

细胞和病毒起源问题研究的进展

肖敬平

(华南农业大学生物技术学院, 广州 510642)

摘要 评价了有关生物起源的主要学说, 提出代谢对生物分子, 蛋白质对 RNA 基因, 细胞对病毒的不同步起源假说, 将各种观点综合为统一的细胞和病毒起源的进程。

关键词 细胞; 病毒; 生命起源; 呼吸代谢; 蛋白质; RNA

中图分类号 Q 493

1992 年, 在 Nobel 庄园, 召开了第 84 次 Nobel 科学讨论会, 讨论生命起源问题. 于 1994 年出版了论文集. 本文将以此为主要依据, 对关于细胞和病毒起源的重要学说, 作一简要评价, 并初步提出一个兼容各家学说主要之点的, 统一的细胞起源进程。

1 原始海洋 (primitive ocean) 假说

20 年代, 苏联科学家 Oparin(1924)和英国生物化学家 Haldane(1929)独立地提出, 无游离 O_2 的, 还原性的原始大气层, 是生命起源的先决条件. 因为没有臭氧层的吸收, 紫外线强辐射便会给地球带来大量的, 供有机物合成的能量; 新合成的有机物也不致立即被氧化, 并由江河汇集到大海, 累积形成了丰富的, 导致生命起源的有机物资源, 生命起源学界称之为“原始海洋”(Dickerson, 1978). 1953 年, Miller 和 Urey 进行了一个摹拟原始地球大气层的试验, 他们将可能在其中存在的 CH_4 、 H_2 、 NH_3 和 H_2O 的混合气体, 注入一封闭的, 由加热产生的水蒸气驱动的循环系统. 在摹拟闪电的电弧放电作用下, 混合气体发生了聚合反应. 这个看似简单的试验, 其产物之丰富, 却大大出乎人们的意料. 其中竟含有现代细胞的, 多种氨基酸和中间代谢物, 如甲醛、羧酸(主要有醋酸、乙醇酸、乳酸、琥珀酸等)、以及多种氨基酸. 以后进行的类似试验表明, 只要原料中含有 C、H、O、N 元素, 而无游离 O_2 , 都可形成以上类似的有机物. 1971 年, Ponnamperna 在澳洲陨石中确实发现了谷氨酸等 5 种氨基酸, 更增加了摹拟试验结果的可信性. 这些发现震动了科学界, 掀起了一股在摹拟系统中, 合成生物体内分子的热潮. 陆续报道了由 5 分子甲醛合成了核糖, 由氰化物合成了嘌呤和嘧啶等重要结果(Dickerson, 1978). 这些重大的突破, 坚定了人们对生物起源于非生命物质的信念, 开辟了正确的研究方向. 但是, 同时也带来了很大的副面影响: 即把代谢的起源问题搁置了起来. 目下, 生命起源科学界普遍认为, 在原始海洋中, 只要产生了蛋白质和核酸等大分子, 而不管来自何种途径, 代谢都会自然而然地引发出来. 这样, 就将生命起源问题引入了误区. 因为, 如果不在代谢中周转, 蛋白质就不可能持续地表现出任何生命行为. 况且, 蛋白质酶虽可大幅度提高其催化的生化反应速度, 但是决不能制造出任何不存在的化学反应. 那么, 作为生命系统的一个基本特点的, 原始的代谢又从何来呢? 这正是生命起源研究领域中最薄弱的环节之一。

2 原始类生体(probiont)假说

Oparin 和 Haldane 对细胞起源的具体进程, 持完全对立的观点.

