

平均速率是

$$\frac{d\langle W \rangle}{dt} = \left\langle Q_d \frac{\partial u_d(\theta, t)}{\partial t} \right\rangle \quad (21)$$

式中 $\frac{d\langle W \rangle}{dt}$ 表示平均能量密度消耗速率; Q_d 表示粘滞力; $u_d(\theta, t)$ 表示在有阻尼情况下(1)式的解。

显然,从(21)式可引出又一个与 Sobell^[3]同样的结论:在环状 DNA 聚合物中,可塑性大的区域的振动能的消耗率也大。

四、结 语

对于密度处处均等可塑性不均衡的 DNA 聚合物,较多的振动能分布在可塑性大的区域中;对于可塑性均衡而密度不均等的聚合物来说,较多的振动能分布在密度大的区域中。而且可塑性大的区域中振动能的消耗速率也大。上述结论既适用于棒状 DNA 大分子,也适用环状双螺旋 DNA 大分子。利用本文的数学表达式,我们能进一步掌握处于溶液状态的环状 DNA

聚合物中振动能分布的基本规律。当然,我们从棒状 DNA 大分子的情况推知,在环状 DNA 聚合物中振动能最大的区域乃是 DNA 的 β 绞结区、DNA 的预溶区和启动基因区^[3]。这些认识对我们进一步了解 DNA 的复制、RNA 的转录、基因重组、DNA 与其它药物的相互作用及 DNA 的构象变化的规律具有深刻意义。

中国科学院上海细胞生物学研究所谢世栋、上海计算技术研究所李子才、上海师范学院冯承天、中国科学院上海生理研究所张星岳等对本文提供了宝贵的意见,特此致谢。

参 考 文 献

- [1] J. D. Watson, et al.: *Nature* 171, 737 1953.
- [2] J. D. McGhee, et al.: *Biochemistry* 16, 3267, 3276, 1977.
- [3] H. M. Sobell, et al.: *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 43, 11, 1978.
- [4] P. N. Borer, et al.: *J. Mol. Biol.* 86, 843, 1974.
- [5] A. Einstein, *ZS. Electrochem.* 14, 235, 1908.
- [6] 郭敦仁:《数学物理方法》,第十二章,人民教育出版社,第四版,1978。

[本文于1980年10月28日收到]

Eigen 学派自组织理论简介*

刘 为 民

(上海生物化学研究所)

西德科学家 Manfred Eigen 教授及其共同工作者认为生命的起源和进化可以分为三个阶段^[1,2]:一是化学进化阶段。这一阶段中产生了氨基酸、核苷酸等有机分子,并可随机地合成蛋白质、核酸等大分子;二是分子自组织的阶段;三是生物学进化阶段。在这一阶段中原始的单细胞系统逐步进化到复杂的、高度组织起来的多细胞系统。Eigen 学派主要研究第二阶段。他们认为在生物种的 Darwin 进化之前,有一个类似的逐步的分子进化过程,这个过程导致采用普适密码的统一的细胞机构。普适密码的建立,并不因为它它是唯一的抉择,而是因为超循环组织具有所谓“一旦建立就永存下去 (once

forever)”的选择机制(值得注意的是最近 Barrell 等报道^[3],人线粒体中的密码与普适密码有些差别)。催化的超循环是能够积累、保持和处理遗传信息的大分子组织的最低要求。从数学模型上看,超循环是一类独特的非线性网络,目前主要采用高维相空间中的不动点分析和数值模拟等方法。

一、什么是超循环

在一个反应序列中,如果任何一步的某一产物是先前某一步的反应物,则这样的系统就

* 本文曾在 1981 年生物物理学会主办的自组织现象座谈会上报告过。

称为是一个反应循环。在生物化学中有许多这类重要的反应循环，如柠檬酸循环、鸟氨酸循环等。从图 1 可以看出酶的催化作用等价于从底物 S 到产物 P 的转换过程中中间物的循环回复。

