolni, hátra kell lépünk egyet, és egy távolabbi perspektívából, a biokémia irányából kell megközelítenünk a problémát. A korai replikátorok önmagukban is hallatlanul érdekes biokémiai entitások (erről bővebb képet kaphattunk a 2. fejezetben), de kooperatív közösséget alkotva (3., 4., és 5. fejezet) tekinthetjük őket egy nagyon összetett kémiai szerveződési formának, vagy a legegyszerűbb biológiai rendszer elemeinek is. Ennek megfelelően a replikátorokra egyaránt érvényesek mind a kémiai, mind a biológiai törvényszerűségek.

Általánosan igaz, hogy egy molekula minden atomja úgy rendeződik el a térben, hogy termodinamikailag a legkedvezőbb állapotba kerüljön (*energia minimumra törekvés elve*). Ugyanúgy igaz ez a kisméretű molekulákra, mint a nagyobb méretűekre, csupán annyi a különbség, hogy az utóbbiak esetében sokkal nehezebben valósítható meg a *globális energiaminimumba* való eljutás. Egy nagy molekulának rengeteg térbeli elrendeződése lehetséges, melyek közül sok elég stabil lehet ahhoz, hogy a molekula rövidebb-hosszabb időt eltöltjön ezekben az állapotokban (*lokális energia minimum*). Egy lokális energia-minimumba „beragadt” molekulát csak nagyobb energia-befektetéssel lehet kiszabadítani. Azaz a megfelelő térszerkezet kialakításában óriási szerepe van a molekulákat körülvevő kémiai-fizikai

környezetnek is, amelynek változása segítheti vagy gátolhatja az egyik energiaminimumból (*konformációból*) való átjutást a másikba. Ezzel az egyszerű szabállyal magyarázható például a benzolgyűrű szék- és kád-konformációja is. Ugyanennek az energiaminimumra törekvési elvnek „akarnak” megfelelni a heteropolimer makromolekulák (pl. fehérje, RNS stb.) azzal, hogy feltekerednek (*folding*). A feltekeredés révén a biomolekulák változatos funkciókhoz jutnak (Voet és Voet 1995.). Már a molekuláris biológia kezdeti korszakában felismerték azt, hogy a fehérjék aminosav-sorrendje (*szekvenciája*) határozza meg a térszerkezeten keresztül a fehérjék biológiai funkcióját („*szekvenca-térszerkezet-funkció hármassogata*”). Az aminosav-sorrendben történő bármely változás – a néma mutációk kivételével – a térszerkezet változásán keresztül biológiai hatás-változást eredményez, amely a legtöbb esetben a biológiai funkció elvesztését jelenti. Ugyanezt tapasztalták jóval később az RNS kapcsán is, miután felfigyeltek azok katalitikus aktivitására (*in vitro* evolúciós kísérletek – lásd 2. fejezet, a RNS-ek esetében a bázissorrend megváltozása váltott ki térszerkezet-változásokat).

Térjünk vissza a korai replikátorok funkciójának evolúciójához. Több elméleti munka is felveti, hogy a korai, gyenge enzimatikus aktivitást mutató replikátorok továbbfejlődhetnek nagy specifitású, hatékony enzimatikus replikátorokká (Kacser és Beeby 1984., Scheuring 2000., Szabó és mtsai 2002.). A szigorú térbeli korlátozás miatt (lásd fent a szekvenca-térszerkezet-funkció hármassról elmondottakat) azonban az enzim-funkciók evolúciója nem is olyan egyszerű. Minél hosszabb ugyanis egy replikátor, annál bonyolultabb a térbeli szerkezete. Ennek két fontos következménye van: egyrészt egy hosszabb molekula nehezebben fogja megtalálni „natív” konformációját (lásd a molekula konformációról leírtakat), másrészt egy bonyolult térszerkezetű replikátor templát-irányított másolása nagyon nehézkes. Így a hosszú és bonyolult térszerkezetű replikátorok eleve hátránnyal indulnak a rövidebb és egyszerűbb replikátorokkal szemben, mert az utóbbiak sokkal könnyebben másolódnak. Amint láttuk a korábbi modellekben is, a replikáció sebességére közvetlen (*direkt*) szelekció hat, de a szerkezetükben bonyolultabb replikátorok az egyéb enzimatikus funkciók segítségével esetleg kompenzálni tudják a replikációjuk lassúságából adódó fitnesz-csökkenést (*indirekt szelekció*, Scheuring 2000., Szabó és mtsai 2002., 5. fejezet). Ennek eredményeképpen az enzimatikus replikátorok képesek lehetnek a replikátor-populációban elterjedni. Természetesen mindez csak akkor igaz, ha a monomer előállításának kritikus lépését katalizálja egy replikátor, és minden más forrás adott a replikációhoz. Ez az ökológiai helyzet azonban minden bizonnyal nem tartható fent sokáig, mivel az exponenciálisan gyarapodó replikátor-populáció körül idővel elfogynak ezek az „előgyártott” készletek, ami a monomer-képző reakciólánc eggyel korábbi állomását jelentő

enzimatis funkciót, illetve az ezt ellátni képes replikátort (mutánst) hozza szelekciós előnybe (lásd Szathmáry „progressive sequestration” forgatókönyvét 2007.)

Felmerül azonban a kérdés, hogy ez az új enzimműködés hogyan jelenhetett meg ténylegesen a korai evolúció során. Alapvetően kétféle mechanizmus képzelhető el új enzimaktivitás beépítésére: az „enzim-promiszkuitás” és az „enzim kooperáció”. Az „enzim-promiszkuitás” azt jelenti, hogy egy enzim képes kettő (vagy több) különböző reakciót is katalizálni. Korábban ez a megoldás teljességgel lehetetlennek tűnt a régi „egy szekvencia – egy térszerkezet – egy funkció” dogma alapján, mely mára jelentősen módosult az újabb kísérleti eredmények fényében. A legutóbbi időkben találtak olyan fehérjéket és RNS-eket is, melyek egynél több enzimatikus funkcióval és térszerkezettel rendelkeznek (O'Brien és Herschlag 1999., Ancel és Fontana 2000., Schultes és Bartel 2000., Khersonsky és mtsai 2006., Huang és mtsai 2009.). Az ilyen „multi-funkcionális” enzimek egy későbbi specializálódási folyamat preadaptált alanyainak is tekinthetők, a specializált, egy feladatot ellátó, hatékonyabb enzimműködés (mint pl. a metabolikus replikátorok, lásd a 4. és 5. fejezetben) ezekből evolválódhattak. Ez a gondolat átvezet minket az enzimműködés megjelenésének második formájához, az „enzim kooperációhoz” ill. a „molekuláris közösségekhez”. Az enzimatikus replikátorok kooperatív viselkedéséről a korábbi fejezetekben bőven volt szó, ezért itt most nem térünk ki rá.

Ebben a fejezetben azt vizsgáljuk meg egy újabb modell segítségével, hogy megjelenhettek-e egyáltalán, és ha igen, milyen feltételekkel, a 4. és az 5. fejezetben adottnak feltételezett metabolikus replikátorok – jelen szóhasználatban: specialista replikátorok –, egy kezdetben véletlenszerű enzim-funkcióval és növekedési rátával rendelkező replikátor-populációból. Ennek vizsgálatához a legegyszerűbb (*minimál*-) rendszert építjük fel, amelyben a metabolizmus működtetéséhez két különböző enzimaktivitás szükséges (E_1 és E_2). Feltesszük továbbá, hogy az enzimaktivitások között, csakúgy, mint az enzimaktivitások és a növekedési ráta között, csereviszony (*trade-off*) áll fenn, és azt vizsgáljuk, hogyan változnak az enzimaktivitások és a növekedési ráták a csereviszonyok függvényében a szimulációk során.

6.1. A modell leírása

Vizsgálatainkat egy 300×300 négyzet-rácspontról álló, a széli hatás ellen tóruszá zárással védett sejtautomatában folytattuk. Egy-egy rácspontról bármely időpontban lehet üres vagy egy replikátor-molekula által elfoglalt. A modell alapfeltevései hasonlóak a korábban bemutatott

Metabolikus Replikátor Modell alapfeltevéseihez (4. fejezet):

1. A replikátorok reverzibilisen kötődnek a felszínhez (ezt a sejtautomata rácsa reprezentálja) és templát-irányított módon replikálódnak.
2. Minden replikátornak van egy replikációs rátája, melynek értéke alulról és felülről is korlátos, és a *trade-off* viszonyok által meghatározott.
3. A hipotetikus anyagcsere-hálózat két kritikus reakciója közül minden replikátor nulla, egy vagy két reakciót katalizálhat, különböző enzimaktivitásokkal, melyek egymással is *trade-off* viszonyban állnak.
4. Mind a két kritikus enzim-funkció (E_1 és E_2) szükséges a replikátorokat felépítő metabolitok előállításához.
5. Az anyagcsere folyamata lokálisan - a metabolikus szomszédságon belül (4.2. ábra), ahol az E_1 és E_2 enzimaktivitások külön-külön vett összege nem nulla – kellő mennyiségű metabolitot állít elő a replikációhoz. Ez azt is jelenti, hogy ha bármely enzimaktivitás hiányzik a metabolikus szomszédságon belül, a szomszédság fókuszában található egyed nem fog tudni replikálódni.
6. A modellben korlátozott diffúziót alkalmazunk a replikátorok keveredéséhez. Ennek magyarázata hasonló a korábban leírtakhoz (4. és 5. fejezetek): A korai replikátorok valamilyen ásványi felszínhez kötődhettek, melyről időnként részlegesen leválhattak, majd egy kicsit távolabb újra kötődhettek, ami így lassú keveredést eredményezhetett.

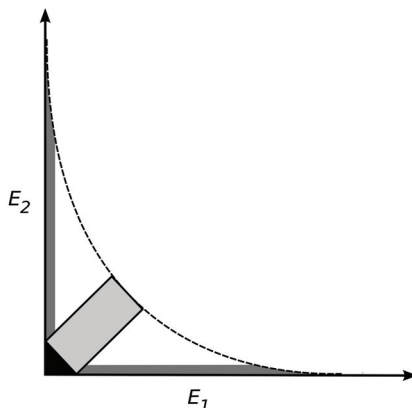
A fent említett modellkeretei között fogjuk megvizsgálni a metabolikus replikátorok kialakulását, megengedve, hogy a replikátorokhoz rendelt három tulajdonság: az E_1 , E_2 enzimaktivitások és a növekedési ráta (k) szabadon mutálódjon egy háromdimenziós *trade-off* térben (6.2. ábra). A három mutábilis tulajdonság alapján a replikátorok a következő osztályokba sorolhatók (lásd még a 6.1. magyarázó ábrát):

- *specialista*: egy erős enzimaktivitással (E_1 vagy E_2) és kis replikációs rátával (k) rendelkező replikátor-fajta;
- *generalista*: két közel azonos enzimaktivitással ($E_1 \approx E_2 \neq 0.0$) rendelkező replikátor-fajta, melyek replikációs rátája nem túl nagy és függ az enzimaktivitások értékétől;
- *parazita*: enzimaktivitás nélküli ($E_1 = E_2 = 0.0$) replikátor-fajta, nagy replikációs rátával;
- *egyéb replikátor*: mindazok a replikátorok, amelyek nem sorolhatóak a fenti kategóriák egyikébe sem.

Mindezeket a feltételezéseket és replikátor-típusok definícióit felhasználva kérdezzük a

rendszerből, hogy adott paraméter-kombinációk mellett mely replikátor-fenotípusok tudnak megjelenni, és mi határozza meg azok evolúciós sikerét.

A szimuláció kezdetén ($t=0$) a rácspontok 80%-át foglalták el a replikátorok, melyek három tulajdonságának értékét random választottuk az E_1-E_2-k trade-off függvény alatti paraméter-szakaszból (6.6 egyenlet, a magyarázatot lásd később, a 6.2.3. részben). Véletlenszerű, aszinkron frissítést alkalmazva meghatároztuk az egyes replikátor-fenotípusok eloszlását minden egyes generációban. Ennek módját mutatja be a 6.1. ábra sematikusan (a részleteket lásd később.)



6.1. ábra. Replikátortípusok az E_1-E_2 fázissíkon. *Specialisták* (sötétszürke vonal), *generalisták* (világosszürke doboz), *paraziták* (fekete háromszög) és az egyéb replikátorok (fehér). A szaggatott vonal jelenti a E_1-E_2 trade-off kapcsolatot, melynek pontos alakját a 6.6. egyenlet határozza meg (az ábra a fenotípus-kategóriahatárokat sematikusan, arányaikban eltűzve ábrázolja).

