

化学进化和生命起源

——简谈《模拟实验》及其在生命起源研究中的地位

静 国 忠

(中国科学院生物物理研究所)

伟大导师恩格斯在总结十九世纪三大发现(能量转化;细胞;进化论)时指出:“有了这三个大发现,自然界的主要过程就得到了说明,就归结到自然的原因了。现在只剩下一件事情还得去做:说明生命是怎样从无机界中发生的。”恩格斯又明确指出:“关于生命的起源,自然科学到目前为止所能肯定的只是:生命的起源必然是通过化学的途径实现的。”一百年来生命起源研究的发展,不断地证明了恩格斯这一论断的无比正确。

生命起源的研究大体可分为两大方面:(1)利用化学,特别是分子生物学的成就,进行生命的人工合成,借以说明非生命物质向有机体的辩证转化;(2)模拟原始地球条件,通过历史的追溯来阐明地球上生命起源的可能性和必然性。这两方面工作的相互印证和补充,将使生命起源之谜逐渐被人们所认识。

本文仅对模拟实验及其在生命起源研究中的地位作一简单评述。

一、原始地球——生命起源的可能性

在地球上没有也不可能有人类和任何生物的状况下,地球就已经存在了;有机物质是后来的现象,是长期发展的结果。生命的起源是以有机物的产生为前提,是物质运动发展的必然结果,是在整个自然联系所给予的一定条件下产生的。正如恩格斯所说:“如果温度降低到至

少在相当大的一部分地面上不高过能使蛋白质生存的限度,那末在其他适当的化学的先决条件下,有生命的原生质便形成了。”

大家知道,我们地球的年龄是46亿年,而至今发现最古老的原核细胞化石距今是32亿年,因此认为地球形成之初的十亿年左右是生命起源的化学进化阶段,而生命化学进化的基始条件是:物质原料、能源、一定的环境条件。这些条件在原始地球上都是可以得到满足的。由于原始地球的火山活动,形成次级还原大气(含有甲烷、氨、水、氮、氢、一氧化碳和二氧化碳等),为化学进化准备了物质条件;而原始地球,因为无臭氧层,日光中强烈的紫外线以及其他射线可以直接射到地面,雷电、火山、放射性物质的放射性提供了大量能源;十多亿年的还原条件,为化学进化的物质积累和相互作用提供了充裕的时间。论证了化学进化的三个最重要的基始条件的具备,也就论证了地球上生命起源的可能性。模拟实验正是建立在上述这一基本认识的前提下,通过模拟原始地球的特定条件,来论证生命起源的可能性和必然性。

二、模拟实验的概况

组成生命体系最重要的物质是蛋白质和核酸。蛋白质是由二十种氨基酸以肽键相连,有规则地排列而形成的。核酸是由碱基、糖和磷酸形成的单核苷酸,通过磷酸二酯键相连接形成的。模拟实验的范围很广,但由于蛋白质和

核酸是生物体的主要物质基础，故此处仅介绍一下氨基酸、核苷酸这些生物单体及其多聚物的前生物合成(即非生源合成或化学进化)。

(一)生物单体的形成

1. 氨基酸的前生物合成

模拟原始地球条件进行氨基酸的前生物合

成实验,大体可分为二类:

第一类是模拟原始还原大气的组成,借助各种能源(如放电、紫外、激波、热等)以及某些无机催化表面而进行的。组成现代蛋白质的各种氨基酸大体都已经合成(表 1)。

从表 1 可以看出,以热作能源加一定的催

表 1 各种能源所生成的氨基酸比较

能源	催化表面	反应气体混合物	氨基酸
热(约 1,000°C)	硅砂、硅胶	CH ₄ , NH ₃ , H ₂ O	甘、丙、缬、亮、异亮、门冬、谷、脯、苏、丝、酪、苯丙;另外还产生 β-丙氨酸、α-氨基丁酸、别亮氨酸
热(约 300°C)	钨 丝	NH ₃ , C ₂ H ₄ , C ₂ H ₆	苯乙炔, 吡啶 → 苯丙、色、酪
火花放电		CH ₄ , N ₂ , H ₂ O, NH ₃	甘、丙、门冬、谷、苏、缬、亮、异亮、丝、脯;另外产生 β-丙氨酸、肌氨酸(Sarcosine)、α-氨基丁酸等
紫外光(2,537 埃)		CH ₄ , NH ₃ , H ₂ O, H ₂ S	甘、丙、门冬、谷、丝、半胱
X-射线			生成几种简单脂肪族氨基酸
电 波			生成几种简单脂肪族氨基酸

化表面,可以生成较多的氨基酸。但近来指出,通过火花放电产生的氨基酸同在 Murchison 陨石中分析出的氨基酸相一致,这一丰度(生成氨基酸的质和量)的相似性使人们认为,在这种碳质球粒陨石中,氨基酸的生成也可能是通过放电形成的。基于这种原因,人们推测虽然其他能源也可以产生各种氨基酸,而火花放电和紫外光可能是氨基酸合成的主要能源。并且认为,在化学进化的初始阶段,组成现代生物蛋白质的 20 种氨基酸可能并不完全具备,也不完全必需。

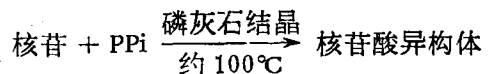
第二类是模拟原始海洋的微碱性条件,通过氰化氢聚合物的水解产生蛋白氨基酸。过去曾认为,在生物体中 20 种蛋白氨基酸都可以直接从氰化氢聚合物水解产生,由于氰化氢是火花放电水相中的主要产物,并且产生的氨基酸种类同火花放电生成的氨基酸相应,甚至认为借助于火花放电产生的氨基酸也是从氰化氢聚合物水解而来。然而近来的工作指出,通过氰化氢形成的氨基酸种类并不是那样多,仅有七种,而其中蛋白氨基酸有 5 种,以甘氨酸、门冬

氨酸较多,丙、谷、异亮氨酸较少。

2. 碱基、核苷、核苷酸的前生物合成

嘌呤、嘧啶碱基是核酸的主要成份,到目前为止,组成核酸的几种主要碱基、核苷、核苷酸都可以通过所谓前生物合成。

通过氰化氢的多聚化作用,经过一系列中间过程可以生成多种嘌呤、嘧啶碱基。七十年代初,当人们在星际空间发现氰化氢的存在后,氰化氢在原始地球条件下作为嘌呤、嘧啶碱基的前体的认识进一步得到加强。而组成核苷酸单体的核糖和 2'-脱氧核糖可用紫外光作用于甲醛而形成。对于核苷酸单体的前生物合成,以氰化氢为重心,提出了不少合成方式,此处不一一赘述。值得指出的是磷灰石的结晶能催化核苷通过焦磷酸的磷酸化反应,形成各种核苷酸异构体:



这一事实同在氨基酸前生物合成中无机催化表面作用相印证,似乎说明在原始地球上生物单体的前生物合成中,无机催化应该是一种更为

可能的催化方式。

综上所述，我们介绍了作为生命重要物质蛋白质和核酸的单体的前生物合成。生命的起源必然以有机物的产生为前提，生物小分子单体的形成是生命化学进化的第一步。

(二)多聚物的形成

1. 氨基酸的多聚——原始蛋白质的产生

模拟原始地球条件形成氨基酸多聚物，业已提出不少反应模型。

(1) 氨基酸在溶液中多聚 将氨基酸活化,形成氨基酰腺嘌呤核苷酸(图1),在某些片层状粘土如蒙托土存在下,在微碱性的稀水溶液中,这些被活化了的氨基酸单体可以进行多聚,得到聚合度分别为 9、16、27、32、42、54 的多肽链。这种在稀水溶液中的多聚化在蛋白质前生物合成中的意义在于:它是现代蛋白质生物合成的底物——氨基酰腺嘌呤核苷酸为单体,并以原始地球上广泛存在的粘土做无机模板催化而多聚。这不仅把原始条件下氨基酸的多聚同现代蛋白质合成的起始底物联系起来,而且又一次显示出无机催化在化学进化中的作用。遗憾的是这种多聚化只是单一氨基酸的多聚,而几种以上氨基酸的共聚结果不佳,且聚合度也不高。