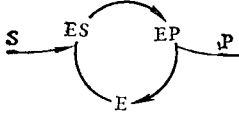


图 1 酶的催化作用相当于一个反应循环

反应循环分为不同的等级，各有不同的性质。如果反应循环中的中间物至少有一个是催化剂，则这个循环就称为催化循环(如图 2)。单链 RNA 的复制就是一个重要的生物学的催化循环。正链和负链作为样板，指导互补拷贝的合成，就象照片复制过程一样。样板功能等价于专一的催化作用(图 3)。催化循环的最简单的代表是一个单独的自催化剂，或自复制单元： $X \xrightarrow{I} I$ ，可记为①。双链 DNA 的自复制就是一个例子(图 4)。

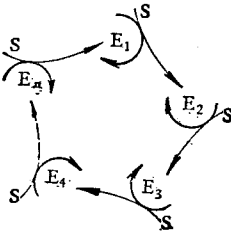


图 2 催化循环

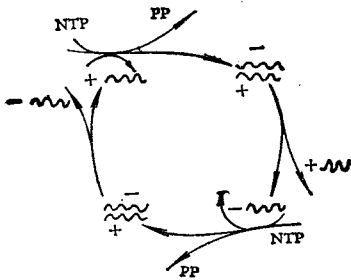


图 3 单链 RNA 的复制

如果底物的浓度受到缓冲，则普通催化过程的产物随时间线性增长

$$\left(\frac{dx}{dt} = kE, \therefore x = x_0 + kEt\right),$$

而自催化系统则显示指数增长

$$\left(\frac{dx}{dt} = kx, \therefore x = x_0 e^{kt}\right)$$

严格地讲，一个自催化系统已经可以称为超循环，因为它代表了本身是反应循环的催化剂的循环。但是 Eigen 所指的超循环是催化功能的超循环，即二次或更高次的超循环，因为它们涉及对催化剂浓度是二次或更高次的反应。如果不受到限制，则产物增长曲线将是双曲线，或其他在有限范围内趋于无穷大的曲线($\frac{dx}{dt} = kx^p, p > 1, x = x_0/[1 - (p-1)x_0^{p-1}kt]^{\frac{1}{p-1}}$ ，当 $p = 2$ 时为双曲线；参看图 5)。虽然产物的增长总要受到限制，但在其增长初期是与这样的曲线相符合的。

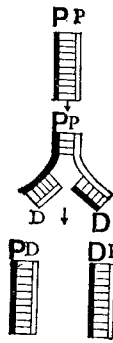


图 4 双链 DNA 的自复制

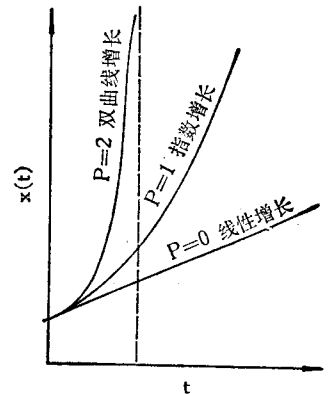


图 5 各种增长规律

催化的超循环是经循环联系把自催化或自复制单元连接起来的系统，其中每个自复制单元既能指导自己的复制，又(可以通过它所编码

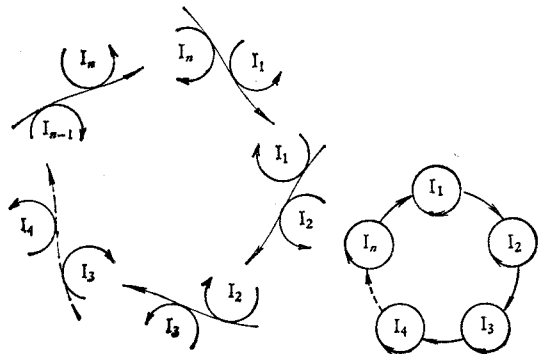


图 6 催化的超循环

的酶)对下一个中间物的产生提供催化帮助(图6)。Q β 噬菌体感染细菌,包含一个简单的超循环过程(图7)。它使用宿主细胞的翻译机构,感染的正链先指导一个蛋白质亚基的合成,这个亚基同宿主的核糖体小亚基的S₁蛋白,肽链延伸因子T_u和T_s结合成对Q β 噬菌体专一的RNA复制酶,正链RNA又能用宿主的核糖体翻译出外壳蛋白和噬菌体中的其他蛋白质。