6.1.1. Replikátorok „halálózása”

A replikátorok több okból is eltűnhetnek az ásványi felszínről. A „halálózás” egyik legegyszerűbb módja talán az, hogy egy replikátor egyszerűen elhagyja a felszínt és oda nem kötődik vissza újra. A másik nyilvánvaló módja a replikátor „halálának” az, hogy annak egyes kémiai kötéseik felszakadnak (pl. spontán hidrolízis miatt), vagyis a molekula elbomlik, mint ez bármely más molekula esetén is tapasztalható. Mind a két említett „halálózási esemény” ugyanazt (a replikátor eltűnését) eredményezi a modell szempontjából, ezért nem is különböztetjük meg azokat. Feltételezzük, hogy a replikátorok elbomlása konstans p_d valószínűséggel következik be, függetlenül attól, hogy milyen tulajdonságokkal rendelkezik az

adott replikátor és attól is, hogy milyen replikátorok vannak a közvetlen szomszédságában. Ha tehát az aszinkron frissítés során egy adott rácsponton replikátor található, akkor az a rácspont p_d valószínűséggel válik üressé a következő generációban. A szimulációk során a halálózási ráta állandó volt ($p_d=0.1$).

6.1.2. Metabolizmus és versengés

Ha a frissítendő rácspont üres, akkor az üres rácspont (replikációs) szomszédságába (vö. 4.2. ábra) tartozó replikátorok versenyezhetnek egymással, hogy melyik tud utódot helyezni az üres rácspontba. Előrebocsátjuk, hogy a szimulációk végkimenetelére semmiféle minőségi hatással nincs, hogy a replikációs szomszédság von Neumann vagy Moore típusú. Annak a valószínűsége, hogy az i replikátor képez utódot, arányos az i replikátor fitnessével (W_i), mely egyenlő az aktuális replikációs ráta (k_i) és a lokális metabolikus szomszédságban (4.2. ábra) mérhető metabolikus hatékonyság (M_i) szorzatával:

$$W_i = k_i \cdot M_i. \quad (6.1.)$$

A metabolikus hatékonyság (M_i) a metabolikus szomszédságon belüli két összenzimaktivitás szorzatától függ:

$$M_i = \sqrt{\sum_{k=1}^n E_{1k} \cdot \sum_{k=1}^n E_{2k}}, \quad (6.2.)$$

ahol n a metabolikus szomszédság mérete. Tehát M_i valójában a lokális összenzimaktivitások geometriai átlaga, mely kifejezi azt, hogy ha az egyik enzimelem hiányzik, akkor a metabolikus hatékonyság nulla, és – monomerek híján – az adott replikátor nem fog tudni lemásolódni.

Azokban a replikátorokban, melyek rendelkeznek mindkét enzimelemmel (generalista és egyéb replikátorok) az egyes enzimelemek külön térszerkezetekhez köthetők. Az ilyen replikátorok egy adott metabolikus folyamatban csak az egyik enzimelemükkel vehetnek részt, mivel a térszerkezet-váltás idejéről feltételezzük, hogy sokkal lassabb, mint a katalízishez szükséges idő. Természetesen két metabolikus folyamat közötti időben a térszerkezet-váltás bekövetkezhet p_v valószínűséggel:

$$p_{vr} = 1.0 - s = 1.0 - \frac{|E_1 - E_2|}{\text{Max}(E_1, E_2)}, \quad (6.3.)$$

ahol s a [0.0-1.0] intervallumon belüli érték, és a replikátor „specializáltságának fokát” méri. A 6.3. egyenlet alapján egy specialista soha nem fogja megváltoztatni a térszerkezetét, míg egy generalista (amelynek a két enzimaktivitása közel azonos) majdnem mindig térszerkezetet fog váltani két metabolikus esemény között. Ez a feltételezés az enzimatis specializáció szempontjából nem túl reális: a térszerkezet-váltásnak ez a legrosszabb (pesszimális) forgatókönyve az enzim-specializáció szempontjából. Egy tisztán generalistákból álló populációban a replikátorok kettős enzimaktivitása mellett a gyakori térszerkezetváltás is lehetővé teszi, hogy bárhol működhessen a metabolizmus; ezzel szemben egy tisztán specialistákból álló populáció egyes tagjai megragadnak egyetlen térszerkezetben, és ha a lokális környezetben nincs jelen a másik enzimaktivitás (hiányzik a *metabolikus komplementáció*), akkor a metabolizmus nem fog működni. Megjegyezzük, hogy több más függvényt is kipróbáltunk a térszerkezet-váltás leírására, de lényeges változást nem okoztak az eredményekben, ezért döntöttük úgy, hogy a továbbiakban a legszigorúbb függvényt alkalmazzuk.

Mindezek figyelembevételével az i replikátor szomszédos üres helyre történő replikációjának valószínűsége:

$$p_i = \frac{W_i}{W_e + \sum_{j=1}^h W_j}, \quad (6.4.)$$

ahol h a replikációs szomszédság mérete, j az üres hely replikációs szomszédságához tartozó hely, és W_j az ott található replikátor fitnessze, W_e az üres hely üresen maradásának esélyét jellemző konstans értéke ($W_e = 20.0$, mely a modell egy állandó paramétere). Ez egyben azt is jelenti, hogy abban az esetben, ha az adott replikációs szomszédsághoz tartozó replikátorok metabolikus hatékonysága nagyon alacsony, a hely elég nagy valószínűséggel üresen marad:

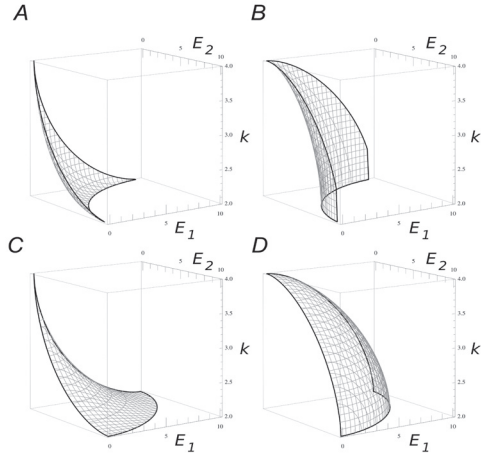
$$p_i = \frac{W_i}{W_e + \sum_{j=1}^h W_j} \quad (6.5.)$$

6.1.3. A replikátorok csereviszonyai és mutációi

Az üres helyért való versengés győztes replikátora jutalmul egy másolatát helyezheti el az üres helyre. A replikátor másolódása nem tökéletes, mutációval terhelt, melynek valószínűsége p_m ($p_m = 0.01$). A mutáns változat különbözni fog mind szekvenciájában, mind térszerkezetében a „szülőtől”, és ez az eltérés a replikátor mindhárom tulajdonságában megjelenhet. Modellünkben ezt úgy implementáltuk, hogy mindhárom fenotípusos tulajdonság (E_1 , E_2 és k) szabadon megváltozhat. Ugyanakkor figyelembe vettük, hogy egy hatékony enzimműködésű replikátor nem rendelkezhet nagy replikációs rátával, és az egyik enzimaktivitás is csak a másik enzimaktivitás kárára javulhat. A fenotípus-tér mindezen kényszereit (*trade-off*-jait) a következő egyenletbe sűrítettük:

$$C(E_1, E_2) = [E_{max}^g - [E_1^b + E_2^{\frac{g}{b}}]^{\frac{1}{g}}] \cdot \frac{k_{max} - k_{min}}{E_{max}} + k_{min} \quad (6.6.)$$

ahol E_{max} az enzimaktivitás abszolút maximuma, k_{max} a lehetséges legnagyobb, és k_{min} a legkisebb replikációs ráta bármely replikátor esetében. b és g a *trade-off* felszín alakját meghatározó paraméterek. Ez a függvény megengedi, hogy szabadon manipuláljuk az $E_1 - E_2$ és $E - k$ *trade-off*-ok alakját (konvexitását) a b és g paraméterek segítségével. Az egyenlet megértését segíti a 6.2. ábra. Az enzimaktivitások esetében szigorú *trade-off*-ot alkalmazunk, ha $E_1 + E_2 < E_{max}$, azaz $0.0 < b < 1.0$, és ez konvex $E_1 - E_2$ síkot eredményez (6.2. A és B ábra). A $b = 1.0$ egy különleges eset, amelyben $E_1 + E_2 = E_{max}$, azaz a két enzimaktivitás összege egyezik meg a maximális enzimaktivitással. A *trade-off* kevésbé szigorú (konkáv) változatában pedig $E_{max} < (E_1 + E_2) < 2E_{max}$, mely esetekben $1.0 < b < \infty$ (6.2. C és D ábra). A felső korlát ($b = \infty$) jelenti a *trade-off* teljes hiányát, ekkor létezik olyan generalista, amely tökéletesen (E_{max} hatékonysággal) látja el mindkét enzim feladatát. Ugyanilyen megfontolások mentén lehet meghatározni *trade-off* viszonyt az enzimaktivitások és a replikációs ráta között: ezt a g paraméter jellemzi, és itt is igaz, hogy minél kisebb g értéke, annál konvexebb a függvény.



6.2. ábra. Az E_1-E_2-k trade-off kapcsolat. Az E_1-E_2-k trade-off felszín, melyet a 6.6. egyenlettel határoztunk meg. Az új mutáns változat a trade-off felszín alatt bárhol megjelenhet. A: konvex függvény jelenti az erős trade-off kapcsolatot a két enzimaktivitás (E_1-E_2) között, valamint az enzimaktivitások és a replikációs ráta között ($E-k$). ($b=0.6$ és $g=0.6$). B: az E_1-E_2 közötti trade-off függvény konvex (erős) és az $E-k$ közötti trade-off függvény konkáv (gyenge) ($b=0.6$ és $g=1.67$). C: az E_1-E_2 közötti trade-off függvény konkáv (gyenge) és az $E-k$ közötti trade-off függvény konvex (erős) ($b=1.67$ és $g=0.6$). D: mind az E_1-E_2 , mind az $E-k$ trade-off függvény konkáv (gyenge) ($b=1.67$ és $g=1.67$). Egyéb paraméterek: $E_{max}=10.0, k_{min}=2.0, k_{max}=4.0$.

6.1.4. Diffúzió

Azt feltételezzük, hogy a replikátorok reverzibilisen, másodlagos (nem kovalens) kémiai kötésekkel kapcsolódnak az ásványi felszínhez, ezért képesek korlátozott mozgásra az ásványi felszínen. Ezt a mozgást egy egyszerű, két rácspont közötti cserével valósítottuk meg: kiválasztunk véletlenszerűen két rácspontot egy (diffúziós) szomszédságon belül és megcseréljük a rajta lévő elemeket. A diffúzió mértéke (D) azzal volt arányos, hogy hány cserét végeztünk egy generációs lépés alatt átlagosan. Megjegyezzük, hogy a $D=0$ valójában minimális keveredést (és nem teljesen statikus mintázatot) jelent, ugyanis amikor bekövetkezik egy replikációs esemény, akkor az utód-replikátor a szülő melletti üres helyre kerül (nem a szülő helyét foglalja el), ami gyakorlatilag kismértékű diffúciónak felel meg. Továbbá megjegyezzük, hogy diffúziós szomszédságnál megvizsgáltuk mind a Moore mind a von Neumann szomszédságokat (4.2. ábra) de lényegi változást nem tapasztaltunk a szimulációk eredményében.

6.2. *Eredmények*

A paramétertér elég nagy tartományában tapasztaltuk a replikátorok együttélését és az enzimatikus funkciók specializációját, még gyenge *trade-off* viszonyok és minimális keveredés mellett is. Külön érdekesség, hogy a parazita replikátorok jelen vannak ugyan a rendszerben, de gyakoriságuk a legtöbb paraméter-beállítás mellett nagyon kicsi.

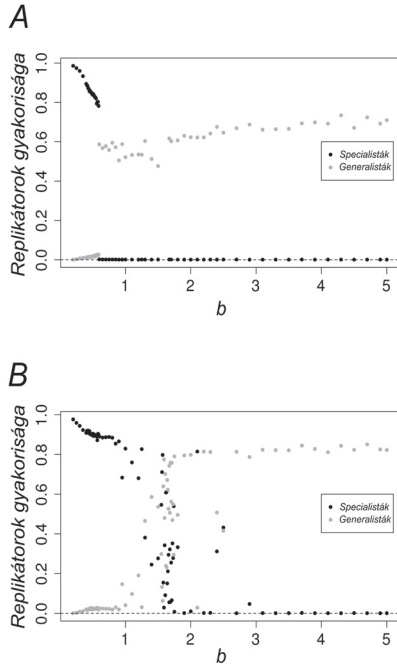
Feltérképeztük a modell viselkedését a legfontosabb paraméterek megváltoztatásával és megvizsgáltuk, hogyan alakul a replikátorok enzimatikus aktivitásainak evolúciója, kialakulnak-e a korábban bemutatott replikátor-típusok. Minden paraméter-változtatást 150000 generációig vizsgáltunk, mely a tapasztalatok szerint elég hosszú időnek bizonyult ahhoz, hogy beálljon a replikátor-típusok egyensúlya a rendszerben. Az egyes replikátorok gyakoriságának meghatározásához a háromdimenziós fenotípus *trade-off* felületet ($E_1 - E_2 - k$) (6.2. ábra) levetítettük az $E_1 - E_2$ síkra (6.1. ábra). Így tehát abszolút specialistának tekintettünk minden olyan replikátort, mely vagy az E_1 , vagy az E_2 tengelyen ül. Az abszolút generalista replikátorok a 45°-os egyenesen, míg az abszolút parazita replikátorok az origóban helyezkednek el. Meg kell jegyeznünk, hogy bármely replikátort, amely elég közel volt ezekhez az abszolút pozíciókhoz (1%-os „lötyögést” engedtünk meg) a megfelelő fenotípus-osztályba soroltunk, minden más replikátor az „egyéb” kategóriába került (6.1. ábra).

