

СИБИРСКИЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ
МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ИЗВЕСТИЯ

Siberian Electronic Mathematical Reports

<http://semr.math.nsc.ru>

Том 16, стр. 340–368 (2019)

УДК 57:51-76, 57.02.001.57, 517.958:57

DOI 10.33048/semi.2019.16.021

MSC 92B99, 97M60

СИНТЕЗ БЕЛКА КАК ОБЪЕКТ
ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И
МОДЕЛИРОВАНИЯ

Ю.Н. ЖУРАВЛЕВ, М.А. ГУЗЕВ, А.И. ГУДИМЕНКО

ABSTRACT. The multidisciplinary analysis of the structure of a biological object reveals that the set of parameters for its description in the context of the genetic code only is not complete. On the other hand, conversion – a key event in the protein synthesis – has no analogues in classical physics and mathematics. Conversion is being discovered in a detailed analysis of transcription-translation transition in terms of fiber bundles theory. It represents a heterotopic transition that hides the analytical connection of the objects of this morphism. The introduction of a parameter of movement is fruitful when modeling the developing systems thus nesting the system into $n + 1$ -dimensional space. These aspects promote the revising the concept of organizing center in protein synthesis and ribosome work.

Keywords: protein synthesis, mathematical modeling, fiber bundles.

Не спрашивайте меня о том, что физика может дать биологии,
лучше спросите, что биология может дать физике.

Станислав Улам

1. ВВЕДЕНИЕ

Материальные носители жизни обнаруживают, в зависимости от уровня рассмотрения, социальную, популяционную, организменную, клеточную, молекулярную, атомарную и т.д. природу. Вследствие этого процесс исследования живых систем привлекателен для специалистов различных наук, прежде всего математики, физики и их многочисленных подразделов.

ZHURAVLEV, YU.N., GUZEV, M.A., GUDIMENKO, A.I., PROTEIN SYNTHESIS AS AN OBJECT OF PHYSICAL AND MATHEMATICAL RESEARCH AND MODELING.

© 2019 Журавлев Ю.Н., Гузев М.А., Гудименко А.И.

Поступила 20 января 2019 г., опубликована 11 марта 2019 г.

В каждом объекте жизни может быть несколько предметов исследования и часто эти предметы относятся к разным наукам, отчего работа специалиста, успешного в одной из них, означает, что другие предметы исследования остаются в стороне от его интересов. Если структура объекта достаточно гетерогенна, шансы узкого специалиста составить об объекте исчерпывающее представление, невелики.

Кроме того, подразделы наук имеют тенденцию к быстрому росту, дальнейшей дифференциации, их языки тоже эволюционируют, отчего описание биологических объектов и предметов (а наше молекулярное знание о них тоже не является застывшим!) становится, с одной стороны, все более глубоким, а с другой – все более специальным и разрозненным. Наука биофизика, созданная в первой половине прошлого века для преодоления этой тенденции, повторила судьбу биологии в целом, и теперь специалисты, скажем, в области энергетики фотосинтеза редко интересуются (мало понимают), например, моделями эволюции в геномике. Этот и последующие абзацы введения назначены показать, что процесс познания живых систем с точностью до наоборот отражает главную особенность процесса становления живой действительности. Становлению, в пределах его доступности нашему наблюдению, свойственен интегративный характер, рост и усложнение, тогда как познавательный процесс все больше приближается к модели дробления, направляясь от классических объектов к микроскопическим, от микроскопических к атомным и к субатомным и виртуальным частицам.

Подобная ситуация в меньшем, однако, масштабе складывалась в биологии в середине прошлого века и была отчасти разрешена благодаря созданию синтетической теории эволюции, которая вылилась в создание популяционной генетики, филогенетики и молекулярной эволюции [1, 2, 3, 4]. С тех пор накопилось много новых вопросов, вышедших за пределы синтетической теории, и теперь многих биологов не оставляет мечта о новом синтезе. Возможен ли он? И, если возможен, то, какое знание должно быть включено в новые представления, чтобы науки о жизни получили новое расширенное и более глубокое содержание? Можно ли этого достигнуть, сложив достигнутое понимание, то есть, можно ли решить новые проблемы в контексте имеющегося знания и тем самым опровергнуть Геделя? А если опровергнуть Геделя все-таки нельзя, то какого характера новое знание требуется для прогресса в исследовании живых систем?

Нередко раздаются призывы, что биологию следует обогатить новым субатомным, квантовым знанием, новейшими достижениями физики [5, 6, 7, 8, 9] (и ссылки в двух последних работах). Эти призывы имеют свою историю.

Эрвин Шредингер в своей широко известной книге «Что есть жизнь?» [5] предсказал важную роль квантовой механики в понимании «жизни», но со временем и это исследование оказалось рассредоточенным по многим направлениям. Так, на конференции в Майями в 1996г. докладчики ориентировались на Quantum Statistical Mechanics in the Life Sciences (возможно потому, что вопросы статистики тогда были актуальны для самой квантовой механики). Но уже в коллективной монографии в 2008 г. “Quantum Aspects of Life” под редакцией D. Abbott, P.C.W. Davies, A.K. Pati [9] было представлено пять частей, которые содержали 18 тематических подразделов, где каждый проливает новый свет на процессы, относящиеся к разным областям науки.

Но за прошедшие 10 лет появились новые темы и направления, которые, как полагают, важны для понимания функционирования живых систем, в частности — квантовые фазовые переходы в неравновесных устойчивых состояниях и топологические квантовые переходы. Можно привести и другие примеры того, как новейшие достижения в физике проливают (или могут пролить) новый свет на давно известные процессы в биологии. Среди них важнейшими нам представляются исследования в области турбулентности сверхпроводящих жидкостей, представления о топологических квантовых переходах, исследования в области природы, энергии и флуктуаций вакуума. Хотя многие из перечисленных направлений уже отмечены Нобелевскими премиями (например, премии по физике 2016 г.), их вклад в функционирование живых систем еще далек от должного понимания, и не исключено, что их применение к сложным биологическим системам окажется полезным не только для биологии, но и для развития самих теорий точных наук. Такое может произойти и происходит в действительности, когда «наличные» достижения «чистой» физики и математики оказываются важными шагами вперед, но недостаточными для моделирования биологических нарративов. Таковы были, например, модели Левонтина [3], Райта [10] многие другие, созданные до открытий молекулярной эпигенетики.

В этой связи мы ожидаем, что эволюционные принципы, сформулированные выдающимися биологами (Дарвин, Ламарк, Уолдингтон), еще недостаточно использованы в создании теории становления Вселенной. Определенные надежды мы связываем с развитием представлений об информации на примере биологических систем. Поскольку биологические системы имеют явные динамические свойства, это обстоятельство может быть полезно для постижения смысла информации путем сравнения процессов становления (смысла информационных воплощений) на разных этапах развития Вселенной. Биологические системы могут быть полезны и в исследованиях роли трансмутаций информации при переходе от этапа к этапу становления, при смене как отдельных носителей информации, так и типов носителей информации.

В данной статье мы исследуем преимущественно описание процесса трансляции (синтеза белка), который считается одним из основных информационных событий в функционировании живых систем, и показываем неполноту его нынешних описаний в терминах физики и математики. Эта неполнота проявляется не столько в описании самих молекулярных структур, сколько в описаниях их организации.

В следующей публикации мы предполагаем разбить процесс на составляющие, имеющие принципиальную самостоятельность. Следуя классической традиции, мы выделяем три основных потока становления: потоки массы, энергии и порядка, но рассматриваем их не по-отдельности, а во взаимодействии, что, конечно, не ново. Однако, в результате междисциплинарного анализа их взаимодействия мы находим слабые места в теории и в модели аллостерической регуляции синтеза белка, которые ограничивают себя концентрацией внимания на передаче информации от мРНК к белку и от одних функциональных центров к другим, что хоть и верно, но недостаточно. В третьей, заключительной части, мы предлагаем более общий вариант смысла синтеза белка, который предполагает воплощение информации одномерного порядка (последовательности нуклеотидов), в трехмерный порядок ковалентно связанных элементов

(мономеров полипептида); в порядок, не столько зависящий от наличия декодера, сколько определяемый внутренними возможностями взаимодействия самих ковалентно связанных элементов, уже несущих в своей структуре признаки более сложного потенциального порядка. Такая идеология приводит к новым представлениям о функциональной архитектуре и о взаимосвязях элементов работающей рибосомы. Они будут предложены в третьей статье.

В работе используются следующие сокращения: тРНК — транспортная РНК, транспортная рибонуклеиновая кислота; мРНК или иРНК — матричная (информационная) РНК; БО — биологический объект.

2. ОБЩЕПРИНЯТОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СИНТЕЗЕ БЕЛКА НА РИБОСОМЕ

Этот химический процесс — вероятно, самый сложный во Вселенной — осуществляют большие агрегаты, состоящие из белков и РНК и называемые рибосомами, которым помогают десятки других белков и молекул РНК.

М. Громов [11, стр. 114]

Описание какого-либо процесса в терминах молекулярной биологии предполагает его представление в виде схем, уравнений и словесных описаний. Таких описаний для процессов транскрипции-трансляции сделано за последние полвека, наверное, сотни. На русском языке лучше других для наших целей подходят описания, приведенные в пособиях [12, 13, 14, 15, 16, 17]. Специальные знания, касающиеся молекулярной биологии онтогенеза растений, содержатся в книге Кузнецова и Дмитриевой «Физиология растений» [18]. Краткое популярное, но емкое обозрение вопроса сделано Петром Сергиевым в журнале Наука и жизнь [19].

Таким образом, все, что происходит в живых системах, описано, прежде всего, в терминах биологии и молекулярной биологии. Физики и математики, не имея ничего другого, берут и снабжают эти описания особенностями своего знания, полагая, что их знание фундаментальнее биологического, а потому такая операция позволит проникнуть в суть живого процесса и в ее святое святых — в механизм эволюции. Вот и такой выдающийся математик, как М. Громов, написал (смотри эпиграф к разделу) без колебаний, что синтез белка — химический процесс. Это прямое следствие того, что косметический подход к исследованию живых систем устраивает многих. Мы же считаем, что жизненные процессы сконструированы так, что ни одна наука, ни один блестящий, но узкий специалист не в состоянии описать этапы ее эволюции, оставаясь только в рамках своей дисциплины. Как бы понимая это, в Беркли в Национальной лаборатории создано подразделение «The Molecular Foundry», что можно перевести как «Молекулярный литейный цех», которое нацелено на сплавление знаний из разных областей физики. Но в отношении биологии пока подход именно таков, и благодаря ему принята следующая схема последовательных событий, приведших к становлению живых систем: физика — химия — предбиология — биология (см., например, [20, 21]).

Конкретный участок нашего внимания — синтез белка — описывается в учебниках и руководствах как некий сложный и энергоемкий процесс, в котором последовательность нуклеотидов в мРНК отображается в последовательность аминокислотных остатков полипептида. Основная часть этого процесса называется элонгация (рис. 1). Схема элонгации служит важной частью представления, известного как Центральная догма молекулярной биологии (ЦДМБ).

