

Tanulmányok

AZ ÉLET KELETKEZÉSE

Szathmáry Eörs

a biológiai tudomány doktora, egyetemi tanár
ELTE Növényrendszertani és Ökológiai Tanszék – szathmar@ludens.elte.hu

1953: annus mirabilis, a csodálatos év! James Watson és Francis Crick – sok kollégájuk kiváló munkájára alapozva – megalkotják a DNS szerkezeti modelljét. A fiatal vegyész, Stanley L. Miller eközben – a Nobel-díjas Harold C. Urey útmutatását követve – öszivatarat kísér meg lombikban utánozni. Úgy gondolják, a szimulált ösléggör természete redukáló kell hogy legyen. A próbálkozást fényes siker koronázza: rövid idő alatt a lombikban szerves anyagok, köztük a fehérjéket felépítő aminosavak is megjelennek.

A DNS-modell után megindult a molekuláris biológia hosszan tartó diadalmenete. Az élet keletkezésének diadalmenete azonban két évtized múltán már bandukolásra, időnként tanácstalan ácsorgásra váltott. Miért? Nem egyszerűen arról van szó, hogy az ösföldi viszonyokat akkoriban rosszul képzelték el, hanem meglehetősen hiányosak voltak az élet alapjaival és a korai evolúció lehetőségeivel kapcsolatos ismeretek is. E cikk célja bemutatni, hogy az élet keletkezését kutatók milyen poggyással érkeztek a 21. századba.

1. AZ ÉLŐ RENDSZEREK KRITÉRIUMAIRÓL

1/a Miért izgat bennünket az élet definíciója?

Ahhoz, hogy megfejtsük az élet eredetének problémáját, meg kell alkotnunk az élet egy lehetséges definícióját. Sajnos, nincs általános egyetértés az ilyen definíciókról. Egyesek úgy gondolják, hogy az önreplikáció (önmásolóadás) vagy a kémiai folyamatok enzimatikus katalízise, esetleg a sejt önmaga vagy mindezek kombinációja szükséges és elégséges feltétel az élet definiálásához. Tisztán logikai nézőpontból minden definíció önkényes: definíciók jellegükénél fogva nem cáfolhatók ugyanolyan módon, mint a hipotézi-

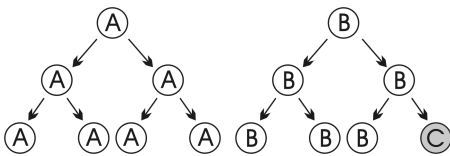
sek. Akkor miért is izgat bennünket ez a definíció? „A fent említett önkényesség fényében létezik-e egyáltalán két olyan definíció, amely egyaránt megfelel ugyanannak a jelenségnek a leírására? Bizonyára nem, hiszen egyik definíció lehet sokkal jobb, mint egy másik, attól függően, hogy mi a célunk vele. Valójában a következő szempontokat kell szem előtt tartanunk a definíció megalkotásakor. Az élet definíciójának lehetővé kell tennie, hogy egyszerűen, operatív módon tudjon különbséget tenni élő és élettelen között. Ezenkívül nem szabad túlságosan korlátozóznak, szigorúnak lennie (azaz a különbségtétel feltételeinek alkalmazhatónak kell lennie számos területen, valamint magába kell foglalnia az élet jelenlegi és korábbi,

hipotetikus formáit is). Egy ilyen meghatározásnak igaznak kellene lennie az élet valamenyi formájára, amelyet ismerünk. A megalkotott definíciónak segítséget kellene nyújtania abban, hogy ennek alapján megtervezzük és létrehozzuk laboratóriumi körülmények között az élet legegyszerűbb modelljét. A definíciónak segítenie kellene az úrkutatókat is, hogy el tudják dönteni, hogy az adott újabb biológiai formák élőknek tekinthetők-e vagy sem. Végül, természetesen a definíciónak ellentmondásmentesnek kell lennie" (Luisi, 1998).

1/b Az evolúció egységei

A vírusok evolválódnak, még akkor is, ha élettelen kristályos állapotban vannak. Valójában az evolúciós hipotézisek ellenőrzéséhez a vírusok váltak a legalkalmasabb teszt-rendszerre. A vírusokhoz hasonlóan számítógépes programok is képesek másokkal versenyezve evolválódnak. A mindinkább divatosá váló mémek szintén képesek az evolválódásra (mém) = a kulturális evolúció Richard Dawkins által bevezetett egysége). Akkor mi a kapcsolat az élet egységei és az evolúció egységei között? Ahhoz, hogy közelítő választ adhassunk erre, meglehetősen nagy pontossággal kell definiálni mind a két fogalmat. Az evolúció egységeinek három tulajdonsággal kell rendelkezniük: (i) szaporodás, (ii) információ-átörökítés és (iii) változékony (pontatlan öröklődés).

Az egységek szaporodásának és/vagy túlélésének valószínűségét bizonyos öröklött jellegzetességek befolyásolják. Ha a fent



1. ábra • Az evolúció egységei.
C egy új variáns.

említett három feltétel teljesül, akkor az ilyen egyedek populációjára hat a természetes szelekció és ezen keresztül az evolúció. Figyeljük meg, hogy ez a definíció nem utal az élő rendszerekre. Bármely entitás, amely eleget tesz ezeknek a kritériumoknak, képes a darwini evolúcióra (Maynard Smith, 1986).

1/c Az élet egységei

Alexander Oparin (1961) definíciója szerint minden olyan rendszer élőknek tekinthető, amely szaporodásra és mutációra képes. A legtöbb evolúcióbíológus egyetért ezzel a nézettel, és bizonyos mértékig igazuk is van. Az ezekkel a tulajdonságokkal rendelkező rendszerek az adaptáció (alkalmazkodás) segítségével képesek komplex tulajdonságok megszerzésére. Számos kutató kétségbe vonja e megközelítési mód helyességét. Ezért döntő fontosságú, hogy a vírusok élőknek tekinthetők-e vagy sem. Gánti Tibor (1971) szerint ugyanolyan koncepcionális probléma a vírusokat élőlényeknek tekinteni, mint egy számítógépes programot a számítógéppel azonosítani. Egy vírust olyan programhoz hasonlíthatnánk, amely a számítógép (sejt) számára megfejthető, és azt mondja a számítógépnek (sejtnek): „Újra és újra másolj le engem, még akkor is, ha ennek eredményeként szétesel!” Az aktív rész nyilvánvalóan a számítógépben van és nem a programban. Egy számítógép rengeteg mindent el tud végezni, egy ilyen káros program nélkül is. Ezzel éles ellentétben, a program semmire sem képes önmagában a számítógép nélkül. Az élő sejt az előző hasonlat alapján a számítógéppel azonosítható. Ezért az életet sejtes állapothoz kötik, mivel egy aktív sejt sokkal inkább élőknek tekinthető, mint egy vírus.

Az élet ilyen egységei kevésbé kutatottak, mint a sejtek és az organizmusok, amelyek széles körben ismert és vizsgált objektumok. Gánti (1971, 2003) éveken át finomította „életkritériumait”, hogy azok minden

elő rendszerre teljesüljenek. Helyesen vette észre, hogy az élőlények szaporodása sem nem szükséges, sem nem elégséges feltétele az életnek. A mindennapi tapasztalatokat figyelembe véve számos sejt és organizmus rendszerint élőnek tekinthető, még akkor is, ha éppen nem szaporodik (bármilyen hosszú ideig is). Az úgynevezett „potenciális” életkritériumoknak teljesülése a populáció hosszú távú fennmaradásának és evolúciójának elengedhetetlen feltétele. Az összefüggés az evolúció és az élet egységei között az, hogy tulajdonságaik részben átfednek. (Szathmáry, 2002). Úgy gondolom, ez az egyszerű kép megold sok látszólagos ellentmondást ezen a területen. John Barrow és David Tipler helyesen mutatták meg, hogy az élő rendszereknek ki kell elégíteniük a potenciális életkritériumokat (Gánti kifejezésével élve), ha egy bioszféra autonóm (független) evolúcióját vizsgáljuk (mint például az exobiológusok, akik az élet nyomait kutatják a világűrben).

El tudunk képzelni olyan mesterségesen előállított élő rendszert, amely nem származtatható le a szokásos evolúciós mechanizmusokkal egyetlen élő szervezetből sem. Tegyük fel, hogy ez az élőlény még szaporodni sem képes. Egy ilyen rendszert tekinthetünk élőnek annak ellenére, hogy kialakulásában teljesen elkülönül az evolúció során létrejött élővilágtól. Ez hasonló a sejtautomatákban (egy, térben explicit, modellben) definiálható „Édenkert” konfigurációval: ez egy olyan önfenntartó dinamikai rendszer, amely nem jöhet létre egyszerűen semmilyen más állapotból. Ha csak egy ilyen élőlényt is találunk, biztosak lehetnénk abban, hogy az vagy nem földi eredetű, vagy mesterséges.

Az evolúció és az élet egységeiben érdekes hierarchia figyelhető meg: az egyes szinteken gyakran megegyezik a kétféle egység. Az organizmus és sejtjei egyaránt élőnek és az evolúció egységének tekinthetők. Az utóbbi megszorítás meglepő lehet, ennek

igazolásához elegendő a következő példa. Az organizmusokon belül a tumorok (rákos elfajulások) a mérsékelt genetikai instabilitású sejtek szelekciójának eredményei. Nyilvánvalóan ezt az alacsonyabb szintű önző hajlamot (sok esetben a tumorossá válást), el kellett tudni nyomnia a magasabb szintű egységnek (organizmusnak), máskülönben kihalt volna, vagy esetleg sohasem jelent volna meg.

1/d Az élet legegyszerűbb modellje

Bemutatom az élő rendszer legegyszerűbb modelljét (a modell a leírás precíz formája). E modell (a chemoton) kielégíti a Gánti-féle potenciális életkritériumokat is. A chemoton egy kémiai szuperrendszer, mely három autokatalitikus alrendszert tartalmaz (lásd 3. a): egy anyagcsere-hálózatot, egy templát (minta) replikátor alrendszert és egy határoló membrán alrendszert.

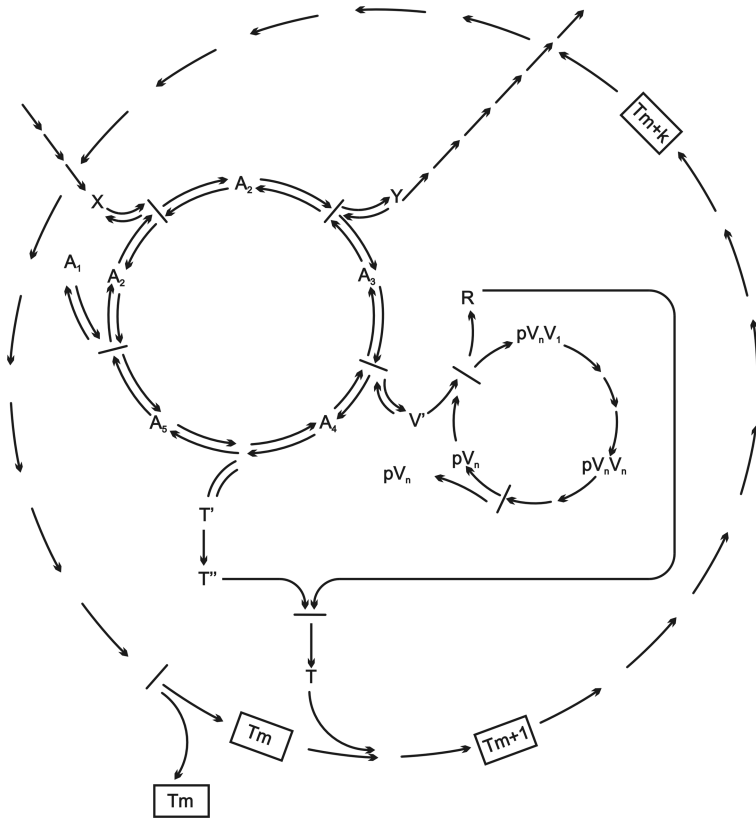
Sztöchiometriai kapcsolat biztosítja a teljes rendszer összehangolt szaporodását. Az, hogy a szaporodás folyamata térben zajlik lényeges, mivel a membránfelszín növekedése gyorsabb, mint a belső anyag mennyiségének növekedése. Ugyanis ha egy gömbnek kétszeresre növeljük a felszínét, akkor a gömbnek több mint kétszer akkora térfogata lesz. Fontos hangsúlyozni, hogy a membrán is autokatalitikus. Az anyagcsere alrendszer által előállított *T* építőkövek spontán beépülnek a már korábban létező membránba. A ρV_n templát molekulák jelenléte alkalmassá teszi a rendszert, hogy az evolúció egysége lehessen. Ha a templátok a ribozimek (enzimként működő RNS-molekulák, vö. 4/b) absztrakt formái is egyben, úgy az anyagcsereciklust és a membránnövekedés folyamatait is katalizálják (Gánti, 2003).

A chemoton modell hasznos, mert két hagyományos megközelítési módot alkalmaz, az élet keletkezésének problémájára: a genetikai, és rendszerelméleti megközelítési módot. Ez segíteni fog majd, amikor az

élet keletkezésének elméleteit áttekintjük. Valójában a chemoton mindhárom alrendszere, illetve az alrendszerek bármely kombinációjában a figyelem középpontjába kerültek az élet keletkezésével kapcsolatban. Ezért nagyító alá vesszük az élet keletkezésének elméleteiben az anyagcserét, a membránokat és a templátokat. De mielőtt ezt megtennénk, meg kell tudnunk, hogy hol és hogyan jöhetnek létre az élethez szükséges alapvető szerves anyagok.