Oparin 强调细胞生命的基本特点是生长, 提出“团聚体(coacervate)”假说. 他们将白明胶和阿拉伯胶的水溶液相混合, 在显微镜下观察到一些被聚成为团粒体的小滴. 它们以明显的界线同周围的溶液分开, 不仅可以利用溶液中的葡萄糖—1—磷酸形成淀粉粒, 增加自身的体积和重量, 而且可以利用淀粉酶将淀粉降解为麦芽糖. 更为有趣的是, 这种团聚体还可以发生芽状突起, 然后脱落形成类似母体的小体. 据此, Oparin 认为它们可能是细胞起源的最初形态(Dickerson, 1978). 后来, 美国化学家 Fox 和 Dose(1977)推测, 原始海洋的高温可使氨基酸聚合为长链的多肽, 并在试验室中将各种氨基酸混合加热, 真的得到了随机聚合的多肽——“类蛋白质(proteinoid)”, 并发现它们竟具有酶的作用. 用质量浓度为 10 g/L 的热 NaCl 溶液将它们处理, 还可产生一种体积约为 $2 \sim 7 \mu\text{L}$ 的, 具有双层膜的微球体. 这种微球体可以逐渐膨大, 最终也可出芽形成与母体脱离的小微球体. 关于膜的起源, 据 Deamer(1994)的综述, 他们摹拟原始地球的条件合成了磷脂. 新合成的具有亲水“头”和疏水“尾”的磷脂, 立即自行组装成具有双层膜的封闭囊状物——脂质体(Liposome). 脂质体还可形成跨膜的 H^+ 梯度, 蓄积化学渗透能(chemiosmotic energy), 驱动溶质跨膜运输. Oro(1994)最后将以上观点综合为“原始脂质体(protoliposome)”假说, 并认为在其中起催化作用的, 是寡肽和寡核苷酸. 尽管具体说法不尽相同, 这个学派有个共同特点: 认为核酸产生在蛋白质之后. 然而他们无法令人满意地解释, 没有核酸, 蛋白质酶又从何而来?

Haldane 则强调细胞生命的最基本的特点是繁殖, 因此只能起源于无蛋白质包装却隐藏着蛋白质结构信息的核酸. 因此有人称之为“裸基因(naked gene)”说. 然而, 没有蛋白质酶, 核酸又怎样复制? 对此, 著名的德国生物化学家 Eigen 等(1979)提出一个较深奥的理论——“超循环说(Hypercycle)”. 他们认为, 具有相似碱基顺序的原始 RNA 结成一个“准种群(quasi species population)”. 在 Zn^{2+} 等金属离子的催化下, 核苷酸分子通过随机地尝试, 逐个找到正确的碱基配对, 形成互补的 RNA. 在自复制过程中有相互促进作用的“准种群”, 偶联成一种稳定的“超循环”, 持续进行非酶促的 RNA 复制. 显然, 这类理论坚持, 蛋白质的结构信息事先就潜伏在它的 RNA 基因中, 并且没有系列蛋白质酶的催化就能完成从复制、转录到翻译的全过程, 是匪夷所思的. 然而, 自然界确实存在着单链 RNA 类病毒(viroid), 倒是对这个理论的有力的支持.

“原始脂质体”和“裸基因”两个对立的假说, 都从一个侧面阐明了, 生命起源并不是超自然力的, 一次性的创造, 而是自然界通过各种“类生命小体”, 由简单到复杂的演化过程. 然而, 如何能将二者兼容起来? 在这个难题面前, 科学家们委实感到束手无策.

3 RNA 世界(RNA world)假说

1986 年, Cech 报道了一个破天荒的发现. 在一种原生动物, 四膜虫(*Tetrahymena*)中, 他观察到了 rRNA 前体的剪切和加工过程是自催化的, 可无须任何蛋白质酶的参与. 接着, Altman 又发现, 在核酸酶 P 参与的 RNA 分解过程中, 是酶复合体中的 RNA 在起催化作用. 这两个重大突破, 使他们共获诺贝尔奖金(Wolfe, 1995). 这意味着, 核酸不仅具有遗传信息传递, 而且还具有某种生物催化的双重功能. 于是, 有几位生命起源的研究者不约而同地提