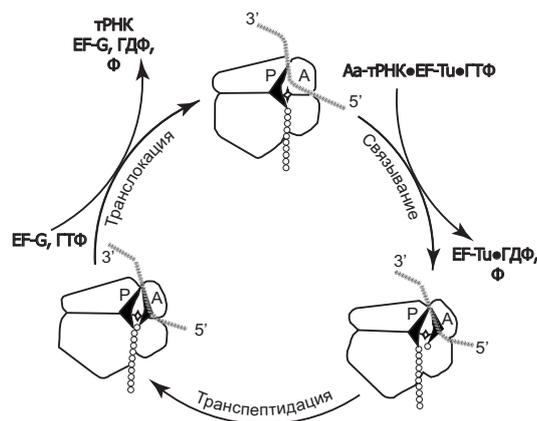
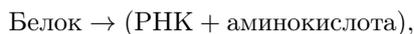


Рис. 1. Схема основного цикла работы рибосомы — элонгации, то есть наращивание цепи полипептида необходимым аминокислотным остатком (по А.С. Спирину [12]).

Догма выглядит как утверждение о передаче информации в живых системах в такой последовательности: ДНК — РНК — белок, — и схема посвящена событиям «превращения» информации РНК в информацию белка, то есть, в продукт заключительной части ЦДМБ. Первое знакомство с деталями этой схемы лучше начинать с представления А.С. Спирина (рис. 1) [12], которое, хоть и сделано 30 лет назад, сохраняет верную ориентацию на последовательность и важность событий. Более поздние схемы могут давать не самое верное представление об относительной важности описываемых событий.

Большая детализация нам на этом этапе не нужна. Заметим только, что в синтезе полипептида участвуют аминоксил тРНК, которые (на рисунке не показано) синтезируются с помощью ферментов — аминоксил тРНК синтетаз, сокращенно АРСаз [22, 23].

Эти ферменты, то есть, белки, работают очень селективно и свою селективную информацию воплощают в создании продукта, который, будучи соединением аминокислоты и тРНК, не поддается принятой в ЦДМБ классификации. Передача информации здесь осуществляется по схеме:



причем нарративно простой смысл этой информации (РНК присоединяет аминокислоту) в контексте процесса становления можно выразить достаточно сложным алгоритмом, привлекающим в описание многие события окружения.

Обратим также внимание и на то, что в ЦДМБ имеют в виду не все виды РНК, а только матричную РНК и поэтому говорят: мРНК служит матрицей для синтеза белка.

Мы не будем приводить здесь возможные и опубликованные попытки формализации этих схем, но подчеркнем, что все эти попытки мало изменили ситуацию в науках о жизни. Тысячи исследователей, десятки институтов и журналов работают в рамках этой парадигмы и добиваются взаимно признаваемых успехов. Текущая задача исследователей синтеза белка (трансляции) в этом контексте формулируется так: «our understanding of how basic ribosome processes, including mRNA decoding, peptide bond formation, mRNA, and tRNA translocation and cotranslational transport of the nascent peptide, are regulated» [24]. С этим трудно и нет смысла спорить, и слава тем специалистам, которые двигаются в этом направлении, применяя самые современные методы микроскопии, рентгеноструктурного анализа, направленного мутагенеза и самых изощренных компьютерных симуляций [25, 26, 27, 28, 29].

Но есть и проблемы как частного («рибосомного»), так и более общего — общенаучного характера. Уже сто с лишним лет, как физика разделилась на квантовую и классическую составляющие, а как, в каком порядке, вставлять эти составляющие в общепризнанную цепочку эволюции живого — не ясно. Также около ста лет длится «эра Миллера», порожденная догадками А.И. Опарина и Дж. Холдейна, но проблема замыкания абиотических циклов, как ключевое событие перехода от предбиологии к биологии, остается нерешенной (см. историю в [7]). Более того, отдельные смельчаки заявляют, что биология вообще не имеет аналитического представления в предбиологии [30], и мы склонны думать, что это не беспашающая храбрость, а квалифицированно выношенное убеждение специалистов. Другими словами это заявление означает, что между химией и биологией в обозначенной выше цепочке эволюционных событий лежит пропасть, и неясно, как она преодолевалась в процессе становления (Вселенной). Что же касается «работы рибосомы», как бы уже понятной для большинства неспециалистов, то казавшиеся незначительными для ранних представлений недоработки перерастают в большие проблемы, требующие и новой техники и нового понимания. «However, a significant part of the ribosome, mainly the solvent side of subunits, is more flexible and does not allow interpreting of structure at high resolution. This problem becomes very significant in the case of the ribosomes from higher eukaryotes, where the biggest part of the high-eukaryote — specific long ribosomal RNA segments (approx. 1 MDa,) remain unresolved despite innovations in cryo-EM» [24]. Дело здесь не в том, что эту важнейшую часть рибосомы нельзя приспособить для исследования современной техникой (криотехникой, преимущественно), а в том, что происходящие в этой органелле процессы не укладываются (не вполне охвачены) в современные модели и представления. Как мы постараемся показать позднее, чтобы понять происхождение и значение пропасти между химией и биологией, необходимо привлечь самые новые результаты из разных областей физики и математики.

Мы полагаем, что в своем развитии жизнь преодолевала подобные пропасти неоднократно, и что в ее современных структурах или процессах могли сохраниться признаки таких преодолений, хотя многие (если не большинство) из свидетельств могут отсутствовать, как отсутствуют в палеонтологической летописи видов недостающие звенья (см., например, бю главу в [31]). Напротив,

обнаружение таких свидетельств дают богатую пищу для размышлений. Такой находкой можно считать особенности синтеза тРНК у *Nanoarchaeum equitans*, генерирующей 6 изоакцепторов тРНК, используя половинные молекулы тРНК [32]. К месту заметим, что этот замечательный факт пока не получил достойного обсуждения в литературе.

Благодаря обилию молекулярных данных и сводок фундаментального характера, создается впечатление, что исследования процесса синтеза белка близки к завершению, и что это завершение вполне возможно в рамках распространенной эволюционной парадигмы становления живых систем в последовательности: физика – химия – предбиология – биология. Однако, вряд ли это так, и дело не только в том, что ряд событий, сопровождающих синтез белка на рибосоме, не удастся сделать наблюдаемыми с помощью современной техники. Дело, скорее, в том, что большинство процессов описано:

- локально, то есть без связи с другими событиями онтогенеза;
- в терминах почти исключительно химии, то есть без обращения к топологии, электродинамике, квантовой механике и электрохимии.

При этом большинство понятий относительно событий и объектов остается неопределенным. Эта неопределенность — объективное следствие дуальности биологического мира, (бесконечного?) разнообразия его представлений в сети дуальностей. Типична ситуация, когда студентка спрашивает: что такое карิโอ-плазма? Лектор отвечает: это есть содержимое ядра, и переводит: карิโอ — это ядро, плазма — понятно, плазма. Понятно? — Да!

Кому и что понятно??? Кто знает, что такое — плазма?

То же самое получается, например, с определением «основного содержимого» ядра — хроматином, который определяется как нуклеопротеид, окрашиваемый основными красителями.

3. ЧТО И КАК ПРЕДСТОИТ ОПРЕДЕЛИТЬ?

Мы хорошо понимаем почти непосильную трудность задачи — переписать биологию в терминах логики, математики и физики и дать определения основных понятий. Тем более мы понимаем невозможность сделать это в одной журнальной статье. Но мы уверены в том, что дальнейшее познание живых систем невозможно в рамках только химико-биологических контекстов, и чтобы показать, что переписывание не есть напрасный труд, мы приведем несколько примеров, когда такое переписывание оказывается продуктивным. Чтобы дать эти примеры, нам придется в статье повторить «азбучные» для биологов нарративы (описания), которые часто и легко подхватываются и физиками и математиками. Но повторить их нам придется «своими словами», чтобы сделать их пригодными для предстоящего обсуждения. При этом есть риск оказаться в положении (точнее, быть воспринятыми) сообщающих давно известные истины или доказывающих то, что у математиков называется “folklore theorems”.

4. АНАЛИЗ ПОЛНОТЫ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОНТОГЕНЕЗА

Наряду с эволюцией, онтогенез считается важнейшим в процессе становления жизни. Википедия определяет онтогенез как «индивидуальное развитие

организма, совокупность последовательных морфологических, физиологических и биохимических преобразований, претерпеваемых организмом от оплодотворения (при половом размножении) или от момента отделения от материнской особи (при бесполом размножении) до конца жизни».

Нынче в биологии стало общепринятым положение, что основное содержание процесса онтогенеза (развития организма или биологического объекта, БО) заключается в отображении информации генов в структуры фенотипических признаков (фенотипических признаков). Отсюда легко перейти к выражению $G \rightarrow Ph$, где G есть генотип объекта, Ph — его фенотип, а стрелка обозначает причинно-следственную связь [33]. Обратим внимание, что иногда между символами ставят не простую стрелку, а извилистую \rightsquigarrow , чтобы подчеркнуть, что указанное отображение не исчерпывается единственной причинно-следственной связью генетического кода. Более того, и само это отображение не является исчерпывающим в описании онтогенеза. Строго говоря, у нас известен результат, и надо построить отображение. Физики и математики умеют это делать, но часто излишне доверяют устоявшимся в биологии общим положениям, и это уводит их в сторону от выявления той специфики, которая не доступна раскрытию в терминах только молекулярной биологии.

В этой связи мы напоминаем, что, хотя основными молекулярными событиями онтогенеза являются процессы репликации, транскрипции и трансляции, и что хотя молекулярная сторона их осуществления изучена во многих деталях, содержательные аспекты каждого из этих процессов требуют новых математических, логических или физических истолкований. Например, указывая, что процесс репликации мало отличается от процесса транскрипции в том отношении, что в обоих случаях на ДНК-матрице синтезируется комплементарная нуклеиновая кислота (в процессе репликации синтезируется новая цепь ДНК, а в транскрипции — РНК), мы считаем необходимым обратить внимание на то, что *состояние* «гена» в ДНК- и в РНК-представлениях отличаются не только наличием рибозы или урацила, но характером представления состояния. Ядерную ДНК нельзя считать множеством генов, хотя по первому впечатлению хочется считать именно так. Дело в том, что соответствующие генам сегменты в ДНК связаны химически — между ними имеются ковалентные связи, которые превращают логически дискретные сущности в химически слитную однородную молекулу. Гены в ДНК не имеют границ, а потому там их представления структурно не полны, из чего естественно следует, что они не полны и функционально. Другими словами: гены в ДНК есть, но они *в ней* не обозначены и выполнять свою функцию $g \rightarrow ph$ не могут. Создание *конечных* транскриптов, то есть, новое представление генов путем введения пределов для прежде неразличимых участков ДНК, переводит процесс онтогенеза в новое пространство с новыми отношениями элементов. Для этой цели каждой группе генов *в клетке* соответствуют свои факторы инициации транскрипции, ТАТА-боксы, и многое другое, что позволяет отличать гены и регулировать их активность в онтогенезе [34]. Но во всех случаях в отсутствие *внешнего* декодера — механизма, различающего регуляторные участки в последовательностях ДНК, то есть, в отсутствие внешнего оператора, границы логических элементов ДНК в ядре эукариот неразличимы. Такими декодерами, восстанавливающими границы

генов в ДНК в процессе транскрипции, служат в общем случае факторы транскрипции, первоначальное количество которых достается клетке *по наследству от родителей* [35].

