

生命起源中的 RNA World(核糖核酸世界)

王孔江

(中国科学院生物物理研究所, 博士、副研究员 北京 100101)

[摘要] RNA World(核糖核酸世界)是随着核酶的发现而提出的,它解决了长期困扰生命起源研究的主要难题之一——鸡-蛋悖论。1987年RNA World提出以后,立即成为科学热点之一;随后的研究取得了重要的实验证据支持生命起源中RNA World的存在。虽然仍然有一些难题, RNA World仍然是目前科学界最广泛接受的生命起源理论之一。本文认为, RNA World理论是堪与1938年A. Oparin的现代生命起源理论及1953年Stanley Miller的放电实验相提并论的重大进展。研究RNA World的过程中,出现了一系列对分子生物学有普遍意义的重要新概念及新方法。本文强调应加强对生命起源等基本科学问题的关注。

[关键词] 生命起源 核糖核酸世界 核酶 [中图分类号] Q5 Q7

生命是大自然最伟大的创造。生命起源问题是自然科学面临的尚未解决的重大基本问题之一。从人类有自我意识的那一天起就本能地开始了对生命起源问题的思考。

生命起源问题就是要弄清在原始地球条件下非生命物质如何转化为生命体系。现代生命起源研究的具体目标是弄清在原始地球条件下生命体系的自复制系统(Self-replication System)是如何产生的。

1938年,原苏联生物化学家Aleksandr Oparin首先提出生命起源的化学进化理论,并提出了生命起源的基本步骤及反应途径。1953年,美国化学家Stanley L. Miller及H. C. Urey的放电实验,开创了对生命起源问题的实验研究。随后几十年的研究证明,生命所需的主要小分子是可能在原始地球条件下合成的;实验也进一步表明了生命小分子在原始地球条件下向生物大分子聚合的可能性。

根据现代生物学的中心法则,在生命体系中蛋白质是功能分子而核酸是信息分子,那么在生命起源中到底是先有蛋白质还是先有核酸?由于蛋白质是基于核酸序列而合成的,而核酸的所有功能又是在蛋白质的催化下完成的,这就形成了著名的鸡-蛋悖论。这是一个长期困扰生命起源研究的问题。

一、核酶(Ribozyme)的发现与RNA World

蛋白质是功能分子而核酸是信息分子,蛋白质功能的多样性是基于其结构单位氨基酸结构的多样性。在20种生命氨基酸中,既有亲水氨基酸又有疏水氨基酸;既有酸性氨基酸又有碱性氨基酸。氨基酸的侧链既有带正电荷的氨基酸又有带负电荷的氨基酸;既有线性结构又有分叉结构,而且还有多种亲核基团。与此形成鲜明对照的是核酸的结构。从化学角度来看, DNA的信息分子功能是基于DNA结构的化学性质的稳定性及DNA 4种碱基配对的选择性。但是其结构的简单性及功能基团的缺乏使DNA只适合于信息的缺乏。RNA介于蛋白质与DNA之间,其结构的相对稳定性及4种碱基的选择性配对使其具有信息储存功能,而其所具有的2-位羟基又决定了其在化学性质上较DNA更加活跃。

正是基于基本化学原理对RNA结构的分析, C. Worese (1966)、Francis Crick (1967)、L. Orgel (1967)独立预言RNA可能具有催化功能。所以对鸡-蛋悖论的解决方案是:不是先有鸡还是先有蛋,而是一种分子同时既是鸡又是蛋。也就是说,由于RNA同时