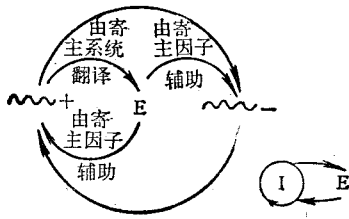


图7 RNA噬菌体感染细菌细胞包含一个超循环过程

二、Darwin 系统

1. 选择和进化的分子基础

(1) 代谢: 物质代谢可分为合成代谢和分解代谢。生物化学中的大量事实说明这两种代谢往往是分别以不同的途径进行的, 从而组成一个反应循环, 而不是互为逆反应(图8)。这一现象从热力学角度不难理解。因为这样可以使两个反应都能自发地进行, 当然至少有一个需能反应要与一个供能反应耦合, 而且只有在非平衡的开系中才能维持反应循环的持续运行。

(2) 自复制: 这对于积累信息和选择都是必要的。

(3) 突变: 自复制过程中, 拷贝错误提供了新信息的来源。它是进化所必须的。但是突变速率有一阈值, 若超过此阈值, 就会失去进

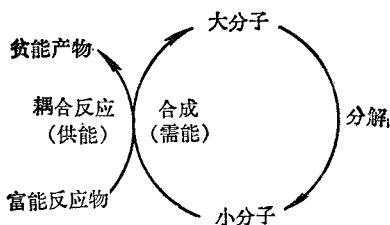


图8

分解代谢与合成代谢不是互逆反应, 而是形成循环。单向的环流, 反应了生物体的时间不可逆性。

化中已经积累的信息。

2. 唯象方程

设有 N 个分子种, 其种群量(或浓度)为 x_i , 满足方程

$$\dot{x}_i = (A_i Q_i - D_i)x_i + \sum_{K \neq i} W_{iK} x_K + \phi_i, \quad i = 1, 2, \dots, N, \quad (1)$$

代谢表现为分子种的自发形成($A_i Q_i x_i$)和分解($D_i x_i$); 自复制表现为形成速率项对 x_i 的依赖性; 可变性由质量因子 Q_i 反映, 它可取 0 和 1 之间的任意值。 $A_i(1 - Q_i)x_i$ 表示种 i 的错误拷贝率。 $W_{iK} x_K (K \neq i)$ 表示由种 K 的错误拷贝产生种 i 的速率, 它们应当满足关系式

$$\sum_i A_i(1 - Q_i)x_i = \sum_i \sum_{K \neq i} W_{iK} x_K \quad (2)$$

一般情况下, 个别流 ϕ_i 同总流 ϕ , 有关系

$$\phi_i = \phi_i x_i / \sum_K x_K \quad (3)$$

调节 ϕ_i 可使

$$\sum_K x_K = \text{常数 } c. \quad (4)$$

由(1-4)式可得

$$\phi_i = - \sum_K (A_K - D_K)x_K = - \sum E_K x_K, \quad (5)$$

这里 $E_i = A_i - D_i$ 称为剩余产生率, (1) 式可以写为

$$\dot{x}_i = (W_{ii} - \bar{E}(t))x_i + \sum_{K \neq i} W_{iK} x_K \quad (6)$$

$W_{ii} = A_i Q_i - D_i$ 为固有选择值,

$$\bar{E}(t) = \sum_K E_K x_K / \sum_K x_K$$

为平均剩余产生率。 $\bar{E}(t)x_i$ 使方程(6)成为非线性的。若 W_{ii} 和 W_{iK} 是常数, 则可得形式解^[4,5]。

3. “拟种”的概念

这一概念和 Darwin 原理的数学表述文献 [2] 提出作一线性变换, 把(6)式变为

$$\dot{y}_i = (\lambda_i - \bar{E}(t))y_i, \quad (7)$$

并满足

$$\sum_{K=1}^N x_K = \sum_{K=1}^N y_K = c, \quad (8)$$

λ_i 是线性动力学系统的本征值,

$$\bar{E}(t) = \sum_K x_K y_K / \sum_K y_K$$

如果由本征值 λ_i 和变量 y_i 表征的拟种的 λ_i 值在阈值 $\bar{E}(t)$ 之下, 这个拟种将死去, λ_i 超过 $\bar{E}(t)$ 的拟种将增长, 阈值 $\bar{E}(t)$ 也会相应增长, 最后趋向一个定态:

$$\bar{E}(t) \rightarrow \max_i (\lambda_i), \quad (9)$$

那时除了同最大本征值(一种表现型性质)相关的那个拟种以外, 其他拟种的种群量都变成 0。这样, Darwin 的选择和进化就可以由一个极值原理来表达。由此可见, 选择的对象是拟种, 即以一定概率分布组织起来的基因型的分子种的组合。Eigen 还认为 λ_i 为简并的那些突变体类, 可认为是可逆的中性突变体类。这种中性突变的随机行为^[6], 虽然未被 Darwin 及其追随者认识到, 但并不与导致确定性 Darwin 行为的那些性质相矛盾。