出了所谓“RNA 世界”假说. 例如, Lazcano (1994) 推测, 最原始的细胞是由一身兼有酶和繁殖二任的原始 RNA 主宰的; 以后经过氨酰反应合成了蛋白质, 进化为以“RNA—蛋白质”为基础的细胞. 最后, 再经过核苷酸的脱氧, 进化为现代的“DNA—RNA—蛋白质”为基础的细胞. 但是, 有人提出一些此说难以解决的、根本性的问题. 例如, RNA 在没有相应的酶系统作用下, 在水溶液中是难以聚合的, 原始的 RNA 从何而来呢? 至于复制问题, 人们虽可在非酶促条件下, 令核苷酸分子在人工合成的 RNA 模板上聚合. 然而在形成一段寡核苷酸短链后, 便停了下来, 聚合点无法向前移动 (Doudna, 1989). 那么, 在没有酶催化的情况下, RNA 链能否完全复制呢? 于是有些资深科学家, 如 Oro (1994) 就不单独提“RNA 世界”, 认为应由寡肽、寡核苷酸及磷酸甘油酯共同主宰原始细胞. Baltcheffsky 则主张, 在“RNA 世界”前还应有个“ATP 世界”, 合称“核苷酸世界” (Bengetson, 1994). 显然, 上述修改意见是正确的. 作者认为, 这个假说主张在蛋白质和 DNA 以前, 在原始细胞内, 曾有过一些原始的 RNA 起主导作用, 是合理的. 但是, 认为 RNA 基因也起源于蛋白质之前, 则是不可信的. 因为, 根据信息论的逻辑, 蛋白质结构的密码 (基因), 不可能出现在它的信息源 (蛋白质) 之前. 虽然 (Cuenond (1995) 发现 DNA 也具有酶活性, 但它毕竟是在进化上较晚出现的核酸. 总之, 所谓“RNA 世界”应理解为一个包括结构和功能都不尽相同的分子的家族, 从而把由核苷酸、寡聚核苷酸到核酶、tRNA、rRNA、RNA 基因以及 mRNA 的发展过程, 同代谢和蛋白质的演化联系起来, 研究它们之间的协同关系, 才能找出正确的方向.

此外, 根据近来发现的, 生活在高温下, 利用 H_2 还原 CO_2 的古细菌 (archaebacteria), 有不少科学家相信, 原始细胞是好高温和自养的 (Bentgeson, 1994).

4 同步起源观点

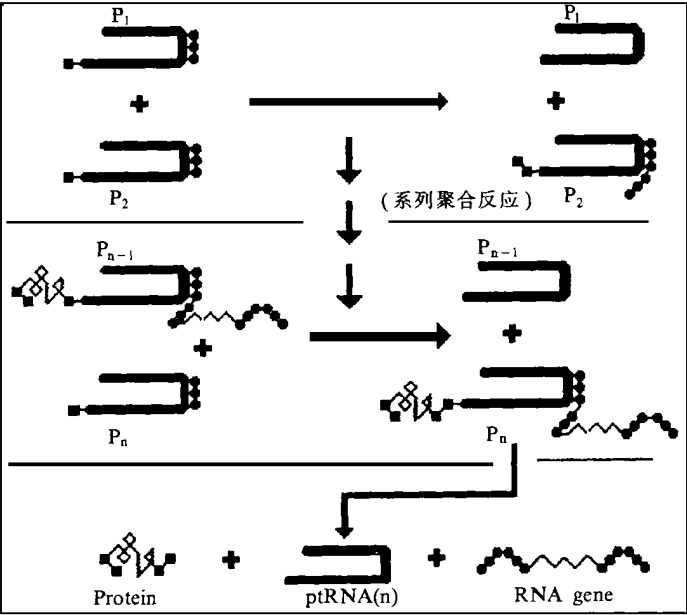
作者认为, 生命起源的研究虽然已经取得了很大进展, 但固有的难题仍未获得突破. 究其原因, 首先是, 忽视了代谢的起源, 认为只要有了蛋白质及核酸, 代谢也就会随之而发生. 然而, 生命系统起源的最本质的问题是, “自组织行为”的起源. 这是一个非线性过程, 属于不可逆热力学和非线性生物化学等学科的范畴. 这不能不涉及到代谢的起源问题. 其次是, 摆不平蛋白质同基因的关系. 还是那种类似“蛋—鸡悖论”式的老问题. 目前, 虽然由于核酶的发现, RNA 基因先出现的观点站了上风, 但依然无法令人信服地回答遗传密码从何而来, 以及大的 RNA 分子怎样在无蛋白质酶的催化下进行复制等问题.

此外, 病毒是生命与非生命之间的过渡形态, 不宜把它排除在细胞起源的研究之外. 针对这些问题, 作者初步提出了一个同步起源观点, 供进一步研究 (肖敬平, 1997).