2. A KÉMIAI EVOLÚCIÓ

Az alapvető kémiai anyagok, amelyek egy primitív élő szervezet felépítéséhez kellenek, vagy a Földön kívülről érkezhettek, vagy itt helyben (a Földön) keletkezettek. A pánspermia elmélete szerint az élet valahol máshol keletkezett (például egy másik bolygón), és ez természetes vagy mesterséges módon jutott el a Földre. Ez a hipotézis logikusan nem zárható ki, de nem oldja meg



2. ábra • A chemoton modell absztrakt kémiai hálózata (Gánti után, 2003). Az A_i molekulák az autokatalitikus anyagcsereciklus köztitermékei (intermedierjei), mely előanyagokat (V) termel a templátreplikációhoz és a membrán növekedéshez (T'). A templát molekula pV_n , n darab V molekulából áll. A membrán T_m , m darab T membránalkotó molekulából áll. Jól meghatározott feltételek mellett ez a rendszer képes növekedni és szaporodni a nyersanyag (táplálék, X) és hulladék (végtermék, Y) közötti energia- és anyagmennyiség-különbség terhére.

élet *első* keletkezésének problémáját. Graham Cairns-Smith agyag-hipotézise azon a feltételezésen alapul, hogy az agyagásvány darabkák az evolúció egységei lehetnek, habár eddig még nincs kísérleti bizonyíték, ami alátámasztaná ezt. Ama elgondolás, miszerint az ősi élő sejtek heterotrófok lehetnek, inkább az ősleves megközelítésmóddal függ össze szorosabban (heterotróf = a környezet szerves anyagait használják anyagcseréjük szén- és energiaforrásként). Az első híres ősleves-kísérletet Stanley Miller végezte el 1953-ban. Az ősleves-elmélet középpontjában egy redukáló őslégkör, és egy szerves molekulákból álló oldat áll (hasonlóan Charles Darwin „kicsi meleg tavacsájához”). Két fő gond van e hipotézissel. Először is, láthatóan nagyon kevés bizonyíték áll rendelkezésünkre a redukáló ősi légkör létezésére. Másodszor, a reakciók feltételei, amelyek a különböző biológiailag fontos szerves vegyületeket termelik, sok esetben kémiaiilag összeférhetetlenek (lásd később). Emiatt egyre kevésbé valószínű, hogy ez a megközelítési mód a legmegfelelőbb, s mi több, ez valójában nem az élet keletkezésének, hanem csupán a biológiailag fontos kémiai vegyületek keletkezésének elmélete. Később majd látunk számos ígéretesnek tűnő alternatív javaslatot az élet keletkezésére, bár az ősleves ténylegesen hozzájárulhatott a szerves anyagok felhalmozódásához.

A kémiai evolúció az a folyamat, amelyben feltételezhetően a biológiailag jelentős szerves anyagok létrejöttek. Látni fogjuk, hogy a későbbi állapotok megjelenésében fontos szerepet játszhatott a gyorsabb szaporodás irányába vezető szelekció is, mint ahogyan az a mai biológiai rendszerekben megfigyelhető.

2/a Az őslégkör

A legtöbb kutató a több mint 3,8 milliárd évvel ezelőtti ősi Földön keresi az élet keletkezésének magyarázatát, habár fontos folya-

mat lehetett a szerves anyagok szállítása a világűrben az ősi Földre is (lásd 2/b). Csillagászati ismereteink szerint a Naprendszer belső bolygói a bolygóképző testekből, az úgynevezett protoplanetáris csomókból keletkeztek. Az atomok radioaktív elemzéséből a Föld korát úgy 4,5 milliárd évre becsülik. A grönlandi Isuában talált legkorábbi üledékes kőzetek mintegy 3,8 milliárd évesek. Érdekes, hogy az élet megjelenésének legkorábbi bizonyítéka a szénizotópok alapján szintén ebből az időből származik. A szénizotópon alapuló kormeghatározás alapja, hogy az autotróf (szervetlen anyagokból szerves anyagot előállító anyagcserefolyamat) CO₂ fixáció (megkötés) előnyben részesíti a könnyű szénizotópot (¹²C) a nehézzel (¹³C) szemben. Az üledékben a szénizotópos analízis az enzimatis CO₂ fixáció számos formáját jelelte.

A Naprendszer változatos képződményein (bolygókön, holdakon, stb.) megtalálható kráterek tanúskodnak arról, hogy az ősi Föld is ki volt téve heves meteorzáporoknak. Ennek erőssége úgy 4,2 milliárd évvel ezelőtt hagyott alább annyira, hogy lehetségessé vált az élet kifejlődése (a jelenségre gyakran hivatkoznak úgy, mint *impact frustrationre*).

Egy sokak által elfogadott elképzelés szerint az őslégkör erősen redukáló lehetett, és főleg metánból (CH₄), ammóniából (NH₃) és hidrogénből (H₂) állt. Stanley Miller és Harold Urey szerint a villámlás egy ilyen légkörben, kombinálva a víz körforgásával, könnyedén vezet szerves molekulák, többek között aminosavak megjelenéséhez. Szintén ezt az elképzelést erősíti, hogy a Naprendszer külső bolygóinak erősen redukáló légkörük van. Azonban az újabb vizsgálatok kimutatták, hogy a korábban feltételezett, erősen redukáló légkör valószínűtlen, ugyanis a hipotézis nem vett figyelembe sok kapcsolatot az illékony anyagok és a fémek vasmag képződése között. De ez nem jelenti azt, hogy a korai légkör oxidatív lett volna,

mivel nagyobb mennyiségű O_2 megjelenésének első bizonyítéka csak 2,2 milliárd évvel ez előttről való. Ma a legtöbb kutató egyetért abban, hogy az őslégkör gyengén redukáló lehetett, vagyis főleg CO_2 -ből, N_2 -ből és H_2O -ból állhatott, elegyítve CO -dal és H_2 -nel. Megjelenhettek-e az ilyen légkörben a biológiában fontos szerves molekulák?

A cukorképződés kiindulási pontjának számító formaldehid (H_2CO) létrejöhetett ilyen légkörben (a ribóz, $C_5H_{10}O_5$, öt formaldehidből képződhetett, lásd 2/c). Foszfátok közetek mállásából keletkezhetnek. Amint azt már évekkel ezelőtt megfigyelték, az egyik nukleinsav bázis, az adenin ($C_5N_5H_5$), öt hidrogén-cianidból (HCN) is képződhet. Hidrogén-cianid akkor tud képződni a gyengén redukáló légkörben, ha elegendő metán (CH_4) van jelen. Ez a feltétel nem összeegyeztethetetlen-e azzal az elképzeléssel, hogy ma inkább a közepes, mint az erősen redukáló légkör elméletét fogadjuk el? Nem igazán. Míg a CH_4 állandó nyomása feltételezhetően nagyon alacsony lehetett, a közép-óceáni vulkanikus hátság kigőzölgéseiből jelentős mennyiségű metán szabadulhatott fel. Még napjainkban is a mélytengeri hasadékok hőforrásaiból kiáramló CH_4/CO_2 arány 1-2 % körüli (lásd 2/d). Figyelembe véve, hogy a korai földképen ennél erősebben redukált lehetett, azt a következtetést vonhatjuk le, hogy hidrogén-cianid és így nukleinsav bázisok is keletkezhettek az ősi Földön.

Valószínű, hogy a korai légkör egy belső (lásd feljebb) és egy külső forrásból származott. Egyesek úgy gondolják, hogy a légkör kialakulásának a meteoritok voltak a főszereplői, mások szerint a Jeges üstökösöknek nagyobb szerep juthatott a folyamatban.

2/b Szerves molekulák Földön kívüli eredete

Juan Oró javasolta először, hogy az üstökösök jelentős mennyiségű szerves anyagot szállíthattak a Földre. Ez a javaslat egyre inkább elfogadható, ahogy több és több ismeretnek

szerezünk a környező, Földön kívüli világokról és történetükről. Szerves vegyületek nem csak a Földön találhatók: felfedezhetőek a csillagközi molekuláris porfelhőkben, a meteoritokban (mint például a széntartalmú kondritokban) és az üstökösökben is. Mára már körülbelül száz csillagközi molekulát azonosítottak a rádiócsillagászat. Figyelemre méltó, hogy az Univerzum leggyakoribb háromatomos molekulája a víz, és leggyakoribb szerves molekulái a formaldehid, valamint a hidrogén-cianid. A legnagyobb molekula, amit eddig azonosítottak, tizenhárom atomból áll ($HC_{11}N$). A legegyszerűbb aminosavat, a glicint (H_2N-CH_2-COOH) is megtalálták már a Villágegyetemben.

Ma már tudjuk, hogy hajdanán a molekuláris porfelhők fejlődésük során protoszoláris köddé (nebulává) váltak (amelyből a csillagok születnek). Így fontos kérdés, hogy a csillagközi illékony szerves molekulák mely része őrződhetett meg a protoplanetaris csomók (amelyek egyikéből a Föld is képződött) felszínén abszorpcióval. Számítások támasztják alá, hogy a szerves anyagok jelentős része igen nagy valószínűséggel az üstökösökből, és az úgynevezett mikrometeoritokból származik. Az üstökösök valószínűleg a mostani óceánok vízmennyiségének 10-szeresét és a mai légkör gázmennyiségének 1000-szeresét szállították a Földre.

Akkréció (a Nap körüli porkorong csomósodása) alakította ki a belső bolygókat is. A belső bolygók összetétele annyira különbözik a külső bolygókétól (például a Jupitertől és a Szaturnuszétól), hogy ez magyarázatot igényel. A Merkúr túl kicsi, hogy megtartsa egy légkört. A Vénusz túl közel van a Naphoz, így a közetek mállásakor és karbonátok képződésekor a CO_2 nem tudott beépülni a közetekbe: ezért maig nagy sűrűségű és forró légköre van. A forró légkör a CO_2 magas szintje miatti üvegházhatás eredménye. A Földön a hőmérséklet alacsonyabb volt, és így ez kedvezett a CO_2 beépülésnek

a kőzetekbe. Úgy tűnik, hogy a Föld egy Mars méretű planétával történő összeütközése vezetett a Hold kialakulásához, és az eredetileg sűrű légkör egy részének elvesztéséhez. Ugyanis a becsapódó planéta az ütközés során mintegy lefújta a Föld légkörének egy részét. Ez igen fontos lehetett a Föld fejlődésében.

Figyelemreméltó az üstökösök illékony részének és a biológiai szervezetek elemi összetételének hasonlósága. (1. táblázat)

A Föld átlagos összetétele különbözik ezektől, elsődlegesen azért, mert a kőzeteket szilikátok alkotják. Számos szerves molekulát, beleértve a pirimidineket és purinokat (a nukleinsav bázisokat és közeli rokonait) is azonosították már a Halley-üstökösből, de aminosavakat még nem találtak. Egy elképzelés szerint annak idején az üstökösök szerves anyagai az összeütközés vagy légkörön való átjutás során megsemmisülhettek. Azonban ez mégsincs így. Az üstökösök csóvájában lévő por biztonságban és akadály nélkül léphet be a légkörbe, az adszorbeált illékony anyagokkal együtt.

Bár számos meteor mintegy menedéket nyújt sok szerves molekulának (például a purinoknak, pirimidineknek és számos aminosavnak), vitatott még, hogy ezek valóban ilyen módon eljuthattak-e az ősi Földre. Mostanában az 500 mikrométernél kisebb, úgynevezett mikrometeoritok kerültek a tu-

dományos viták középpontjába. Manapság ezek szénzállítása a Földre kb. 500 tonna évente. Ezt az értéket a 4,2-3,9 milliárd évvel ezelőtti 300 millió éves időszakra extrapolálva, az eredmény egy óriási szénbehozatal, amely százötvenszer több, mint a jelenlegi bioszféra szénmennyisége. Mostanra már bonyolult szerves molekulákat is sikerült kimutatni a mikrometeoritokban, így jelentős hozzájárulásuk a korai Föld kémiai evolúciójához tagadhatatlan.

Újabban Guillermo Muñoz Caro és munkatársai kimutatták, hogy ha csillagközi jéghez hasonló anyagot besugároznak ultraibolya fényel, alacsony hőmérsékleten, tizenhat olyan aminosav szintetizálódik, amely előfordul meteoritokban is. Bár kémiai szempontból a kísérlet nem igazán meglepő (a Miller-kísérlethez hasonlóan szabad gyökök létrehozásán és újraegyesítésén alapul), az eredmény tovább támogatja a szerves molekulák Földön kívüli eredetének elméletét.

2/c Kémiai evolúció az őslevesben: kiút a káoszról?

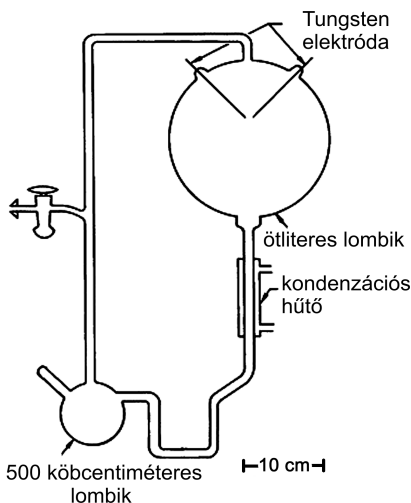
Menjünk vissza Oparin, John Haldane, Urey és John D. Bernal elgondolásaihoz! Ők úgy vélték, hogy a kezdetleges földi körülmények között szerves anyagok szintézise könnyedén végbemehetett. Érdekes, hogy egy német vegyész, Walther Löb számos kísérletet végzett, melyeknek akár prebiológ-

	Baktériumok	Emlősök	Csillagközi jég	Az üstökösök illó frakciója
Hidrogén	63,1	61,6	55	56
Oxigén	29,0	26,0	30	31
Szén	6,4	10,5	13	10
Nitrogén	1,4	2,4	1	2,7
Kén	0,06	0,13	0,8	0,3
Foszfor	0,12	0,13	–	(0,08)
Kalcium	–	0,23	–	–

1. táblázat • Az elemek gyakorisága az élő szervezetekben és az űrben. Az adatok százalékban vannak megadva. Az üstökösök foszfortartalmát az űrben található sűrűségéből számolták. Delsemme (1998) könyvéből, p. 114.

giai jelentőséget is tulajdoníthatott volna. Rendszerében hideg plazmakisülést használt energiaforrásként, és a gázelegyben CO , CO_2 és NH_3 voltak jelen mint reaktánsok. A reakciók végén aldehideket, valamint aminosavakat kapott. Úgy gondolta, hogy kísérletei az autotróf anyagcsere kémiai analógjai lehettek. Fontos, hogy meg sem említette eredményei összefüggését az élet keletkezésével. Az Oparin-Haldane-hipotézist elsőként igazolni próbáló kísérletet Stanley Miller végezte el 1953-ban, egy most már klasszikusnak számító berendezéssel, ez a 3. ábrán látható (mellékesen, ugyanebben az évben írta le Watson és Crick a DNS-molekula szerkezetét).