Eigen 的这部分工作是很有意思的, 但我们认为有值得商榷之处。用线性变换把 (6) 式变为 (7) 式是有条件的; 线性变换的系数(至少某一行的系数) 应为非负且满足一定的归一条件才能认为拟种是以一定的概率分布组织起来的基因型的分子种的组合, (8) 式也才有意义; 还应考虑虚本征值的可能性以及实部最大的本征值发生简并的条件; 简并本征值是否都代表中性突变也是值得推敲的。我们在这方面的结果将另文发表。

4. 错误阈值和最大可复制信息

设一个拷贝由 v_i 个符号组成, q_i 为每个符号正确复制的概率, Eigen 得出拟种为最大信息容量的重要阈值关系:

$$v_{\max} = \frac{\ln \sigma_m}{1 - \bar{q}_m} \quad (10)$$

这里 $1 - \bar{q}_m$ 表示主种 m 每符号的平均错误率,

$$\sigma_m = \frac{A_m}{D_m + \bar{E}_{K \neq m}}$$

为主种的优势参数,

$$\bar{E}_{K \neq m} = \sum_{K \neq m} E_K x_K / \sum_{K \neq m} x_K$$

为其他竞争者的平均产生率。

由此可见, 信息的选择性累加的任何机制都有一个拷贝中符号数位的上限, 超过这个上限就不能保证拟种的内部稳定性。拟种分布的内部稳定性, 比起它的“生存竞争”来说, 是 Darwin 行为的更本质的属性。基于这一点, Eigen 认为只有经过循环联系, 才能把自复制和选择上稳定的单元结合成下一步较高的组织形式, 以再产生选择上稳定的行为。表 1 按照这一思想给出了达尔文系统中信息存贮的基本阶段。

三、不动点分析和超循环的性质

设有三个独立的竞争者, 它们满足方程

$$\dot{x}_i = k_i x_i^p - \frac{x_i}{c} \sum_{j=1}^3 k_j x_j^p$$

$$(i = 1, 2, 3; k_3 > k_2 > k_1)$$

满足 $\sum_{i=1}^3 x_i = c$ 这一条件的浓度分布可以用三维空间中的一个二维单形

$$\left(\sum_{i=1}^3 x_i = c, \quad x_i \geq 0 \right)$$

中的点来表示。当 $p = 0$ 时, 有一稳定不动点在浓度单形内部, 反映了所有种的稳定共存。当 $p = 1$ 时, 唯一的稳定不动点在浓度单形的顶点 3 上。当 $p = 2$ 时, 有三个稳定不动点, 单形分为三个区域, 一个区域中的所有点都将趋于一个特定的不动点, 显示“一旦出现就永存下去”的选择行为(图 9)。