Здесь уместно сделать замечание, что даже такой начальный анализ, самая первая попытка приспособить молекулярные нарративы к описанию онтогенеза в терминах отношений подводят нас к открытию особой биологической дуальности, которая отмечается и биологами, но до сих пор не сформулирована в соответствии со своей значимостью. А именно: последнее обстоятельство можно обобщить до заключения, что в организмах *наследуется* не только система генов, но и эпигенетическая система их регуляции. Конечно, это — прописная истина для биологов. Но эта такая истина, которую знают, но мало ею пользуются. Это как дуализм в квантовой механике: кто изучает фотон как волну, кто — как частицу, а как дуальный объект, создающий дуальный мир — почти никто. Поэтому, представив эту прописную истину как дуальность генетическому коду, мы можем представить становление фенотипа выражением: $G, Ep \rightsquigarrow Ph$, где Ep представляет эпигенетическую систему. Роль эпигенетической системы хорошо продемонстрирована в опытах Яманаки по перепрограммированию фибробластов, где всего 4 фактора транскрипции меняли направление развития клеток [36]. Но если живой мир дуален, а выражение $G \rightarrow Ph$ не абсолютно, то роль волнистой стрелки сильно возрастает, и создается основание для вопроса: исчерпывается ли исходный объект морфизма набором G, Ep ? Обращаясь к новейшим представлениям о сети дуальностей, мы уже не можем остановиться на нашем достижении, что в фенотипическом представлении БО участвуют генетическая и эпигенетическая системы, нам следует думать: не можем ли мы обогатить его чем-то еще, включающим не только представления из молекулярной *генетики*, но и как-то использовать те данные молекулярной *биологии*, которые напрямую к генетическому коду не относятся.

Возьмем, например, мембраны. Их основной структурный элемент — липиды — не имеет прямого отношения к генетическому коду, поскольку в последовательностях нуклеотидов нет информации о структуре липидов. Более того, липиды и собираемые из них мембраны и не могут иметь отношения к «универсальному» генетическому коду, так как основные объекты генетического кода — одномерные последовательности, а мембраны есть двухмерные поверхности. Тем не менее, многочисленные типы мембран, в том или ином смысле разделяющие клетку на функциональные компартменты, тоже наследуются и потому должны быть включены в представление о фенотипическом воплощении объекта. Наличие в клетках мембран и некоторых других структур вынуждали биологов в опытах по пересадке ядра, неправильно названного клонированием, использовать в качестве «информационного конверта» недифференцированные и лишённые собственного ядра ооциты (Энциклопедия Британика, 2008). Обозначим этот тип элементов как констрайнты (constraints, C), и запишем выражение:

$$(1) \quad G, Ep, C \rightarrow Ph.$$

На языке нарративов оно означает, что взаимодействие генетических, эпигенетических систем и систем ограничений (констрайнтов) создает наследуемое фенотипическое представление БО. После нашего анализа такое высказывание

кажется очевидным, почти “folklore theorem”, однако, вряд ли его можно найти хоть в одном учебнике биологии.

Выражение (1) может быть расширено и детализировано. Прежде всего, G , если под этим символом понимать ДНК, прямо участвующую в «осуществлении» ЦДМБ, составляет только небольшую часть всей ядерной ДНК [37]. Хорошо известно и то, что соответствующая гену последовательность нуклеотидов в ДНК представлена двумя основными классами фрагментов — интронами и экзонами. В ДНК они никак не различаются и без изменений отображаются в транскрипты. В ходе процессинга, названного сплайсингом, интроны вырезаются, а экзоны сшиваются и участвуют в образовании функциональных транскриптов, например, зрелой мРНК или рРНК [38].

Интроны подвергаются деполимеризации в ядре, что позволяет считать, что их функция как элементов ДНК уже выполнена к моменту начала сплайсинга. Поскольку интроны есть в участках, кодирующих не только мРНК, предполагается, что их функция связана не столько с разворачиванием генетического кода, сколько со структурно-пространственными преобразованиями ДНК в хроматине. Таких преобразований в подготовке ядра к делению немало, отчего предположение выглядит правдоподобным. Если интроны действительно участвуют в динамике архитектуры хроматина, то их функция связана не только с одномерным пространством последовательностей, но и с многомерным пространством внутриядерных взаимодействий и перемещений в (трехмерном) пространстве ядра. И в то же время эта функция лежит вне пространства генетического кода, вне ЦДМБ, хотя она тоже основана на принципе комплементарности. Говоря о комплементарности, многие сразу думают о тех водородных связях, которые удерживают комплементарные основания в двойной спирали, но в осуществлении внутриядерных взаимодействий привлекается значительно большее разнообразие сил. Так, для реализации дуальности взаимодействий «белок — нуклеиновая кислота» используются ориентированные наружу связи радикалов аминокислотных остатков и некоторые другие так же ориентированные связи коллективного характера нуклеиновых кислот. Поэтому интересующая нас функция не относится также ни к G , ни к S пространствам, а следовательно, выражение (1) может быть переписано как

$$(2) \quad G, E_p, S, \dots \rightarrow Ph.$$

Что может находиться на месте многоточия? Очевидно, там должны перечисляться те (не отмеченные в нашем тексте ранее) параметры, которые необходимы для получения нужного результата отображения. Анализ «содержания» фенотипа подсказывает, что область значения содержит объект большей массы и с большей внутренней энергией. Если прибыль массы может быть как-то получена в ходе синтеза структур потока, то энергия должна быть обозначена явным образом и ее трансформации предполагаются многоточием в выражении (2). Исследования параметра эпигенетики, E_p , понимаемого как сеть процессов, регулирующих активность генов, не устают преподносить сюрпризы. Не успела общественность привыкнуть к явлению редактирования генома [39, 40], как ее внимание завоевали исследования рибосвичей [41].

Тема дуальности в представлениях фенотипа продолжается и углубляется. Сравнительно недавно Min Guo и Paul Schimmel написали обзор о нетрансляционных функциях АРСаз. Кроме своей канонической функции (связывания аминокислоты с тРНК), эти ферменты участвуют в регуляции метаболизма

прокариот не как ферменты, а как некая белковая масса. У высших эукариот список неканонических активностей АРСаз намного больше и включает регуляцию развития, запуск или торможение воспаления, контроль клеточной смерти и многое другое [42].

Собранные здесь примеры и убеждение Розена, что «that complex organization is a general feature not just of the biosphere on Earth — but of the universe itself» [43] понуждают исследователей процесса становления попытаться выстроить ряд дуальных переходов от квантового мира к биологическому. Эта тема не будет развита в этой статье, но сам факт ее появления говорит о способности биологи ставить вопросы для естественных наук.

Главной задачей этого раздела было показать, что уже самые начальные описания живых систем в терминах отношений вскрывают неполноту представлений биологических нарративов и открывают новые свойства живых систем, ранее не замеченные или недооцененные биологами.

5. ОТ ТРАНСКРИПЦИИ К ТРАНСЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ РАССЛОЕНИЯ И КОНВЕРСИЮ

Если в составе ДНК «гены» (химически) неразличимы и ковалентно связаны в одну супрамолекулу, то к началу трансляции они уже дискретны — представлены РНК-транскриптами, то есть отдельными молекулами РНК. При этом информационное содержание молекул соответствует фрагментам информации отдельных генов (сегментов ДНК). Благодаря такому переходу, индивидуальные носители информации генов приобретают способность взаимодействовать с удаленными фиксированными декодерами, тогда как до создания множества транскриптов (в самом начале транскрипции) подвижные (эпигенетические) декодеры взаимодействуют с фиксированными генами, представленными комплексом ДНК с белками — с хроматином.

Понятно, что в каскаде переходов от одномерных последовательностей к современному трехмерному фенотипу, жизнь следовала каким-то математическим и логическим схемам, но каким? Что связывает транскрипцию и трансляцию?

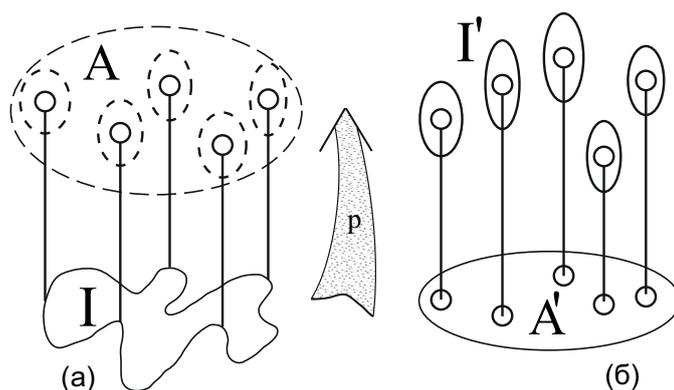


Рис. 2. Схематическое представление событий транскрипции (а) и трансляции (б).

Будем полагать, что на схеме (а) рис. 2 представлены ДНК в виде базы I и множество транскриптов, в виде расслоения A , которое на схеме (б) рис. 2 уже рассматривается как множество A' , отображаемое в другое множество I' .

Попробуем представить описание схем. Пусть ДНК — огромная молекула (I на схеме (а) рис. 2). Эту ДНК, изображенную как замкнутую кривую в основании схемы, можно понять как некое множество и как единство с химической точки зрения — все элементы этой гигантской молекулы ковалентно связаны. В ходе транскрипции это единство (селективно и частично) отображается в набор дискретных транскриптов и одновременно этот набор подвергается разбиению, создавая подмножества рибосомных, информационных, транспортных и других РНК. Информация ДНК при этом подвергается квантизации: получают информационно самостоятельные фрагменты — транскрипты. Они, транскрипты, — не есть прямое продолжение сегментов ДНК, они — нечто над этими сегментами, а их множество — как бы новое подвижное, динамическое образование над фиксированной молекулой ДНК, что и отражено в схеме (а).

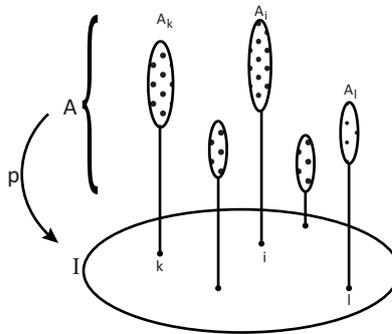


Рис. 3. Рисунок из книги Голдблатта [44, fig. 4.4 стр. 89], дающий простейшее представление о расслоении A над базой I .

Стрелка p на рис. 2 показывает направление отображения, общее для транскрипции и трансляции. За исключением некоторых деталей оба рисунка похожи на рис. 3, однако на последнем рисунке есть существенное отличие: стрелка p (проекция расслоения) направлена из расслоения в базу.

Тем не менее, возможно положить расслоение схемы (а) как базу A' расслоения схемы (б) (рис. 2). Здесь каждый транскрипт во что-нибудь (чаще — в белок) отображается сколько-то раз и создаются еще множества или многообразия, отчего схема (б) рис. 2 выглядит почти так же, как схема (а), а обе они во многом воспроизводят схему расслоения из книги Голдблатта [44] (рис. 3).

Представление синтеза белка по схеме, напоминающей схему расслоения, рассмотрено нами впервые в публикациях 2013 года и последующих лет [45, 46, 47]. Мы пришли к выводу, что термины теории расслоения, такие как база, расслоение, ростки (гермы) могут быть использованы в описании процессов транскрипции и трансляции [46, 47]. Явное сходство тезауруса и схем, представляющих процессы, переводит наше исследование в область теории расслоений, хотя, конечно, полного совпадения нет и не может быть, так как математика представляет расслоение в структуре. А биология — в потоке.