A kísérleti eszköz elrendezése szimulálta a víz körforgását, utánozta a korai földi fényviszonyokat, az esőt, az ősi viharokat villámlással, valamint – és ez az, ami igazán lényeges – feltételezte az erősen redukáló légkör jelenlétét. A lombikban spontán végbemenő reakciók végtermékei között megtalálha-



3. ábra • A klasszikus berendezés az „őslevesben” folyó kémiai evolúció vizsgálatához (Miller, 1998). A lombik a tetején redukáló gázokat, alul vizet tartalmaz. Elektromos kisülést a Tungsten elektródákkal állítanak elő.

tóak voltak többek között az aminosavak is. Ez a kísérlet és ennek eredménye mind a mai napig méltán híres. Arra a folyamatra, amelynek eredményeképp az ősóceán biológiai fontos anyagok komplex keverékévé vált, az ősleves hipotézis néven utaltunk.

Amint megjegyeztük korábban, van egy komoly gond a klasszikus ősleves forgatókönyvvel, mégpedig az, hogy nincs bizonyíték az erősen redukáló kezdetleges légkörre. Meg kellene ismételni a kísérleteket közepesen redukáló vagy nem redukáló körülmények között is! Ha ilyen feltételek mellett végezzük el a kísérleteket, akkor azt a kiábrándító eredményt kapjuk, hogy az aminosavak kitermelése erősen csökken, amint a metánt (CH_4) kicseréljük CO vagy CO_2 gázra, és a szabad H_2 -t is eltávolítjuk a rendszerből.

Talán több reménnyel kecsegtet az aminosavak HCN -ból történő szintézise. Ugyanez a vegyület lehetett fontos a purin bázisok, mint például az adenin szintézisében is. Ekkor ammónia katalizálja az adenin keletkezését. Pirimidin bázisokat is szintetizáltak már így, noha kisebb mennyiségben. A cukorképződés lehetséges útja az Alekszander Mihajlovics Butlerov által 1861-ben felfedezett „formóz reakció”. Ez a reakció változatos méretű cukor bonyolult hálózata, amely a formaldehidet többféle cukormolekulává alakítja: több mint negyven különböző cukor képződhet a formóz reakció során. Még a ribóz, az RNS (ribonukleinsav) építőköve is megjelenhet, igaz, csak kis mennyiségben. A reakció végbemeneteléhez tömény és lúgos oldat szükséges. A másik tényező, amely csökkenti a formóz reakció jelentőségét, hogy a ribóz vízben instabilis. De elképzelhető, hogy az oldatban, az anyagcsereben a képződés és bomlás stacionárius állapota valósul meg. Az ehhez szükséges feltétel természetesen az, hogy a formóz reakció beágyazódjon egy bonyolultabb anyagcserehálózatba. A ribóz várhatóan sokkal inkább keletkezik olyan kísérletekben, ahol a

arginin	porfirinek	riboflavin
lizin	piridoxál	folsav
hisztidin	tiamin	liponsav
egyenes szénláncú zsírsavak		biotin

2. táblázat • Prebiotikus körülmények között sikeresen szintetizált, biológiai fontosságú vegyületek. Miller (1998) nyomán.

cukrokat cukorfoszfátokra cserélik le. Vannak a formóz reakciónak ígéretesebb variánsai, de ezeket később vitatjuk meg (lásd 2/d).

A 2. táblázat olyan biológiai fontos összetevőket mutat, amelyeket eddig nem szintetizáltak Miller-típusú reakciókban. Mindazonáltal az ösleves kísérletek néha látványosan bonyolult, biológiai fontos molekulát is eredményeznek, olyanokat, mint például a pantetein, a koenzim-A előanyaga. A koenzim-A ma az aktivált szerves molekulák, mint például az ecetsav központi szállítója a közti (intermediér) anyagcserében. Három molekula: ciszteamin, b-alanin és a pantoténsav könnyedén képződhetnek és alakulhatnak át panteteinné az ösleves körülményei között.

Összegezve, az ösleves kutatási program fő erőssége az, hogy világosan megmutatta: a biológiai fontos molekulák könnyedén létrejöhetnek megfelelő körülmények között, élő rendszer, enzimek vagy akár gondos, szerves kémiai technikák alkalmazása nélkül is. De hátrányai is jelentősek. Először is, az ösleves elmélet egy mára jelentősen elavult, ösfölddel kapcsolatos koncepcióra alapoz. Másodsor, a kémiai inkompatibilitás (összeférhetetlenség) merül fel akadályként. Noha a szintetizált szerves vegyületek listája a Miller-típusú kísérletekben lenyűgöző, de ezek *eltérő* kísérleti feltételek mellett képződtek. Ha az *A* anyag szintéziséhez α , a β anyag szintéziséhez β környezet szükséges, akkor egyáltalán nem magától értődik egy olyan ($\alpha + \beta$) köztes környezet, amely mindkettő szintéziséhez megfelelő: de ha van is, lehet, hogy sokkal inkább *C* szintézisének kedvez, mint akár *A*, akár *B* megjelenésének.

Nem született még meggyőző javaslat, hogy miként jussunk ki ebből a csapdából. Amint azt Günter Wächtershäuser helyesen megállapította, a változatos ösleves-kísérletekben a szintetizált összetevők roppant nagy variációban keletkeznek, ezért tehát az élet kialakulásáról alkotott képünk e megközelítésben „kiút a káoszból”.

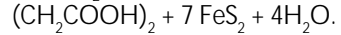
2/d *A prebiotikus pizza, avagy rend a rendből*

Sokan, köztük a krisztallográfus John D. Bernal, ismételten javasolták az ásványi jelzőszínek, mint például az agyagásványok jelentőségét a prebiológiai evolúcióban, ugyanis ezek döntő szerepet játszhattak a biológiai fontos molekulák képződésében. Újabb Wächtershäuser (1988, 1992) javasolta a felszínhez kötött evolúció egy precízebb változatát, a vas-kén világnak, avagy „prebiotikus pizzának” nevezett elméletet. Megfelelő, pozitív töltéssel borított ásványi felszínek (mint például a piríté vagy a pozitív ionokkal borított agyagásványé) több okból is fontos szerepet játszhattak a biokémiai reakciók megjelenésében: (1) a töltéssel rendelkező felszín adszorbeálni képes a molekulákat, így az előbbi katalizátorként viselkedik, megnövelve a felszínen a molekulák lokális koncentrációját. (2) a polimerizáció termodinamikailag kedvező lehet, mert a víz elhagyja a felszínt, és így növeli a környezet entrópiáját, kiegyenlítve a felszíni entrópiacsökkenést. (3) A természetes szelekció dinamikája könnyebben vezethet növekvő komplexitáshoz (lásd 5/c).

A vas-kén világban a reakciók felszínhez kötött molekulák között zajlanak le. A

molekulák negatív töltésű ionjaik segítségével (mint például: COO^- , PO_4^{3-} , stb.) kötődnek, mely anionok számos közti anyagcsereterméken ma is megtalálhatóak. A feltételezések szerint minden fontos molekula létrejöhetett a „felszíni anyagcsere” rendszerében. Az így kialakuló reakcióhálózat egy kezdetleges autokatalitikus anyagcsere magját alkothatta. Az ilyen autokatalitikus

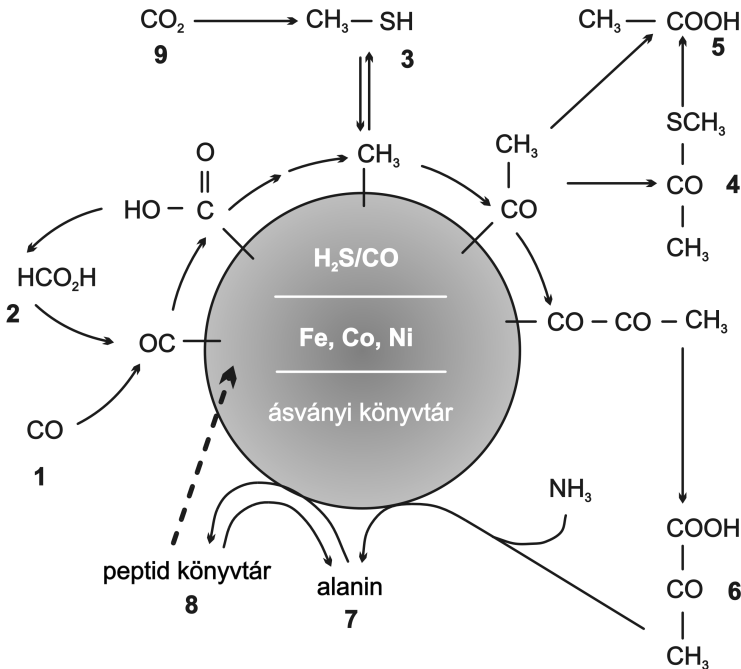
reakciók kémiai energia felhasználásával (ez a kemoautotrófia) CO_2 -ot fixálnak (kötnek meg). A kemoautotróf elmélet legfontosabb reakciója a CO_2 fixáció, amely a pirit képződéséhez kapcsolódik:



és energetikailag kedvező reakció (Wächtershäuser, 1998).

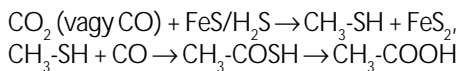
Reakció	Katalizátor	Hőmérséklet	Nyomás
(1) → (2)	(Fe,Ni)S	100C	0,2 Mpa
(1) → (3)	(Fe,Ni)S	100C	0,2 Mpa
(9) → (3)	FeS	100C	0,2 Mpa
(1) → (5)	(Fe,Ni)S	100C	0,2 Mpa
(3) → (4)	(Fe,Ni)S	100C	0,2 Mpa
(2) → (6)	FeS	250C	200 Mpa
(6) → (7)	FeS	100C	0,2 Mpa
(7) → (8)	(Fe,Ni)S	100C	0,2 Mpa

3. táblázat • A 4. ábrán bemutatott hálózat folyamatainak feltételei. Wächtershäuser (2000) nyomán.



4. ábra • A kísérletek bizonyították, hogy magas hőmérsékleten és nagy nyomáson, a vas-kén világ forgatókönyve (Wächtershäuser, 2000) reális lehet. További információ a 3. táblázatban.

A prebiotikus pizza elmélete lehetőséget teremt a kísérleti tesztelésekre. Biztató, hogy egyre több kísérlet támasztja alá a pirit alapú forgatókönyvet, és – amint azt a kísérletek mutatják – a reakciók végbemeneteléhez magasabb hőmérsékletre van szükség. Például a következő reakciót:



már kísérletesen is megerősítették, hozzá (Fe, Ni)S felszint használtak. A 3. táblázatban mutatjuk be a prebiotikus pizza forgatókönyv szerinti, növekvő számú szintetikus reakcióinak listáját.

A 4. ábra a molekulák hálózatát mutatja. Figyelemre méltó, hogy szén-monoxidból peptidok is képződhetnek (aminosavak egymáshoz kapcsolódása és víz kilépése közben). Példának okáért alanin is képződik redukzív aminációval piruvátból (piroszölösavból).

A piroszölösav ($\text{CH}_3\text{-CO-COOH}$) szintézise 250°C -os hőmérsékleten nagyon meglepő. Ugyanis ismert, hogy a piroszölösav magas hőmérsékletre különösen érzékeny, és 165°C -os forráspontja körül el is bomlik. Valószínűleg a magas nyomás eredményezi e drámai változást.

Mi lehetett az ősi Földön az ilyen nagy-nomású és magas hőmérsékletű szintézisek természetes környezete? Jack Corliss mára klasszikus javaslata valószínűleg megadja helyes megoldást. A tenger alatti hőforrások vizsgálatával feltártak egy olyan környezetet, amely tulajdonképpen afféle kémiai áramlási reaktor, ahol nagy nyomás és magas hőmérséklet uralkodik, jelen van szénforrás (CO_2/CO), valamint a redukáló erő (valamilyen formában a hidrogén). Ilyen feltételek mellett pirit is *in situ* képződik.

Az így elgondolt ősi környezet elleni, újra és újra megfogalmazott kritikák azt állítják, hogy a biológiai fontos molekulák a fent említett feltételek mellett inkább elbomlanak,

mint keletkeznek. A 3. táblázatrácáfol ezekre a kritikákra. Az újabb, nagy nyomáson és magas hőmérsékleten végzett kísérletek láthatóan megerősítik ezt az elképzelést. Biztató, hogy a mélytengeri hőforrásokat szimuláló áramlási reaktorban peptidok is képződnek kétértékű fémionok segítségével.