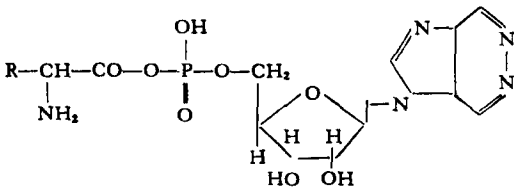


图1 氨基酰腺嘌呤核苷酸

(2) 从氰化氢直接形成原始蛋白质 最近有人在利用甲烷和氨合成氰化氢时,得到一种类似蛋白质性质的化合物,由此推断蛋白质在原始条件下可以不经过氨基酸,而直接由氰化氢聚合而成。如果真是如此,这将是很有意义的事,它将越过在原始地球条件下从氨基酸聚合成蛋白质这一热动力学方面所产生的困难。当然在原始条件下,原始蛋白质是否由这种机制形成,还必须进一步研究。

近来对由氰化氢形成的多聚物研究指出,

通过酸水解可释放出部分氨基酸,可是用广谱蛋白水解酶(如 Pronase)和羧肽酶都不能催化这种多聚物水解,因而对这类多聚物的蛋白质特性提出了怀疑。

(3) 氨基酸的热多聚——热多肽或类蛋白的形成 多聚物的形成,从化学反应角度来讲就是小分子单体脱水缩合的过程。在中性水溶液中,氨基酸以非常稳定的偶极子形式存在($H_2N^+-CHR-COO^-$)。福克斯(S. W. Fox)等人采用干氨基酸热聚合的办法,即克服了偶极子对聚合的抗性,又为氨基酸相互聚合脱水创造了条件。其方法是将 20 种天然蛋白氨基酸按酸、碱、中性氨基酸不同匹配混合,在无氧条件下 140—190℃ 干热聚合 2—10 小时。产物除一定量的二酮哌嗪外,产生少量多聚氨基酸,因同天然蛋白的某些特性相类似,福克斯等人称之为类蛋白。

与其它聚合方式相比较,热聚合类蛋白分子量较高,可达 4,000—20,000 以上,氨基酸的组成较全,几乎所有的氨基酸都可参入到类蛋白中,并表现出某些类酶活性(表 2)和形成所谓微球体的能力。

类蛋白的“类”,是指同天然蛋白质相比较似像非像。虽然福克斯等人报道,类蛋白氨基酸之间主要是以正常肽键相连,然而类蛋白对蛋白水解酶很不敏感,即使用广谱的蛋白水解酶(Pronase)去水解时,水解程度都很低。其原因是多方面的:聚合时氨基酸的严重消旋;谷氨酸 γ -羧基,门冬氨酸 β -羧基以及赖氨酸的 ϵ -氨基的不正常交联;聚合过程中,由于脱氨、脱羧而产生大量未知产物参入到聚合物中。可见类蛋白的组成是相当复杂的,酸水解后氨基酸回收率很低,有的样品只达 20%。由此可见,这种类蛋白还不是真正的蛋白质,除有一定量的肽键外,尚存在相当大量的其他各种类型的化学键。