A modell öt fontos paramétere közül kettő – az enzimatikus aktivitások *trade-off* függvényének erőssége (b) és a diffúzió mértéke (D) – bizonyult különösen fontosnak a szimulációk során. Így azok változtatása erős hatásokat gyakorolt a szimulációk eredményeire. A másik három paraméter – mutációs ráta (p_m), az enzimatikus aktivitások és a növekedés ráta közötti *trade-off* függvény alakját meghatározó paraméter (g), valamint a lehetséges legnagyobb replikációs ráta (k_{max}) – csak kismértékű változást eredményezett. A következőkben részletesen bemutatjuk az egyes paraméterek hatását. A korábbiakban utaltunk már arra, hogy több esetben (diffúzió, replikáció) különböző szomszédságokat is használtunk a szimulációkban, de az e tekintetben vett különbségeknek nem volt számottevő hatása a modell kimeneteleire, ezért a következőkben csak azokat az eredményeket mutatjuk be, amelyekben a replikációs szomszédság esetén *von Neumann*, a diffúziós szomszédság esetén pedig *Moore* szomszédságot alkalmaztuk.

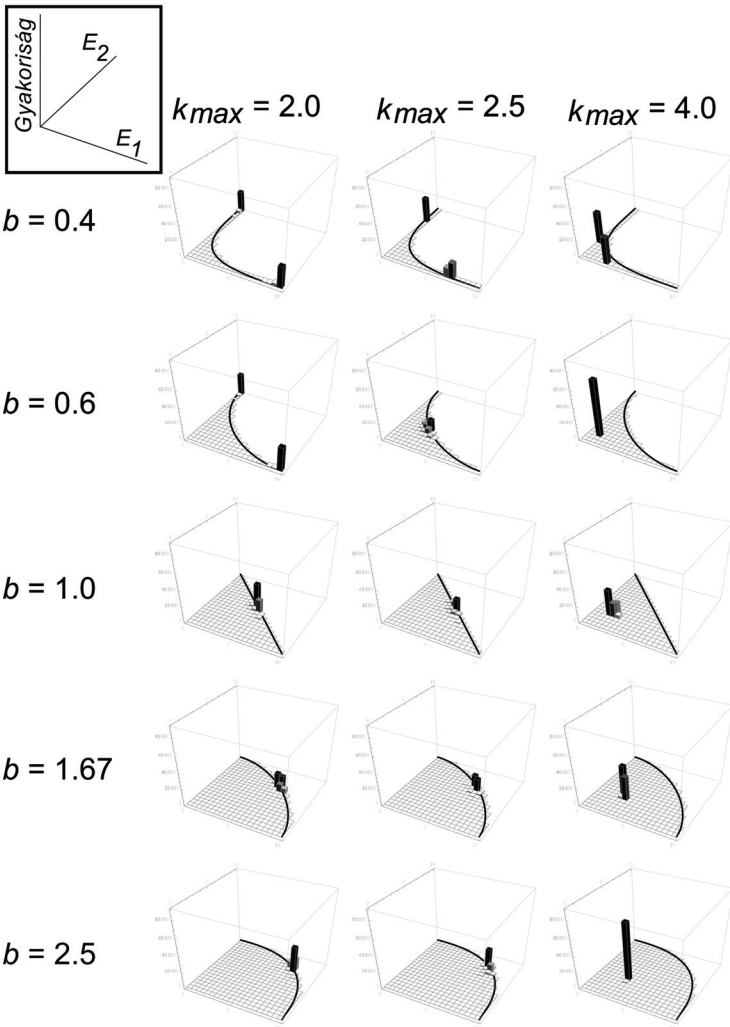
6.2.1. A *trade-off* felszín paraméterek (b és g) és a maximális replikációs ráta (k_{max}) hatása

Az enzimatikus aktivitás *trade-off* függvényének alakja majdnem „mindent vagy semmit” hatást gyakorol az enzim-specializáció folyamatára: ha a *trade-off* kapcsolat konvex (szigorú) akkor egy bizonyos küszöbérték alatt a specialisták feldúsulnak a populációban. A küszöbérték feletti b értékek esetén ugyanezekkel paraméter beállításokkal már generalista replikátorok válnak dominánssá a populációban. Ez a fázisátmenet-szerű viselkedés (6.3. ábra) megfigyelhető mind a diffúzió nélküli, mind a diffúziót megengedő esetekben, de a küszöbérték más: diffúzió nélkül $b \approx 0.6$, míg diffúzióval $b \approx 1.67$ (a többi paraméter értékei: $k_{max} = 2.5$, $g = 1.0$ és $p_m = 0.01$). A különbség tisztán látható: az enzimműködés specializációja nagyobb diffúziós ráta esetén még akkor is bekövetkezik, ha az enzimaktivitások közötti *trade-off* gyengébb (b értéke nő, azaz a függvény konkáv válik), mint a diffúzió nélküli esetekben.

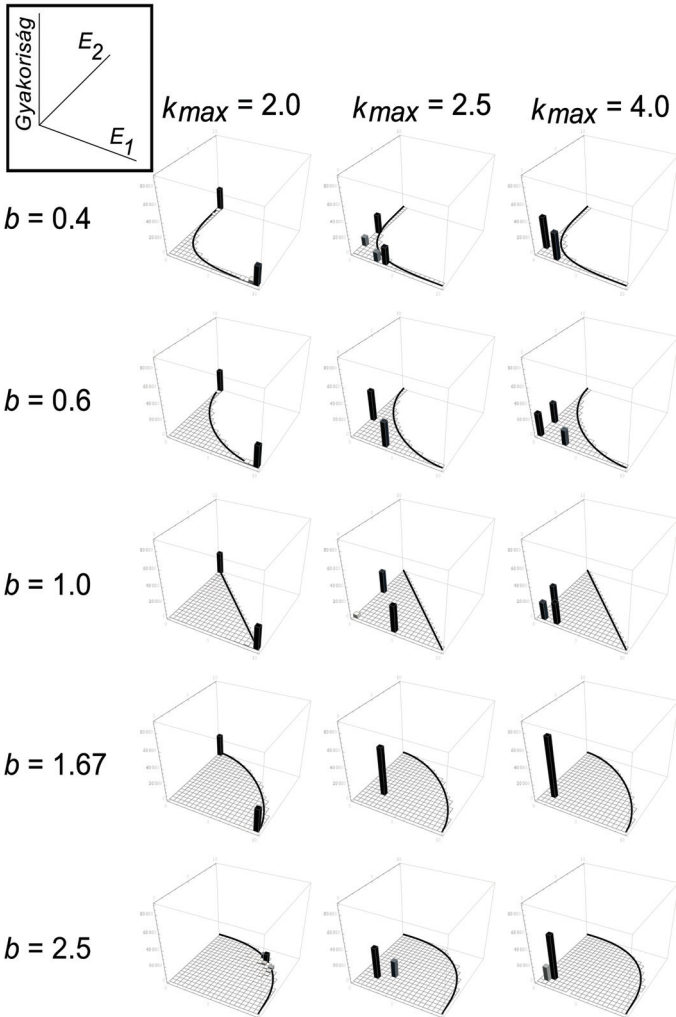
A kialakult enzimatikus aktivitás erősen függ a k_{max} értékétől: minél magasabb a k_{max} , annál kisebb az elérhető enzimaktivitás mértéke. Ennek az az oka, hogy a növekedési ráta evolúciójára közvetlen szelekció hat, míg az enzimatikus aktivitások növekedése csak közvetett szelekciós nyomásra valósulhat meg. Ez a közvetett hatás a szomszédságon belüli hatékonyabb monomer-termelés, mely a jobb enzimatikus aktivitásoknak köszönhetően képes kompenzálni a rosszabb növekedési ráta következtében kialakuló fitnessz-csökkenés hatását. A k_{max} növekedésével a replikátor-populáció egyre inkább a paraziták irányába mozdul el. Ám a replikátorok még a legnagyobb k_{max} érték esetén is ($k_{max} = 4.0$) enzimatikusan aktívak maradnak, sőt képesek a specializációra a fent említett b -küszöbérték alatt. Ez jól látható a 6.4. és 6.5. ábrákon is, ahol a specialista replikátorok enzimatikus aktivitásai egyre közelebb kerülnek az origóhoz a k_{max} növelésével. A b értékének növelésével aztán a generalista replikátorok terjednek el a rendszerben, mint ahogyan arra már utaltunk. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy b túlzott növelése viszont olyan gyenge *trade-off* viszonyt feltételez az enzimatikus aktivitások között, hogy az már biokémia szempontból nem tekinthető reálisnak.



6.3. ábra. Replikátor-típusok gyakorisága a b paraméter függvényében. A: Specialista és generalista replikátorok gyakorisága a b paraméter függvényében $D=0$ diffúziós rátánál. B: ugyan az, de $D=5$. A többi paraméter: $p_m=0.01$, $g=1.0$ és $k_{max}=2.5$ a $t=150000$ generációban. Megjegyezzük, hogy a paraziták gyakorisága (minden paraméter kombináció esetén) kisebb, mint 1%, ezért őket nem ábrázoltuk.



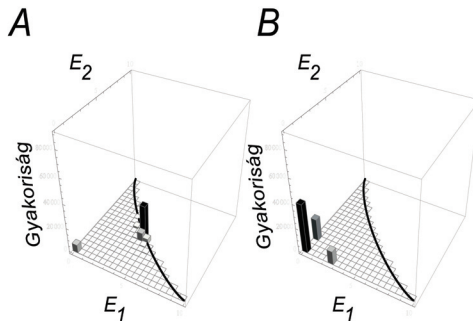
6.4. ábra. k_{max} és b hatása a replikátorok eloszlására diffúzió nélkül. Paraméterek $D=0, g=1.0$ és $p_m=0.01$. Az ábra a replikátorok eloszlását mutatja a $t=150000$ generációban.



6.5. ábra. k_{max} és b hatása a replikátorok eloszlására diffúzióval. Paraméterek: $D=5, g=1.0$ és $p_m=0.01$. Az ábra a replikátorok eloszlását mutatja a $t=150000$ generációban.

Hasonlóan széles paramétertartományban megvizsgáltuk az enzimatikus aktivitás és a növekedési ráta közötti *trade-off* kapcsolat erősségének (g) hatását is. Általánosságban

elmondható, hogy a g -nek sokkal kisebb hatása van a szimulációk eredményeire, mint a fent említett b -nek és k_{max} -nak. A g paraméter megváltoztatásával a modell kvalitatíve nem ad a 6.4.-es és 6.5.-ös ábráktól eltérő eredményt, attól eltekintve, hogy kis g értéknél (szigorú kapcsolat, konvex függvény) megnő az abszolút parazita replikátorok gyakorisága. A $g=1.0$ esetekben a paraziták nincsenek számottevő mennyiségben jelen a rendszerben. A $g<1$ esetekben viszont (amikor igen erős a *trade-off* az enzimatikus aktivitások és a növekedési ráta között) a paraziták száma jelentősen megnő, mivel a szelekció közvetlen módon hat a növekedési rátára (részletesebb magyarázatot a következő alrészben adunk). A 6.6. ábrát összehasonlítva a 6.4.-es és 6.5.-ös ábrákkal tisztán látszik, hogy a paraziták jelentős mennyiségben megjelennek a rendszerben. Megjelenésüket a diffúzió még segíti is (lásd a részletes magyarázatot szintén a következő alfejezetben).



6.6. ábra. Az enzimatikus aktivitás és a növekedési ráta közötti *trade-off* kapcsolat erősségének (g) hatása. Paraméterek: A: $D=0, g=0.56, k_{max}=4.0, b=0.8$ és $p_m=0.01$. B: $D=5, g=0.56, k_{max}=4.0, b=0.8$ és $p_m=0.01$. Az ábra a replikátorok eloszlását mutatja a $t=150000$ generációban.