- merase Model. J. Mol. Biol. 1982, 162(1): 201~217
- [86] Sleeper H L, Lohrmann R and Orgel L E. Template-directed Synthesis of Oligoadenylates Catalyzed by Lead (2+) Ions. J. Mol. Biol. 1979, 13(3): 203~214
- [87] Chen C B, Inoue T and Orgel L E. Template-directed Synthesis on Oligodeoxycytidylate and Polydeoxycytidylate Template. J. Mol. Biol. 1985, 181(2): 271~297
- [88] Inoue T and Orgel L E. A Nonenzymatic RNA Polymerase Model. Science. 1983, 219: 859~862
- [89] Joyce G F, Inoue T and Orgel L E. Non-enzymatic Template-directed Synthesis on RNA Random Copolymers Poly(C, U) Templates. J. Mol. Biol. 1984, 176(2): 279~306
- [90] Inoue T, Joyce G F, Grzeskowiak K et al. Template-directed Synthesis on the Pentanucleotide CpCpGpCpC. J. Mol. Biol. 1984, 178(3): 669~676
- [91] Haertle T and Orgel L E. The Template Properties of Some Oligodeoxynucleotides Containing Cytidine and Guanosine. J. Mol. Biol. 1986, 23(2): 108~112
- [92] Ninio J and Orgel L E. Heteropolynucleotides as Tem-

- plates for Non-enzymatic Polymerizations. J. Mol. Biol. 1978, 12(2): 91~99
- [93] Lohrmann R and Orgel L E. Self-condensation of Activated Dinucleotides on Polynucleotide Templates with Alternating sequences. J. Mol. Biol. 1979, 14(4): 243~250
- [94] Von Kiedrowski G. A Self-replicating Hexadeoxynucleotide. Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1986, 25 (10): 932~935
- [95] Zielinski W S and Orgel L E. Oligomerization of Activated Derivatives of 3'-Amino- 3'-Deoxyguanosine on Poly(C) and Poly (dC) Templates. Nucleic Acid Res. 1985, 13 (7): 2469~2486
- [96] Barbier B, Brack A. Conformation-Controlled Hydrolysis of Polynucleotides by Sequential Basic Polypeptides. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114(9): 3511~3515
- [97] Barbier B, Visscher J and Schwartz A W. Polypeptide-Assisted Oligomerization of Nucleotide Analogs in Dilute Aqueous-Solution. J. Mol. Biol. 1993, 37(6): 554~558

(责任编辑 苏青 王宏章)

具有催化及信息储存功能,所以在生命起源的最初阶段有一个完全由 RNA 构成的分子体系。但是,他们均忽视了在现代生物体内仍然存在具有催化功能的 RNA 分子的可能性。

上世纪 80 年代,美国科罗拉多大学的 Dr. Tom Cech 在研究四膜虫 RNA 分子的过程中^[1],美国耶鲁大学的 Dr. Sidney Altman 在研究大肠杆菌(RNase P)的过程中^[2],独立发现了 RNA 分子具有酶的活性即核酶(ribozyme)。这就打破了所有的酶都是由蛋白质构成的这一分子生物学的基本概念。随后的机理研究表明, RNA 的 2'-位羟基及二价金属离子是 RNA 分子的酶活性所必须的。1986 年,哈佛大学教授 W. Gilbert 在自然杂志(Nature)的一篇评述中正式提出“RNA World”理论^[3]。

这一学说的中心是:在生命起源的早期阶段存在一个完全由 RNA 分子组成的分子系统,在这一体系中,系统的信息由 RNA 进行储存,一部分具有催化功能的 RNA 分子催化 RNA 自身信息的传递及 RNA 分子的自我复制;由于这一系统能够使信息得到储存及复制,所以这一系统能够生存并进化;最后,信息的储存由结构更加稳定的 DNA 分子代替,而催化功能由催化能力更强的蛋白质取代,从而形成了现代意义上的生命体系。

由于这一理论是基于已经发现的核酶,所以, RNA World 理论一经提出立即引起科学界的极大关注,并迅速形成了强大的研究热潮。在 20 世纪 80 年代的中后期及 90 年代,仅在《Nature》及《Science》上发表的与“The RNA World”相关的论文即数以百计。这从一个角度说明了科学界对 RNA World 理论的关注,使生命起源研究得到了科学界前所未有的关注,也是 RNA World 理论的重要意义之一。