A „tioészter világ” hipotézise egybecseng a vas-kén világgal. A tioészterek olyan molekulák, amelyekben egy tiol (R-SH , ahol az R egy szerves vegyületcsoportot jelöl) reagál egy karbonsavval (R'-COOH). Egy vízmolekula szabadon távozik, és kialakul a tioészter. A kötés jelentősége nagy energiájában áll, ezért fel lehet használni más, energia befektetését igényelő reakciókban (például szerves szintézisekben). Ma egy nukleozid-trifoszfát: az ATP szolgáltatja az energiát a legtöbb reakcióhoz az anyagcserében. Figyelemre méltó, hogy az ATP-termelésben szerepet játszó legtöbb ősi biokémiai reakció ma is azt mutatja, hogy tioészterek csaknem a kezdetektől kapcsolatban lehetnek az energiaigényes reakciókkal, és maga az ATP csak később jelent meg. Azt mutatja a 3. táblázat, hogy a metil-tioacetát (egy tioészter) a prebiotikus pizzán is kialakulhatott.

Így most már kevésbé kételkedhetünk abban, hogy az ásványi felszín lényeges és nélkülözhetetlen szerepet játszhatott a kémiai evolúció során. Fontos megemlíteni, hogy találtak egy ásvány katalizálta, cukorfoszfátokat felhasználó formóz reakció változatot (lásd 2/c), mely reakció alacsony koncentrációt és semleges (sem nem savas, sem nem bázikus) körülményeket igényel. Sőt mi több, egyes állítások szerint (Wächtershäuser, 1988) foszfogliceraldehidből és foszfoglikolaldehidből ásványi felszínen pentózfoszfát is képződhet, ami a 4. ábrán látható rendszerben meg is valósulhat. Kevert vegyértékű, kétrétegű fémhidroxid ásványi katalizátorokat alkalmaztak a reakciók során. A Fe^{2+} -t bármely kétértékű fém ion helyettesítheti a fő hidroxid rétegben. Figyelemremél-

tó, hogy az így termelődött cukorfoszfátok – éles ellentétben a formóz reakcióban képződött cukrokkal – ellenállnak a hidrolízisnek (~ 5 %-uk hidrolizál tíz hónap alatt), ez a két ásványi felszín közt kialakuló, védelmet nyújtó környezetnek köszönhető.

Talán a nagy nyomást és magas hőmérsékletet igénylő vas-kén forogatókönyv üzenete az, hogy a kémiai átalakulások valószínűleg erősen irányítottak voltak amiatt, hogy az ásványi felszínen csak bizonyos molekulák jöhetnek létre. Eszerint a kezdeti rendezettség láthatóan növekvő rendezettséget hoz létre.

2/e A prebiotikus palacsinta: nehéz az út az oligonukleotidokig

A „prebiotikus palacsinta” kifejezés Günter von Kiedrowskitól származik, és arra a mechanizmusra utal, amelyben az építőkövek az öslevesben készülnek el, de a polimerizáció a felszínen történik. A hosszabb oligomerek (néhány cukoregységből, kondenzációval – víz kilépéssel – létrejött molekulák) erősebben kötődnek a felszínhez.

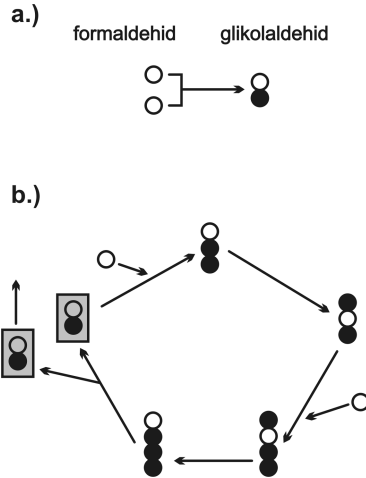
A montmorillonit agyagásvány számos reakció hatékony katalizátora vizes oldatban. Például katalizálja a nukleotidok foszforimidazolidjainak kondenzációját; az adenzinnál a helyes 3'-5' kötés az oldatban ritka, de a felszíni katalízis révén gyakori. Ha az imidazol helyett hatékonyabb aktivátort használtak, mint például az 1-metiladenint, az eredmény akár tizenegy tagú oligonukleotid is lehet, amelynek 84 %-a 3'-5' foszfodiészter kötéssel rendelkezik. Az ilyen oligomerek később primerként is funkcionálhattak hosszabb molekulák szintézisekor. James P. Ferrisnek sikerült meghosszabbítani egy tíztagú molekulát a felszínen aktivált nukleotidok naponkénti hozzáadásával. Így 30-50 tagú molekulakeveréket sikerült nyerniük. Ez figyelemre méltó, ugyanis ez a hosszúság már a legkisebb ismert ribozimek mérettartományába esik.

A templát (minta) irányította nem enzim replikáció nagyon nehéz probléma. A citozinban gazdag templátok jól képesek a másolódásra, mely komplementer oligonukleotidokat termel. De a másolat nem tudja önmagát másolni a továbbiakban, mivel a másolat rosszabb templát, mint az eredeti. Egyesek valamilyen „kifinomult katalizátort” tartanának kívánatosnak – egyszerűbben szólva valamiféle enzimet a (pre-)RNS-világban.

3. A KÉMIAI ÉS A BIOLÓGIAI EVOLÚCIÓ KAPCSOLATA

3/a Az autokatalízis

Nem triviális dolog, hogy az élő sejtek anyagcsere-alrendszere képes biztosítani a genetikai anyag replikációjához szükséges megfelelő építőköveket. Az anyagcsere önálló, saját „életet él”, és ezt az autokatalízis biztosítja. A



5. ábra • A formóz reakció, amely valójában az autokatalitikus cukorképzés komplex hálózata. (a) Az autokatalitikus mag „spontán képződése” nagyon lassú folyamat. (b) A hálózat autokatalitikus magja. Minden kör egy szénatomot tartalmazó csoportot jelent.

replikáció kémiai alapja az autokatalízis (A katlizálja az új A keletkezését az előanyagokból), és az autokatalízis valamilyen értelemben mindig replikációhoz vezet. Az öröklődés az információ replikációjára (szaporodására) támaszkodik, ahol is az autokatalízisnek különböző formái lehetnek. Lehetségesek-e olyan anyagcsere alapú replikátorok, amelyek információt is képesek átörökíteni (replikálni) (információs anyagcsere-replikátorok)? A legegyszerűbb önreplikáló (önmásoló) molekula, amely ebben az összefüggésben lényeges, ismereteim szerint a glikolaldehid, amely a formóz reakció autokatalitikus magja (5. ábra; lásd 2/c) is egyben.

Sokan úgy vélik, hogy ez a rendszer fontos lehetett az élet eredetében, noha mások kételkednek benne. Bárhogy is van, nem ismert, hogy vajon ilyen rendszerek egyszerűen csak léteznek-e, vagy alá is vetik magukat a természetes szelekció által hajtott evolúciós lépéseknek, ami azonban örökletes változékonyságot igényel.

Vajon egy ilyen rendszerben van-e öröklődés? Ez még nyitott kérdés, amelyet mind elméletileg, mind kísérletesen meg kell vizsgálni. Az biztos, hogy az olyan kis szerves molekulák, amelyek autokatalitikus ciklusba szerveződtek (úgy mint a Calvin-ciklus és a redukív citromsav-ciklus – mindkét folyamat széndioxidot fixál, az egyik a növényekben, a másik egyes baktériumokban), szerepet játszhattak a korai kémiai evolúcióban. Wächtershäuser (1992) szerint a redukív citromsav-ciklus ősi változata létezhetett és elterjedhetett a pirit felszínén.

3/b Öröklődés és evolúció az anyagcsere rendszereiben?

Nem ismerjük a formóz reakcióban szereplő glikolaldehid replikálható, alternatív formáját. A ciklus intermedierjeinek (köztitermékeinek) kémiai azonossága változhat ugyan, de a legtöbb ilyen változás a rendszer átmeneti fluktuációit, vagy egyszerűen a rendszer ki-

merülését fogja eredményezni. Még akkor is, ha az efféle ciklusokban az öröklődés lehetséges, az örökletes változékonyság várhatóan nagyon ritka, pontosabban ez az, amit a biológusok „makromutációnak” hívnak: ilyenkor nagy ritkán mégis bekövetkezik egy nagyobb változás. Az öröklődés, ha lehetséges egyáltalán, korlátolt típusú lesz (Szathmáry – Maynard Smith, 1997). Általános, akkor valósul meg a korlátolt öröklődés, ha a típusok száma kisebb, mint az egyedek száma az adott rendszerben. Ilyen körülmények között a természetes szelekció általi evolúció hamarosan leáll.

Más szempontból nézve, a modularitás (építőegységekből való felépülés) hiánya jellemző az ilyen replikátorokban. A DNS másolódása a modulok szekvenciális (sorozatos) hozzáadásával történik, a komplementer (kiegészítő) modulok szembeülnek a szülői szálon levő modulokkal. Ezzel szemben a replikáció „processzív” vagy „holisztikus” módja olyan replikációs folyamatra utal, ahol – a DNS-sel ellentétben – nincs értelme azt mondani, hogy az például „félíg kész”, mert a holisztikus replikáció a kémiai átalakulások egy teljes sorozatát igényli, amíg az eredeti molekula helyett meg nem jelenik két azonos (vö. 5. ábra).

Végül van még egy másik fontos aspektus, mégpedig az, hogy az ilyen öröklődés a kémiai reakciók hálózatának dinamikai természetén alapul. Eszerint az öröklődésnek stabilis dinamikai állapotnak kell lennie. Az ilyen öröklődésű rendszert hívják úgy, hogy „steady state” vagy „attraktor típusú” rendszer (Szathmáry, 2000). A kérdés, hogy miként tud az evolúció az ilyen egyszerű replikátoroktól valamilyen RNS-szerű replikátorokig eljutni. Nem tudjuk még.

3/c Autokatalitikus fehérje hálózatok?

Az „agyagcsere” megközelítésének másik módja a visszaható, körkörös topológiájú autokatalitikus fehérje hálózatokon alapul,

amint azt Manfred Eigen (1971), Freeman Dyson és Stuart Kauffman leírták. Ezek a hálózatok az oligo- és polipeptidek egymásba alakulásán alapulnak, amit saját maguk a peptidek katalizálnak. Ha adott egy megfelelő aminosavforrás („táplálék”), akkor egy ilyen rendszer autokatalitikusan növekedhet. Vegyük észre, hogy ez a rendszer moduláris, de még attraktor alapú, mert a peptidek általában nem képesek templát replikációra, mint a nukleinsavak. Van ebben az elképzelésben két kisebb probléma. Először is, bármely peptid által katalizált *különböző* reakciók megkövetelt száma a hálózatban valószínűtlenül magas. Másodsor, a szerzők csak a potenciálisan hasznos reakciók katalízisét vették figyelembe. Sajnos, a lehetséges reakciók többsége mindig kivezet a rendszerből. Annak érdekében, hogy a katalízis körbezáródjék, relatíve *nagy* hálózattal kell rendelkezniük. Viszont minél nagyobb a hálózat, annál nagyobb a kedvezőtlen mellékreakciók várható száma, s ez a tény kisebb méretű rendszerek felé billentené a mérleget. Világosan látható, hogy a két követelmény ellentmond egymásnak: ugyanaz a rendszer nemigen lehet egyszerre kicsi és nagy is. Nincs kielégítő megoldás a problémára, de vegyük észre, hogy ez az összes anyagcsere-elméletre igaz (Szathmáry, 2000; Orgel, 2000).

3/d Autokatalitikus oligonukleotid hálózatok?

Egy másik példa az attraktor alapú, de moduláris replikátorokra az RNS-molekulák populációja lehetne. Ezek csak úgy lennének képesek replikációra, hogy a monomerek összekapcsolódásához kölcsönös, heterokatalitikus segítséget nyújtanának egymásnak. Az ilyen hálózatok köztes állapotot jelentenének a holisztikus replikátorok és az RNS-világ információs rendszerei között (lásd 4.); realitásuk kérdéses.

3/e Membránöröklődés és a lipid világ

Harold J. Morowitz felvetette az öröklődő membrán replikátorok szerepét a korai evolúcióban. A chemoton membránja is egy autokatalitikusan növekedő alrendszer. Újabban Daniel Segré és munkatársai (2001) dolgozták ki ennek az elméletnek az eddiginél egy sokkal kifinomultabb formáját, a „lipid világ” forgatókönyvet. Rendszerük első megközelítésben jól tükrözi a visszaható autokatalitikus fehérjehálózatok lipidekre irt változatát (lásd 3. c). Van azonban két lényeges különbség: a Segré-féle hipotetikus rendszer holisztikus és térben korlátozott. Gyakorlatilag a lipid összetevők vezikulákat képeznek. A zártág nagyon fontos dinamikai következménnyel jár: a vezikulát alkotó lipidek az összes lehetséges lipideknek csak kis hányadát teszik ki, köszönhetően a vezikula véges méretének. A szimulációk megmutatták, hogy ez a mintavételezés előmozdítja az öröklődési folyamatot. Ismételten visszajutottunk ahhoz a problémához, hogy nem tudjuk megmondani, vajon a bonyolult lipid replikátorok működőképesek-e. Mindenesetre a mellékreakciók problémája még nem megoldott ebben a rendszerben sem.

Fogas kérdés, hogy honnan származhattak a lipidvilág összetevői? Ha a megfelelő lipidek megjelentek, akkor ön-összeszerelődésen mehettek keresztül, és így (többek között) eljuthattak a membránszerkezetig. Természetesen a membránképződéséhez szükség volt arra is, hogy rendelkezésre álljanak a megfelelő molekulák. A meteoritok megfelelő forrásai lehettek a Földön kívülről érkező, vízkedvelő és víztaszító résszel egyaránt rendelkező (amfipatikus) molekuláknak. David Deamer kimutatta, hogy a szenes kondritok extraktumai – megfelelő feltételek mellett – képesek vezikulákat létrehozni. Ennek az elképzelésnek hátránya, hogy a Murchinson-meteoritban talált hosszú láncú szénhidrogének, úgy tűnik, földi eredetű

szennyeződés eredményei. Meggyőző mechanizmust az ilyen molekulák földi eredetére még nem ismerünk. De elképzelhető, hogy számos kedvező, felszín-katalizálta reakciókat találunk a jövőben.