Тем не менее, сходство этих рисунков позволяет нам сделать попытку использовать термины теории расслоений для описания процесса синтеза белка.

Набор свободных аминокислот и набор транскриптов можно представить как расслоенные базы, гермами которых являются, соответственно, аминокислоты и транскрипты. Бросается в глаза, что в этих двух расслоениях мы имеем дело с гермами разного уровня сложности: аминокислоты неделимы без утраты функциональности, тогда как в транскриптах можно выделить триплеты как менее сложные, но функционально значимые элементы. В живых системах эквивалентность представления гермов достигается введением рибосомы как понижающего декодера, который взаимодействует с транскриптом (мРНК) на уровне триплетов. Одновременно этим действием обнаруживается частичный порядок, присущий транскрипту в его триплетном представлении. Аминокислоты тоже подвергаются трансформации, связываясь с соответствующими тРНК с помощью «собственных» АРСаз. В результате этих уникальных связываний на множестве все еще пространственно свободных элементов (комплексов аа-тРНК) задается частичный порядок, который, в отличие от локального порядка триплетов в транскрипте, носит глобальный характер. Вследствие этого связывание аминокислот с тРНК можно обозначить как пре-трансляцию.

Заметим, что текущая организация БО не может реализовать своих внутренних потенциалов, отчего расслоение, как способ открытия внутренних степеней свободы, разрушает эту структуру, делая, в некотором смысле шаг назад в процессе становления. Эта временная мера, однако, открывает широкое поле для создания новых конструкций, что становится очевидным после исследования конверсии гермов транскрипции в гермы трансляции. Особое содержание процесса конверсии понятно из того факта, что хотя на схеме это превращение гермов можно обозначить простой стрелкой, однако эта стрелка — далеко непростой морфизм. Даже если мы ограничимся в рассмотрении пространством генетического кода, где выражение $G \rightarrow Ph$ еще не вызывает противоречия, то уже выражение $g \rightarrow ph$ явно не соответствует действительности, так как триплеты мРНК в аминокислотные остатки никогда не превращаются. Для перехода от транскрипции к трансляции, проблема конверсии не является химической проблемой превращения нуклеотидов в аминокислотные остатки. Это проблема перехода представления объекта из одного топологического пространства в другое, причем в переходе инвариантны только признаки организации или конструкции, тогда как сами элементы конструкции могут иметь разную природу. Именно в замене операциональных элементов конструкции и заключается конверсия. Благодаря конверсии оказывается, что соединенные стрелкой объекты не имеют аналитической связи. Аналитичность нарушается во многих смыслах непредсказуемо. Конечно, на некотором уровне развития информатики мы научимся предсказывать свойства биополимера, исходя из знания свойств его элементов и их последовательности. И возможно, что на определенной ступени развития удастся активировать аминокислоты другим путем и выстраивать из них полипептид, длина и последовательность которого «записана» не в мРНК, а в программе, предположим, атомно-силового устройства. В этом случае мы получим аналитическую пропасть другого рода.

Разные типы конверсии в эволюции живого можно наблюдать на многих примерах, например, при создании актина для движения клеток и клеточных структур. Эта конверсия тоже есть прыжок через пропасть от квазимеханического движения в линейных полимерах к почти настоящему механическому движению.

Есть, однако, и конверсии, сохраняющие аналитичность. Так, та же рибосомальная РНК, обрастая белками и присоединяясь к ретикулуму, оказывается в другом пространстве, но сохраняет многие структурные элементы транскрипта. Дать физико-математическую интерпретацию биологическому феномену конверсии и выяснить его возможное наличие в других системах становления — задача для специалистов естественных наук.

6. ОТ КАТЕГОРИИ К КОРТЕЖУ И ПАРАМЕТРУ ДВИЖЕНИЯ

Рассуждая об онтогенезе, мы, можно полагать, перенесли наше исследование из области молекулярных схем в область теории категорий, однако, наша задача двигаться еще дальше — в область теории отношений. В истории известны такие попытки. В прошлом веке, еще до открытия генов и компьютеров, сначала Н. Рапевский [48], а затем — Р. Розен [49] рассматривали возможность категорно-теоретического описания жизненных процессов, делая это довольно абстрактно в соответствии с уровнем тогдашнего знания о молекулярной природе процессов онтогенеза и неустоявшейся терминологией. Они ввели понятие *relation biology* — биологии отношений, которое характеризовало особый тип взаимодействий. Как часто бывает, нововведение не было встречено с восторгом. Розен жаловался, что редакторы возвращали его рукописи, даже не читая [43]¹.

Однако усилиями отдельных энтузиастов (см. [50] и ссылки в [51]) работа в этом направлении продолжалась, и на сегодня создатели раздела “*Relational biology*” на Wikiversity считают, что “*Relational Biology is a branch of Mathematical biophysics and Biomathematics focused on identifying and studying the abstract relations in an organism that make possible its physiological functions*” [52].

Тот факт, что «реляционная» биология, биология отношений все еще не стала основной парадигмой биологии, есть причина, по которой сама биология много теряет. Теряют и другие науки, которые могли бы использовать для своего развития вариационные принципы биологии.

В теоретическом анализе синтеза белка биология отношений играет особую роль. Когда мы говорим о ДНК, о продуктах транскрипции и продуктах трансляции, важно определить, с чем мы имеем дело. Но это не самая простая задача. Как объекты молекулярной биологии, все три сущности являются молекулами. Как объекты информатики, теории множеств и некоторых других они являются последовательностями. Можно сказать, что эти объекты сохраняют в себе некоторое количество разных значений, а реализуются эти значения в зависимости от окружения, в котором представляется объект. К настоящему времени представление о роли значений заметно продвинулось и дифференцировалось. В частности, с развитием компьютерных наук сформировалось и распространилось представление о кортежах. В скобках заметим, что о важной роли кортежей Ю. Шрейдер и А. Шаров писали еще в 1982 году [53], но их разработки не получили развития — в сборнике статей на конференции 2008 г., посвященной наследию Ю. Шрейдера, термин «кортеж» не упоминается ни разу. Они, как и Р. Розен, опередили не только свое время.

¹Многие редакции журналов и сейчас обнаруживают сходную тенденцию в выборе, следуя принципу: может, это и хорошая теория, но это не та теория, которую развивает журнал.

В самом общем представлении, кортеж (tuple англ.) — это одномерная последовательность, упорядоченный набор фиксированной длины [54]. Поэтому кортеж обладает свойствами частично упорядоченного множества. (ДНК, транскрипт, полипептид — это все частично упорядоченные множества). Через кортежи можно определить другие объекты, например, графы. И если оказывается, что какой-то объект нематематической природы может быть определен через кортеж, есть основания искать в объекте свойства кортежа, оставленные без внимания его исследователями.

И такие свойства обычно находятся. Самым привлекательным свойством кортежей является способность кортежа сохранить в одном объекте несколько значений. Отсюда следуют особенности использования кортежей в реляционных базах данных, где кортеж — это элемент отношения. Для N -арного отношения кортеж представляет собой упорядоченный набор из N значений, по одному значению для каждого атрибута отношения. В бинарном отношении субатомных структур одно значение микрочастицы соответствует полемому представлению, а другое партикулярному. В биологических объектах, будь они организмами или информационными молекулами, можно выделить большее количество значений, а, следовательно, они участвуют в большем числе отношений. Исключением можно было бы считать ферменты, осуществляющие в заданных условиях только функцию синтеза или только функцию гидролиза. У таких ферментов выявляется только одна локальность, ответственная за осуществление единственного (специфического) отношения. Но, как отмечено выше, ферменты могут иметь неканонические функции. Руки животных также представляют многофункциональную локальность. Интересно, что используемые руками орудия выполняют роль, очень похожую на роль аллостерического регулятора в химии молекул. Иными словами, использованные орудия меняют «конфигурацию» рук как локальности, ответственной за определенный класс отношений с окружением.

Для нашего исследования важно продемонстрировать у информационных макромолекул наличие разных локальностей, ответственных за разные значения и отношения, например, у тРНК. Топография этих локальностей на молекуле тРНК представлена в виде зон узнавания на рис. 4.

В общем случае узнавание осуществляется с использованием принципа дополнительности, но конкретные паттерны комплементарности, осуществляющие узнавание и следующие за ним процессы, разнообразны, а их классификация, насколько нам известно, еще не проводилась. Первым среди важнейших узнаваний тРНК является ее узнавание соответствующей АРСазой в процессе ее аминокислотирования. В нем участвуют (по [55]):

- (1) Антикодон (участвует не всегда).
- (2) Нуклеотид, предшествующий ССА-концу. Присутствие в этом положении того или другого пуринового нуклеотида (А или Г) коррелирует с *типом* аминокислот, присоединяемых к тРНК. Если в этом положении находится А, то тРНК акцентирует гидрофобные аминокислоты, а если Г — то полярные.²

²Распознавание по «типу» аминокислоты говорит об иерархическом характере этого процесса.

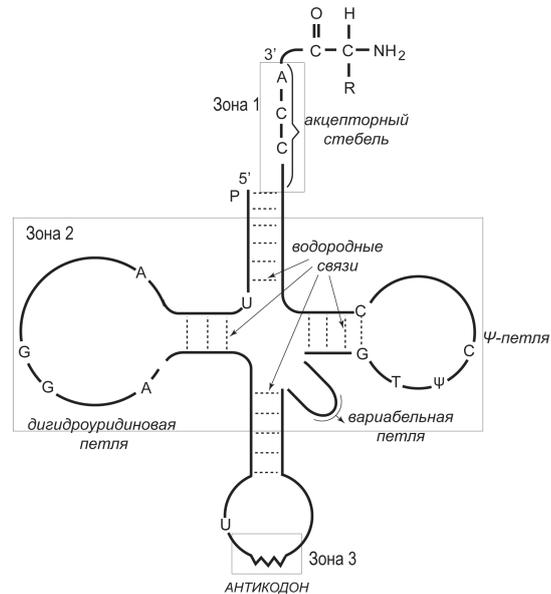


Рис. 4. Смена расположения значения «зона узнавания» в молекуле тРНК по мере ее движения в процессе синтеза белка. Зона 1 приурочена к акцепторному концу и включает последний неспаренный нуклеотид и две-три следующие за ним пары. Зона 2 охватывает большую часть молекулы в ее центре. Зона 3 охватывает три нуклеотида антикодона.

- (3) Первые три пары нуклеотидов акцепторного стебля. В разных случаях в узнавании синтетазой может вовлекаться от одной до трех пар нуклеотидов акцепторного стебля.

У каждой отдельной тРНК синтетазами может узнаваться только часть перечисленных элементов. Другими словами, число нуклеотидов, определяющих индивидуальность каждой тРНК (то есть ее свойство быть опознанной всеми 20 аминоксил-тРНК-синтетазами таким образом, что «своя» синтетаза присоединяет к ней аминокислоту, а остальные 19 синтетаз ее «отвергают»), невелико. Для каждой отдельной пары тРНК — синтетаза узнавание определяется ограниченным числом элементов структуры тРНК, перечисленных выше. По мнению некоторых авторов, иногда для узнавания бывает достаточно одного какого-либо элемента структуры, например одной нуклеотидной пары в акцепторном стебле.