6.2.2. A diffúzió hatása

A replikátorok mobilitásának kettős hatása van a metabolizmus hatékonyságára: egyrészt pozitív, másrészt negatív hatású (vö. 4. fejezet). A korábbi modellek esetén egyértelműen pozitív hatásnak tekinthető a diffúzió, hiszen összekeveri a különböző enzimatikus replikátorokat, megszüntetve a felszínen kialakuló nagy és homogén replikátor-foltokat (ennek köszönhetően nem is alakulnak ki olyan mozgó replikátor-hullámfrontok – spirálkarok –, mint Boelíjst 1991-es modelljében). A homogén foltok kialakulása a rendszer természetéből fakad, hiszen a replikációt követően a szülő- és az utód-replikátor diffúzió hiányában nem képes eltávolodni

egymástól. Ugyanakkor viszont a homogén foltokban a replikátorok közötti metabolikus kapcsolat megszakad, hiszen az azonos enzimatis replikátorok a metabolizmust nem tudják működtetni. Így a homogén foltokon belül lokálisan megszűnik a metabolizmus monomer-előállító képessége, amely kihat a replikációra is. Megjegyezzük, hogy replikáció ekkor csak a különböző homogén foltok közötti határterületen lehetséges, azonban ez nagy foltok esetén gyakorlatilag elhanyagolható területet tesz ki a rács egészéhez viszonyítva.

Ebben a modellben viszont a diffúzió hiánya a generalista replikátorok elterjedésének kedvez, hiszen ők a homogén foltokon belül mindkét enzimatis aktivitásuknak, és az időnként bekövetkező random térszerkezet-váltásaiknak köszönhetően képesek fenntartani metabolizmusuk működését lokálisan. Ezért a generalista replikátorok majdnem mindig kizárják a specialistákat diffúzió hiányában ($D=0$). Kivételt képeznek ez alól azok az esetek, amikor nagyon erős a *trade-off* az enzimatis aktivitások között ($b \leq 0.4$). Ekkor ugyanis az $E_1 - E_2$ síkra vetített fenotípus-tér jelentősen beszűkül, és a generalistában kialakuló enzimatis aktivitások kisebb metabolikus hatékonyságot eredményeznek, mint a specialistákban kialakuló enzimatis aktivitások. Ez önmagában még nem lenne elegendő a specialisták elterjedéséhez, ami miatt ez mégis bekövetkezik, az az, hogy a specialisták elterjedésére kedvező hatással van a replikáció módjából adódó minimális diffúzió, és az is, hogy a modellben kevés számú enzimatis aktivitás felelős a metabolizmusért (6.4. ábra). Megjegyezzük, hogy a kevés számú enzimatis aktivitás azért lényeges elem ebben az esetben, mert az alkalmazott metabolikus szomszédság-méretnél (bármelyik szomszédsági típust alapul véve) az enzimatis replikátorok könnyedén ki tudják egészíteni egymás hiányos metabolizmusát. Ugyanakkor az is nyilvánvaló, hogy a jövőben mindenképpen meg kell vizsgálni a modell viselkedését több enzimatis funkció kialakulása szempontjából is. Végül megemlítjük, hogy a replikátorok mozgásképességének megnövekedése ($D > 0$) elősegíti a specialista replikátorok elterjedését (és hosszabb időskálán azok evolúcióját is), mert a lokális metabolizmus hatékonyságát a nem-rokon, hatékony replikátorok jelentősen megnövelik. Így a specialisták kompetitív előnybe kerülnek a generalistákkal szemben, mely kompetitív előny függ a b paraméter értékétől (6.5. ábra).

A diffúzió negatív hatása a parazita replikátorok terjedésében jelentkezik, mely az egész replikátor-közösségre kihat és a korábbi (3., 4., és 5. fejezet) valamint a jelen modellben is hasonló módon magyarázható. A parazita replikátorok a metabolikus replikátorokhoz hasonlóan lokálisan szaporodnak, azaz diffúzió hiányában homogén foltokat alkotnak, mivel azonban ők nem járulnak hozzá a metabolizmus működtetéséhez, előbb lokálisan, majd globálisan ki is

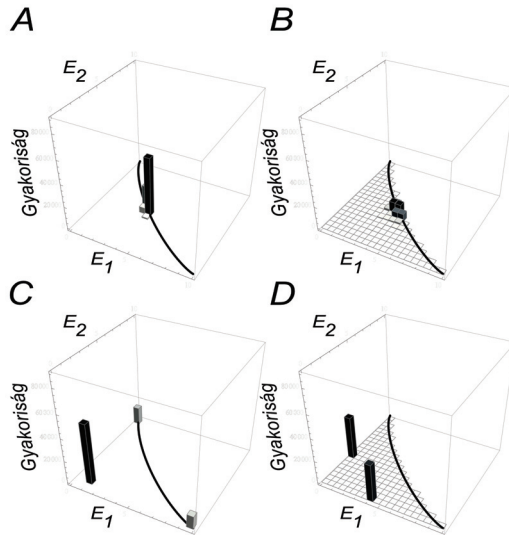
hálnak. Tehát a diffúzió hiány erősen korlátozza a parazita replikátorok elterjedését. Ezzel szemben bármilyen kismértékű keveredés fellazítja a homogén foltokat, a parazita-szülő és -utód távolabb kerül egymástól. A paraziták, melyeknek definíció szerint a legmagasabb a replikációs rátájuk, könnyedén el tudnak terjedni a rendszerben, mert mindenhol hatékonyan tudják kihasználni a metabolizmust lokálisan működtető replikátor-közösséget. A lokálisan kihasznált metabolikus közösség egy idő után megszűnik, mert a parazita replikátorok túlságosan elszaporodnak, és ez egy vagy több metabolikusan aktív replikátor eltűnését eredményezi. Így a közösség lokálisan összeomlik, de a paraziták a diffúzió segítségével új lokális metabolikus közösségeket „fertőznek” meg. Ez okozza a metabolikus és a parazita replikátorok stabil együttélését.

A replikátor-közösségen belül az egyensúly a metabolikusan aktív, kooperatív és a parazita replikátorok között erősen függ a fitnessz két komponensétől (6.1. egyenlet). A fitnessz egy közvetlen (növekedési ráta) és egy közvetett (metabolikus hatékonyság, mely függ az enzimatis aktivitások értékétől) tényezőtől függ. E két tényező kényes egyensúlya fogja befolyásolni a replikátorok evolúcióját. Azt, hogy az egyes tényezők milyen súllyal veendőek figyelembe, a diffúzió fogja meghatározni: minél nagyobb a diffúzió, annál erősebb a közvetlen, a növekedési rátára ható szelekció súlya, ami a paraziták elterjedését segíti. Ugyanakkor pedig csökken a metabolizmus hatékonysága, a kisebb E_1 és E_2 értékek miatt. Azonban a parazita azon „törekvése”, hogy teljesen elveszítse az enzimatis aktivitásait és a növekedési rátáját maximalizálja, a legtöbb esetben nem valósítható meg (kivételet képeznek ez alól azok az esetek, amikor a $g < 1.0$, 6.6. ábra). Ugyanakkor a teljes rendszer parazitává válása sem lehetséges, hiszen az a rendszer összeomlását eredményezné. Ezeknek a hatásoknak az eredőjeként látjuk azt, hogy a diffúzió és k_{max} növelésével a teljes replikátor populáció egyre közelebb kerül az $E_1 - E_2$ sík origójához, de elérni nem tudja (6.4. és 6.5. ábrák).

6.2.3. Egyéb paraméterek hatásai

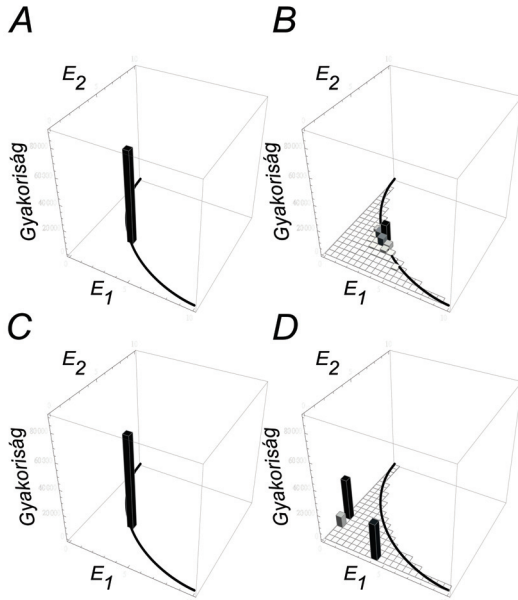
Úgy véljük, a mutációs ráta (p_m) hatásának és biológia értelmének szemléltetése nem igényel túl sok magyarázatot. Annyit azonban érdemes megmutatni, hogy pusztán a szelekciónak köszönhetően ($p_m = 0.0$) hasonló eredményeket kaptunk, mint a mutációval terhelt esetekben. A mutáció hatására mindig újabb és újabb replikátor-fenotípusok jelennek meg a rendszerben. Így a mutáció nélküli esetekben csak kezdetben „kiosztott” fenotípusok versengése valósulhat meg, és nincs arra lehetőség, hogy az egyszer már kiszelektálódott, a rendszerből eltűnt replikátor-fenotípusok újra megjelenjenek. Így az eredmények erősen függnak a rendszerben

aktuálisan jelen levő fenotípusok értékétől és a demográfiai véletlenektől. Ha párba állítjuk a mutációval terhelt és a mutáció nélküli végeredményeket, és eltekintünk a demográfiai véletlenszerűségektől, ugyanazt az eredményt kapjuk a specializáció szempontjából (6.7. ábra). Vagyis a trend a mutációtól független: a diffúzió nélküli esetekben mindig a generalisa replikátorok kerülnek ki győztesen (6.7. A és B ábrák), a diffúziós esetekben pedig a specialisták (6.7. C és D ábrák). Ez utóbbi esetben mégis tapasztalható különbség a mutáció nélküli és a mutációval terhelt esetek között. A mutációs esetben a szaporodási rátára ható közvetlen, és az enzimikus aktivitásokra ható közvetett szelekciós nyomásoknak engedelmessé az egyensúlyi populáció specialistákból áll ugyan, de a replikátorok közepes enzimaktivitással és replikációs rátával rendelkeznek (6.7. D ábra), vagyis igyekeznek egyszerre metabolikus enzimként és parazitaként viselkedni. Ezzel szemben mutáció nélküli esetben az enzimikusan hatékony és az inkább parazitának tekinthető replikátorok külön populációkban szelektálódnak ki (6.7. C ábra). A jelentős parazitapopuláció megjelenése itt is a diffúzió – parazitákra vonatkozóan pozitív – hatásának köszönhető, ami azonban akkor jelentkezik elsősorban, amikor a specialista populációk már nagy denzitásban jelen vannak a rendszerben. A mutáció nélküli és a mutációs futások közötti különbség tehát valószínűleg a replikátor-típusok megjelenésének időzítésbeli különbségének köszönhető. Megjegyezzük, hogy a 6.7. D ábrán is vannak paraziták, de ezek aránya elhanyagolhatóan kicsi. Az is jól látható, hogy a mutáció nélküli (az ábra bal oldala) esetekben jóval kevesebb fenotípus-kategória van jelen, mint a mutációval terhelt esetekben (az ábra jobb oldala).



6.7. ábra. A mutációs ráta (p_m) hatása. Paraméterek: A: $D=0, g=1.0, k_{max}=2.5, b=0.8$ és $p_m=0.0$. B: $D=0, g=1.0, k_{max}=2.5, b=0.8$ és $p_m=0.01$. C: $D=5, g=1.0, k_{max}=2.5, b=0.8$ és $p_m=0.0$. D: $D=5, g=1.0, k_{max}=2.5, b=0.8$ és $p_m=0.01$. Az ábra a replikátorok eloszlását mutatja a $t=150000$ generációban.

Végül meg kell említeni, hogy az eredmények bemutatásánál azokra az esetekre koncentráltunk, ahol a fenotípusteret egészében kitöltő véletlenszerű populációból indultunk. Megvizsgáltuk azt a kérdést is, hogy ugyanezeket az eredményeket kapjuk-e akkor is, ha egy adott fenotípusból indulunk ki, a mutációt megengedve. A kezdő populáció tagjai ekkor abszolút maximális generalista replikátorok voltak. A 6.8. ábrán látható a szimuláció kiindulási és vég állapota is. Az ábrán jól látható, hogy a kiindulási populáció összetétele nem befolyásolja lényegesen a korábban (6.4. és 6.5. ábrán) bemutatott eredményeket.



6.8. ábra. A replikátorok megoszlás tisztán generalista replikátorokból kiindulva. Paraméterek: A: $t=0, D=0, g=1.0, k_{max}=2.5, b=0.6$ és $p_m=0.01$, B: $t=150000, D=0, g=1.0, k_{max}=2.5, b=0.6$ és $p_m=0.01$, C: $t=0, D=5, g=1.0, k_{max}=2.5, b=0.6$ és $p_m=0.01$, D: $t=150000, D=5, g=1.0, k_{max}=2.5, b=0.6$ és $p_m=0.01$.