二、大量实验证据支持 RNA World 的存在

“The RNA World”研究之所以能在上世纪 80 年代的中后期及 90 年代形成强大热潮,不仅因为在 RNA World 的研究中陆续发现了一系列重大证据支持 RNA World 的存在,而且在新的研究中陆续出现了一系列对分子生物学有普遍意义的重要新概念及新方法。

在支持 RNA World 的证据中,首先是 RNA 分子能够储存信息。分子生物学的发展已经证明:生命活动中的 mRNA 是遗传信息的携带者。如 RNA 病毒中的 RNA 更是遗传信息的储存者及携带者;核酶的发现确认了 RNA 的催化功能。除此之外,下列重要证据均支持“RNA World”理论。

RNA 是由嘌呤及嘧啶碱基、核糖及磷酸组成。自 Miller 及 Urey 的放电实验以来,随后几十年的研究证明嘧啶碱基是可以在原始地球条件下合成的。而缺少在原始地球条件下合成 RNA 所需的嘧啶碱基及核糖是“RNA World”的障碍之一。1995 年,Stanley Miller 小组报道了在原始地球条件下合成胞嘧啶及尿嘧啶碱基^[4],Eschenmoser 小组发现了在原始地球条件下有效合成核糖磷酸(Ribose phosphate),所以成功地解决了构成“The RNA World”的单体的来源问题。

众所周知,核糖体是由 rRNA 及多种蛋白质构成的。一般认为,核糖体中的蛋白质催化了酰氨键的形成,而核糖体中的 rRNA 只是起骨架及支撑作用。H. F. Noller 在去除核糖体中的蛋白质后发现,残余 RNA 仍然具有一定的催化能力,而核糖体的蛋白质却没有酶活性^{[5][6]}。这一实验明确支持是核糖体中的 RNA 催化了酰氨键(蛋白质)的形成。进一步分析核糖体的催化中心的高分辨率晶体结构后发现,核糖体的催化中心完全由 RNA 构成^{[7][8]}。所以,在核糖体的蛋白质合成中,不是蛋白质催化了酰氨键的形成,蛋白质只是起骨架及支撑作用;而是核糖体中的 rRNA 催化了酰氨键的形成。

已经发现的 7 种核酶所催化的反应均仅限于参与磷酸键的反应。显然,这远不足以维持“RNA World”理论所需的 RNA 催化功能,扩展 RNA 的催化功能是维持“RNA World”所必须的。哈佛大学的 Szostak 小组通过试管内进化系统发现了能够参与氮碳键合成的核酶^[9]。由于核酶的催化功能完全依赖于 2'-位羟基,这就极大地限制了核酶的催化功能的多样性及催化效率。显然,扩展 RNA 功能的途径是扩展 RNA 的功能基团。由此,提出了与配体配位的核酶(Aptamers)的概念。另外,通过对 RNA 的碱基修饰以及 RNA 与多肽相耦合的复合分子体系,也可能扩展核酶的功能。这方面的研究的确极大地扩展了核酶的功能多样性及效率。

“RNA World”的基本假设之一就是, RNA 能够催化 RNA 自身的合成及复制。麻省理工学院的 David Bartel 小组采用“试管内进化”方法发现了一种能催化合成 RNA 的单体——嘧啶核苷酸^[10]。他们的进一步研究还发现了一种核酶能够基于 1 条 RNA 模版合成第三条 RNA。所以 RNA 能够基于 1 条 RNA 模版合成第三条 RNA,也就是说, RNA 能够复制 RNA,使遗传信息得到传递。但是,这种核酶所合成的第三条 RNA 的长度仅为 14 个核苷酸^[11]。