福克斯企图用组成类蛋白的不同氨基酸的反应选择性以及处于生长肽键末端的特定氨基酸的存在(例如类蛋白中,很多是以谷氨酸开始,这可能由于谷氨酸在聚合时首先形成焦谷氨

表 2 热类蛋白的类酶活性

催化反应	底物	注
水解	对硝基酚醋酸酯	含有组氨酸类蛋白的酶活 > 等价的自由组氨酸
脱羧	葡萄糖醛酸、丙酮酸	
氨化	α -酮戊二酸	需 Cu^{++}
脱氨	谷氨酸	需 Cu^{++}
氧化	H_2O_2	当富赖氨酸类蛋白同血红蛋白结合, 形成类血红蛋白时, 其过氧化氢酶活性 < 血红素
还原	$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}$ 给体(如氢醌)	当富赖氨酸类蛋白同血红蛋白结合, 形成类血红蛋白时, 其过氧化物酶活性 > 血红素 50 倍

酸, 而通过焦谷氨酸为起点开始肽链的延长) (图2)来解释类蛋白中氨基酸顺序的非随机性。由此得出原始蛋白中决定氨基酸排列顺序的信

息不是别的, 正是氨基酸本身的选择性反应能力。这样就十分简单地解释了当没有酶和遗传密码存在时, 原始蛋白的顺序性来源问题。

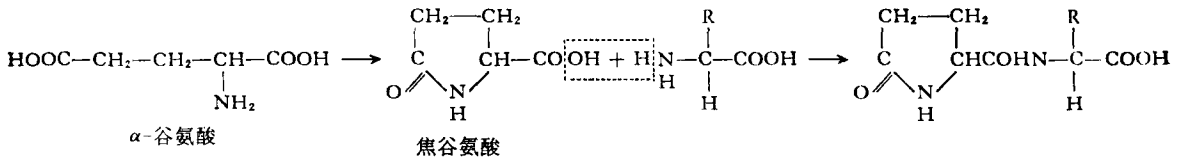
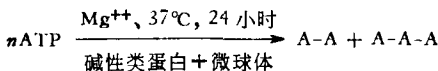


图 2 以焦谷氨酸为起点进行肽链的延长

我们认为从小分子单体本身的反应选择性来寻求其多聚物中单体组成的非随机性, 有可取之处。但从统计学的概念出发, 这种非随机性很难像福克斯所说的那样能同天然蛋白的顺序性相比拟。对于化学进化中, 多聚物的有序性出现这一关键事件, 还必须从更多方面予以探索。

类蛋白表现出的某些类酶活性(表 2)绝大部分活性都是很低的, 仅仅比多聚物中所含的某些氨基酸高些, 且大都是降解活性, 而进化上最有意义的是聚合酶活性的出现。最近报道, 某些碱性类蛋白和微球体一起可催化 ATP 形成少量的腺嘌呤三核苷酸, 似乎表现出一定的核酸聚合酶活性。



类蛋白一定的有序性同一定的酶活性出现的相关, 是结构与功能对立统一的表现。在生命的化学进化历程中, 无机催化向有机催化的转变是生命起源过程中的一大飞跃, 可使化学进化的速度大大加快。在这方面还需要我们做更艰巨的努力。

氨基酸的高温干热聚合, 可以获得分子量较高的多聚物, 因此曾把它作为原始蛋白质产生的模型得到较广泛的研究。然而高热聚合在原始地球条件下是否是前生物合成的主要方式, 这是值得讨论的, 也面临着一个小分子单体的积累, 产物的转移问题。即使热聚合对生命起源是重要的, 也应该探索更有效的途径和比较温和的条件。

至此, 我们介绍了三种氨基酸多聚物前生物合成的可能途径, 当然还有其他途径。例如各种氨基酸(或其活化型)在原始地球上可能提供的缩合剂作用下产生多聚; 或者通过氨基乙腈 ($\text{CH}_2\text{O} + \text{NH}_3 + \text{HCN} \longrightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CN} + \text{H}_2\text{O}$) 形成多聚甘氨酸, 然后经取代反应, 在甘氨酸 α -碳原子上加上各种侧链基团而形成多肽链等等。