4. DIGITÁLIS INFORMÁCIÓ-TÁROLÁS ÉS AZ RNS-VILÁG

4/a Korlátlan öröklődési rendszerek

Minden bizonnyal a hosszabb, moduláris replikátorfajtákat meg kellett hogy előzzék a rövidebbek. A legelső vizsgálatokat Günter von Kiedrowski vezette 1986-ban. Sikerült szintetizálnia egy mesterséges hexadezoxinukleotid analógot, amely enzimatisz segítség nélkül tudott replikálódni (másolódni). Sok hasonló – azóta sikeresen bevált – replikátort terveztek már. Ezek az eredmények fontosak, mert megmutatják, hogy valóban létezhet molekuláris önreplikáció (önmásolás). Ezek azonban nem alkalmazhatóak azonnal az élet keletkezésére, mert a molekulák olyan összetevőket tartalmaztak, amelyek prebiotikus szintézise nem ismeretes. Bár ezeknek a molekuláknak a replikációja moduláris, az öröklődés mégis korlátozott, ugyanis a kis méret korlátozza a lehetséges típusok (szekvenciák) számát. A korlátlan öröklődés határát a vírusok (genom) mérettartományánál érjük el.

Az információátvitel digitális természetű megengedi a nukleinsavakban a mikroevolúciót, valamint azt, hogy a korlátlan öröklődésből kifolyólag az evolúció genetikai megszorítás nélkül végbemehessen. Korlátlan öröklődésen azt értjük, hogy a lehetséges típusok száma (szekvenciák száma) sokkal több, mint az egyedek száma az adott rendszerben. Képzeljünk el egy kétszáz monomertől (nukleotidtól) álló RNS-molekulát (nagyjából háromszorosa a szállító RNS-nek). Ez 4^{200} , ami kb. 10^{120} lehetséges szekvencia. Nem tudnánk felépíteni olyan múzeumot,

amelyben ki tudnánk állítani a 10^{120} összes lehetséges szekvencia egy-egy példányát, még az általunk észlelhető Univerzumban rendelkezésre álló összes anyag felhasználásával sem (vö. Eigen, 1971). Egy másik megközelítés, ha elképzelünk egy szekvenciateret, ahová az összes lehetséges genom elhelyezhető 10^9 hosszúságig (ez az emberi genom mérete). Egy ilyen sokdimenziós térben, minden pont egy polinukleotid szekvenciának felel meg, és egy adott szekvencia közvetlen szomszédjai a csak egy nukleotid eltérést (mutációt) tartalmazó szekvenciák. Képzeljük el továbbá, hogy kezdetben ez a tér teljesen sötét. Amikor egy organizmus megjelenik, a genom szekvenciájának megfelelő helyen a szekvenciaterben kigyullad egy villanykörte, attól függetlenül, hogy nagy vagy kicsi genommérettel rendelkezik az adott élőlény, illetve hogy a földtörténet során mikor jelent meg. Miután meggyulladt a Földön valaha élt összes élőlény valamennyi egyedének körtéje, a szekvenciater gyakorlatilag még mindig sötétben marad. Ez összemérhető a fizikai tér ürességével az Univerzum skáláján.

4/b Ribozimek és az RNS-világ

Az RNS-világ fogalmának megalkotása Walter Gilbert nevéhez fűződik, aki visszanyúlt Carl Woese (1967), Leslie Orgel (1968) és Francis Crick (1968) hatvanas évekbeli munkáihoz, akik felismerték, hogy az RNS-ek is lehetnek katalizátorok. Hiszen ezek is makromolekulák, kémiaiailag különböző funkciócsoportokkal rendelkező építőkövekből állnak, és saját szekvenciájuk által kódolt globuláris, háromdimenziós szerkezetük van. Így az RNS-ek katalizátorokként is és genetikai információhordozóként is használhattak. Ennek mindaddig kevés figyelmet szenteltek, amíg a nyolcvanas évek elején fel nem fedezték az első ma létező katalitikus RNS-eket (ribozimeket). Majdnem minden létező természetes ribozim egy másik RNS-t

alakít át a katalitikus reakcióban; ezért sokáig nyitott kérdés volt, hogy vajon lehet-e a ribozim általános katalizátor. Az *in vitro* genetika az előre meghatározott funkciókra mesterségesen szelektált ribozimek előállításával meggyőző bizonyítékát szolgáltatta annak az elképzelésnek, hogy a ribozimek ősi anyagcsere-folyamatokat is gyorsíthattak. (4. táblázat)

Három nagy gond merül fel ezzel kapcsolatban. Az első, hogy senki sem tudja, honnan származnak az RNS-ek. Ezek ugyanis túl bonyolult felépítésű molekulák az ősi kémiai reakciókhoz képest. Bizonytalanná teszi az elképzelést, hogy nem tudjuk, milyen mértékű rendet feltételezzünk az RNS-világ megjelenése előtti kémiai reakciókészletben. Gerald F. Joyce felhívta a figyelmet rá,

mekkora bajjal járhatott a kémiai öskáosz. Alapvetően a nukleotidok minden összetevője a lehetséges összes változatban megjelenhetett, de ennek csak egy kis része szereplő lehetett volna össze megfelelő nukleotidokká, amelyek a funkcionális replikátorok építőkövei. Amint láttuk, a felszíni anyagcsere csökkentette a cukrok sokféleségét: példának okáért a ribóz főleg ribóz-2,4-difoszfát formájában volt jelen. Az előnyben részesített, helyes 3'-5' irányban kapcsolódott nukleotid maradványok létrejöttét az agyag katalizálhatta. Mások úgy vélik, hogy az egyszerű cukor összetevőknek, mint például treóznak (6. ábra), jelentős szerep juthatott a korai replikátorok felépítésében. Egyszerű felépítésűek, nincs sok változatuk; korlátozott számú helyzetben (irányban)

Kialakított kötés ^b	Távozó csoport	A ribozim aktivitása
-O-PO ₃ -	5'-RNA	Foszfodiészter hasítás ^c
HO-PO ₃ -		Ciklikus foszfát hidrolízise ^c
-O-PO ₃ -	PP _i	RNS ligáció
-O-PO ₃ -	PP _i	Korlátos polimerizáció
-O-PO ₃ -	AMP	RNS ligáció
-O-PO ₃ -	ADP	RNS foszforiláció
-O-PO ₃ -	Imidizole	Tetrafoszfát sapka képzése
-O-PO ₃ -	Rpp ^d	Foszfát anhidrid transzfer és hidrolízis
-O-PO ₃ <	PP _i	RNS elágaztatása
-O-CO-	AMP	RNA aminoacilálása
-O-CO-	3'-RNA	Acil transzfer
-O-CO-	AMP	Acil transzfer
-HN-CO-	3'-RNA	Amid kötés kialakítása
-HN-CO-	AMP	Peptid kötés kialakítása
>N-CH ₂ -	I	RNS alkiláció
-S-CH ₂ -	Br	Thio alkylation
>HC-CH<		Diels-Alder addíció (antracén-maleimid)
>N-CH<	PP _i	Glikozidos kötés képzése
		Hidas bifenil izomerizációja
		Porfirin metiláció

^aEzeket az aktivitásokat DNS és egyéb RNS-analógok készletéből is izolálták.

^bA támadó nukleofil balra van. A kialakított kötetést (-) jelöli.

A szomszédos, egy (-) vagy kettő (< vagy >) atomhoz vezető kötések jelöltük.

^cA katalízis az RNS újfajta feltekeredésének köszönhető.

^dAz R nagyszámú különböző csoport bármelyike lehet.

4. táblázat • Néhány újonnan *in vitro* szelektált ribozim^a, Bartel és Unrau nyomán (1999).

képesek reagálni más molekulákkal; és könnyedén alakulnak ki a formóz reakcióban. Sőt mi több – ami igazán vonzó a treóz nukleinsavban –, nemcsak saját magával, hanem az RNS-sel is képes bázispárosodásra.

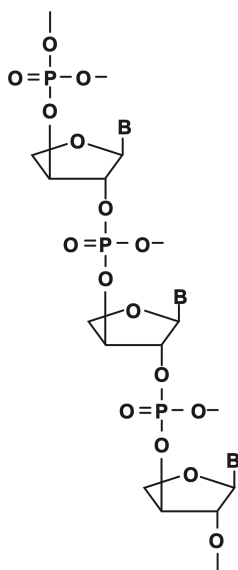
A másik probléma az enantiomer párok keresztgátlása. Ez a biológiailag fontos molekulák homokiralitásának átfogó kérdéskörével van összefüggésben. Sok szerves molekula olyan párokban létezik, amelyek egymásnak tükörképei (jobb- és balkezes molekulák). Jellemzően az élő rendszerek csak a tükörképi pár egyik tagját használják, ezt nevezik homokiralitásnak (egyöntetű kiralitással rendelkezőnek). Az RNS is királis molekula, az építőkövei jobbkezesek. A jobb- és balkezes építőelemek keveréke gátolja a homokiralis templát (minta) molekula replikációját. Ezért sokan nem királis RNS elődöt javasoltak, de erre a szerepre még hiányzik a prebiológiailag elfogadható jelölt.

A harmadik probléma, hogy az RNS nem önreplikátor. Manapság fehérje replikáz szük-

séges még a közepes hosszúságú RNS-ek replikációjához is. Egy replikáz ribozim megoldhatná ezt a problémát, de eddig még senkinek sem sikerült ilyet készíteni. A jelenleg rendelkezésre álló legjobb RNS-polimeráz ribozim kb. kétszáz nukleotid hosszú, ez tizennégy nukleotidot képes templát irányította módon a primerhez adni 24 óra leforgása alatt, nukleotidonkénti 97 %-os átlagos másolási hűséggel. Nyilvánvalóan, egy ilyen ribozim nem tudja a saját replikációját katalizálni. Amint majd látható az 5/b-ben, ez a másolási hűség csak egy negyven tagból álló populáció fenntartásához elegendő. De vajon tud-e egy ilyen rövid RNS aktív polimerázként funkcionálni? Elégkétséges. Még akkor is, ha képesek lennének ilyen rövid, de hatékony polimerázokat szelektálni, a templát és a másolati szál szétválasztása további bonyodalmakat okozna. Egy valódi önreplikáló RNS előállítása gigászi feladványnak látszik.

A fent említett nehézségek miatt mindaz, amit el tudunk képzelni, az egy RNS-hez hasonló, katalitikus aktivitással rendelkező pre-RNS-világ, amelyből aztán az RNS-világ könnyedén kifejlődhetett. Szomorú, de még egy ilyen világ megértésekor is korlátokba ütközünk.

Mit tudhatunk az RNS irányította anyagcseréről? A 4. táblázat előre vetíti annak lehetőségét, hogy a ribozimek segítségével eljuthatunk egy teljes összejt (elősejt) anyagcseréjéhez. Egyik nyilvánvaló feltétele ennek, hogy az RNS katalizálnia tudja egyszerű nyersanyagokból saját keletkezését. Pillanatnyilag nincs még ribózt, purint és pirimidint egyszerű molekulákból előállítani képes ribozimünk, de már ismertek olyanok, amelyek helyesen illesztik össze e három összetevőt nukleotiddá. Ez figyelemreméltó, mivel ez a prebiotikus kémia egyik közismerten nehéz reakciója volt hosszú időn át. Az RNS-szintézis további reakcióira van már ribozimünk, kivéve a „Szent Grált”, azaz az RNS-replikációt magát.



6. ábra • A treóz nukleinsav (TNA) az RNS lehetséges korai analógja (Joyce-tól, 2002).

4/c *A szükséges kémiai környezet*

A replikátorok tárgyalása során sokszor megtörténik, hogy figyelembe sem vesszük azt a környezetet, ahol a replikáció lejátszódik. Ez követi a klasszikus anatómiai-fiziológiai hagyományokat, ahol szembeötlő az ökológiai szemlélet hiánya. Itt az idő, hogy helyrehozzuk ezt a hibát! A sok zavarás gátolja a replikációt a kémiai rendszerekben. Triviális, hogy ha a molekuláris replikátorok építőköveit elveszjük, akkor a replikáció nem megy végbe, és a spontán bomlás irányába tolódik el a rendszer egyensúlya. De a kémiai környezetet sokkal inkább korlátok közé kell szorítanunk: ha a mellékreakciók erősen megterhelik a rendszert, a szükséges építőelemek elmerülnek a mérgek tengerében, s a végeredmény csak a replikátorok kihalása lehet.

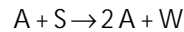
A korai replikátorok evolúciójának egyik legfőbb problémája, hogy a múltban rendelkezésre állt-e a szükséges kémiai környezet (Szathmáry, 2002). Ma a nukleinsav replikáció a sejten belüli bonyolult kémiai környezetben zajlik. Még ha az őseves, mint olyan, létezett is, az élő rendszerek hamar felélték volna. Ezért a kiterjedő, felszín irányította kémiai rendszer elmélete (lásd 2/d) első pillantásra tetszetős kép, mert ez a rendszer megfelelő környezetet szolgáltatott a reakcióknak (lásd Orgel kétségeit ezzel kapcsolatban, 2000). Nagyon sok ilyen elrendezésű kísérletre van még szükség, ezért izgalmas időszaknak nézünk elébe.