在 RNA World 的研究中还形成了分子生物学上一个重要的新概念,就是试管内进化系统(SELEX)。其基本概念是,把随机化学合成的 DNA 转录为 RNA 后,设置一个目标对这些 RNA 进行筛选,通过的 RNA 分子再通过反转录为环状 DNA 分子,并经多聚酶链式反应系统扩增 DNA。通过这种途径的连续筛选,即可筛选出具有特定功能的 RNA 分子。这一系统首先证明了 RNA 在环境压力下的快速进化的能力,在发现前述 RNA 分子的新功能上起了关键作用。

三、有待于解决的问题及解决方案

在 RNA World 不断取得重要实验支持的同时,还应该看到 RNA World 理论存在的重大问题。

首先,在现代生命体系中,蛋白质酶体系的功能是如此多样及有效,几乎可以说生命就是建立在蛋白质基础上。与蛋白质酶比较,核酶的第一个主要缺陷是它的低效率。一般来说,核酶的催化效率较蛋白质酶低得不是几倍或几十倍,而是数量级的差别。核酶催化的低效率结合 RNA 分子化学性质的不稳定性,极大地限制了完全由 RNA 组成的系统的存在及进化的可能性。

RNA World 理论存在的另一个重大问题是 RNA 自身的不稳定性。由于 2-位羟基的存在,任何 2 价金属离子加入反应体系就会使 RNA 自身分解。而且到目前为止,除低温以外还没有发现一种方法能够有效提高 RNA 的稳定性。

RNA World 理论存在的另一主要问题是,到目前为止还没有发现其方法能在前生命条件下有效合成核糖磷酸、 β -D-核苷酸、3'-5' 连接的磷酸二酯键以及足够长度的 RNA 分子。以上环节都是合成 RNA 分子的必须步骤。应该强调的是,虽然已经发现了能催化 RNA 复制的核酶,但就是这唯一的一种核酶也只能催化 14 核苷酸构成的 RNA。这与核酶活性所需的最少的 60~100 核苷酸 RNA 相去甚远。Eschenmoser 小组发现的合成核糖磷酸方法也只是提高了核糖磷酸的产量。所以,如何解决构成“RNA World”的 RNA 分子的来源,仍然是“RNA World”理论所面临的难题之一。

基于“RNA World”理论所面临的上述难题,包括 Francis Crick (1993)、Leslie E. Orgel (1994)以及美国生命起源研究的主要资助者的美国航空航天局 (NASA) 都对“RNA World”理论提出了质疑。

由此,提出了多种理论作为“RNA World”理论的修正或补充。基于在原始地球条件下容易合成氨基酸及肽的事实,Freeman Dyson 强调在生命起源中蛋白质的作用,即双起源理论。Freeman Dyson 提出,在生命起源中蛋白质与核酸应该是同时起源,它们之间在功能上的偶合是生命起源的关键。DNA 信息储存的可靠性及 DNA 分子的化学稳定性是众所周知的,A. Lazcano 及 S. L. Miller (2003) 仍然强调 DNA 在生命起源的信息储存中的关键作用。由于蛋白质功能的多样性及易于合成,近期有人发现蛋白质可能自我复制,Manfred Eigen 特别强调蛋白质在形成“RNA World”及进化中的关键作用。由于晶体表面结构的周期性,A. G. Cairns-Smith 认为,粘土的表面可能作为生命分子的支架,生命起源中的 DNA 及 RNA 可能就是在粘土表面形成及复制的。生命体系的众多复杂反应是被细胞膜限定在一定的范围内进行的,Harold J. Morowitz 及 David Deamer 认为,生命起源的前提是细胞膜的形成。近年来,随着深海极端生物体系的发现,深海火山体系被认为可能是生命起源的小分子的重要来源,甚至有人认为生命就是起源于深海火山。

在今天的地球上,仍有数量可观的有机分子通过大气层到达地球表面。可以设想,在原始地球条件下到达地球表面的有机分子应该更多。所以,有人认为生命起源所需的有机分子可能主要来于太空。生命起源的关键问题之一——手性起源问题可能也是由于太空可能存在的圆偏振光引起的。Dr. Crick 及 Dr. Orgel 曾经提出,地球生命根本就是从火星引进的。