2. 核苷酸的多聚——原始核酸的起源

如果说在研究原始蛋白的形成时可以得出若干可能的途径和模型, 那么与蛋白质的前生物合成相比, 对于原始核酸起源的研究就显得相当不足了。

(1) 从小分子单体直接聚合成类多核苷酸

60年代初,人们试图通过小分子单体多聚化形成类多核苷酸。例如将 AMP 和多聚偏磷酸盐在 55°C 聚合,可得到分子量为 10^4 数量级的多聚物,起初认为它同天然核酸一样是以 3', 5' 磷酸二酯键相连。后来实验证明,这些多聚物主要不是天然的 3', 5' 连接,而是非天然键相连,且具有不同长度的支链和链间交联。至于多聚偏磷酸本身在原始条件下是否存在,也是个争论的问题。

以多聚磷酸代替多聚偏磷酸,同单核苷酸一起 65°C 干热聚合,也可形成各种聚合度的核苷酸多聚物。

近来报道,在碱性条件下用 1, 2-二氨基乙烷作催化剂,可使 2', 3'-环化腺一磷在常温下聚合,得到可观数量的多聚物,聚合度为 13—14。

各种单核苷酸直接聚合所生成的多聚物,从结构来看同天然核酸虽不相同,但也显示出某些相类似的特性。如热多聚的 poly U, 在大肠杆菌无细胞体系中可以引起苯丙氨酸的参入。热聚合的 poly U 和 poly A 混合,可以产生低色效应,表明发生了碱基配对作用。

多聚核苷酸的前生物合成实验,目前还局限在单一核苷酸的多聚,几种单核苷酸的共聚结果往往不佳。显然这种多聚的方式很难解释原始密码的产生。

(2) 在无机或有机催化表面上核苷酸的多聚 实验指出,钠-镁-蒙托土(一种粘土)能非常强烈地从稀溶液中吸附核苷磷酸酰胺,把它们干热聚合时,可以得到少量的二核苷酸。把 ATP 和碱性热类蛋白及微球体一起保温可得到少量二核苷酸和三核苷酸。福克斯曾把碱性类蛋白作为 RNA 多聚酶的原始模型,并进一步推论,在生命化学进化过程中具有一定催化活性的蛋白质(原始酶)首先出现。

总之,模拟原始地球条件,如何使小分子单体多聚是目前生命化学进化研究的关键问题,至今还没得到比较令人满意的结果。如果在这一关键问题上有所突破,对化学进化的研究将是一个决定性的推动。

(三)形态结构的发生——微球体和团聚体的形成

在生命的化学进化研究中,关于形态结构出现的研究至今不多。团聚体模型早在一百年前就提出来了,以后奥巴林又重新把团聚体作为形态结构模型提出来。团聚体是由天然生物高分子在水溶液中团聚而成,因此很难说明它同前生物合成的关系。

福克斯在氨基酸热聚合的基础上,提出微球体模型。将热多聚氨基酸或类蛋白同水接触即形成直径为 0.5—0.7 毫微米的微球体。这种微球体具有类双层膜,在母液中可出芽分裂,并为细菌染料染色,且此团聚体稳定。近来福克斯把这种微球体的概念又向前推进一步,称之为原始细胞(procell)或最小细胞(minicell)。甚至断言现代细胞由它进化而来。

显而易见,福克斯的微球体决不是真正的细胞,这种微球体只是由类蛋白组成,其双层膜不含脂类,很难执行类生物膜的功能。细胞的起源经历了亿万年的化学进化,企图通过氨基酸热聚合产物的“自装配”,一步登天地产生出一个原始细胞,这未免太简单了。把微球体作为具有一定活性的生物大分子同现代细胞联系起来的中间环节,显得很不足。因为现代细胞是以核酸作模版,通过核酸和蛋白的相互作用维持其生命活力。而微球体只是一个类蛋白的颗粒或空泡。从进一步进化考虑,如果原始的生命体系首先形成一个具双层膜的外部屏障,许多活性大分子就不能进入这个体系,也就很难谈到进一步进化。总之,微球体具有的一些“类生命”现象远远没有超过物理化学运动形式,换句话说,还是一些胶体颗粒物化特性的表现而已。当然,把微球体作为原始多聚物如何从水相中分离出来,形成一定结构的起源模型是有一定意义的。

