

学术争鸣

关于遗传密码起源问题的几点看法*

王孔江 王文清 丁 翔

(北京大学技术物理系, 北京 100871)

摘要 氨基酸与核苷酸之间的密码关系可能来自原始 tRNA 链(包括识别核苷酸及反密码子)与氨基酸的直接相互作用即原始 tRNA 识别或第二套遗传密码。

关键词 遗传密码, 生命起源, tRNA 识别

遗传密码起源是化学进化与生物进化之间的一个重要缺环, 其实质是氨基酸与相应密码子或反密码子之间有无必然联系的研究。以往的研究也主要集中在氨基酸与相应密码子或反密码子核苷酸链之间的直接相互作用上。目前已提出两种对立的理论: Crick 提出的偶然冻结理论认为^[1], 氨基酸与核苷酸之间的相互作用完全是随机的, 它们之间的密码关系也是偶然的。而 Woese 提出的直接相互作用理论则认为^[2], 氨基酸与核苷酸之间的密码关系起源于它们之间的直接相互作用。

1 氨基酸与核苷酸的相互作用研究

大量实验表明, 氨基酸与核苷酸之间无论在单体或多聚体水平均表现出一定的选择性^[3]。Crother 认为^[4], tRNA 上的反密码子碱基及 3' 末端第四位碱基对某种氨基酸是特定的。Shimizu 进一步提出, 反密码子与 tRNA 3' 末端第四位碱基可形成一 C₄N 复合体, 此复合体与氨基酸之间具有锁与钥匙关系^[5]。近年的众多实验证明^[6], 按反密码子在 tRNA 识别中的作用可把 tRNA 分成识别位在反密码子上(如 Met tRNA)和识别位在反密码子之外(如 Ala tRNA)两类, C₄N 模型并未得到证实。

基于亲水性、疏水性等特点, 通过分配系数、核磁共振等的研究均表明, 氨基酸与反密

码子的直接相互作用在遗传密码起源中具有重要作用。近年最引人注目的是 Senaratne 和 Hobbish^[7]的实验结果: 实验所用氨基酸均与相应反密码子三核苷酸链结合能力最强。从反密码子核苷酸单体到二联体三联体, 随链长增加结合力也明显增加, 这种结合还要求核苷酸的 3'—5' 连接及氨基酸的 L 构型。

然而, 直接相互作用理论对阐明遗传密码起源存在两点难以逾越的障碍。a. 所有已研究的直接相互作用仅涉及静电引力、氢键、范德华力等, 分子间的相互作用能远远低于生物体内氨基酸与核苷酸相互连接的共价键能, 而较弱的相互作用存在选择性并不意味着在较高能量状态下形成共价键时也存在选择性。b. tRNA 分子中, 反密码子与氨基酸接受臂位于 tRNA 分子 L 形立体结构的两端, 反密码子与氨基酸之间不存在直接相互作用的可能性。

2 Ribozyme 与遗传密码起源

Cech 等对 ribozyme 的研究表明^[8], 在依赖蛋白质酶的生物系统之前可能存在一种基于 RNA 的自复制系统。原则上说功能与信息集于一身的 RNA 可能催化自身的复制, ribozyme 不会仅限于用自身或自身的互补链作模板, 环

* 本实验得到国家科委资助。

收稿日期: 1992-12-09, 修回日期: 1993-02-22

境中的其它分子也会被复制. 某些 RNA 可能结合氨基酸而作为原始 tRNA^[9], 某些 RNA 分子可能促进邻位两个 tRNA 的结合而在 RNA 模板上催化肽键形成^[10]. 随着多肽及蛋白质的形成, 其中一些可能调节 ribozyme 的活性甚至反转录, 经过自然选择即开始漫长的进化历程.

以上假说近年来已取得以下重要实验证据:

a. 来自嗜热真细菌 *Thermus aquaticus* 及 *Escherichia coli* 核糖体的肽基转移酶对蛋白质提取步骤异乎寻常的耐受力支持 23S 核糖体 RNA 参与肽基转移^[11].

b. 四膜虫 ribozyme 具有氨酰酯酶活性意味着第一个氨酰 tRNA 合成酶很可能是 RNA 分子^[12].

c. 四膜虫自分裂核糖体前体 RNA 的内含子具有一个可逆的游离氨基酸结合部位, 这个部位能在天然氨基酸中选择 *L*-Arg^[13]. 这说明 RNA 对氨基酸分子具有选择性.

d. Weiner 等发现^[14], 仅含 52 个核苷酸的 RNA 分子就表现出准确的酶活性, 目前已知最小的 ribozyme 是人工合成的 13 聚体核糖核苷酸^[15], 这种大小的分子在原始地球条件下自发合成是完全可能的.

但以上进展未能回答遗传密码起源的根本问题: 氨基酸与其相应的密码子或反密码子之间的密码关系究竟是必然的还是偶然的. 如果是必然的, 必然性是什么?