A fentiekben bemutatott modell, melynek célja az volt, hogy magyarázatot adjon a Metabolikus Replikátor Modellben (Czárán és Szathmáry 2000.) leírt, specializált metabolikus enzimekből álló replikátor-közösség kialakulására, a vizsgált paraméterter nagy részében sikeresnek mondható. Megmutattuk, hogy egy adott enzimatikus aktivitásra specializálódott replikátorok közösségének kialakulását erősen befolyásolja a diffúzió mértéke (D) és az enzimatikus funkciók között kialakuló *trade-off* erőssége (b). Megmutattuk azt is, hogy a paraziták csak akkor jelennek meg nagyobb számban, ha az enzimatikus funkció és a növekedési ráta közötti *trade-off* viszony erős ($g < 1$), más esetekben mennyiségük elhanyagolható.

7. FEJEZET

DISZKUSSZIÓ

A korai evolúció legátfogóbb elméleti konstrukciója a *Chemoton* hipotézis, melynek három sztöchiometrikusan kapcsolt autokatalitikus alrendszere kielégíti mind a reális, mind a potenciális életkritériumokat (Gánti 1978.). Az élet eredetével kapcsolatos ma ismert összes elméleti munka – a jelen doktori disszertáció alapját képező 5. és 6. fejezetek is – mind visszavezethetők a *Chemoton* rendszerének egészére vagy alrendszereinek kombinációjára (Szathmáry 2006.), A *Chemoton* konstrukciós elvei hatással vannak a legújabb kísérleti munkákra is. Ennek következtében mára a témakörnek hallatlanul nagy irodalma lett, melynek teljes bemutatása jóval meghaladja e disszertáció kereteit.

A bevezető (2.) fejezet a disszertáció témájához kapcsolódó korai enzimatikus replikátorok bemutatására és keletkezésére összpontosított, melyek felfoghatók a *Chemoton* anyagcsere- és információátoló (replikátor) alrendszereként is. Ennek kapcsán ismertettük, hogy a széles körben elfogadott, és a laikusok által is leginkább ismert „ősleves” hipotézis (Miller 1953.) mennyiben tartható és milyen kémiai megoldhatatlan problémákkal terhelt a replikátorokat alkotó molekulák szintézisével kapcsolatban. Ezen problémák megoldása csak egy merőben más megközelítés, az „őspizza” hipotézis segítségével lehetséges (Wächtershäuser 1990., Wächtershäuser 2000., Wächtershäuser 2007.). Ennek lényegét az a feltevés adja, hogy egyszerűbb és bonyolultabb, az élet keletkezése szempontjából fontos molekulák bizonyos ásványi felszínhez kötődve lépnek kémiai kölcsönhatásba egymással. E kölcsönhatás nemcsak termodinamikailag kedvezőbb a szabad oldatban (az „őslevesben”) végbemenő reakcióknál, hanem a felszín, mint általános katalizátor elő is segíti bizonyos kémiai reakciók végbemenetelét (pl. RNS polimerizációs reakciók, Ferris 2006.). Sőt a felszínhez kötött, és egy bizonyos komplexitási szintet elért molekulák biológiai jellegű (kompetitív, ill. evolúciósan értelmezhető) kölcsönhatásokba is kerülhettek egymással, ami végső soron az első élő entitások (a proto-sejtek) megjelenéséhez vezethetett. Ezeknek a biológiai kölcsönhatásoknak a modelljeit mutattuk be a 3-6. fejezetekben.

A 4. fejezetben ismertettük a Metabolikus Replikátor Modellt (Czárán és Szathmáry 2000.) és annak eredményeit, majd a disszertáció gerincét képező munkák következtek, melyek koncepcionálisan kötődnek a Metabolikus Replikátor Modellhez: a replikáz-aktivitás evolúciója a Metabolikus Replikátor Modellben (5. fejezet) és a Metabolikus Replikátor Modellben elképzelt rendszer kialakulása eredetileg promiszkuus enzim-replikátorok specializálódásával (6. fejezet). A témák ebben a sorrendben való bemutatását didaktikai okokból, a könnyebb érthetőség szempontjából választottuk. Jelen fejezet célja a három modell egységes koncepcióban, a *prebiotikus pizza* elméletével összhangban történő interpretációja. A fejezet végén rövid kitekintést nyújtunk a jövőben elvégzendő feladatokról.

Induljunk ki az „*ősleves*” és az „*őspizza*” hipotézisek egyfajta szintéziséből (von Kiedrowski 1996., Ma és mtsai 2007.). Az őslégkörben a különböző elektromágneses sugárzások hatására kémiai reakciókba léptek a légkört alkotó molekulák, melyek ezt követően az ősóceánba oldódtak, ahol további összetett (bio)kémiai reakciókban vettek részt. Ennek eredményeképpen olyan molekulák keletkeztek, amelyek ma is megtalálhatók a sejtekben. Enzimek hiányában azonban a mellékreakciók teljes egészében kimerítik e hasznos „szervesanyag raktárakat” (Szathmáry 2003.), még mielőtt azok biológiailag hasznosulhatnának. Ahhoz tehát, hogy kellő mennyiségben fennmaradjanak a biológiailag fontos molekulák, a reakciók valamiféle enzimatisus irányítottságának kellett megjelennie. A megoldást az „*őspizza*” elmélet nyújtja, melyben feltesszük, hogy a molekulák egy része ásványi felszínre kötődhetett. Az ásványi felszín általános katalizáló szerepe révén a reakciók kellő mértékben irányítottá válhattak ahhoz, hogy a biomolekulák nagy része ne tűnjön el a mellékreakciók „feneketlen zsákjában” (Szathmáry és mtsai 2005.). Töltéssel rendelkező ásványi felszínen megkötődhetnek a ribonukleotidok is, melyek itt sokkal könnyebben lépnek egymással kondenzációs reakciókba, mint szabad oldatban (Ferris 2006.). Az így kialakuló rövid (oligomer) RNS molekulák nagy szekvenciális – és ebből adódóan nagy térszerkezeti – diverzitást érhetnek el. Némelyiknek már ekkor lehetett valamiféle gyenge enzimatisus aktivitása, ahogyan azt kísérleti eredmények is igazolták korábban (Landweber és mtsai 1998., Bartel és Unrau 1999., Lilley 2003., Vlassov és mtsai 2004., Winkler és Breaker 2005., Chen és mtsai 2007., Cech 2009.).

Az „*őspizza*” hipotézis azonban túlmutat a kísérletileg megvalósítható eredményeken is. A felszínhez kötött replikátor-alkotók (pl. ribonukleotidok) egyre hosszabb oligomereket képezhetnek, melyek egy bizonyos komplexitáson túl képesek lehetnek erősebb katalitikus aktivitásra is szert tenni, és ez által újfajta kölcsönhatásba lépni egymással. A kölcsönhatások

biológiai jellegét elsősorban a kialakuló oligo- és polimerek önreprodukáló (autokatalitikus) tulajdonsága adja, melynek révén a molekula-populációk az evolúció alanyaivá váltak. Az evolúciós mechanizmusok eredményeként kialakulhattak molekuláris közösségek, annak minden pozitív (pl. együttműködés/kooperáció) és negatív (pl. versengés/kompetíció) kapcsolatrendszerével együtt. Ennek két fontos következménye lesz az evolúciós folyamatokra: *i*, egyrészt új szintéren, a biológia szintéren folytatódik az evolúció; *ii*, másrészt pedig fel is gyorsul a szelekciós nyomásnak köszönhetően, ami hatékonyabb molekuláris közösségek megjelenését eredményezi (Ma és mtsai 2007., Garay 2010.). Ezekben a korai molekuláris közösségekben az egyes enzimatis RNS-ek nem csak egyéni tulajdonságaik, vagyis autokatalitikus hatékonyságuk alapján szelektálódhattak (egyéni molekuláris tulajdonságok javulása, Scheuring 2000., Szabó és mtsai 2002.), hanem egyre fontosabbá válhatott a molekuláris közösségben betöltött kooperatív (heterokatalitikus) szerepük is (*Hiperciklus*, Eigen és Scuster 1979.).

A korai replikátorok egyéni tulajdonságainak fejlődése, valamint a molekuláris közösségek kialakulása az a pont, ahová a 6. fejezetben bemutatott modell kapcsolódik. Ebben azt feltételeztük, hogy a korai, de már bonyolultabb térszerkezettel rendelkező replikátoroknak (enzimatis információhordozóknak, enzimatis replikátoroknak vagy ribozimeknek) nem csak egy, hanem két (vagy akár több) enzimatis funkciójuk is lehetett, melyek között térszerkezeti átalakulásokkal tudtak váltani. A vizsgált két enzimatis funkció mindegyike szükséges egy hipotetikus metabolikus reakció-hálózat működtetéséhez, mely a replikáció számára állítja elő a replikátorok építőköveit. Továbbá feltételeztük, hogy a két enzimatis tulajdonság és a növekedési ráta között kialakul egy bonyolult *trade-off* kapcsolat, mely lehetővé teszi ugyan az egyes tulajdonságok javulását, de csak a másik két tulajdonság rovására. A modell eredményei azt mutatták, hogy lehetséges az egyéni tulajdonságok evolúciós adaptáció révén megvalósuló javulása, és a molekuláris közösségnek, mint egységének a megmaradása is. A paramétereiktől függően vagy specializált, vagy generalista replikátorok jelennek meg. A specialista replikátorok a két reakció közül az egyiket nagyon hatékonyan képesek katalizálni, míg a generalisták mind a két reakciót katalizálják, de sokkal kevésbé hatékonyan. Parazita, azaz egyik reakciót sem katalizáló replikátorok viszonylag kis számban jelennek meg és élnek együtt az enzimatisan aktív replikátorokkal. Már ezen egyszerű molekuláris közösségen belül is megtaláljuk az evolúció hajtóerejét szolgáló versengést (*kompetíciót*) és – a metabolizmusban betöltött szerepük alapján – a *kooperációs* (metabolikus replikátorok közötti) kölcsönhatásokat is. Azokban az esetekben (abban a paraméter-tartományban), ahol a specialista

replikátorok stabilan jelen voltak, gyakorlatilag visszakaptuk a Metabolikus Replikátor Modell alapformáját (Czárán és Szathmáry 2000., 4. fejezet).

A specializált enzimatikus funkciókkal rendelkező replikátorok metabolizmuson keresztüli indirekt kooperatív kapcsolatának felvetésére épített Metabolikus Replikátor Modell (Czárán és Szathmáry 2000.) a 4. fejezetben mutattuk be részletesen. A Metabolikus Replikátor Modell alapvetően egy ökológiai modell, melynek elsődleges feladata az volt, hogy megfelelő alternatívát mutasson az *Eigen-paradoxon* feloldására az e tekintetben számos hiányossággal küzdő *Hiperciklussal* szemben. A Metabolikus Replikátor Modellben tehát nincs szó a replikátorok evolúciójáról: a modell célja az, hogy részletesen megvizsgálja a metabolikus replikátorok együttélésének feltételeit. Megmutatható, hogy ez a molekuláris közösség a paraméterter megfelelő tartományában hosszú távon, stabilan képes együtt élni. Ezen kívül megmutatható az is, hogy a parazita replikátorok a rendszerben folyamatosan jelen lehetnek anélkül, hogy számottevően károsítanák az egész rendszert, mely a *Hiperciklusról* és annak változatiról nem mondható el (Eigen és Scuster 1979., Boerlijst és Hogeweg 1991.). Hangsúlyozzuk, hogy a 6. fejezetben bemutatott modellben – bizonyos, jól körülhatárolt paraméter-tartományban – is stabilan jelen voltak a parazita szekvenciák.

A stabilan együttműködő replikátor-közösségekben „megtűrt” parazita replikátorok populációja pedig elméletileg szabadon diverzifikálódhat és evolválódhat tetszőleges funkciókra. Így a közösség új funkciókra is szert tehet, mellyel még hatékonyabbá válik a replikátor-közösség, mint szelekciós egység. Egy ilyen funkció: az általános replikáz-aktivitás megszerzésének lehetőségét vizsgálta az 5. fejezetben bemutatott modell. A modell tanúsága szerint – a parazita replikációs sebessége és újonnan megszerzett replikáz-aktivitása között feltételezett *trade-off* viszony ellenére – mind a két tulajdonság pozitív irányban szelektálódik a paraméterter egy viszonylag nagy tartományában.