自组织反应网络所对应的微分方程一般是

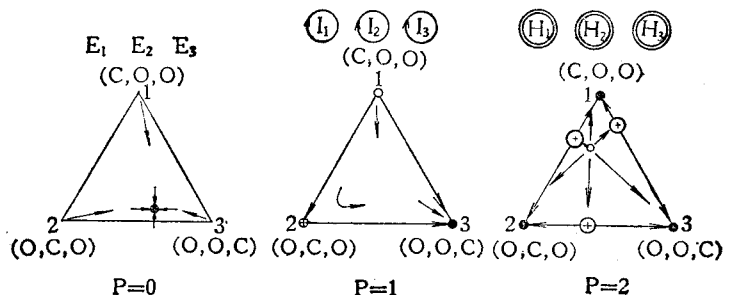


图 9 不同类型的独立竞争者的不动点图

○——稳定结点, ⊕——鞍点, ●——稳定结点

表 1 Darwin 系统中信息存贮的基本阶段

位错误率 $1 - \bar{q}_m$	优势参数 σ_m	最大数位容量 ν_{max}	分子机制和例子
5×10^{-2}	2	14	无酶 RNA 复制* t-RNA 前体, $\nu = 80$
	20	60	
	200	106	
5×10^{-4}	2	1386	单链 RNA 由专一性复制酶复制 θ_β 噬菌体, $\nu = 4500$
	20	5991	
	200	10597	
1×10^{-6}	2	0.7×10^6	DNA 经聚合酶复制, 包含由核酸外切酶校正 <i>E. Coli</i> , $\nu = 4 \times 10^6$
	20	3.0×10^6	
	200	5.3×10^6	
1×10^{-9}	2	0.7×10^9	真核细胞中 DNA 复制和重组脊椎动物(人) $\nu = 3 \times 10^9$
	20	3.0×10^9	
	200	5.3×10^9	

* 从未满意地看到 RNA 的元催化复制, 但是表面催化或经非专一适应的类蛋白催化, 可能包含对应于所引数值的位错误率。

非线性的, 不易得到形式解。而研究选择和进化行为, 也不一定需要完全的解曲线的性质, 而往往只要求出它们的最终目标和判断某些种的稳定共存是否可能就足够了。因此不动点分析结合 Lyapunov 方法和轨线的数值计算是较有效的。

文献[2]给出了超循环的一些性质, 例如:

1. 它使借循环联系的所有种稳定共存, 允许它们相干地增长, 并同不属于此循环的复制单元竞争。

2. 超循环可以放大或缩小, 如果这种改变有选择优势。

3. 两个超循环不易联系进一个较高阶的网络, 因为两个 p 阶超循环要求 $2p$ 阶的耦合项才能彼此稳定。

4. 超循环的选择是“一旦出现就永存下去”的。由于它的非线性, 选择优势是种群量的函数, 少量新拷贝不易取代已经建立的超循环, 因为它们寡不敌众。

四、进展和评论

Eigen 1971 年的论文发表后, 引起许多科学家特别是理论生物学家的重视。Nicolis 和 Prigogine^[7]、日本生物物理学会^[8]都对他的工作作了介绍。

Tyson 研究了化学网络中的竞争、选择和

进化, 考虑了膜的作用^[9]。Jones 对形式解和变系数等情况作了一系列的研究^[5,10]。Schuster 等研究了常数组织下的动力学系统^[11]。Spiegelman^[12]、Küpper^[13]发表过实验分析方面的文章。Epstein 对系统的竞争和共存给出了数学定义, 并研究了它们同超循环的关系^[14]。他还同 Eigen 一起发表了常数流限制下的选择和自组织的论文^[15]。Eigen 等还研究了催化的超循环中基元步骤的动力学^[16]。

Bresch 等^[17]对超循环模型提出了批评, 认为该模型中自复制单元兼有多种功能, 难以通过选择, 使这些功能同时得到改进。他们认为应先考虑把系统分隔为几个部分, 产生不同的微环境的作用。Eigen 等^[18]的答复是分隔可以辅助, 但不能代替早期遗传信息的超循环式的组织。

Clarke^[19]研究了复杂网络的稳定性问题, 特别是可能产生不稳定性或奇异动力学现象的临界情况。他认为超循环只是在进化中可以起作用的许多复杂的临界流环中的一种, 由小环组成大环对奇异动力学行为并无好处, “一旦出现就永存下去”的选择, 会导致进化的过程在远离最优的地方冻结。

我们认为用唯象方法描述 Darwin 系统、研究生物信息的起源和进化是 Eigen 的独创。

Eigen 学派的工作不仅说明、概括了许多生物学现象,而且开辟了用非线性网络的不动点分析法来研究这些现象的途径。当然,目前已有的理论还不能说是已经完全解决生物信息和功能的起源、遗传密码的起源和进化、生物大分子的纯一手性等问题。关于 Eigen 唯象方程的性质,超循环网络或一般的非线性网络的性质也值得进一步探讨。