5. AZ ÉLET KELETKEZÉSÉNEK DINAMIKAI KÉRDÉSEI

5/a *Nem enzimatikus replikátorok növekedése és együttlélése*

Fentebb megvitattuk, hogy a korai replikációt enzimatikus segítség nélkül kellett megoldani, és megemlítettük az ebből következő szelektívási és a szálak szétválási problémát

is. Von Kiedrowski elegáns, de részleges megoldása: a rövid molekulák segítségül hívása. Ebben az esetben a templát (minta) és a másolat spontán elváltnak (disszociálnak) egymástól, és kezdődhet előlről a következő replikációs ciklus. Von Kiedrowski meglepő módon azt találta (Kiedrowski, 1986), hogy a mesterséges replikátorok növekedési kinetikája (a gyarapodás reakciósebessége) lassabb az exponenciálisnál (vagyis szubexponenciális, illetve parabolikus). Ennek a természetes szelekció dinamikájára vonatkozóan van egy fontos következménye. Azért, hogy megértsük ezt a témát, bemutatunk most egy egyszerű modellt (vö. Szathmáry – Maynard Smith, 1997). A szaporodás leg-egyszerűbb esete, a szülőobjektum kettéosztódása, amelynek sztöchiometrikus formája:



ahol A a replikátort és S valamint W rendre a forrás és hulladék anyagokat jelöli. Az összekapcsolt kinetikai egyenlet malthusi populációnövekedést ír le:

$$\frac{dx}{dt} = \dot{x} = kx \quad (1)$$

ahol az x (az A koncentrációjának) növekedése exponenciális, állandó értéken tartott fejenkénti k rátával (amely magába foglalja az állandónak vett S koncentrációt is). Amikor a két replikátor együtt van egy rendszerben, és különböző növekedési állandóval rendelkeznek, akkor a magasabb k értékű túlnövi, kiszorítja a másikat. Ez természetesen elemi dolog, de didaktikai okokból csak a növekvő koncentrációk arányában fejezzük ki:

$$\frac{x_1(t)}{x_2(t)} = \frac{x_1(0)e^{k_1 t}}{x_2(0)e^{k_2 t}} = Ce^{gt} \quad (2)$$

$$g = k_1 - k_2 > 0$$

Ami azt mutatja, hogy egy szabadon növekvő rendszerben a rosszabb növekedésű populáció végül kihígul. Ez a „*rátermettebb túlélésének*” nagyon egyszerű leírása.

Parabolikus növekedésről beszélünk, ha az egyenlet

$$\dot{x} = kx^p. \quad (3)$$

alakú, és $0 < p < 1$. A megoldás $p=1/2$ esetén:

$$x(t) = [kt/2 + x^{1/2}(0)]^2. \quad (4)$$

A parabolikus növekedés az összes résztvevő túlélését eredményezi egy versengő situációban. Hogy ezt lássuk is, tekintsük a két replikátor relatív koncentrációjának alakulását:

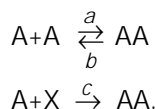
$$\frac{x_1(t)}{x_2(t)} = \frac{[\sqrt{x_1(0)} + k_1 t/2]^2}{[\sqrt{x_2(0)} + k_2 t/2]^2}, \quad (5)$$

aminek a határértéke:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{x_1(t)}{x_2(t)} = \frac{k_1^2}{k_2^2} \quad (6)$$

Így a „mindenki túlélése” (Szathmáry, 1991a.) megvalósul, amint azt szelekciós egyenletekkel Szathmáry és Gladkih 1989-ben megmutatták.

Az ok, amiért a von Kiedrowski-típusú replikátorok parabolikus növekedést mutatnak, a következő. Tegyük fel, hogy a templát molekula Areagál a nyersanyagokkal, ennek eredményeként az A-ról másolat készül, és a templáthoz asszociáltan marad:



Fontos feltétel a konstansok arányának elrendezése: $a > b > c$, vagyis a két templát molekula gyorsabban asszociál, mint ahogy disszociál, és a replikáció a leglassabb reakció. Megjegyezzük, hogy a másolás közvetlen eredményeként a másolódásra képtelen AA komplex jön létre. Így a replikáció ezen útja önkorlátozó; minél magasabb az A kon-

centrációja, annál erősebb az önkorlátozás. Megjegyezzük továbbá, hogy a replikáció típusa konzervatív: a molekulakomplex a replikációt követően régi és újonnan szintetizált szára oszlik. A minta és a másolat pontosan ugyanolyan szerkezetű, *egyszersmind* egymásnak komplementerei is (ez palindrom szekvencia esetén valósítható meg, azaz oda- és visszafele olvasva ugyanaz a jelentése).

Világos a fenti reakció-elrendezésből, hogy a replikáció sebességét a szabad A koncentrációja határozza meg. Amint az A és AA összes koncentrációja (rendre x és y) elég nagy, a képződés elhanyagolható, mert az asszociáció erősebb, mint a disszociáció. Az AA képződése és disszociációja közelítőleg egyensúlyi, így

$$ax^2 \approx by, \quad x \approx \sqrt{by/a} \approx \rho \sqrt{z}, \quad z = x+y, \quad (7)$$

és ezért

$$\frac{dz}{dt} = \dot{z} = kz^{1/2} \quad (8)$$

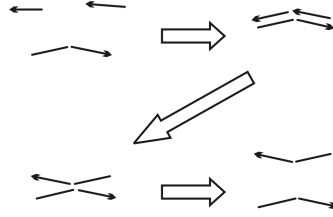
ami formailag megegyezik a (3) egyenlettel, ahol $p=0,5$

Időközben számos, mások által készített replikátorról is bebizonyosodott, hogy hasonló növekedési dinamikával rendelkezik (von Kiedrowski ismertetője, 1999), például Julius Rebek (1994) és Dirk Sievers és von Kiedrowski (a második esetben egyszálú templátok vannak, de ezek nem ön-komplementerek). A legegyszerűbb replikátorok fent említett parabolikus növekedését leíró kinetikai modellt részletesen von Kiedrowski dolgozta ki 1993-ban, amiből látszik, hogy az összes replikátorfajta túlélése meglehetősen robusztus tulajdonsága a modelnek.

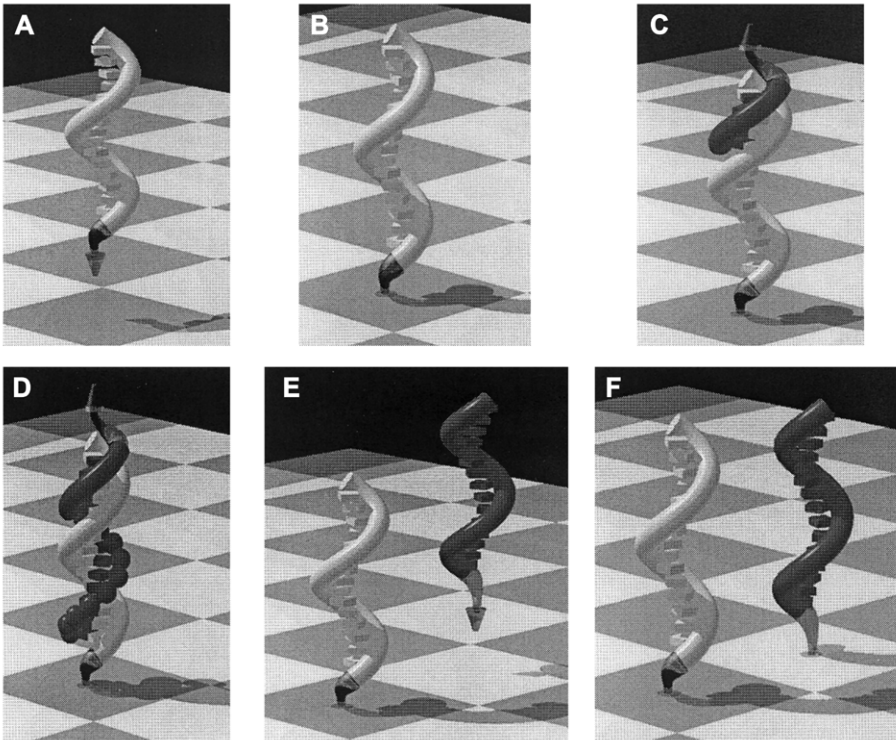
A prebiotikus evolúció egyik fontos lépése volt az exponenciálisan növekvő replikátorok megjelenése. Roy Issac és Jean Chmielewski alkottak egy peptid alapú replikátort, amelynél $p=0,9$. Hogy lehetséges ez? A 7. ábra megadja a magyarázat alapját.

A minta és a másolat egy konformációs kényszer folytán mintegy „elrúgják magukat egymástól” az új szál szintézisének befejeztével.

Mód nyílik-e valahogy a rátermettebb replikátorok szelekciójára? Von Kiedrowski és Szathmáry (2000) fölvetették annak lehetőségét, hogy a kromatográfiás szelekció ki tudná választani a legrátermettebb (azaz a legnagyobb k -val rendelkező) replikátort. Képzeljünk el egy kétszálú molekulát (olyat, mint az AA), ami erősebben kötődik a kromatográfiás felszínéhez, mint az egyszálú (A). Ez az előfeltevés kézenfekvőnek tűnik. A kiáramlás miatt az egyszálúaknak általában



7. ábra • Majdnem exponenciálisan növekedő mesterséges replikátorok. A kialakuló termék molekuláris „gimnasztikája” csökkenti a termék általi gátlást: a komplex könnyebben esik szét, mint más esetekben. Meglepő, hogy ez megvalósítható peptid replikátorokkal is.



8. ábra • Von Kiedrowski SPREAD eljárása: a templátok exponenciális gyarapítása a felszín segítségével (Luther és *mstai*, 1998). (a) a templát (sárga) a reakció végéről származik. (b) a templát lehorgonyoz a felszínen. (c) a másolat (piros) szintézise: a lehorgonyzó vége a felszínnel ellentétesen van. (d) a másolás befejezése. (e) a szálak szétválása után a másolat kész arra, hogy a felszínhez kapcsolódjon. (f) a templát és a másolat felszín segítségével választódik el egymástól, így mindketten új replikációba kezhetnek.

nagyobb lesz a kifolyási rátája, mint a kétszálúaknak. A számítások megmutatják, hogy ilyen feltételek mellett akkor is szelekció folyik a k érték maximalizálásra, ha egyébként egyöntetű oldatban mindenki túlélne a parabolikus növekedési hajlam miatt.

Von Kiedrowski (Luther et al., 1998) SPREAD eljárása sem nem önálló, sem nem enzimatisz felületen közvetítette exponenciális templát replikációs folyamatot. Ha minden templát az egyik végével a felszínhez kötődik, és a másolatok is lehetőség szerint kötődhetnek a felszínhez a replikáció befejeztével, akkor ez szükségszerűen elvezet a replikátorok számának „generációnkénti” megduplázódásához (8. ábra). Az egyik fő cél a rendszer prebiológiai rokonainak kidolgozása.

5/b A replikáció hibaküszöbe és az Eigen-paradoxon

A kísérletek többsége a strukturális vizsgálatok területére koncentrálódik. Manfred Eigen (1971) úttörő munkásságát követően azonban tudjuk, hogy az időbeli dinamikát nem lehet figyelmen kívül hagyni. Ő világított rá az élet eredetének egyik legfontosabb problémájára, amelyet ma úgy ismerünk, mint Eigen paradoxonát (egy másik kifejezés a „22-es csapdája”). A replikátorok mindig korlátozott pontossággal másolódnak. Mutációnak hívják a nukleotidok pontatlan beépülését a nukleinsavakba. A jelenlegi nukleinsav-replikáció hibája replikációnként és nukleotidonként 10^{-4} és 10^{-8} között van. A replikáció kezdetben sokkal pontatlanabb volt, a hiba gyakorisága talán túllépte a 10^{-2} /nukleotid/replikáció értéket. A bökkenő az, hogy a mutációs teher a szelekció által korlátozza a fenntartható genom méretét. Ezért a kezdetleges nukleinsavszereű molekulák nem lehetnek hosszabbak, mint kb. száz nukleotid, ami megfelel a jelenlegi tRNS-ek méretének. Ez a méret éppen egy rövid génhez elegendő, következésképp igen régen a géneknek kü-

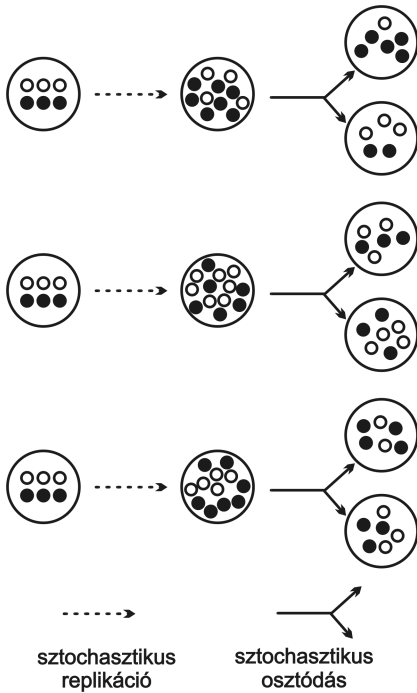
lönálló egységeknek (különálló nukleinsav daraboknak) kellett lenniük. De ha különállóak, akkor képesek lehetnek egymás közötti versengésre (a gének között a szekvenzában, a háromdimenziós szerkezetben és ebből következően a replikációs sebességben volt különbség), ezért a feldarabolt genom ötlete bizonytalan koncepciónak tűnik.

5/c Természetes szelekció és populáció szerkezete

Az Eigen-paradoxon számos megoldását javasolták már, mindegyiknek lényeges eleme, hogy a populáció valamilyenfajta szerkezettel rendelkezik (nem egyöntetű). A legegyszerűbb, és talán a legkorábbi megoldás a replikátorok felszínhez kötött dinamikája. Ekkor a felszínen adszorbeálódott gének csak a szomszédokkal kerülnek kapcsolatba, a különböző gének együttélése így lehetségessé válik. Ennek intuitív magyarázata, hogy a lassabb replikációs rátával rendelkező géneknek jó esélyük van rá, hogy a funkcionálisan kiegészítő molekulákat „lássák” maguk körül, míg a gyorsabban replikáló gént nagy valószínűséggel, saját kópiái veszik körbe, és így anyagcsere-kiegészítése a többi gén segítségével lehetetlenné válik (Czárán – Szathmáry, 2000).