此外,结合对脂类在生命起源中作用的研究,有人也提出了脂类和蛋白质共同组成的脂球体模型等等。

在化学进化过程中,经大分子多聚物的前生物合成到一定形态结构的出现也是关键的一

步,可惜至今还没有得出很好的模型。我们认为,随着多聚物的形成和积累,以及各种多聚物的相互作用,特定的催化反应在一定的空间或结构上的偶联,对于具一定形态的前生命(开放或半开放)体系的出现是十分必须的。

综上所述,模拟原始地球条件探索生命化学进化途径的工作,目前仍处在初始阶段。生命起源的许多问题有待于进一步探索解决:如光学活性起源、密码的起源(蛋白质和核酸相互作用的建立)、各种能源同化学进化的关系,以及与生命起源有关的原始地球条件等等问题都有待于从理论和实验上予以解决。

三、模拟实验在生命起源研究中的地位

模拟实验的目的在于论证生命在地球上起源的可能性和必然性,从而说明生命是怎样从无机界中发生的这一历史的必然性。

模拟实验以生命的化学进化理论为指导,把生命起源归结为自然界本身物质运动发展的结果,是在整个自然联系所给予的一定条件下产生的。生命绝不是象物质本身那样古老,那

样永存!生命是有其发生、发展的历史。从而批判了唯心主义的神创论和天外胚种论,扫除了地球上生命起源的神秘色彩。

生命起源是经历亿万年的历史事件,模拟实验本身不可能重演生命起源的全过程。所以模拟实验的特点就在于:在一定实验基础上,根据现代自然科学知识,进行合理的论证,而且它必将随着我们对生命起源的必要条件及其本质的化学过程的进一步了解而不断深化。

当然,作为模拟实验的本身,具有不少局限性和推测性质,而且作为模拟工作,如果只强调对原始地球条件的模拟(其实,模拟条件本身不可能同原始条件等同),而忽略了对生命本质过程的模拟,就弄不清从化学向生命运动形式这一质的飞跃。这也正是一些西方资产阶级学者所经常犯的弊病。我们相信,生命本质过程的不断阐明,对于各种模拟实验,建立有关的模型去辩证地阐明生命起源的自然过程将是一个很大的推动。

[本文于1976年5月18日收到]

科技消息

结肠抑素

从培养过人体结肠癌细胞(SW-48)的培养液中提取出分子量为10,000—50,000道尔顿的物质。该物质可以在离体情况下抑制结肠癌细胞的增殖和它们的DNA合成。分子量超过50,000部分的没有抑制作用,分子量低于10,000的则为细胞毒素。抑制结肠癌细胞物质对离体的人成纤维细胞或人白细胞转化作用并没有影响。从别的种属的结肠粘膜部分提取的也同样对SW-48细胞有抑制作用。而用空肠或肺的提取物则无抑制作用。这种抑制作用是可逆的,但如果癌细胞事先用胰蛋白酶温浴过就失去抑制作用。看来结肠细胞有一种细胞特异(而非种属特异的)的内源的细胞分裂抑制物或称抑素。

细胞蛋白质破坏自己的分子机器

病毒侵入细胞必须及早控制其主要机器。病毒有许多方法可以有选择地关掉对寄主细胞特异的功能,并使细胞机器转向复制病毒。

当小鼠或家兔细胞的抽提物翻译它们自己的信使RNA及脑和心肌RNA时,如果有病毒存在,病毒RNA优先被翻译。这种竞争并不是先入为主的结果,而是某种突然袭击使得细胞的信使RNA钝化。这种竞争由寄主细胞中某种因子调节,这个因子优待病毒RNA。这些因子是起始翻译mRNA时所必需。据推测,这是一种或者几种蛋白质。但还不知道它的结构,它为什么破坏自己的分子机器而偏袒入侵的病毒RNA,目前还不清楚。