3 展望及实验设计

基于以上结果, 笔者认为氨基酸与其相应的密码子之间的密码关系可能来自于原始 tRNA 链(包括识别核苷酸及反密码子)与氨基酸的直接相互作用——tRNA 识别或第二套遗传密码, 加上前述 ribozyme 具有肽基转移酶及氨酰 tRNA 合成酶功能, 前述的 RNA 自复制系统即可能开始转录、翻译甚至反转录, 经自然选择开始进化. 为此, 我们准备实施以下实验以检验以上观点.

a. 按照已知的 tRNA 核苷酸排列顺序及

识别位点人工合成含识别位点核苷酸的 tRNA 片段(如接受臂、反密码环片段及它们的复合物). tRNA 分子及其片段合成在技术上已很成熟^[5,16,20]. 近年来大量资料表明, 绝大多数识别位点核苷酸位于反密码子及接受臂上, 我们有理由作如下推论: 反密码子与接受臂是 tRNA 分子最古老的部分. 它们与 tRNA 识别氨基酸有关, tRNA 的其它部位是随着 tRNA 与氨酰 tRNA 合成酶及核糖体的共进化, 为适应氨酰 tRNA 合成酶及核糖体的立体结构而进化产生的.

b. Weber 用 *N*-acetylaminoacyl Imidazolides 与多聚腺苷酸反应使多聚腺苷酸的 2'-OH 酯化, Lacey 等利用这个反应还实现了把氨酰基腺苷上的氨基酸或 *N*-乙酰氨基酸转移到核糖核酸链的 2'-OH 上并产生少量多肽. Usher 等证明以上反应具有一定的立体选择性^[17]. 用不同的 *N*-乙酰氨基酸与多聚腺苷酸及同时用多种乙酰氨基酸与多聚腺苷酸反应均表明多聚腺苷酸能选择乙酰苯丙氨酸^[18].

在 50°C, pH5 及 0.2mol/L Mg^{2+} 条件下, ATP 能使苯丙氨酸等氨基酸激活^[19]. 综上所述, 在无特定酶条件下, 氨基酸不仅能被激活而且能选择性地连接到核糖核酸链上. 我们计划用上述反应来检验人工合成的 tRNA 能否选择相应的氨基酸.

c. 人工合成的含 7 个碱基对的丙氨酸接受臂及含 8 和 13 个碱基对的组氨酰 tRNA 片段在相应酶作用下能负载相应氨基酸^[9]. 人工合成的丙氨酸 tRNA 3' 端单股 13 个核苷酸片段在互补 RNA 片段存在时也可被酶促负载上丙氨酸^[20]. 以上说明含识别核苷酸的 tRNA 片段保持了对酶及氨基酸的识别能力. 那么, 在遗传密码起源中, 非特异激活的氨基酸若能有效地与人工合成的含识别位点核苷酸的 tRNA 片段结合, 无疑证明遗传密码起源于原始 tRNA 识别.

(下转第 93 页)

system and post column reactor. The result of CK-MM isoforms was obtained within 40 min after serum application to equilibrated column. The lower limit of sensitivity for CK activity is 8 U/L and the linear capacity is 17 — 2085 U/L, with CV values of 2.1%, 2.7% and 11.0% for MM₁, MM₂ and MM₃ respectively.

Key words chromatofocusing, CK-MM isoforms, acute myocardial infarction (AMI), FPLC, creatine kinase isoenzyme

A New Medicine of State Level "Lumbrokinase" and "Lumbrokinase Capsule" Has Been Developed and Prepared Success.

Hou Quanmin . (*Institute of Biophysics , Academia Sinica, Beijing 100101*). *Prog.*

Biochem. Biophys. (China), 1994; **21** (1): 85

A highly effective medicine for the cure of thrombotic diseases, lumbrokinase and lumbrokinase capsule has been successfully developed and prepared by scientists in the Institute of Biophysics, Academia Sinica. The medicine is applicable in prevention and treatment of thrombosis and embolic diseases and is especially effective for treatment of ischemic cerebrovascular disorder induced paralysis and language trouble. Notable improvement and recovery were observed among the hospitalized patients on clinical trial. It is a promising and specific fibrinolytic medicine safe to use.

Key words lumbrokinase, lumbrokinase capsule, thrombosis

(上接第 87 页)

参 考 文 献

- 1 Crick F H C. *J Mol Biol*, 1968; **38**: 365
- 2 Woese C R. *The genetic code*. New York: Harper & Row, 1967; 2
- 3 Saxinger C, Ponnamperna C. *Origins of Life*, 1974; **5**: 189
- 4 Crothers D M, Seno T, Soll D G. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1972; **69**: 3063
- 5 Shimizu M. *J Mol Evol*, 1982; **18**: 297
- 6 Karin M F, Stephen S, Nassim U *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991; **88**: 209
- 7 Senaratne N, Hobbish M K, Ponnamperna C. Holand, Frederick R Erich, 1990: 148
- 8 Cech T R. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988; **83**: 4360
- 9 Orgel L E. *J Mol Biol*, 1968; **38**: 381
- 10 Noller H F. *Annu Rev Biochem*, 1984; **53**: 119
- 11 Noller H F, Hoffarth V, Zimniak L. *Science*, 1992; **256**: 1416
- 12 Piccirilli J A, McConnell T S, Zaug A J *et al.* *Science*, 1992; **256**: 1420
- 13 Michael Y. *Science*, 1992; **256**: 1420
- 14 Weiner A M, Maizels N. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987; **84**: 7383
- 15 Jeffries A C, Symons R H. *Nucl Aci Res*, 1989; **17**: 1371
- 16 Ogilvie K K, Usman N, Nicoghoshian K *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988; **85**: 5764
- 17 Usher D A, Profy A T, Walstrum S A *et al.* *Origins of Life*, 1984; **14**: 642
- 18 Lacey G C, Hall L M, Mullins D A. *Origins of Life*, 1985; **16**: 89
- 19 Dail W C, Lacey G C. *Biochem Biophys Res Commun*, 1980; **96**: 491
- 20 Francklyn C, Shimmel P. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990; **87**: 8655