Ennek a hatásnak a legfrissebb alkalmazása összefügg a hibaküszöb problémájával, valamint az egyre jobb replikátorok szelekciójának lehetőségével az ásványi felszínen. Anthony Poole és munkatársai kitaláltak egy olyan folyamatot, amelyből a hibaküszöb majdnem folyamatos emelésével egyre hosszabb molekulák és egyre hatékonyabb replikázok születhetnek azáltal, hogy a természetes szelekció növeli a replikációs hatékonyságot. Ez egy lehetséges feloldása az Eigen-paradoxonnak, melyet Scheuring István matematikai formába is öntött. Már csak egy lényeges kérdés maradt: a paraziták problémája, mellyel először John Maynard Smith (1979) foglalkozott, egy kissé más

kontextusban. A kis molekulák elfogadják a más, hatékony replikázok által adott replikatív segítséget, de jól kevert (térben homogén) populációban ezek valójában megölhetik a rendszert. Ez a felszínen nem következik be. Szabó Péter és munkatársai (2002) kimutatták, hogy ha a templátok a felszínhez adszorbeálódnak, a populáció összetétele kettéágazhat: a hosszú, hatékony és pontos replikátorok együtt tudnak élni a rövid parazitákkal. Megjegyezzük, hogy von Kiedrowski SPREAD eljárása is felszínhez kötődő templátok exponenciális növekedésére tá-



9. ábra • A sztochasztikus korrekter modell. Az üres és fekete karikák a feltételezett összejt kétféle gént jelentik, a sejten belüli eltérő replikációsebességgel. Feltételezzük, hogy amikor a protosejt elkezdíti a saját életciklusát, a 3:3 templát összetétel az optimális az anyagcseréhez. Figyeljük meg, a két kompartment (a vastagon körbevett) újból megjelenik, a belső versengés ellenére.

maszkodik. További kísérletek a közeljövőben remélhetőleg összekapcsolják majd ezeket az eredményeket.

Az Eigen-paradoxon másik lehetséges megoldását a sztochasztikus korrekter modell adja (Szathmáry – Demeter, 1987; Zintzaras et al., 2002). Tegyük fel egyszerűen, hogy a sztochasztikus korrekter modell egy chemoton populáció genetikai megvalósítása, katalitikus RNS-ekkel. (9. ábra)

Bár a különböző gének ugyanabban a chemotonban versenyeznek egymással (első szelekciós szint), de a chemoton szintjén is hat szelekció (második szelekciós szint). A templátok random módon kerülnek az utód vezikulákba. Ez (és egyéb sztochasztikus hatások) különböző chemoton-változatokat állít elő, amelyekre hat a természetes szelekció. A szelekció magasabb szinten sikeresen kordában tartja az alacsonyabb szinten ható szelekciót: ez egy sikeres evolúciós átmenet (Maynard Smith – Szathmáry 1995, 1999) elméleti leírása.

6. A GENETIKAI KÓD ÉS A TRANZLÁCIÓ EREDETE

A genetikai kódról (10. ábra) eddig azt gondoltuk, hogy egyetemes; most már tudjuk, hogy a különböző élőlények számos „dialektusban beszélnek”. Az a forma, amelyet a 10. ábra mutat, a legtöbb élőlényben közös: ez a „kanonikus” kód. A táblázat megmutatja, hogy a nukleinsavak tripletjei mely aminosavaknak felelnek meg a fehérjék bioszintézisében, miközben a riboszóma leolvassa a nukleinsav-sorrend információját. A genetikai kód értelmezése maga is genetikailag meghatározott, amely az aminoacil-tRNS-szintetáz enzimek működésében nyilvánul meg. Ezek kapcsolják az aminosavakat a megfelelő tRNS-ekhez. Majd a tRNS-ek a riboszómához szállítják az aminosavakat. A riboszóma egy szupramolekuláris gyár, több mint ötven molekulából áll, beleértve három

rRNS-t (riboszomális RNS-t) is. A genetikai üzenet a DNS-ben tárolódik, és a hírvívő RNS (mRNS) segítségével szállítódik a riboszómához. Az mRNS-ben az egymás után következő tripleteket kodonoknak hívják, és az ehhez kötődő komplementer triplet a tRNS-ben az antikodon.

Ez felvet egy „konokul nehéz” problémát (Crick et al., 1976), nevezetesen, hogy miként jöhetett létre a riboszóma bonyolult szerkezete, ha mindig szoros együttműködés szükséges a fehérjék és a nukleinsavak között. Az RNS-világ elképzelése átvágja ezt az akadályt. Eltekintve magától a folyamatos (processzív) peptid szintézistől, a rendelkezésre álló ribozimek minden szükséges rész-folyamatot képesek katalizálni. Figyelemre méltó, hogy a legfontosabb reakciólépést, a peptidlánc növekedését a riboszómán – a beérkező új aminosavnak a növekvő peptidlánchoz történő hozzákötése által – a legújabb felfedezés szerint mai is az egyik rRNS katalizálja, és nem valamelyik fehérje.

Nem tudjuk, hogy mikor és hogyan lépett színre a genetikai kód az evolúció során. Inkább az a valószínű, hogy később érkezett, és egy kifejlett (talán élő) rendszerben jelent meg először. Ha az RNS-világ valóban létezett, akkor ez majdnem biztos. De ez azt is magában foglalja, hogy a genetikai kód keletkezése elkülönül az élet keletkezésének kérdésétől, mert utóbbi megelőzte a genetikai kód kialakulását. Mindamelllett megfontolandó, hogy minden létező életforma erre a kódra támaszkodik, ezért ezt a témát alaposabban meg kell vizsgálnunk.

A kód eredetének preadaptációs forgatókönyve egyre kedveltebbé válik. A preadaptáció egy olyan genetikailag meghatározott bélyeg, amely *a* funkcióra szelektálódott, de ez később hasznossá válik – egy kezdetleges szinten – *b* funkcióra is. Jó példa erre a toll esete, ahol látszik, hogyan is játszódhatott le mindez. Kezdetben a toll nem repülést, hanem az állat melegen tartását szolgálta, ám

szerkezete folytán segített valamiféle kezdetleges repülés kialakításában is. Végül a tollazat a repülésre *per se* szelektálódott.

A genetikai kód keletkezésének fontos problémáját két irányból közelíthetjük meg: lentől fölfelé, felhasználva a kémiai ismereteinket; és felfülről lefelé, ami a genetikai kód szerkezetében leírt mintázatok analízisét jelenti (Maynard Smith – Szathmáry, 1995). Először a mintázatokot vitatom meg, majd tömören áttekintem a kód keletkezésének egyféle forgatókönyvét.

6/a Mintázatok a genetikai kódban

Látható az aminosavak tripletekhez történő hozzárendelésében, hogy ez nem véletlenszerű. (10. ábra)

	U	C	A	G
U	UUU Phe UUC Phe	UCU Ser UCC Ser	UAU Tyr UAC Tyr	UGU Cys UGC Cys
	UUA Leu UUG Leu	UCA Ser UCG Ser	UAA TER UAG TER	UGA TER UGG Trp
C	CUU Leu CUC Leu	CCU Pro CCC Pro	CAU His CAC His	CGU Arg CGC Arg
	CUA Leu CUG Leu	CCA Pro CCG Pro	CAA Gln CAG Gln	CGA Arg CGG Arg
A	AUU Ile AUC Ile	ACU Thr ACC Thr	AAU Asn AAC Asn	AGU Sar AGC Sar
	AUA Ile AUG Met	ACA Thr ACG Thr	AAA Lys AAG Lys	AGA Arg AGG Arg
G	GUU Val GUC Val	GCU Ala GCC Ala	GAU Asp GAC Asp	GGU Gly GGC Gly
	GUA Val GUG Val	GCA Ala GCG Ala	GAA Glu GAG Glu	GGA Gly GGG Gly

	savas
	alkil csoport
	alkil csoport
	amid csoport
	aromás csoport
	bázikus
	hidroxil csoportot tartalmazó
	kéntartalmú
	STOP

10. ábra • A kanonikus genetikai kód (Knight és mstai, 1999). Figyeljük meg a középső bázis domináns befolyását a rokon aminosavak kémiai természetére. Az ismert eltérések e genetikai „nyelv dialektusainak” tekinthetők.

Már sok évvel ezelőtt felismerték (pl. Woese, 1967), hogy a középső bázisok nagyon erősen meghatározzák a rokon aminosavak kémiai természetét. Az eredet mechanizmusának figyelembevétele nélkül, ez a mintázat alkalmazkodott legjobban a környezethez. Ha a szomszédos kodonok valóban kémiailag rokon aminosavakat kódolnak, akkor ez meg tudja magyarázni, hogy miért kevésbé ártalmas számos – nukleinsavakban bekövetkező – mutáció az élőlényre: a rokon jellemű aminosav könnyebben betöltheti ugyanazt a funkciót, mint egy taláalomra kiválasztott. A kutatások statisztikusan megerősítik, hogy a kanonikus kód mintázata a lehetséges csillagászati számú hozzárendelés közül kimagaslóan jó, csökkentett mutációs terheléssel, valamint a translációs (a fehérjeszintézis során bekövetkező) hibák tompított következményével (Knight et al., 1999, ismertetője). A rengeteg alternatív genetikai kódot az aminosavak triplettekhez való véletlenszerű hozzárendelésével hozták létre.

Egy másik mintázatot is meglehetősen korán felismertek (Wong, 1975): észrevették a rokonságot az aminosavak bioszintézis útjai és a genetikai kód aminosav kodonokhoz történő hozzárendelése között. Valóban látható összefüggés a kodon első betűje és a rokon aminosavakat tartalmazó aminosav családok bioszintézis útjai között. Mivel az aminosavak két jellegzetessége, a kémiai természet és a bioszintetikus utak közötti rokonság, úgy tűnik, asszociálódott a különböző kodon pozíciókhoz (a középső és az első kódbázishoz), így kevésbé meglepő az a megfigyelés, hogy független statisztikai hatások kimutatható a genetikai kód szerveződésében (Szathmáry – Zintzaras, 1992)

A bioszintézis utak mintázatán alapuló csoportosítás érvényessége újabban kérdésessé vált, és csakugyan, a hipotézis erős formája nem tartható. Az „erős verzió” szerint az aminosavak hozzárendelődése a szomszédos kodonokhoz az előanyag-termék kap-

csolat alapján valósult meg. Történetesen ez maga után vonta a kodonok és az aminosavak közötti koevolúciót: a kód pedig visszatükrözné az aminosavak megjelenését a bioszintézis során (Wong, 1975). Terres A. Ronneberg és munkatársai mostanában azt találták, hogy az előanyag-termék közti rokonsági kapcsolatokat régebben túl engedékenyen definiálták, és emiatt vált erősebbé a hipotézis. Tárgyilagosan szemlélve az erős változat láthatóan elpárolg.

6/b Az RNS-világtól az RNS-fehérje világig

Erősen korlátoznom kell magamat a RNS-világba ágyazott genetikai kód keletkezésének megvitatásában a következő megfontolások miatt: (1) bizonyítékaink vannak rá, hogy az RNS-világ anyagcseréje bonyolult lehetett; (2) az RNS-világból kivezető evolúciós út megvalósíthatónak látszik; (3) a most megoldásra váró probléma könnyebben bemutatható; (4) a hely hiánya megakadályoz abban, hogy más forgatókönyveket is tárgyaljak.

Majdnem közhely, hogy az RNS-világban keletkezett kezdetleges kódoló rendszer összes kritikus összetevőjének RNS természetűnek kellett legyen. Feltételezhetően a ribozimek felismerték és módosították az aminosavakat (Szathmáry, 1990). Ez új fényt vet a genetikai kód hipotézisére, mely a régebbi sztereoekémiai hipotézis egyfajta újjászületése, melynek értelmében a kódolás az aminosav és a kodon/antikodon között kialakuló közvetlen kapcsolaton alapul, hasonlóan a kulcs és a zár illeszkedéséhez. Az RNS-világ elmélete szerint egy ilyen kapcsolat be tud ágyazódni a nagyobb ribozimek alkotta anyagcserébe. Ez lenne a sztereoekémiai felfogás erős formája, amely összefüggne az RNS-világgal. A gyenge változat azt mondaná, hogy a szintetáz ribozimek képesek az aminosavakhoz a kodon/antikodon hozzárendelést katalizálni, azonos módon, ahogyan ezt a mai fehérje szintetázok végzik. A szintetáz két különböző kötőhelyén felismeri az aminosavat és a megfele-

lő tRNS-t. Így ez indirekt sztereokémiai illeszkedés lenne a szintetáz ribozim RNS-motívuma és az aminosav között, ugyanakkor ez a kapcsolat sem a kodon, sem az antikodon részvételén nem alapulna (Szathmáry, 1993).

Michael Yarus (2000) kísérletei alapján azt javasolja, hogy az evolúció az RNS-világban az erős változattól a gyenge változat irányába mehetett. Úgy találta, hogy az aminosavak megkötésére mesterségesen szelektált RNS-molekulák aminosav kötőhelyein statisztikusan szignifikánsan gyakoribb a kodon (néha antikodon) szekvencia megjelenésének valószínűsége. Igaz ez az argininra, tirozinra és az izoleucinra, de nem igaz a fenilalaninra, habár az RNS képes az utóbbit is felismerni (Illangasekare – Yarus, 2002). Ezért a fenilalanin hozzárendelés során a gyenge változat érvényesülhetett.