参 考 文 献

[1] Eigen, M.: *Naturwiss.*, **58**, 465, 1971.
 [2] Eigen, M. et al.: *The Hypercycle—a Principle of Natural Self-organization*, Springer-Verlag, Berlin, 1979; *Naturwiss.*, **64**, 541, 1977; **65**, 7, 1978, and **65**, 341, 1978.
 [3] Barrell, B. G. et al.: *Nature*, **282**, 189, 1979.
 [4] Thompson, C. J., et al.: *Math. Biosci.*, **21**, 127, 1974.
 [5] Jones, B. L., et al.: *Bull. Math. Biol.*, **38**, 15, 1976.
 [6] Kimura, M., et al.: *Theoretical Aspects of Population Genetics*, Princeton, New Jersey, Princeton Univ. Press, 1971
 [7] Nicolis, G., et al.: *Self-organization in Nonequilibrium Systems*, John Wiley & Sons, New York, 1977.
 [8] 日本生物物理学会: 自己组织化, 1977.
 [9] Tyson, J. J.: *Lectures on Mathematics in the Life Sciences*, V. 7, pp. 43—67, Amer. Math. Society, Providence, Rhode Island, 1974.
 [10] Jones, B. L.: *Bull. Math. Biol.*, **39**, 311, 1977; **41**, 119, 761; 849, 1979; *J. Math. Biol.*, **4**, 29, 187, 1977, **6**, 169, 1978.
 [11] Schuster, P. et al.: *Bull. Math. Biol.*, **40**, 743, 1978.
 [12] Spiegelmann, S.: *Quart. Rev. Biophys.*, **4**, 213, 1971.
 [13] Küppers, B.: *Naturwiss.*, **66**, 228, 1979.
 [14] Epstein, I. R.: *Biophys. Chem.*, **9**, 245, 1979; *J. Theor. Biol.*, **78**, 271, 1979.
 [15] Epstein, I. R., and Eigen, M.: *Biophys. Chem.*, **10**, 153, 1979.

[16] Eigen, M. et al.: *Bio Systems*, **13**, 1, 1980.
 [17] Bresch, C. et al.: *J. Theor. Biol.*, **85**, 399, 1980.
 [18] Eigen, M. et al.: *J. Theor. Biol.*, **85**, 407, 1980.
 [19] Clarke, B. L.: *Advances in Chem. Phys.*, Vol, **43** (ed. by Prigogine, I., and Rice, S. A.), **1**, John Wiley & Sons, N. Y., 1980.

【附录】 名词解释

不动点 (fixed point) 是一个数学概念。如果一点 x 在映射 F 作用下不变,即 $F(x) = x$,那末我们就称点 x 为映射 F 的不动点。对于微分方程 $\frac{dx}{dt} = f(x)$, 我们

也把满足条件 $f(x) = 0$ 的点称为这个微分方程(或这个微分方程所描述的系统)的不动点,它实际上也是映射 $F = f + I$ 的不动点 (I 是恒同映射)。

单形 (simplex) 又称单纯形,是一个数学概念。设 a^0, a^1, \dots, a^q 是 n 维欧氏空间 E^n 中的 $q+1$ 个点 ($0 \leq q \leq n$),当 $q > 0$ 时,设 $a^1 - a^0, \dots, a^q - a^0$ 线性无关, $\lambda_0, \lambda_1, \dots, \lambda_q$ 是满足条件 $\lambda_0 + \lambda_1 + \dots + \lambda_q = 1$ 的非负实数, $x = \sum_{i=0}^q \lambda_i a^i$, 则 E^n 中点 x 的集合就称为一个 q 维单形。例如, 0 维单形是一个点, 1 维单形是一条线段, 2 维单形是一个三角形, 3 维单形是一个四面体。

超循环 (hypercycle) 是 Eigen 提出的一个概念。它是指经过循环联系把自催化或自复制单元连接起来的系统,其中的自复制单元既能指导自己的复制,又(可以通过它所编码的酶)对下一个中间物的产生提供催化帮助。

拟种 (quasi-species): Eigen 在研究进化方程的过程中,用到了分子种的一种线性组合,他称之为拟种,并解释为以一定的概率分布组织起来的分子种的组合(我们的研究指出这样的解释是有条件的)。这个概念反映了一个物种的野生型具有一定的基因型的分布,而不是只有一个基因型这一事实。

[本文于 1981 年 2 月 12 日收到]