На другом масштабе представления можно наблюдать «подвижную» топографию значений и отношений на схемах участников транскрипции и трансляции. В этом рассмотрении нас не должен отвлекать сложный механизм работы рибосомы и наличие других потоков через рибосому. Нас интересует только связь трансляции с транскрипцией. Началом отношений здесь является молекула ДНК, а конечным продуктом отношений является полипептид — конечная последовательность, составленная из аминокислотных остатков. Основным отмечаемым в руководствах свойством этого полипептида является то, что

последовательность аминокислотных остатков в нем соответствует последовательности триплетов в мРНК. То, что полипептид состоит из аминокислотных остатков, настолько очевидно, что и обсуждать это в терминах кортежей как бы не стоит. Но если вдруг полипептид — кортеж, то это его свойство забывать нельзя. Поэтому, а также, если вспомнить, что в предыдущем разделе рассматривалась сеть дуальных отображений в фенотип, то « N -арность» фенотипа требует включить в отношения и весь путь синтеза белка с его началом от свободных аминокислот. Впрочем, многие биологи интуитивно (то есть с опорой на вещественность представления) считают этот путь главным.

7. ПЕРЕХОД К ПАРАМЕТРУ

Мы стараемся по возможности избежать антропоцентризма, но в описаниях эволюции и онтогенеза этого трудно избежать в силу исторических особенностей формирования нашего языка. Нам проще сказать: жизнь хотела . . . , чем выразиться «физическим» языком: создавшийся градиент направлял развитие в сторону усложнения . . . Тем более, что мы до сих пор не знаем, градиент чего привел в движение процесс становления, и как измерить биологическую сложность. Мы, конечно, помним статью А.Н. Колмогорова 1965 года, и его три подхода к определению понятия «количество информации», но мы помним и две существенных оговорок самого Колмогорова в этой статье [58]³.

Но не всегда математика и физика ограничивают себя симметричным и коммутативными диаграммами. Эйнштейн, создавая теорию относительности, описывающую движения, оказался перед необходимостью ввести параметр времени и перейти к пространству $3 + 1$ -го измерения, что потребовало введения новой математики для ее интерпретации.

Соответствие параметра времени в теории относительности и параметра развития в онтогенезе, очевидное из представления БО в \mathbb{R}^{3+1} , физиками или математиками не исследовалось. Однако математики давно, со времен Пуанкаре пытаются понять природу четырехмерия. Именно четвертое измерение вносит особенности в описание динамики пространств, и постигнуть эти особенности очень не просто. «Четырехмерное пространство представить себе невозможно. Лично я с трудом представляю себе даже трехмерное пространство!» написал Хокинг [59]. Однако введение параметра времени или развития оказывается полезным во многих случаях исследования становления. В биологии это происходит естественно. Вигнер [60] написал, что физик в отличие от математика живет в трехмерном пространстве не только физически, но и мысленно. Тогда можно сказать, что биолог живет в четырёхмерном пространстве чувственно, его представление о жизни (пусть не всегда ясное) неотъемлемо содержит компоненту движения. И нам эта компонента кажется обязательной для всех специальностей, связанных с изучением становления.

³Оговорка 1: «Я думаю, что и для «количества наследственной информации» предлагаемый подход дает в принципе правильное определение самого понятия, как бы ни была трудна фактическая оценка этого количества». Оговорка 2: «Изложенная в § 3 концепция обладает одним существенным недостатком: она не учитывает «трудности» переработки программы p и объекта a в объект b . Введя надлежащие определения, можно доказать точно формулируемые математические предложения, которые законно интерпретировать как указание на существование таких случаев, когда объект, допускающий очень простую программу, то есть обладающий очень малой сложностью $K(x)$, может быть восстановлен по коротким программам лишь в результате вычислений совершенно не реальной длительности».

Введение Гамильтоном параметра роста для потока Риччи позволило Г. Перельману получить результат, широко известный как решение гипотезы Пуанкаре. Отметим, что биологи давно понимают (неформализованно) разницу между ростом и развитием, так что теория для исследования отношений транскрипции и трансляции с получением результата Перельмана не может считаться законченной, и ждет своих новых исследователей. Возможно, что идеи биологии развития будут здесь полезны не только биологам, но и математикам.

Тут самое время вернуться к вопросу о роли онтогенеза в физическом представлении живых систем. Теория расслоений рисует объект как двумерную диаграмму, хотя при этом ясно, что она моделирует трехмерный объект. Наши картинки (рис. 2 и 3) тоже двумерны и тоже ясно, что они моделируют трехмерный объект, но есть еще одно обстоятельство: картинки моделируют некоторое краткое состояние исследуемого объекта, сечение, тогда как понять онтогенез можно, только если представлять его как смену состояний. Эта смена состояний может быть описана путем введения «параметра развития». Отсюда можно перейти к выводу, что онтогенез представляет живые системы в их собственном четырехмерном пространстве, \mathbb{R}^{3+1} ⁴.

Но есть основания полагать, что отдельные шаги онтогенеза осуществляются не обязательно в \mathbb{R}^3 . Работы Нобелевских лауреатов по физике 2016 года важны для нас не столько своей теорией, сколько практикой. Они показали, что в пространстве \mathbb{R}^{1+1} события происходят иначе, чем в \mathbb{R}^{3+1} . *В пространствах меньшей размерности обнаруживаются новые свойства и новые состояния.* И в этом контексте события на рибосоме, описанные как события аллостерической химии, оказываются описанными неполно и требуют нового и пристального внимания физиков. При этом новое понимание требуется не только в описании событий в структурах и их фрагментах, таких как стопки, шпильки и т.д., но и в описании коллективных взаимодействий целых лигандов, где параметр +1 играет важнейшую роль. Наконец, вся динамика работающей рибосомы должна быть описана в терминах состояний, и здесь не обойтись добавкой одного-двух функциональных сайтов к трем уже описанным: наличие 20 аминокислот предполагает существование 20+ состояний, определенных только на момент присоединения aa-тРНК. Дальнейшие продвижения комплекса aa-тРНК могут требовать новых смен состояний. В реальности смена состояний происходит с большой скоростью и точностью 15-20 присоединений в секунду с частотой ошибок не более $1/10^4$ [61]. Разработчики модели рибосомного этапа синтеза просто обязаны принимать во внимание эти скорости смен состояний, большое число и существенные размеры комплекса

⁴Рассмотренная выше универсальность параметра движения как необходимого условия становления позволяет уточнить определение понятия «живая система». Живую систему следует понимать не только как некоторую организацию, где связь элементов порождает новые свойства, но как организацию в постоянном развитии, само существование которой есть смена состояний: такая система есть сумма организации и движения. В таком представлении становится очевидной разница между системой и систематизацией. Очень много и давно систематизацией своих знаний занимаются биологи. В XVIII веке шведский ученый Карл Линней написал книгу под названием «Системы природы». Это неверно в современных контекстах. Он сделал первую удачную попытку классифицировать все известные виды животных и растений, и отчасти показал наличие причинно-следственных связей между классами. Живая система в представлении смены состояний впервые была предложена Дарвином.

aa-тРНК. По-видимому, модель должна представить механизм предорганизации aa-тРНК комплексов в предрибосомном пространстве, без которого трудно понять, как достигаются точность и скорость выбора.

Понятно, что новая физика-математика в этом контексте может представить синтез белка в новом свете. Хотя не все мэтры в нем нуждаются (пример — HDR защита О. Карамелло [62]⁵).

8. ОТ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РИБОСОМЫ КАК ТИПИЧНОГО НАРРАТИВА К КОРТЕЖУ И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОМУ ПРЕДСТАВЛЕНИЮ

Типичный нарратив: «... рибосома должна просканировать мРНК, отобразить аминокислоты (aa-тРНК) с антикодоном, комплементарным кодону в мРНК, правильным образом расположить субстраты реакции пептидного синтеза в ПТЦ и тем самым катализировать реакцию транспептидации, а затем осуществить согласованное перемещение (транслокацию) тРНК и мРНК на один кодон, чтобы освободить место для новой aa-тРНК» [63].

Типичное монодисциплинарное представление можно видеть на рис. 5, который адаптирован нами из обзора [63, 64]. Здесь цикл работы рибосомы представлен как два вложенных цикла последовательных событий: связывание-транспептидация-транслокация — внутри и те же самые события подробнее — снаружи. Схема представляет собой последовательность событий, описанных в одних и тех же «молекулярных» терминах, предложенных еще А. Спириным 30 лет назад.

Но чтобы двигаться дальше, вернемся к тому, что синтез белка может быть описан как кортеж событий и к тому замечательному свойству кортежа сохранять в одном объекте несколько значений. Для N -арного отношения кортеж представляет собой упорядоченный набор из N значений, по одному значению для каждого атрибута отношения. Положим, что значения есть состояния, и тогда кортеж «синтез белка на рибосоме» должен будет сохранять в себе 20+ значений для отношений с аминокислотами, 20+ значений для отношений с триплетами и еще 4 значения для ГТФ. Даже если полагать, что смена значений разных типов осуществляется параллельно, то для скорости в 15–20 присоединенных аминокислот в секунду [65, 66] модель смены конформаций «по цепочке» сталкивается с дефицитом времени, поскольку аллостерическая регуляция конформаций лимитируется скоростью химических реакций с лигандом. По этой и другим, изложенным выше, причинам, более вероятной представляется модель, где регуляция представлена *физическим* процессом, влияние которого может распространяться на любое из всех значений кортежа. Такими

⁵Эвристически изложенную проблему развития как отношение транскрипции и трансляции можно описать иначе. Пусть генетический код представлен нами как ядро некой новой теории, словами в теории транскрипции служат триплеты и предложениями — молекулы РНК, а словами трансляции являются аминокислотные остатки и предложениями — полипептиды. Большинство образованных людей, конечно, слышали о чем-то таком, но дело не в этом, а в том, что благодаря такому сопоставлению мы имеем две теории, которые имеют общую «семантическую» основу, но различное языковое представление. И тогда мы вправе сделать вывод, что стрелка, соединяющая G и Ph в их редуцированном (только генетически кодовом) представлении, есть не что иное, как классифицирующий топос Гротендика [62]. Какие новые идеи в математике или в биологии может породить такое сопоставление, пока трудно угадать. Однако и в схемы Гротендика необходимо ввести некий параметр движения, его ориентацию и здесь, возможно, есть способ расширить понятие о природе градиента, порождающего движение.