Ha tovább visszük az 5. fejezet alap gondolatát, hogy ti. a metabolikus replikátorok mellett újabb és újabb, a közösség számára hasznos tulajdonságokkal, funkciókkal rendelkező replikátorok is megjelenhetnek, akkor végeredményül egy nagyon összetett, a környezet különböző változásainak ellenálló molekuláris közösséget kaphatunk. A közösségen belül pedig minden molekula-típus egyéni „érdekei” szerint evolválódhat mindaddig, amíg az nem ütközik közösségi „érdekekbe”. Úgy véljük, hogy a molekuláris közösségek kialakulása (Eigen és Scuster 1979., Maynard-Smith és Szathmáry 1995., Czárán és Szathmáry 2000., Ma és mtsai 2007., Garay 2010.) nagyon fontos határkö lehetett az első sejteket létrehozó evolúciós folyamatban, ezt azonban a kísérleti bizonyítékok sajnos még teljes egészében igazolni nem

tudták. A jövő nagy feladatai közé tartozik, hogy megtaláljuk a kísérletes bizonyítékokat a molekuláris közösségek egykori létének igazolásához.

A molekuláris közösségek kialakulását követő nagy evolúciós ugrás az lehetett, amikor e molekuláris közösségek vezikulumokba csomagolódtak. Az ásványi felületeken diffúz módon kompartmentalizált közösségekhez képest a vezikulumokba csomagolt közösségekben még erősebb a csoportselektációs hatás (Szathmáry és Demeter 1987.), melynek eredményeként megjelenhettek az első *proto-sejtek*.

A prebiotikus evolúció elméleti kutatásának alapvető célja éppen az első elő-sejtek kialakulásának plauzibilis és az ismert empirikus adatokkal összhangban lévő forgatókönyve. E cél eléréséhez azonban számos további elméleti problémára kell még olyan válaszokat találnunk, melyek egyrészt igazolják vagy cáfolják az eddigi elméleteket, másrészt pedig segítséget nyújtanak a kísérletek tervezésénél. Néhány példa a jövőben elvégzendő elméleti munkákról, a teljesség igénye nélkül:

1. Az egyik legkézenfekvőbb tudományos kérdés, hogy a 6. fejezetben bemutatott evolúciós mechanizmus képes-e sokkalta bonyolultabb, több enzimatikus aktivitást magába foglaló replikátor közösség evolúcióját is elősegíteni.
2. A felszín-kötött replikátor közösség membrán-burokba záródása. Ennek célja, hogy egy hatékony szelektációs tényező, a kompartmentalizációt is be lehessen vonni az első sejtek kialakulásának folyamatába, ahogyan azt fent már említettük; valamint annak megértése, hogy hogyan szerveződhet membrán a felszín-kötött replikátor közösség köré.
3. A prebiotikus membránok tulajdonságainak evolúciója. A téma fontos megvizsgálandó kérdése, hogy a metabolizmus működése szempontjából hasznos (és káros) anyagok szelektív átjutása hogyan lehetséges egy fizikai gáton (membránon) keresztül, szelektív membrán-csatornák és aktív transzport nélkül, ill. esetleg RNS-enzimekkel megvalósított módon.
4. A replikáció folyamata ma a legtöbb modellben kémiaiag meglehetősen elnagyolt feltevéseken alapszik, így a bemutatott modellek (3.-6. fejezetek) többségében is. Számos modell figyelembe veszi ugyan az egyszálú-kétszálú replikátorok dinamikáját (Szathmáry és Gladkih 1989b., Lifson és Lifson 1999., Scheuring és Szathmáry 2001.), de a templát-irányított polimerizációból származó komplementer szálak „ökológiai” hatásával viszonylag kevesen foglalkoztak (Bresch és mtsai 1980., Niesert és mtsai 1981. és Niesert 1987.).

Összefoglalva elmondható, hogy a doktori disszertációban bemutatott két modell (5. és 6. fejezetek) logikusan kapcsolódik az eddig talán legelfogadottabb korai evolúciós hipotézis kereteibe, az „*őspizza*” elméletébe. Ugyanakkor egyrészt megnöveli a Metabolikus Replikátor koncepció elfogadhatóságát azáltal, hogy megmutatja: reális feltételek között kifejlődhet ilyen rendszer (6. fejezet), darwini értelemben vett adaptív diverzifikációval. Másrészt viszont kiterjeszti a Metabolikus Replikátor Modell határait azáltal, hogy a metabolikus replikátorok együttélésének ökológiai modelljét kiegészíti egy RNS-replikáz-evolúciós folyamattal úgy, hogy annak eredményeképpen a rendszer egésze hatékonyabbá, tehát versenyképesebbé válik (5. fejezet). Ezzel, úgy véljük, a Metabolikus Replikátorok koncepciója jelenleg a legellentmondásmentesebb modell-család a prebiotikus evolúció elméleti irodalmában. A Metabolikus Replikátor Rendszer kialakulásának és továbbfejlődésének modelljei is kézenfekvő feltevéseken alapultak, így további elméleti vizsgálatuk és esetleges empirikus igazolásuk is indokolt: a Metabolikus Replikátor Modell az élet keletkezésének magyarázatában kulcsszerepet játszhat.

ÖSSZEFOGLALÁS

Jelen doktori disszertáció az élet eredetével kapcsolatos problémakör egy kis szeletét, az enzimatikus információhordozó (replikátor) molekulák evolúciós és ökológiai viszonyait mutatta be. Ennek során részleteztük a replikátorok prebiotikus szintézisének lehetséges módjait és problematikáját, majd bemutattuk a legfontosabb evolúciós és ökológiai kérdéseket tárgyaló elméleti munkákat is. Az elméleti kérdések közül mindmáig nagy jelentőséggel bír a korai replikátorok együttlélése, azaz molekuláris közösségek kialakulása, mely valószínűleg előfeltétele volt az elő- (*proto*-) sejtek kialakulásának. A dolgozatban részletesen bemutattuk a Metabolikus Replikátor Modellt (Czárán és Szathmáry 2000.), mely egyszerű és hatékony megoldást kínál a prebiotikus replikátorok együttléléseinek problémájára.

A dolgozat célkitűzése az volt, hogy a Metabolikus Replikátor Modell koncepcióját felhasználva megmutassuk: a rendszer evolúcióra képes anélkül, hogy a replikátorok metabolikus kapcsolata – mely a tartós együttléléstért felelős – sérülne. Konkrét kérdéseink a következők voltak:

1. Mindenekelőtt tisztázni szeretnénk volna, hogy egy olyan magasan evolvált molekuláris közösség, mint a metabolikus replikátor-rendszer létrejöhetett-e a valóságshoz közel prebiotikus környezetet és kémiaiag reális replikátor-tulajdonságokat feltételezve? Ha igen, mely környezeti paraméterek és mely replikátor-tulajdonságok biztosítják ezt?
2. A stabilan együttműködő metabolikus replikátorok bizonyos körülmények között elviselik a parazita replikátorok jelenlétét. E parazita replikátorok mutációinak nagy többsége a metabolikus replikátorok szempontjából közel neutrális, így az evolúció szabadon „kísérletezhet” velük. Milyen, a rendszer szempontjából adaptív funkciót hordozó replikátorra válhat a parazita? Többféle válasz is lehetséges a kérdésre, melyek közül a replikáz funkcióval rendelkező replikátorok evolúcióját vizsgáltuk meg részletesen, mert ezt már a kísérleti szakemberek is intenzíven kutatják évtizedek óta – eddig mérsékelt sikerrel. A kérdés tehát: Milyen feltételek szükségesek ahhoz, hogy a Metabolikus Replikátor Modell parazitájából replikáz-aktivitással rendelkező replikátorok váljanak?

Az alkalmazott modellezési technika a Metabolikus Replikátor Modell keretrendszere miatt adott volt: sztochasztikus sejtautomatákat használtunk mindkét kérdéskör megválaszolására, aszinkron frissítési (*update*) szabályokkal és toroidális határ-feltétellel, a széli hatás elkerülésére.

Eredményeink azt mutatják, hogy a Metabolikus Replikátor Modell specialista replikátorainak evolúcióját elsősorban a replikátorok enzimatikus tulajdonságai között fennálló

csereviszony (*trade-off*) és a replikátorok keveredése (*diffúziója*) befolyásolja. A parazita replikátorok replikáz funkciójának evolúciójában pedig a növekedési ráta és a replikáz-aktivitás közötti csereviszony paraméterei bizonyultak elsődlegesen fontosnak.

SUMMARY

This Ph.D. thesis investigates the evolutionary and ecological interactions of early enzymatic information carrying (replicator) molecules which might have played important roles during the origin of life. First we show the possible synthesis routes of the building blocks of prebiotic replicators among the hypothetical environmental conditions of early Earth, and we tackle some of the most important theoretical problems of the evolutionary and ecological behaviour of such replicators. One of the notorious theoretical problems of research on the origin of life is the coexistence of early replicators and the development and maintenance of early molecular communities which is considered a prerequisite of the evolution of the first *proto-cell*. We introduce in detail the Metabolic Replicator Model (Czárán és Szathmáry 2000.) which offers a possible solution to the coexistence problem of early replicators.

The main goal of this work was to investigate the evolutionary potential of the Metabolic Replicator community, maintaining the metabolic connections among the replicators which are responsible for their coexistence. Our specific questions were the following:

- 1) First of all, we wanted to investigate the development of the Metabolic Replicator community – a very specialized molecular community – under the supposed environmental conditions of prebiotic Earth and realistic features of early replicators. What environmental conditions and replicator traits are required for the evolution of such a Metabolic Replicator community?
- 2) The Metabolic Replicator community can tolerate the presence of parasitic replicators (which do not support metabolism but drain the resources which it supplies). The neutral mutants of these parasitic replicators can be considered as preadaptations for later, useful functions which would increase the efficiency and thus the fitness of the Metabolic Replicator system as a whole. What kind of useful replicators can evolve from such parasites? There can be more than one answer to this question. We have explored the possibility of the evolution of a replicase function, the occurrence of which must have been an important milestone of prebiotic evolution. Such a replicase has been sought for experimentally for decades – with only partial success so far. Our theoretical question was whether the replicase function could have developed in parasitic replicators within the Metabolic Replicator community. If so, under what conditions?

The modelling framework was adopted from the original Metabolic Replicator Model. We have applied the stochastic cellular automaton (SCA) approach with asynchronous update and toroidal lattice topology to avoid edge-effects.

Our results suggest that the evolutionary appearance of specialized replicators in the Metabolic Replicator Model depends on the trade-off between the enzymatic functions, and the diffusive mobility of the replicators on the lattice of the SCA. The evolutionary occurrence and maintenance of a replicase replicator depends on the parameters of the trade-off function between the population growth rate and the replicase activity of originally parasitic mutants from which it evolves.

A disszertációt alapját képező közlemények

Cikkek:

B. Könnnyű, T., Czárán & E., Szathmáry: *Prebiotic replicase evolution in a metabolic system parasites as a source of adaptive evolution.* BMC Evolutionary Biology 2008., 8:267 doi:10.1186/1471-2148-8-267. (Impakt faktor: 4.05, Összes idéző: 12, Független idézők száma: 9)

B. Könnnyű & T., Czárán: The evolution of enzyme specificity in the Metabolic Replicator Model of prebiotic evolution. PlosOne 6: e20931, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0020931.

Konferencia abstract:

B. Könnnyű & T., Czárán: *Specialization of early replicators in the metabolic replicator model system.* Origin of Life and Evolution of Biosphere, Special Issue: Abstracts from 2008 ISSOL Meeting p.: 161, 2009. doi: 10.1007/s11084-009-9164-7.

Konferencia poszterek és előadások:

B. Könnnyű, T. Czárán & E. Szathmáry: Evolution of the replicase replicator in metabolic system. Poster at Nordic Astrobiology Conference 2006: Origins & Distribution of Life in the Universe, 8-11 May 2006, Stockholm. Conference publication p. 29.

B. Könnnyű, T. Czárán & E. Szathmáry: Korai replikátorok kooperatív viselkedése és evolúciója Előadás a 10th. PhD hallgatók konferenciáján, 2007 Május 17-20, Budapest. Konferencia kiadvány: 251-257.

B. Könnnyű & T. Czárán: An improved metabolic model of prebiotic replicator evolution. Lecture at 6th International Conference of Ph. D. Students, 12-18 August 2007, University of Miskolc. Conference publication p. 59-63.

B. Könnnyű & T. Czárán: Prebiotic evolution: A chemically more realistic version of the metabolic model. Poster at European Conference on Complex Systems, Evolution and Game Theory Satellite Conference, 1-6 October 2007, Technical University of Dresden.

B. Könnnyű & T. Czárán: A chemically more realistic version of the metabolic model. Poster at 6th European Conference on Ecological Modelling, 27-30 November 2007, International Centre for Theoretical Physics, Trieste, Italy. Conference publication p.: 276.

B. Könnnyű & T. Czárán: Specialization of early replicators in the metabolic replicator model system. Poster at ESF-COST Conference: Systems Chemistry II: Evolution and Systems. 18-23 October 2009, Balatonfüred, Hungary. Conference publication pp.: 32-33.