Mindezek nyitva hagyják a kérdést, hogy mi az aminosav-kötés és -használat *szelektív előnye* az RNS-világban. Valószínűleg tartható az a javaslat, hogy az aminosavak (Szathmáry, 1993) vagy oligopeptidok (kevés aminosavból álló kovalens vegyületek) előnyösen összekapcsolódhattak az RNS-ekkel úgy, hogy a ribozimek katalitikus hatékonysága növekedjék (további részletek: Szathmáry, 1999). A hipotézis értelmében szintetáz ribozimek kicsi, tRNS-szerű molekulákhoz kapcsolták az aminosavakat, az anyagcsere ribozimeit pedig ezeket az RNS „fogantyúkat” ragadták meg, amikor az aminosakra mint koenzimekre volt szükségük. A rövid RNS hajtjuk csak a megfelelő aminosavhoz kapcsolódhattak (ez a „kódoló koenzim fogantyú” elképzelés: Szathmáry, 1993). A kódolás így előnyös lehetett fehérjeszintézis nélkül is, ami helyes magyarázata lehet ennek a nehéz evolúciós átmenetnek.

Idővel aztán több és több ilyen koenzim kapcsolódott a ribozimek szomszédos, egymást követő pozícióihoz (a tripletekhez). Így a szomszédos aminosavak még kötődtek a fogantyújukhoz, de ugyanakkor kiegészít-

hatték egymás működését. Az aminosavak közül sokan az ősi peptidil-transzferáz ribozim – a mai egyik riboszomális RNS őseinek – segítségével kapcsolódhattak össze egymással. A polipeptidok így méretben növekedhettek, míg a legtöbb ribozim hírvívő RNS-sé alakulhatott át.

Ez a forgatókönyv tisztán hipotetikus, de tesztelhető. Biztató, hogy Adam Roth és Ronald R. Breaker kísérlete szerint egy nukleinsav enzim hatékonyságát a sokszorosára lehetett növelni hisztidin kofaktor alkalmazásával. Nagyon sok kísérletre lesz még szükség, amíg a transláció keletkezésének bizonyult problémáját kielégítően megoldjuk.

7. KOMBINÁLT MEGKÖZELÍTÉSI MÓD: EGY KÍSÉRLETES ELŐSEJT (ŐSSEJT) FELÉ

7/a Mikor léptek színpadra az ősi sejtek?

Hasznos kérdés, hogy a chemoton logikai felépítése segíthet-e az életkeletkezés *történeti* folyamatának megértésében – mint azt az 1/drészben körvonalaztuk. Gánti lényegében empedoklészi álláspontra helyezkedett: elképzelése szerint a chemoton lehetséges alrendszerei egymástól függetlenül keletkeztek, majd az alrendszerek különféle kombinációi között szelekció mehetett végbe. Ez könnyen lehet, hogy téves megközelítés. Bár ígéretes próbálkozások történtek chemotonszerű rendszerek létrehozására, a nem enzimatikus anyagcsere sikeres létrehozása talán eleve lehetetlen feladat. Ezzel szemben számos vizsgálat alátámasztja azt a nézetet, hogy a sejt előtti evolúció egészen a ribozimek megjelenéséig folyhatott, jóval a chemotonszerű rendszerek spontán megjelenése előtt (vö. Maynard Smith – Szathmáry, 1995). Ha ez a nézőpont valóban helytálló, akkor a legtöbb kezdetleges, de valamelyest életképes chemoton már a kezdetektől ribozimeket tartalmazhatott.

Pier Luigi Luisi és munkatársai kísérletesen igazolták, hogy templát polimerizáció folyhat szaporodó lipid vezikulákon belül. Van két bökkenő. Először is, a templát polimerizációt egy kívülről adott fehérje enzim végezte. Másodsor, a templát polimerizáció nem volt összhangban a vezikula növekedésével és kettéosztódásával. Az anyagcsereciklus létrehozása szinte áthidalhatatlanul nagy probléma, mert a templát polimerizáció építőkövekkel való ellátása enzimek nélkül nem biztosítható megfelelő tisztaságban (l.: a Bevezetőt).

7/b Elősejtek anyagcsererendszer nélkül: a legszélsőségesebb heterotrófok?

Legújabbán Jack W. Szostak és munkatársai (2001) körvonalaztak egy kísérleti programot, melynek célja az élet létrehozása egyszerű sejt formájában. Az elképzelt rendszer egy autokatalitikusan növekedő és kettéosztódó membránból és két specifikus ribozimból áll. Az első ribozim egy általános replikáz, amely képes saját maga, valamint a másik ribozim másolatainak előállítására. Utóbbi a lipid szintézisben vesz részt. Így a templát és a membrán dinamikája katalitikusan kapcsolott. A komplex előanyagokat, mint például az RNS replikáció monomerjeit, valamint a lipid prekursorokat a vezikula készen venné fel a közegből. Számos kísérlet egyértelműen ebbe az irányba halad.

Lehetségesnek tűnik ilyesféle működő rendszert építeni, bár a membránon keresztüli anyagszállítás, valamint a templát replikáció és a membránnövekedés összehangolása további speciális problémákat vet fel (emlékezzünk, hogy a chemotonban e két alrendszer sztöchiometrikan volt összekapcsolva).

8. KÖVETKEZTETÉSEK

Az élő rendszerek definíciójának munkahipotézise nélkülözhetetlen az életeredet elméleteinek megalkotásában és értékelésé-

ben. Az élő rendszer nem szükségszerűen evolúciós egység, és fordítva, az élőtől különböző egységek populációja is keresztülme-
het a természetes szelekció által hajtott evolúción. De mivel bennünket elsősorban bioszféraunk keletkezése érdekel, az első figyelemreméltó élőlény szükségképpen evolúciós egység is kellett hogy legyen. A legegyszerűbb élet egy hasznos és világos modellje a chemoton, mely három autokatalitikus rendszert tartalmaz: az anyagcsere-, a genetikai és a határoló alrendszereket. A rendszer mint egész képes a térbeli szaporodásra. Változatos elméleteket mutattunk be ezeknek az alrendszereknek a keletkezéséről és különböző összekapcsolásairól. A kémiai evolúció területén végzett számos sikeres kísérlet ellenére még nem teljesen értjük a nukleinsavak és lipidek keletkezésének problémáját (ezek ma fontos összetevői az örökítő és határoló rendszereknek). E hiányosságok ellenére sokan hisznek abban, hogy az evolúciónak voltak átmeneti állapotai, mint például az RNS-világ, ahol az RNS-ek mint gének és mint enzimek funkcionáltak, ámbar prebiológiai szempontból elfogadható nem enzimátikus RNS önreplikációs mechanizmus még nem állt rendelkezésükre. A szerkezeti megfontolásokon kívül e rendszerek dinamikája is lényeges. Valószínű, hogy a kompartmentalizáció első passzív szakaszát (adszorpció az ásványi felszínhez) követte az aktív fázis (membrán általi elhatárolás), ami a kezdetleges genom felépülése szempontjából is elengedhetetlen lehetett. A genetikai kód valószínűleg egy olyan rendszerben születhetett, melyet már élőnek tekinthetünk. Az aminosavak a ribozimek koenzimjeként kerülhettek az RNS-világba.

Kulcsszavak: *élet keletkezése, replikátor, kémiai evolúció, autokatalis, templát replikáció, membrán, evolúció, RNS-világ, hibaküszöb, felületi anyagcsere*

IRODALOM

- Czárán Tamás - Szathmáry Eörs (2000): Coexistence of Replicators in Prebiotic Evolution. in Dieckmann, Ulf – Law, Richard – Metz, Johan A. J. (eds.): *The Geometry of Ecological Interactions: Simplifying Spatial Complexity*. IIASA – Cambridge University Press, 116-134.
- Crick, Francis H. C. (1968): The Origin of the Genetic Code. *Journal of Molecular Biology*. **38**, 367-379.
- Crick, Francis H. C. – Brenner, S. – Klug, A. – Piecznik, G. (1976): A Speculation on the Origin of Protein Synthesis. *Origins of Life*. **7**, 389-397.
- Eigen, Manfred (1971): Self-Organization of Matter and the Evolution of Biological Macromolecules. *Naturwissenschaften*. **58**, 465-523.
- Gánti Tibor (1971): *Az élet princípiuma*. Gondolat, Bp.
- Gánti Tibor (2003): *The Principles of Life*. Oxford Univ. Press, Oxford
- Illangasekare, Mali – Yarus, Michael (2002): Phenylalanine-Binding Rnas and Genetic Code Evolution. *Journal of Molecular Evolution*. **54**, 298-311.
- Kiedrowski, Günter von (1986): A Self-Replicating Hexadeoxy Nucleotide. *Angewandte Chemie International Edition in English*. **25**, 932-935.
- Kiedrowski, Günter von (1993): Minimal Replicator Theory I: Parabolic Versus Exponential Growth. *Bioorganic Chemistry Frontiers*. **3**, 113-146.
- Kiedrowski, Günter von (1999): Molekulare Prinzipien Der Artifiziiellen Selbstreplikation. in Ganten, Detlev (ed.): *Gene, Neurone, Qubits & Co. Unsere Welten Der Information*. S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 123-145.
- Kiedrowski, Günter von – Szathmáry Eörs (2000): Selection Versus Coexistence of Parabolic Replicators Spreading on Surfaces. *Selection*. **1**, 173-179.
- Knight, Robin D. – Freeland, Stephen J. – Landweber, Laura F. (1999): Selection, History and Chemistry: Three Faces of the Genetic Code. *Trends in Biochemical Sciences*. **24**, 241-247.
- Luisi, Pier Luigi (1998): About Various Definitions of Life. *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*. **28**, 613-622.
- Luther, Anatol – Brandsch, Romana – Kiedrowski, Günter von (1998): Surface-Promoted Replication and Exponential Amplification of DNA Analogues. *Nature*. **396**, 245-248.
- Maynard Smith, John (1979): Hypercycles and the Origin of Life. *Nature* **280**, 445-446.
- Maynard Smith, John (1986): *The Problems of Biology*. Oxford University Press, Oxford
- Maynard Smith – Szathmáry (1995): *The Major Transitions in Evolution*. Freeman, Oxford
- Maynard Smith, John – Szathmáry Eörs (1999): *The Origins of Life*. Oxford University Press, Oxford
- Oparin, Alexander Ivanovich (1961): *Life: Its Nature, Origin and Development*. Academic Press, N.Y.
- Orgel, Leslie E. (1968): Evolution of the Genetic Apparatus. *Journal of Molecular Biology*. **38**, 381-393.
- Orgel, Leslie E. (2000): Self-Organizing Biochemical Cycles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. **97**, 12503-12507.
- Rebek, Julius (1994): Synthetic Self-Replicating Molecules. *Scientific American*. **271**, **1**, 34-40.
- Segré, Daniel – Ben-Eli, D. – Deamer, D. W. – Lancet, D. (2001): The Lipid World. *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*. **31**, 119-145.
- Szabó Péter – Scheuring I. – Czárán T. – Szathmáry E. (2002): In Silico Simulations Reveal that Replicators with Limited Dispersal Evolve towards Higher Efficiency and Fidelity. *Nature*. **420**, 360-363.
- Szathmáry Eörs (1993): Towards the Evolution of Ribozymes. *Nature*. **344**, 115.
- Szathmáry Eörs (1991): Simple Growth Laws and Selection Consequences. *Trends in Ecology and Evolution*. **6**, 366-370.
- Szathmáry Eörs (1993): Coding Coenzyme Handles: A Hypothesis for the Origin of the Genetic Code. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. **90**, 9916-9920.
- Szathmáry Eörs (1999): The Origin of the Genetic Code. Amino Acids as Cofactors in an RNA World. *Trends in Genetics*. **15**, 223-229.
- Szathmáry Eörs (2000): The Evolution of Replicators. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*. **355**, 1669-1676.
- Szathmáry Eörs (2002): Units of Evolution and Units of Life. in Pályi Gyula – Zucchi, Claudia – Caglioti, Luciano (eds.) *Fundamentals of Life*. Elsevier, Paris, 181-195.
- Szathmáry Eörs – Demeter László (1987): Group Selection of Early Replicators and the Origin of Life. *Journal of Theoretical Biology*. **128**, 463-486.
- Szathmáry Eörs – Gladkih, I. (1989): Sub-Exponential Growth and Coexistence of Non-Enzymatically Replicating Templates. *Journal of Theoretical Biology*. **138**, 55-58.
- Szathmáry Eörs – Maynard Smith, John (1995): The Major Evolutionary Transitions. *Nature*. **374**, 227-232.
- Szathmáry Eörs – Maynard Smith, John (1997): From Replicators To Reproducers: The First Major Transitions Leading To Life. *Journal of Theoretical Biology*. **187**, 555-571.
- Szathmáry Eörs – Zintzaras, Elias (1992) A Statistical Test of Hypotheses on the Organization and Origin of the Genetic Code. *Journal of Molecular Evolution*. **35**, 185-189.
- Szostak, Jack W. – Bartel, David P. – Luisi, Pier Luigi (2001): Synthesizing Life. *Nature*. **409**, 387-390.
- Wächtershäuser, Günter (1988): Before Enzymes and Templates: Theory of Surface Metabolism. *Microbiological Reviews*. **52**, 452-484.

Wächtershäuser, Günter (1992): Groundworks For An Evolutionary Biochemistry: The Iron-Sulfur World. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. **58**, 85-201.

Woese, Carl R. (1967): *The Genetic Code*. Harper & Row, New York

Wong, J. T.-F. (1975): A Coevolution Theory of the Genetic Code. *Proceedings of the National Academy of Science of the U.S.A.* **72**, 1909-1912.

Yarus, Michael (2000): RNA-Ligand Chemistry: A Testable Source For the Genetic Code. *RNA*. **6**, 475-484.

Zintzaras, Elias – Santos, Mauro – Szathmáry Eörs (2002): "Living" Under the Challenge of Information Decay: The Stochastic Corrector Model Versus Hypercycles. *Journal of Theoretical Biology*. **217**, 167-181.