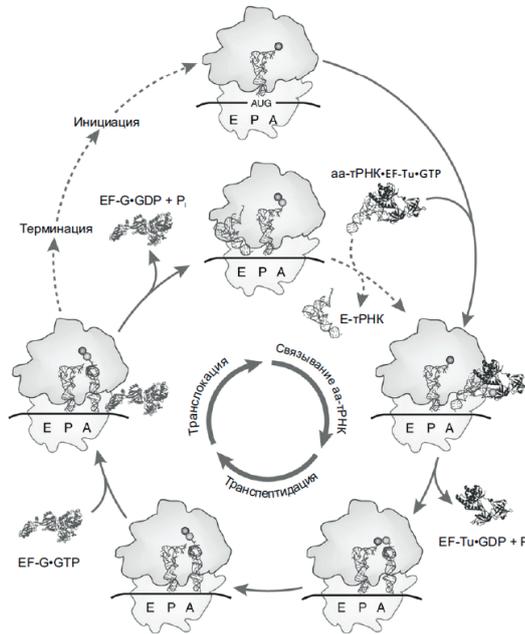


Рис. 5. Цикл работы рибосомы. Три основных этапа элонгации подписаны во внутреннем круге; факторы элонгации, задействованные в цикле, подписаны в составе комплексов, как входящих во взаимодействие с рибосомой, так и диссоциировавших после завершения стадии. Инициация синтеза новой пептидной цепи, ровно как и терминация трансляции на стоп-кодоне подписаны во внешнем цикле. Адаптировано из [63, 64].

свойствами обладают иерархические системы с центром. В релятивистских же системах центр может создаваться только на момент взаимодействия. Поскольку мы выяснили, что рибосомному этапу синтеза белка соответствуют описания в терминах кортежей, нам следует искать релятивистский центр, центр отношений.

9. СОПРЯЖЕНИЕ СИНТЕЗА И ПОРЯДКА — ЦЕНТРАЛЬНОЕ СОБЫТИЕ СИНТЕЗА БЕЛКА, ОСНОВАННОЕ НА ТРНК

Уже много лет исследователи рибосомы выделяют в работающей рибосоме 2 субъединицы и три основных сайта: ацильный (А-сайт), с которым последовательно связываются поступающие извне аминоксил тРНК; пептидил-трансферазный (Р-сайт), где находится пептидил-тРНК с растущей белковой цепью; и Е-сайт (куда перемещается «отработанная» тРНК перед отсоединением от рибосомы). Подробнее с этим представлением можно познакомиться в указанных в начале статьи руководствах, а с современным представлением — в статье [63], обзоре [24] и в статьях русскоязычной Википедии. Все они так или иначе опираются на идею аллостерического регулирования конформации и взаимодействия сайтов.

Согласно этим представлениям каждый такой сайт представляет собой функционально обособляемый комплекс, в который интегрированы группы молекулярных компонент, а сами сайты, физически интегрированные в рибосому, понимаются как характерный только живым системам ковалентный и нековалентный сверх-комплекс с уникальной структурой и функцией. Поскольку движение мРНК и присоединение к насцентному белку аминокислот должны быть взаимосвязаны, предполагается существование некоего координирующего сигнала, природа которого пока окончательно не установлена. Иногда на его роль выдвигают особую рецепторную частицу. *Обратим внимание, что это трехсайтовое представление описывает последовательность действий, а не их механизм.* Недостаток, однако, не только в этом. Процесс элонгации, это, конечно, — последовательность. Но важно и то, что это — периодическая последовательность. Это значит, что система в течение одной секунды должна не только пройти 15–20 специфических состояний, но столько же раз вернуться в основное состояние. Грубо говоря, все аллостерические регуляторы, использованные для достижения специфического состояния, должны быть «выдернуты» в ходе релаксации. Аллостерическое представление с сигналами не только отягощено дефицитом времени, но и вопросом: какие механизмы и какие источники энергии связаны с удалением «сигналов»?

По совокупности свойств и в согласии с веянием времени рибосому считают молекулярной или наномашинной [67, 68, 69], но с таким же успехом она может считаться объектом супрамолекулярной химии, хотя в руководстве Стида и Этвуда [70] она рассматривается очень кратко, а большинство страниц этого руководства посвящено объектам много меньшего масштаба. Но дело не столько в масштабе, сколько в наличии некоего скрытого в механизме скрытого параметра, который в супрамолекулярной химии обычно не рассматривается.

Каждая субъединица рибосомы представляет собой структурно законченную сущность, они легко диссоциируют и вновь восстанавливают объединение, образуя межсубъединичные «мосты». Однако, в клетке, в процессе синтеза (одной молекулы) белка субъединицы функционально неразделимы, и элементы одного функционального сайта могут принадлежать обеим субъединицам. Тем не менее, взаимное расположение субъединиц не является строго и однозначно фиксированным и считается, что повороты субъединиц друг относительно друга «протаскивают» мРНК сквозь активный центр, так что все ее участки, которые должны быть прочитаны, своевременно в него попадают⁶.

Основные разработчики этого направления считают, что есть пока непреодолимые трудности в том, чтобы проследить взаимодействия сайтов, их конформационные, координационные и другие изменения, сопровождающие их согласованные действия в ходе трансляции [24, 63, 71].

Во многих работах отмечается, что известные модели описывают преимущественно «четвертичный» уровень состояния сайтов и субъединиц, тогда как «третичный» уровень (уровень межмолекулярных связей, конформаций и состояний отдельных радикалов) остается мало изученным, что затрудняет описание рибосомы в терминах аллостерии [63, 72]. Отсюда формулируются проблемы координации в работе центров. Так, Макарова и Богданов [63] задают

⁶Факт поворота субъединиц очень важен, однако не в каждой модели принимается во внимание.

следующий вопрос как главный: «Насколько далеко могут простираться аллостерические пути и насколько они разветвлены и взаимосвязаны?» Скоро 10 лет как Дэйли и Грей опубликовали представление, что сеть движений охватывает и четвертичный и третичный уровни [72], но координирующий сигнал так и не установлен. В отдельных случаях роль такого сигнала может играть особая рецепторная частица, но такой подход не обеспечивает одновременной регуляции.

Мы формулируем задачу иначе: какой должна быть организационная архитектура рибосомы, чтобы задача сопряжения решалась сама собой? При этом «сама собой» не означает, что должен существовать какой-то универсальный механизм или структура, решающие все проблемы движений на рибосоме. Напротив, мы всегда готовы повторить, что живые системы легко переходят от представления гостя к представлению хозяина, то есть из одного пространства представлений – в другое. Мы полагаем, что взаимодействие соподчиненных хозяев, их лигандов и возникающих комплексов, это часто очень краткое состояние взаимодействия и есть координирующее действие. С выполнением взаимодействия сайты, весь рибосомный комплекс возвращаются в исходное состояние, и в этом заключается основа его периодичной работы. Поэтому, когда мы предполагаем, что существует некий (исторический) функциональный центр⁷, мы вполне допускаем существование функции, носитель которой в ходе эволюции обрастал подробностями дополнительных потоков и констрайнтов, отчего он уже не бросается в глаза, а методами молекулярной биологии даже и не различим (см., например, рисунки в [73], где такой центр не выделяется). Это замаскированное взаимодействие и может быть центром сопряжения в рибосоме, осуществляющим синтез белка как периодическую последовательность.

Интересное заключение можно найти в работе Макаровой и Богданова [63]: «если независимые аллостерические модули и существуют в рибосоме, их размеры сопоставимы с размерами самого комплекса». Эти авторы постоянно возвращаются к образу рибосомы как целого. И такой образ больше подходит к системному представлению рибосомного этапа синтеза белка. Но и в таком системном представлении мы не видим необходимости настаивать на неизменной организационной структуре рибосомы. В своей первой попытке построения очень упрощенной системной модели рибосомы мы не отрицаем ни распространения сигнала, ни взаимных влияний конформаций одних сайтов на другие, ни важного значения распознающих сигнал частиц [66, 67]. Но, по-нашему, рибосомный период *начинается* с особого состояния основного функционального центра – центра сопряжения, наше представление о котором во многом совпадает с литературным представлением об А-сайте. Если быть более точным – совпадает их локализация в пространстве взаимодействий и некоторые нарративы их функций. Однако наше описание событий в этой локальности —

⁷В 2009 году канадские биохимики К. Боков и С. Штейнберг высказали предположение, что рибосомы могли сформироваться в результате постепенной эволюции из очень простой маленькой молекулы РНК- «проторибосомы», способной катализировать реакцию соединения двух аминокислот. Мы, однако, не считаем такой катализ основной функцией рибосомы. По нашему мнению, исторический функциональный центр следует связывать со свойствами последовательности, периодичности, порядка и комплементарности. «Задача» современной рибосомы — совместить все эти свойства в полипептиде

мультидисциплинарно, что предполагает, что и сами события не только относятся к разным областям точных наук, но и осуществляются на разных уровнях организации материи.

Это предположение будет описано детально в третьей статье. Здесь же приведем только аналогию из классической физики. Работа машины начинается с включения особого состояния самой машины — мотор заведен. К нему можно подключить и колеса, и отопление, и щетки стеклоочистителя, которые можно представить как циклы. Даже музыкальные приборы можно подключить, хоть у них может быть и свой источник питания. При этом важно, что в моторе сначала горит газ и происходит толчок поршня в цилиндре, потом вращение коленвала, потом вращение генератора, потом напряжение в катушке, и наконец — искра в цилиндре. Это тоже цикл, и можно ставить вопрос замыкания всех этих циклов в одно рабочее состояние машины. Примерно так ставится вопрос о замыкании циклов в происхождении жизни [76, 77]. Но к нашему исследованию модель замыкания не подходит. В том же примере с автомобилем все циклы привязаны к основному вращению мотора, им запускаются прямо или через цикл-посредник и вовсе не обязательно синхронизируются друг с другом. В ходе работы системы энергия воспламененного топлива может превращаться в механическую энергию поршня, в движение колес, превращаться в генераторе в электрическую и участвовать в воспламенении горючего, запасаться в аккумуляторе и расходоваться на освещение. Возможны и другие превращения энергии механического вращения. Главным «сайтом» автомобиля останется функциональный центр, сопрягающий расширение газа с движением поршня, все остальные события распространяются от него и могут быть интерпретированы как сопряженные циклы или как переходы одного вида энергии в другой.

К центру сопряжения в предполагаемом нами описании относится не вся рибосома, а скромная при сравнении масштабов тРНК. Однако в молекуле аа-тРНК уже сопряжены: i) свойства структурного элемента кортежа — представлены аминокислотным остатком; ii) свойства порядка — представлены антикодоном; iii) свойства особого энергетического состояния — весь путь в рибосоме аа-тРНК прodelывает в комплексе с факторами, являющимися ГТФазами.

Тот факт, что передвигающийся комплекс «носит» с собой на всем пути своей транслокации в рибосоме ГТФазный генератор энергии, и какие переходы в механические движения эта энергия может вызвать, еще предстоит объяснить. По поводу второго свойства тоже предвидится замечание, что антикодон не годится на роль свойства порядка, так как он, будучи в составе отдельной аа-тРНК, ничего «не знает» ни о предшествующем, ни о следующем антикодоне. И это может быть верно, если иметь в виду порядок *всего* будущего полипептида. Но для единственного акта трансферазной активности, антикодон как (i) уникальное значение в кортеже аа-тРНК и как (ii) значение, находящееся в отношении к кортежу мРНК, антикодон обладает всеми необходимыми свойствами порядка. Именно поэтому комплекс аа-тРНК оказывается в центре событий, сопрягающих три потока — вещества, порядка и энергии. Каждый поток, как элемент становления, будет рассмотрен во второй статье.