A disszertáció témájához nem kapcsolódó közlemények

Cikkek:

S. K., Sadiq, **B. Könnnyű**, V. Müller & P. Coveney: Reaction kinetics of catalyzed competitive heteropolymer cleavage (*submitted*).

B. Könnnyű, S. K., Sadiq, T. Turányi, R., Hirmondó, B. Müller, J. Konvalinka, P. Coveney, H.-G.

Kräusslich & V. Müller: Reaction kinetics model of proteolytic processing during HIV-1 virion maturation. (*in prep.*)

Konferencia kiadványok:

G., Boza, **B., Könnnyű** & Sz. Számadó: Investigation of the "quorum sensing" phenomenon with game theoretical models. Poster at the Hungarian Ecological Congress, 4-6 September 2006, Budapest (*in Hungarian*). Conference publication p:118.

G. Boza, **B., Könnnyű**, Sz. Számadó: Group size and cooperation in n-player Prisoner's Dilemma threshold game. Poster at European Conference on Complex Systems, Evolution and Game Theory Satellite Conference, 1-6 October 2007, Technical University of Dresden.

B. Könnnyű, T. Turányi, B. Müller, J. Konvalinka, P. Coveney, H.-G. Kräusslich & V. Müller: Reaction kinetics model of proteolytic processing during HIV-1 virion maturation. Poster at XVIII International AIDS Conference 18-23 July 2010, Vienna, Austria. Conference publication pp. 313.

B. Könnnyű, T. Turányi, B. Müller, J. Konvalinka, P. Coveney, H.-G. Kräusslich & V. Müller: Reaction kinetics model of proteolytic processing during HIV-1 virion maturation. Lecture in Hungary: A Magyar Mikrobiológiai Társaság 2010. évi Nagygyűlése 2010 október 13-15, Keszthely, Magyarország. Conference publication pp. 48.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék hálás köszönetet mondani témavezetőmnek Dr. Czárán Tamásnak, akitől rengeteget tanultam az elmúlt években a modellezésről, annak tudományos szintű tolmácsolásáról, és akihez mindig fordulhattam segítségért, tanácsért. Továbbá köszönöm Neki, hogy biztosította a kutatásokhoz és a konferencia részvételekhez szükséges anyagiakat.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Szathmáry Eörs professzor úrnak, aki az 1995-ben megjelent Természet Világa folyóirat evolúciós különszámában megjelent cikkével a korai evolúció kérdéseire irányította figyelmemet. Továbbá köszönöm Neki, hogy az elmúlt években annyit tanulhattam tőle az élet eredetéről és az evolúció nagy lépéseiről. Hálás vagyok Neki, hogy doktori disszertációmát az Ő doktori programjában készíthettem el.

Köszönettel tartozom Dr. Müller Viktornak, akitől szintén nagyon sokat tanultam a tudomány műveléséről, és aki biztosította, hogy a doktori dolgozat megírásáig az ELTE Növényrendszertani és Ökológiai tanszékén dolgozhassak.

Köszönetemet szeretném kifejezni Zsiska Sándornénak, aki nélkül örökre elvesztem volna az ELTE bürokráciájában.

Köszönettel tartozom a ELTE Növényrendszertani és Ökológiai tanszékének valamennyi szakdolgozójának, doktoranduszának és munkatársának, hogy a megteremtették a munkához szükséges csodálatos légkört.

Szeretnék végül köszönete mondani Szüleimnek, Testvéremnek és Feleségemnek szerető támogatásukért.

Irodalomjegyzék

1. Apel, C. L., Deamer, D. W. & Mautner, M. N.: *Self-assembled vesicles of monocarboxylic acids and alcohols: conditions for stability and for the encapsulation of biopolymers*. *Biochimica et Biophysica Acta* 1559: 1–9, 2002.
2. Apel, C. L. & Deamer, D. W.: *The formation of glycerol monodecanoate by a dehydration condensation reaction: increasing the chemical complexity of amphiphiles on the early Earth*. *Origins of Life and Evolution of Biospheres* 35: 323–332, 2005.
3. Ancel, W. L. & Fontana, W.: *Plasticity, evolvability, and modularity in RNA*. *Journal of Experimental Zoology (Mol. Dev. Evol.)* 288: 242–283, 2000.
4. Bag, B. G. & von Kiedrowski, G.: *Templates, autocatalysis and molecular replication*. *Pure and Applied Chemistry* 68: 2145–2152, 1996.
5. Bartel, D. P. & Unrau, P. S.: *Constructing an RNA world*. *Trends in Genetics* 15: M9–M13, 1999.
6. Bielski, R. & Tencer, M.: *A possible path to the RNA World: enantioselective and diastereoselective purification of ribose*. *Origins of Life and Evolution of Biospheres* 37:, 167–175, 2007.
7. Biondi, E., Branciamore, S., Maurel, M.-C. & Gallori, E.: *Montmorillonite protection of an UV-irradiated harpine ribozyme: evolution of the RNA world in a mineral environment*. *BMC Evolutionary Biology* 7:, Suppl 2, 2007.
8. Boerlijst, C. & Hogeweg, P.: *Spiral wave structure in pre-biotic evolution: hypercycles stable against parasites*. *Physica D* 48: 17–28, 1991.
9. Böhler, C., Nielsen, P. E. & Orgel, L. E.: *Template switching between PNA and RNA oligonucleotides*. *Nature* 376: 578–581, 1995.
10. Bresch, C., Niesert, U. & Harnasch, D.: *Hypercycles, parasites and packages*. *Journal of Theoretical Biology* 85: 399–405, 1980.
11. Burton A. S. & Lehman N.: *Enhancing the prebiotic relevance of a set of covalently self-assembling autorecombining RNAs through in vitro selection*. *Journal of Molecular Evolution* 70: 233–241, 2010.
12. Cech, T. R.: *Crawling out of the RNA World*. *Cell* 136: 599–602, 2009.
13. Chen, I. A. & Szostak, J. W.: *A kinetic study of the growth of fatty acid vesicles*. *Biophysical Journal* 87: 988–98, 2004a.
14. Chen, I. A. & Szostak, J. W.: *Membrane growth can generate a transmembrane pH gradient in fatty acids vesicles*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 101: 7965–7970, 2004b.
15. Chen, X., Li, N. & Ellington, A. D.: *Ribozyme catalysis of metabolism in the RNA world.*, *Chemistry & Biodiversity* 4: 633–655, 2007.
16. Copley, S. D.; Smith, E. & Morowitz, H. J.: *The origin of the RNA world: Co-evolution of genes and metabolism*. *Bioorganic Chemistry* 35: 430–443, 2007.
17. Czárán, T. & Szathmáry, E.: *Coexistence of replicators in prebiotic evolution*. In *The Geometry of Ecological Interactions*. Eds.: U., Dieckmann, R., Law, and J., Metz J.

- A., IIASA and Cambridge University Press, 116–134, 2000.
18. Davis P. A.: *Az ötödik csoda*. Vince Kiadó 2000.
 19. Deamer, D. W.: *The first living systems: a bioenergetic perspective*. Microbiology and Molecular Biology Reviews 61: 239–261, 1997.
 20. Deamer, D. W. & Dworkin, J. P.: *Chemistry and physics of primitive membranes*. Topics in Current Chemistry 259: 1–27, 2005.
 21. Eigen, M. & Schuster, P.: *The hypercycle*. Springer-Verlag, 1979.
 22. Ekland, E. H. & Bartel, D. P.: *RNA-catalysed RNA polymerization using nucleotide triphosphates*. Nature, 382: 373–376, 1996.
 23. Fenchel, T.: *Origin and early evolution of life*. Oxford University Press (first edition), 2002.
 24. Ferris, J. P., Joshi, P. C., Edelson, E. H. & Lawless, J. G.: *HCN: A plausible source of purines, pyrimidines and amino acids on the primitive Earth*. Journal of Molecular Evolution, 11: 293–311, 1978.
 25. Ferris, J. P. & Hagan, J. R.: *HCN and chemical evolution: the possible role of cyano compounds in prebiotic synthesis*. Tetrahedron, 40: 1093–1120, 1984.
 26. Ferris, J. P., Hill, R. A., Liu, R. & Orgel, L. E.: *Synthesis of long prebiotic oligomers on mineral surfaces*. Nature 381: 59–61, 1996.
 27. Ferris, J. P.: *Montmorillonite-catalysed formation of RNA oligomers: the possible role of catalysis in the origins of life*. Philosophical Transactions of the Royal Society B 361: 1777–1786, 2006.
 28. Franchi, M., Ferris, J. P. & Gallori, E.: *Cations as mediators of the adsorption of nucleic acids on clay surfaces in prebiotic environments*. Origins of Life and Evolution of Biosphere 33: 1–16, 2003.
 29. Franchi, M. & Gallori, E.: *A surface-mediated origin of RNA World: biogenic activities of clay-absorbed RNA molecules*. Gene 346: 205–214, 2005.
 30. Furuuchi, R., Imai, E.-I., Honda, H., Hatori, K. & Matsuno, K.: *Evolving lipid vesicles in prebiotic hydrothermal environments*. Origins of Life and Evolution of Biospheres 35: 333–43, 2005.
 31. Gánti T.: *Az élet princípiuma*. Gondolat Kiadó, 1978.
 32. Gánti T., Horváth A., Bérczi Sz., Gesztesi A. & Szathmáry E.: *Dark dune spots: possible biomarkers on Mars?* Origins of Life and Evolution of Biospheres, 33: 515–557, 2003.
 33. Garay, J.: *Active centrum hypothesis: the origin of chiral homogeneity and the RNA-World*. BioSystems 103: 1–12, 2011.
 34. Gilbert, W.: *Origin of life: the RNA world*. Nature 319: 618, 1986.
 35. Grimson, A., Srivastava, M., Fahey, B., Woodcroft, B.J., Chiang, H. R., King, N., Degnan, B. M., Rokhsar, D. S. & Bartel, D. P.: *Early origins and evolution of microRNAs and Piwi-interacting RNAs in animals*. Nature 455: 1193–1197, 2008.
 36. Hall, N.: *The quest for the chemical roots of life*. The Royal Society of Chemistry, 11: 1247–1252, 2004.

37. Hanczyc, M. M., Fujikawa, S. M. & Szostak, J. W.: *Experimental models of primitive cellular compartments: encapsulation, growth, and division.*, Science 302: 618–622, 2003.
38. Hanczyc, M. M. & Szostak, J. W.: *Replicating vesicles as models of primitive cell growth and division.* Current Opinion in Chemical Biology 8: 660–664, 2004.
39. Hanczyc, M. M., Mansy, S. S. & Szostak, J. W.: *Mineral surface directed membrane assembly.* Origins of Life and Evolution of Biospheres 37: 67–82, 2007.
40. Hazen, R. M., Filley, T. R. & Goodfriend, G. A.: *Selective adsorption of L- and D-amino acids on calcite: implications for biochemical homochirality.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 98: 5487–5490, 2001.
41. Huang Z., Pei W., Han Y., Jayaseelan S., Shekhtman A., Shi H. & Niu L.: *One RNA aptamer sequence, two structures a collaborating pair that inhibits AMPA receptors.* Nucleic Acids Research 37: 4022-4032, 2009.
42. Johnston, W. K., Unrau, P. J., Lawrence, M. S., Glasner, M. E. & Bartel, D. P.: *RNA-catalyzed RNA polymerization: accurate and general RNA templated primer extension.* Science 292: 1319–1325, 2001.
43. Joshi, P. C., Aldersley, M. F. & Ferris J. P.: *Homochiral selectivity in RNA synthesis: montmorillonite-catalyzed quaternary reaction of D, L-prime with D,L-pyrimidine nucleotides.* Origins of Life and Evolution of Biosphere 41: 213-236, 2011.
44. Joyce, G. F., Visser, G. M., van Boeckel, C. A., van Boom, J. H., Orgel, L. E. & van Westrenen, J.: *Chiral selection in poly(C)-directed synthesis of oligo(G).* Nature 310: 602–604, 1984.
45. Joyce, G. F. & Orgel, L. E.: *Prospect for understanding the origin of the RNA world.* In *The RNA World*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 49–77, 1999.
46. Joyce, G. F.: *The antiquity of RNA-based evolution.* Nature, 418: 214–221, 2002.
47. Kacsner, H. & Beeby, R.: *Evolution of catalytic proteins or On the origin of enzyme species by means of natural selection,* Journal of Molecular Evolution 20: 38–51, 1984.
48. Kalapos, M. P.: *The energetics of the reductive citric acid cycle in the pyrite-pulled surface metabolism in the early stage of evolution.* Journal of Theoretical Biology 248: 251–258, 2007.
49. Károlyi, Gy., Péntek, I., Scheuring, I., Tél, T. & Toroczkai, Z.: *The antiquity of RNA-based evolution.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 97: 13661–13665, 2000.
50. Károlyi, Gy. Scheuring, I. & Czárán, T.: *Metabolic network dynamics in open chaotic flow.* Chaos 12: 460-469, 2002.
51. Kauffman, S.: *Autocatalytic sets of proteins.* Journal of Theoretical Biology 119: 1-24, 1986.
52. Kauffman, S.: *Question 1: Origin of life and the living state.* Origins of Life and Evolution of Biospheres 37: 315-322, 2007.
53. Keefe, A. D. & Miller, S. L.: *Are polyphosphates or phosphate esters prebiotic reagents.* Journal of Molecular Evolution 41: 693–702, 1995.