尽管如此,“RNA World”仍然是得到最广泛认同的理论。

五、关注基本科学问题的研究

近期,有机会与多位德高望重的科学家谈到生命起源问题,几乎众口一词的观点是,生命起源当然

是重要的科学问题,但是在中国研究生命起源问题太脱离现实。一位申请生命起源国家自然科学基金的申请人得到的评语是:生命起源问题 1 万年也搞不清楚。以上情况基本代表了中国生命起源研究的现实。与此同时,欧、美、日本的火星探测计划却把寻找生命的痕迹作为火星探测的首要科学目标。

杨振宁先生在谈到其科研成功的经验时,同时对科学家特别是年轻科学家提出了期望:关注基本科学问题的研究,因为基本科学问题的突破往往是基础性的也就是最重要的突破。

现略举几例从生命起源角度出发而对化学及生物学有重要影响的事例作为本文的结语。

(1)现在,Stanley Miller 的放电实验是科学界熟悉的,但是他的第一篇独立署名的论文在《Science》评审时却迟迟得不到发表。多年以后,一位当年的评阅人主动告诉 Stanley Miller,他当时根本就不相信放电能合成有机分子特别是氨基酸。

(2)在 RNA World 的研究中形成的分子生物学上一个重要的新概念,就是试管内进化系统 (或 SELEX)。它改变了人们对进化的理解。这一系统表明了 RNA 分子的快速进化能力。

(3)众所周知,核糖体是由 rRNA 及多种蛋白质构成的。一般认为,核糖体中的蛋白质催化了肽键的形成,而核糖体中的 rRNA 只是起骨架及支撑作用。由核酶的发现而引伸出的问题是:核糖体中大量的 rRNA 只是起骨架及支撑作用吗?由于核糖体的催化中心完全由 RNA 构成^{[7][8]},所以在核糖体的蛋白质合成中,蛋白质起了骨架及支撑作用而核糖体中的 rRNA 催化了肽键的形成。这改变了关于核糖体的基本观念。

(4)矿物催化化学反应是化学界特别是化工界所熟知的。由 RNA World 而提出的一个问题是在没有酶的条件下 RNA 分子是如何形成的。由此发现了矿物特别是粘土能有效地催化 RNA 的合成^{[12][13]}。

生命起源中还有许多关于自然本质的基本问题。杨振宁先生及李正道先生发现的宇称不守恒是关于原子水平上的不对称问题;在自然界没有什么比生命的对称性破缺更明显。但是,生命的手性起源问题自 Louis Pasteur 发现手性以来一直没有解决。手性起源是生命起源的前提,所以也是生命起源研究的热点之一。

参考文献

- [1]T. R. Cech et al, Cell, 1981, 27:487~96
- [2]C. Guerrier-Takada et al., Science, 1984, 223:285~289
- [3]W. Gilbert Nature, 1986, 319:618
- [4]Robertson and Miller., Science, 1995, 268: 702~705
- [5]Noll, H.F. et al., Science, 1992, 256: 1 416~1 419
- [6]R. Samaha et al., Nature, 1995, 377:309~12
- [7]Nissen, P., et al., Science, 2000, 289: 920~930
- [8]Ban, N., et al., Science, 2000, 289: 905~920,
- [9]Wilson and Szostak, Nature, 1995, 374:777~82
- [10]Peter Unrau and David Bartel, Nature, 1998, 395:223~225
- [11]Johnston et al., Science, 2001, 292:1 319~1 325
- [12]Ferris, J. P. and Ertem, G., Science, 1992, 257: 1 387~1 389
- [13]J.P. Ferris et al., Nature, 1996, 381:59~61

(责任编辑 王宏章 苏青)