В третьей работе мы полагаем необходимым представить такую архитектуру центра, где главные события функционального сопряжения инициируют движение всего комплекса рибосомы с ее двумя основными лигандами — аа-тРНК

и мРНК. Возможная геометрия такой архитектуры будет сильно отличаться от архитектуры традиционного описания в форме последовательности (схема (а) рис. 6). Идея нашей модели (схема (б) рис. 6) вкратце такова: главным стартовым событием одного акта элонгации является взаимодействие антикодона с кодоном. Подобно тому, как двухтактному двигателю конструкция мотора задает отношение 1 : 2, конструкция рибосомного комплекса задает триплетам отношение 1 : 1. Главное стартовое событие приводит в движение все подвижные элементы системы, которые движутся в согласии с особенностями своих структур и констрайнтов. Конструкция ограниченных механических, квазимеханических и электрохимических движений для выполнения отдельных этапов синтеза белка будет приведена подробнее, хотя, конечно, далеко не исчерпывающе, — в третьей статье.

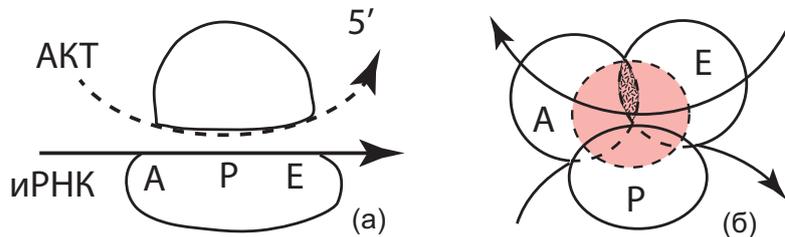


Рис. 6. Два представления работы трехсайтового рибосомного комплекса. (а) Рибосома как машина с циклом *последовательных* операций в системе «пэров», где сайты машины работают достаточно самостоятельно, причем завершение работы одного сайта приводит в рабочее состояние другой сайт (KNF модель [78]). Поэтому требуется один или больше аллостерических регуляторов, координирующих работу на разных уровнях представления сайтов. (б) Рибосома как модель сопряжения с централизованным управлением периодичности циклов элонгации, сконструированная так, чтобы сигнал *центра* сопряжения был универсальным, а восприятие сигнала подчиненными конструкциями было специфическим. Такая организация позволяет ускорить и обезопасить от ошибок создание упорядоченного белкового кортежа.

Нельзя сказать, что идея сопряжения абсолютно нова в описаниях биологических систем. Синтез белка, как и многие другие, связан с превращениями энергии, а в описании энергетических процессов идеи сопряжения (coupling) и разобщения (frustration) — обычное дело. Hilser с сотрудниками опубликовали несколько работ, посвященных энергетическому сопряжению в разных биологических системах [79, 80, 81]. В этих работах могут быть найдены зародыши новых представлений о механизмах сопряжения и в рибосоме. Сам Хильсер с соавторами развивал представления о сопряжении на базе все той же модели аллостерической регуляции, но придавал системам характер ансамбля [80]. Примерно такие же идеи отражены в недавнем обзоре Макаровой и Богданова [63] и в блестящем сообщении исследователей из калифорнийского университета [81], которые хоть и допускают ведущую роль аллостерической

регуляции в рибосоме, но придают понятию аллостерии почти неограниченное значение любого отдаленного эффекта. Такая ситуация кажется естественным следствием общепринятого (структурно-химического) подхода к исследованию конформационной динамики макромолекул. Сопряжения, однако, более связаны с электро-химическими и физико-электрическими процессами, которые предполагают исследование таких составляющих явления как колебательные моды, электронные облака и потоки, резонансы и квазимеханические движения. Эти темы будут развиты в двух следующих публикациях.

Здесь же выскажем предположение, что центр сопряжения в рибосоме действительно существует, только он обставлен такими констрайнтами структурного и топологического характера, что его трудно выделить в самостоятельную единицу, оторванную от рибосомного комплекса как целого. Особенно это трудно глазу, привыкшему к вульгарно-материалистическому представлению связей и отношений. Описание такой системы тоже может быть хорошей задачей для физики и математики.

Например, комплекс можно считать асимптотическим объектом, удерживающим подчиненные элементы с помощью асимптотической связности, природу которой предстоит выяснить. Внутри такого связного асимптотического объекта каждый подчиненный сайт или комплекс сайта с лигандом располагает некоторым набором асимптотических свобод, то есть, в некотором ограниченном пространстве он может действовать как индивид, но не может покинуть связующий объект. Асимптотическая модель отличается тем, что сразу требует введения мультидисциплинарных или мультиуровневых описаний, а это значит, что механизм управления может быть иной природы, чем природа основного значения управляемого объекта.

10. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ синтеза белка и онтогенеза не только показывает необходимость новых физико-математических подходов в изучении синтеза белка, но и дает возможность по-новому думать о процессах в живых системах, что позволяет заметить упущенные ранее обстоятельства. Мы используем непривычную в биологии терминологию — «дуальность», «кортеж», «расслоения». Для многих биологов это звучит непонятно или уводит в сторону, вызывая ассоциации из обиходного языка. Избежать отклонений можно, сопоставляя определения из разных наук. Но освоение определений — это только начало, потому что биологам предстоит освоить новое представление о живых системах.

Живые системы — это такие последовательности, которые происходят из нескольких источников, что и лежит в основе их сложности. Кроме того, живые системы есть последовательности, которые представляют чередование представлений и способов воплощения, например, химических превращений и топологических конверсий. Для живых систем, кроме их пространственного представления, характерен параметр $+1$, который надо понимать как параметр роста и развития, который требует детального описания как минимум на трех уровнях: $1 + 1$, $2 + 1$ и $3 + 1$.

Наконец, если динамику развития БО на каждом уровне еще можно описать в рамках одной топологии, то переходы между уровнями гетеротопичны.

Важно заметить для физиков, что роль возбуждения и его конверсий в движениях живых систем совершенно не исследована ни в этой статье, ни в науках о синтезе белка (мы не говорим о фотобиологии). Мы, однако, использовали здесь понятие «зоны узнавания», которое отчасти перекликается с понятием «область возбуждения» и это обстоятельство будет использовано позднее.

Для математиков заметим, что трансляцию можно обсуждать во многих контекстах. Например, как отображение категории РНК в категорию белка и считать, что тогда трансляция — функтор. Так делают в математике, чтобы решить топологическую задачу алгебраически. Но здесь так поступить не удастся, потому что хотя идея фолдинга и присутствует в полинуклеотиде, она отсюда не может быть обобщена на случай белка. Дело не только в том, что оснований — 4, а аминокислот 20. Число степеней свободы в аминокислотном остатке много больше, чем в нуклеотиде, за счет сложной конструкции радикалов остатков, они качественно иные и реализуются эти степени свободы в разных структурных представлениях (в третичной, четвертичной структуре). Благодаря этому, в трансляции создается объект с большим числом значений, отчего понятия кортежа и реляционных баз оказываются более подходящим инструментом для описания и моделирования синтеза белка. В дальнейших публикациях мы покажем, что пре-трансляция оказывается еще более сложным процессом.

Обобщая сказанное в заключении и возвращаясь к поставленному во введении вопросу о неопровержимости Геделя, следует сказать, что в современные описания живых систем недостаточно включены представления о топологических переходах, об электрохимии и молекулярной электрофизике и представления об особой пространственной структуре развивающихся объектов, о сетях дуальности и о многом другом, благодаря чему есть основания думать, что теория биологии еще далеко *не полна*, и что новые аксиомы, делающие ее более доказательной (*полной*), придут из физико-математического знания.

Но возможно и обратное: трудные вопросы биологии будут стимулировать развитие сопряженных (точных) наук.

Вряд ли есть научная задача фундаментальнее вопроса: откуда и как все произошло? У биологии в этой области познания традиционно выделяется особый сектор, но неправильно противопоставлять живые и неживые системы. В доступном нашему наблюдению пространстве становления они взаимно проникают и взаимодействуют, отчего новое знание в одной из составляющих полезно и для понимания другой. Идея эволюции зародилась именно в биологии, скажем, в 1856 году вместе с публикацией Дарвина, тогда как до работы Фридмана в 1922 г. в физике господствовало представление о стационарной, то есть, без эволюции Вселенной. Возможно, что правильное описание живых систем и распространение этих описаний на случай всего процесса становления еще не раз будет способствовать прогрессу других наук. Что, собственно, и мог иметь в виду С. Улам, чьи слова взяты в качестве эпиграфа.

REFERENCES

- [1] N.V. Timofeeff-Ressovsky, N. N. Vorontsov, A.V. Yablokov, *A Short Survey of the Theory of Evolution*, Moscow: Nauka, 1969 (in Russian).
- [2] G.G. Simpson, *Tempo and Mode in Evolution*, New York: Columbia Univ. Press., 1944.

- [3] R.C. Lewontin, *The Genetic Basis of Evolutionary Change*, New York: Columbia University Press, 1974.
- [4] N.N. Vorontsov, *Development of Evolution Ideas in Biology*, Moscow: Progress-Traditsiya, 1999 (in Russian).
- [5] E. Schrödinger, *What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell*. Cambridge University Press, 1944.
- [6] B.B. Kadomtsev, *Dynamics and Information*, Moscow: Physics–Uspekhi, 1999 (In Russian).
- [7] Yu.N. Zhuravlev, M.A. Guzev, *Quantum aspects in the study of life*, Vestnik of FEB RAS, **5** (2014), 5–17 (In Russian).
- [8] Yu.N. Zhuravlev, M.A. Guzev, A.I. Gudimenko, *Modular organization of biosocial systems*, Vestnik of FEB RAS, **2** (2016), 5–23 (In Russian).
- [9] D. Abbott, P.C.W. Davies, A.K. Pati (Eds.), *Quantum Aspects of Life*, London: Imperial College Press, 2008.
- [10] S. Wright, *Evolution and the Genetics of Populations. V. 2. Theory of Gene Frequencies*, University of Chicago Press, Chicago, 1984.
- [11] M. Gromov, *Great Circle of Mysteries: Mathematics, the World, the Mind*, Birkhauser Basel, 2018.
- [12] A.S. Spirin, *Molecular Biology: Ribosome Structure and Biosynthesis of Protein*, Vysshaya Shkola Publishers, Moscow, 1986 (In Russian).
- [13] A.R. Rees, M.J.E. Sternberg, *From Cells to Atoms: An Illustrated Introduction to Molecular Biology*, Blackwell Science Inc, 1984.
- [14] W.H. Elliott, D.C. Elliott, *Biochemistry and Molecular Biology*, Oxford University Press, 2009.
- [15] W.S. Klug, M.R. Cummings, *Concepts of genetics*, 9th ed., San Francisco Pearson Education, 2009.
- [16] D.J. Taylor, N.P.O. Green, G.W. Stout, R. Soper, *Biological Science*, 2 volumes, Cambridge University Press, Cambridge, 2004.
- [17] I.F. Zhimulev, *General and Molecular Genetics*, Siberian University Publishers, Novosibirsk, 2007 (In Russian).
- [18] V.V. Kuznetsov, G.A. Dmitrieva, *Plant Physiology*, 2 volumes, Urait Publishing House, Moscow, 2016 (In Russian).
- [19] P. Sergiev, *The Nobel Prize 2009 in Chemistry. Molecular plant from preprotein world*, Science and Life, **12** (2009) (In Russian).
- [20] R. Pascal, A. Pross, J.D. Sutherland, *Towards an evolutionary theory of the origin of life based on kinetics and thermodynamics*, Open Biol., **3**:11 (2013), 130156.
- [21] A. Pross, *What is Life?: How Chemistry Becomes Biology*, Oxford University Press, 2014.
- [22] de Duve, *Transfer RNAs: the second genetic code*, Nature, **333** (1988), 117–118.
- [23] P. Schimmel, R. Giege, D. Moras, S. Yokoyama, *An operational RNA code for amino acids and possible relationship to genetic code*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **90**:19 (1993), 8763–8768.
- [24] G. Yusupova, M. Yusupov, *Crystal structure of eukaryotic ribosome and its complexes with inhibitors*, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci., **372**:1716 (2017), 20160184.
- [25] S. Uemura, C.E. Aitken, J. Korlach, B.A. Flusberg, S.W. Turner, J.D. Puglisi, *Real-time tRNA transit on single translating ribosomes at codon resolution*, Nature, **464** (2010), 1012–1017.
- [26] J.B. Munro, R.B. Altman, C.-S. Tung, K.Y. Sanbonmatsu, S.C. Blanchard, *A fast dynamic mode of the EF-G-bound ribosome*, The EMBO Journal, **29**:4 (2010), 770–781.
- [27] S. Kirmizialtin, S. Hennelly, A. Schug, J. Onuchic, K. Sanbonmatsu, *Integrating molecular dynamics simulations with chemical probing experiments using SHAPE-FIT*, Methods Enzymol, **553** (2015), 215–234.
- [28] N. Desai, A. Brown, A. Amunts, V. Ramakrishnan, *The structure of the yeast mitochondrial ribosome*, Science, **355**:6324 (2017), 528–531.
- [29] G. Stetz, G.M. Verkhivker, *Computational Analysis of Residue Interaction Networks and Coevolutionary Relationships in the Hsp70 Chaperones: A Community-Hopping Model of Allosteric Regulation and Communication*, PLoS Comput Biol., **13**:1 (2017), e1005299.
- [30] V.A. Avetisov, *Life could not have emerged by chance. It was created by something with the help of nanotechnology*, <https://radiovesti.ru/brand/61009/episode/1372400>, 2015 (In Russian).