54. Kereszturi Á.: *Asztrobiologia*. Magyar Csillagászati Egyesület 2011.
55. Khersonsky, O., Roodveldt, C. & Tawfik, D. S.: *Enzyme promiscuity, evolutionary and mechanistic aspects*. *Current Opinion in Chemical Biology* 10: 498–508, 2006.
56. Kun, Á., Santos, M. & Szathmáry, E.: *Real ribozymes suggest a relaxed error threshold*. *Nature Genetics* 37: 1008–1011, 2005.
57. Laiterä, T. & Lehto, K.: *Protein-mediated selective enclosure of early replicators inside of membranous vesicles: first step towards cell membranes*. *Origins of Life and Evolution of Biospheres* 39: 545–558, 2009.
58. Landweber, L. F., Simon, P. J. & Wagner, T. A.: *Ribozyme engineering and early evolution*. *BioScience* 48: 94–103, 1998.
59. Lane, N.: *Oxygen: the molecule that made the World*. Oxford University Press (first edition) 2002.
60. LaRowe, D. E. & Regnier, P.: *Thermodynamic potential for the abiotic synthesis of adenine, cytosine, guanine, thymine, uracil, ribose and deoxyribose in hydrothermal systems*. *Origins of Life and Evolution of Biospheres* 38: 383–397, 2008.
61. Lazcano A. & Miller S. L.: *The origin and early evolution of life: prebiotic chemistry, the pre-RNA world and time*. *Cell* 85: 793–798, 1996.
62. Lee, D. H., Granja, J. R., Martinez, J. A., Severin, K. & Ghadiri, M. R.: *A self-replicating peptide*. *Nature* 382: 525–528, 1996.
63. Lifson, S. & Lifson, H.: *A model of prebiotic replication: survival of the fittest versus extinction of the unfittest*. *Journal of Theoretical Biology* 199: 425–433, 1999.
64. Lilley, D. M. J.: *The origins of RNA catalysis in ribozyme*. *Trends in Biochemical Sciences* 28: 495–501, 2003.
65. Luisi, P. L.: *Toward the engineering of minimal living cells*. *The Anatomical Record* 268: 208–214, 2002.
66. Luisi P. L., Ferri F. & Stano P.: *Approaches to semi-synthetic minimal cells: a review*. *Naturwissenschaften*, 93: 1–13, 2006.
67. Ma, W., Yu, C., Zhang, W. & Hu, J.: *Nucleotide synthetase ribozymes may have emerged first in the RNA world*. *RNA* 13: 2012–2019, 2007.
68. Maynard-Smith, J.: *Hypercycles and the origin of life*. *Nature* 280: 445–446, 1979.
69. Maynard-Smith, J. & Szathmáry, E.: *The major transitions of evolution*. W. H. Freeman/Spectrum, 1995.
70. McConnell T. S., Hercchlag D. & Cech T. R.: *Effects of divalent metal ions on individual steps of the Tetrahymena ribozyme reaction*. *Biochemistry* 36: 8293–8303, 1997.
71. McGinness, K. & Joyce, G. F.: *In search of an RNA replicase ribozyme*. *Chemistry and Biology* 10: 5–14, 2003
72. Miller S. L.: *A production of amino acids under possible Earth conditions*. *Science* 117: 528–529, 1953.
73. Miyakawa, S., Yamanashi, H., Kobayashi, K., Cleaves, H. J., & Miller, S. L.: *Prebiotic synthesis from CO atmospheres: implications for the origins of life*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 99: 14628–14631, 2002.

74. Monnard, P.-A. & Deamer, D. W.: *Nutrient uptake by protocells: a liposome model system*. *Origins of Life and Evolution of Biospheres* 31: 147–155, 2001.
75. Monnard, P.-A. & Deamer, D. W.: *Membrane self-assembly processes: steps toward the first cellular life*. *The Anatomical Record* 268: 196–207, 2002.
76. Muñoz-Caro, G. M., Meierhenrich, U. J., Schutte, W. A., Barbier, B., Segovia, A., Arcones, Rosenbauer, H., Thiemann, W. H. P., Brack, A. & Greenberg, J. M.: *Amino acids from ultraviolet irradiation of interstellar ice analogues*. *Nature* 416: 403–406, 2002.
77. Namani, T. & Deamer, D. W.: *Stability of model membranes in extreme environments*. *Origins of Life and Evolution of Biospheres* 38: 329–341, 2008.
78. Nelson, K. E., Levy, M. & Miller, S. L.: *Peptide nucleic acids rather than RNA may have been the first genetic molecule*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 97: 3868–3871, 2000.
79. Niesert, U., Harnasch, D. & Bresch, C.: *Origin of life between Scylla and Charybdis*. *Journal of Molecular Evolution* 17:, 348–353, 1981.
80. Niesert, U.: *How many genes to start with? A computer simulation about the origin of life*. *Origins of Life and Evolution of Biospheres* 17:, 155–169, 1987.
81. O'Brien, P. J. & Herschlag, D.: *Catalytic promiscuity and the evolution of new enzymatic activities*. *Chemistry and Biology* 6: R91–R105, 1999.
82. Orgel L. E.: *Some consequences of the RNA world hypothesis*. *Origins of Life and Evolution of Biospheres* 33: 211–18.41, 2003.
83. Patzke, V., & von Kiedrowski, G.: *Self replicating systems*. *Arkivoc* 8: 293–310, 2007.
84. Paula, S., Volkov, A. G., van Hoek, A. N., Haines, T. H. & Deamer, D. W.: *Permeation of protons, potassium ions, and small polar molecules through phospholipid bilayers as a function of membrane thickness*. *Biophysical Journal* 70: 339–48, 1996.
85. Powner M. W., Gerland B. & Sutherland J.D.: *Synthesis of activated pyrimidine ribonucleotides in prebiotic plausible conditions*. *Nature* 459: 239–242, 2009.
86. Powner M.W., Sutherland J.D. & Szostak J.W.: *Chemoselective multicomponent one-pot assembly of purine precursors in water*. *Journal of American Chemical Society* 132: 16677–16688, 2010.
87. Rajamani, S., Vlassov, A., Benner, S., Coombs, A., Olasagasti, F. & Deamer, D. W.: *Lipid-assisted synthesis of RNA-like polymers from mononucleotides*. *Origins of Life and Evolution of Biospheres* 38: 57–74, 2008.
88. Ricardo, A., Carrigan, M. A., Olcott, A. N. & Benner, S. A.: *Boreate minerals stabilize ribose*. *Science* 303: 196, 2004.
89. Robertson M.P. & Joyce G.F.: *The origins of the RNA world*. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology 1-22.46, 2010.
90. Rohatgi, R., Bartel, D. P. & Szostak, J. W: *Nonenzymatic, template-directed ligation of oligoribonucleotides is highly regioselective for formation of 3' - 5' phosphodiester bond*. *Journal of the American Chemical Society* 118: 3340–3344, 1996.
91. Rushdi, A. I. & Simoneit, B. R.: *Lipid formation by aqueous Fischer-Tropsch-type synthesis over a temperature range of 100 to 400°C*. *Origins of Life and Evolution*

- of Biospheres 31: 103–118, 2001.
92. Scheuring, I.: *Avoiding catch-22 of early evolution by stepwise increase in copy fidelity*. Selection 1-3: 135–145, 2000.
 93. Scheuring, I. & Szathmáry, E.: *Survival of replicators with parabolic growth tendency and exponential decay*. Journal of Theoretical Biology 212: 99–105, 2001.
 94. Scheuring, I., Czárán, T., Szabó, P., Károlyi, Gy. & Toroczka, Z.: *Spatial models of prebiotic evolution: soup before pizza?*, Origins of Life and Evolution of Biospheres 33: 319–355, 2003.
 95. Schultes, E. A. & Bartel, D. P.: *One sequence, two ribozymes: implication for the emergence of new ribozyme fold*. Science 289: 448–452, 2000.
 96. Schwartz, A. W.: *Phosphorus in prebiotic chemistry*. Philosophical Transaction of The Royal Society B 361: 1743–1749, 2006.
 97. Segrè, D. & Lancelotti, D.: *Composing of life*. EMBO Reports 1: 217–222, 2000.
 98. Szabó, P., Scheuring, I., Czárán, T. & Szathmáry, E.: *In silico simulations reveal that replicators with limited dispersal evolve towards higher efficiency and fidelity*. Nature 420: 340–343, 2002.
 99. Szathmáry, E. & Demeter, L.: *Group selection of early replicators and the origin of life*. Journal of Theoretical Biology 128: 463–486, 1987.
 100. Szathmáry, E.: *The integration of the earliest genetic information*. Trends in Ecology and Evolution, 4: 200–204, 1989a.
 101. Szathmáry, E. & Gladkih, I.: *Sub-exponential growth and coexistence of non-enzymatically replicating templates*. Journal of Theoretical Biology 138: 55–58, 1989b.
 102. Szathmáry, E.: *Towards the evolution of ribozyme*. Nature 344: 115, 1990.
 103. Szathmáry, E.: *Az élet keletkezése*. Magyar Tudomány, 1220–1247, 2003.
 104. Szathmáry, E., Santos, M. & Fernando C.: *Evolutionary potential and requirements for minimal protocells*. Topics in Current Chemistry 259: 167–211, 2005.
 105. Szathmáry, E.: *The origin of replicators and reproducers*. Philosophical Transactions of the Royal Society B, 361: 1761–1776, 2006.
 106. Szathmáry, E.: *Coevolution of metabolic networks and membranes: the scenario of progressive sequestration*. Philosophical Transactions of the Royal Society B 362: 1781–1787, 2007.
 107. Tessera, M.: *Life Began When Evolution Began: A Lipidic Vesicle-Based Scenario*. Origins of Life and Evolution of Biospheres 39: 559–564, 2009.
 108. Towe, K. M.: *Environmental oxygen conditions during the origin and early evolution of life*. Advances in Space Research 18: 7–15, 1996.
 109. Trevors, J. T.: *Early assembly of cellular life*. Progress in Biophysics and Molecular Biology 81: 201–217, 2003.
 110. Vlasov, A. V., Johnston, B. H., Landweber, L. F. & Kazakov, S. A.: *Ligation activity of fragmented ribozymes in frozen solution: implications for the RNA world*. Nucleic Acids Research 32: 2966–2974, 2004.

111. Voet, D. & Voet, J. G.: *Biochemistry*. John Wiley and Sons (second edition) 1995.
112. von Kiedrowski, G.: *A self-replicating hexadeoxynucleotide*. *Angewandte Chemie International Edition* 25: 932-935, 1986.
113. von Kiedrowski, G.: *Minimal replicator Theory I: parabolic versus exponential growth*. *Bioorganic Chemistry Frontiers* 3: 113–146, 1993.
114. von Kiedrowski, G.: *Primordial soup or creps*. *Nature* 381: 20–21, 1996.
115. Wächtershäuser, G.: *Evolution of the first metabolic cycles*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 87: 200-204, 1990.
116. Wächtershäuser, G.: *Life as we don't know it*. *Science* 289: 1307-1308, 2000.
117. Wächtershäuser, G.: *On the chemistry and evolution of the pioneer organism*. *Chemistry and Biodiversity* 4: 584–602, 2007.
118. Wächtershäuser, G.: *On the chemistry and evolution of the pioneer organism*. *Chemistry and Biodiversity* 4: 584–602, 2007.
119. Weber, A. L.: *Sugar-driven prebiotic sythesis of 3,5(6)-dimethylpyrazin-2-one: a possible nucleobase of a primitve replication process*. *Origins of Life and Evolution of Biospheres* 38: 279–292, 2008.
120. Winkler, W. C. & Breaker, R. R.: *Regulation of bacterial gene expression by riboswitches*. *Annual Review of Microbiology* 59: 487–517, 2005.
121. Wochner, A., Attwater, J., Coulson, A. & Holliger, P.: *Ribozyme-catalyzed transcription of an active ribozyme.*, *Science* 332: 209-212, 2011.
122. Yarus, M.: *Molecular biology. Climbing in 190 dimensions*. *Science* 332: 181–182, 2011.
123. Zintzaras, E., Santos, M. & Szathmáry, E.: *Living under the challenge of information decay: the stochastic corrector model vs. hypercycles*. *Journal of Theoretical Biology* 217: 167–181, 2002.