- [31] R. Dawkins, *The Greatest Show on Earth: The Evidence for Evolution*, Simon and Schuster, 2009.
- [32] L. Randau, *RNA processing in the minimal organism Nanoarchaeum equitans*, *Genome Biology*, **13** (2012), R63.
- [33] Yu.N. Zhuravlev, *Definition by means of indefiniteness (comment)*, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **29** (2012), 643–644.
- [34] G.P. Georgiev, *Genes of Higher Organisms and Their Expression*, Nauka, Moscow, 1989 (In Russian).
- [35] K. Takahashi, S. Yamanaka, *Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors*. *Cell*. **126** (2006), 663–676.
- [36] M. Stadtfeld, K. Hochedlinger, *Induced pluripotency: history, mechanisms, and applications*, *Genes & Dev.*, **24** (2010), 2239–2263.
- [37] L.E. Orgel, F.H. Crick., *Selfish DNA: the ultimate parasite*, *Nature*, **284**: 5757 (1980), 604–607.
- [38] M. Ares, Jr, L. Grate, M.H. Pauling, *A handful of intron-containing genes produces the lion's share of yeast mRNA*, *RNA*, **5** (1999), 1138–1139.
- [39] K.S. Makarova, D.H. Haft, R. Barrangou, et al., *Evolution and classification of the CRISPR-Cas systems*, *Nature reviews. Microbiology*, **9**:6 (2011), 467–477.
- [40] A. Panchin, *How a human being is corrected with the help of bacterial genes: in detail about the complex issue*, *Popular Mechanics* (Russian version), **5** 2016, 38–41 (In Russian).
- [41] J.R. Stagno, Y. Liu, Y.R. Bhandari, et al., *Structures of riboswitch RNA reaction states by mix-and-inject XFEL serial crystallography*, *Nature*, **541**: 7636 (2017), 242–246.
- [42] M. Guo, P. Schimmel, *Essential nontranslational functions of tRNA synthetases*, *Nature Chemical Biology*, **9** (2013), 145–153.
- [43] R. Rosen, *Life itself: A Comprehensive Inquiry into the Nature? Origin and Fabrication of Life*, Columbia University Press, 1991.
- [44] R. Goldblatt, *TOPOI: The categorical analysis of logic*, North-Holland Publ Co, Amsterdam–NY–Oxford, 1979.
- [45] Yu.N. Zhuravlev, M.A. Guzev, E.E. Skurichin, *Towards the Manifold Representations of Biological Object*, *J. Biomol. Structure and Dynamics*, **31**:1 (2013), 70–71.
- [46] Yu.N. Zhuravlev, M.A. Guzev, E.E. Skurichin, *Modeling ontogeny in biology*, *Int. J. of Advances in Computer Science & Its Applications*, **5** (2015), 314–320.
- [47] A.I. Gudimenko, Yu.N. Zhuravlev, M.A. Guzev, *On applicability of category theory to the description of the fundamental events of ontogenesis*, *Dal'nevostochnyi Matematicheskii Zhurnal*, **16** (2016), 147–159 (In Russian).
- [48] N. Rashevsky, *Topology and life: In search of general mathematical principles in biology and sociology*, *Bull. Math. Biophys.*, **16** (1954), 317–348.
- [49] R. Rosen, *A relational theory of the living systems*, *Bull. Math. Biophys.*, **20** (1958), 245–260.
- [50] M.L. Cardenas, J.C. Letelier, C. Gutierrez, et al., *Closure to efficient causation, computability and artificial life*, *J Theor Biol.*, **263**:1 (2010), 79–92.
- [51] A.H. Louie, *Robert Rosen's anticipatory systems*, *Foresight* 12:3 (2010), 18–29.
- [52] https://en.wikiversity.org/wiki/Relational_biology
- [53] U.A. Shreyder, A.A. Sharov, *Systems and Models*, Radio i svyaz', Moscow, 1982 (in Russian).
- [54] <https://en.wikipedia.org/wiki/Tuple>
- [55] O.O. Favorova, *Transfer RNAs structure and functioning at the first stage of protein biosynthesis*, *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*, **4**:11 (1998), 71–77 (in Russian)
- [56] S. Ledoux, O.C. Uhlenbeck, *Different aa-tRNAs are selected uniformly on the ribosome*, *Molecular Cell*, **31**:1 (2008), 114–123
- [57] F. Crick, *The origin of the genetic code*, *J Mol Biol.*, **38**:3 (1968), 367–379.
- [58] A.N. Kolmogorov, *Three approaches to the quantitative definition of information*, *Problemy Peredachi Informatsii*, **1**:1 (1965), 3–11 (in Russian).
- [59] Hawking S.W., *A Brief History Of Time*, Bantam, 1988.
- [60] E.P. Wigner, *Symmetries and Reflections*, Indiana University Press, Bloomington, London, 1967.
- [61] W. Gilbert, S.J. Souza, *Introns and the RNA World*, In: R.F. Gesteland, T.R. Cech, J.F. Atkins (Eds.) *The RNA World*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, (1999), 221–232.

- [62] O. Caramello, *Grothendieck toposes as unifying 'bridges' in Mathematics*, Memoire pour l'obtention de l'habilitation a diriger des recherches, 2016. <http://www.oliviacaramello.com/Unification/HDROliviaCaramello.pdf>
- [63] T.M. Makarova, A.A. Bogdanov, *The ribosome as an allosterically regulated molecular machine*, *Uspekhi Biologicheskoi Khimii*, **57** (2017), 3–323 (in Russian).
- [64] J. Achenbach, K.H. Nierhaus, *Translocation at work*, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **20** (2013), 1019–1022.
- [65] N.O. Kjeldgaard, K. Gausing, *Regulation of biosynthesis of ribosomes*, In *Ribosomes* (eds. M. Nomura et al.), 369–392, Cold Spring Harbor, NY, 1974.
- [66] D. Kennell, H. Riezman, *Transcription and translation initiation frequencies of the Escherichia coli lac operon*, *J. Mol. Biol.*, **114** (1977), 1–21.
- [67] K. Kinoshita Jr., *Real time imaging of rotating molecular machines*, *FASEB J.*, **13** (1999), S201–S208.
- [68] A.D. Mehta, M. Rief, J.A. Spudich, et al., *Single-molecule biomechanics with optical methods*, *Science*, **283** (1999), 1689–1695.
- [69] A. Ishijima, T. Yanagida, *Single molecule nanobioscience*, *Trends Biochem. Sci.*, **26** (2001), 438–444.
- [70] J.W. Steed, J.L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, 2000.
- [71] V. Ramakrishnan, *The ribosome emerges from a black box*, *Cell*, **159**:5 (2014), 979–984.
- [72] M.D. Daily, J.J. Gray, *Allosteric communication occurs via networks of tertiary and quaternary motions in proteins*, *PLoS Comput Biol.*, **5**:2 (2009), e1000293.
- [73] S. Brakmann, *Single-molecule analysis: a ribosome in action*, *Nature*, **464** (2010), 987–988
- [74] P.F. Egea, H. Tsuruta, G.P. de Leon, et al., *Structures of the signal recognition particle receptor from the archaeon Pyrococcus furiosus: implications for the targeting step at the membrane*, *PLoS One*, **3**:11 (2008), e3619.
- [75] D. Akopian, K. Shen, X. Zhang, S. Shan, *Signal recognition particle: an essential protein-targeting machine*, *Annu Rev Biochem.*, **82** (2013), 693–721.
- [76] A.I. Oparin, *The origin of life*, Izd. Moskovskii Rabochii, Moscow, 1924 (in Russian).
- [77] M. Montevil, M. Mossio, *Biological organisation as closure of constraints*, *Journal of Theoretical Biology*, **372** (2015), 179–191.
- [78] D.E. Koshland, G. Nemethy, D. Filmer, *Comparison of experimental binding data and theoretical models in proteins containing subunits*, *Biochemistry*, **5** (1966), 365–385.
- [79] V.J. Hilser, J.O. Wrabl, H.N. Motlagh, *Structural and energetic basis of allostery*, *Annu Rev. Biophys.*, **41** (2012), 585–609.
- [80] H.N. Motlagh, J.O. Wrabl, J. Li, V.J. Hilser, *The ensemble nature of allostery*, *Nature*, **508**:7496 (2014), 331–339.
- [81] H.G. Saavedra, J.O. Wrabl, J.A. Anderson, et al., *Dynamic allostery can drive cold adaptation in enzymes*, *Nature*, **558** (2018), 324–328.

YU.N. ZHURAVLEV,
INSTITUTE OF BIOLOGY AND SOIL SCIENCE, FEB RAS,
159, 100 LET VLADIVOSTOKU AVE.,
VLADIVOSTOK, 690022, RUSSIA
E-mail address: zhuravlev@biosoil.ru

M.A. GUZEV,
INSTITUTE FOR APPLIED MATHEMATICS, FEB RAS,
7, RADIO STR.,
VLADIVOSTOK, 690041, RUSSIA
E-mail address: guzev@iam.dvo.ru

A.I. GUDIMENKO,
INSTITUTE FOR APPLIED MATHEMATICS, FEB RAS,
7, RADIO STR.,
VLADIVOSTOK, 690041, RUSSIA