首先, 代谢和大分子可能同步起源于, 某种由类蛋白质和核苷酸共同催化的“前代谢结构”. 原始海洋中累积的有机物之间的随机化学反应, 形成某种“化学混沌”状态. 在 Miller 的模拟试验产物中有一个被忽视的化合物——乳酸. 假如乳酸能利用原始海洋中的焦磷酸盐为能量偶联剂, 以某种 H 载体, 如 H_2S 、 C_2H_6 或乙醇酸等, 为还原当量, 进行类似糖生成反应, 产生葡萄糖. 这可能就是生命起源的契机, 因为非酶促的类似糖酵解以及糖酵解振荡现象, 也就可随之发生 (Boitteux, 1993). 当这种类似糖酵解振荡, 加强至临界水平时, 就会发展成可能产生有序结构的“混沌性振荡 (chaotic oscilation)”, 形成“奇异吸引子 (strange attractor)”, 强使有关分子并入这个振荡之中 (Havsteen, 1990), 从而建立起近似生活细胞中无氧呼吸代谢的, 非酶促的“前代谢结构”. 这个结构也可能具有汤佩松和作者 (1991) 所描述的

呼吸代谢的基本功能:即,“细胞自组织的生理基础”.这样,在原始海洋的化学混沌中,便首次出现了某种有序结构——“前代谢”,成为产生 ATP 和 NAD(P)H 等核苷酸,类蛋白质以及磷脂等生物分子的源泉.它们既是前代谢结构的产物,又反过来起催化作用,加速前代谢结构的运转和生命关联分子的累积.这就为原始脂质体的组装创造了条件,进化出某种具有准代谢功能的脂质体.

接着,蛋白质及 RNA 基因,同步起源于推测的“原始 tRNA—氨基酸—密码子三聚体”.Oro(1994)曾经推测,可能有一种原始 tRNA (ptRNA)担负早期的翻译任务.作者则进一步推测这类 tRNA 还可能产生密码子:如果它的一端与某氨基酸结合,而另一端的反密码子在 RNA 基因出现以前,先与 3 个相应的核苷酸配对,并使之形成三联体时,氨基酸的密码子就诞生了.如果这个推测成立的话,“原始 tRNA 三聚体”通过链式聚合反应,就可同步产生各种蛋白质和 RNA 基因了(图 1).由此推测,原始的 tRNA 可能有着双重功能.先产生蛋白质及其 RNA 基因,然后再以 RNA 基因为模板,指导蛋白质的合成.这标志着信息代谢的起源.游离于原始海洋中的 RNA 基因,可与其编码蛋白质结合成比较稳定的“同源复合体”.原始 tRNA,由于只是短链 RNA 分子,便可依照 Eigen 的超循环模式复制,直到新生蛋白质中原始复制酶的出现.这样,一个随机性的 RNA 基因和蛋白质库就在变化之中扩增着,为丰富多采的细胞基因组的进化创造了决定性的条件.



P_1 : ptRNA; ■: 氨基酸; ●●●: 密码子

图 1 原始蛋白质与 RNA 基因同步起源示意图

最后,细胞和病毒同步起源于,“准代谢脂质体”与“RNA 同源复合体”之间的生存竞争和协同作用.由于“准代谢脂质体”和“RNA 同源复合体”的迅速增殖,原始海洋中的类代谢结构日见衰退,生命关联分子储库也日益枯竭,自养性脂质体便逐渐发展成为产生“营养”有机物的中心.某些 RNA 复合体能利用其蛋白质刺穿脂质体膜,使其 RNA 链侵入脂质体内,并进行大量增殖,然后破膜而出.这便是原始病毒了.然而,当他们侵入某种具有 rRNA 分子的脂质体时,决定性的结果出现了.rRNA 加强了 RNA 的翻译效率,却抑制了 RNA 的复制,并阻断了新生蛋白质与其 RNA 基因的结合,无法产生新病毒.完成了翻译任务的“裸 RNA”链迅速被水解.只有那些能同互补 RNA 链结成双螺旋结构的,才得以在脂质体中存留下来并在一定条件下,继续指导蛋白质的合成.在脂质体内,由被俘获的 RNA 指导合成的真蛋白质,以其结构和功能的稳定,以及快速而又准确繁殖的优越性,逐步取代着原有的,随机合成

的类蛋白质。一旦新生的蛋白质基本取代了后者, 脂质体的准代谢结构就进化成为, 酶促的真正的代谢结构。另外, 不确定的类蛋白微球体也被蛋白质原生质所取代。这就意味着昔日被俘获的 RNA“奴隶”, 终于变成了脂质体的主宰者, 并最终使之进化为原始细胞。不过这种原始细胞, 由于尚无稳定的基因组, 而且只能采用直接分裂繁殖, 其后代尚不具有分类学上“种”的特点, 而只能是 Eigen 描述的, 那种“准种群”。然而, 从已具有生长和繁殖功能的意义来说, 细胞的起源历史已经结束, 一个更为复杂的细胞进化历史随即开始了。

5 统一的细胞起源观点

细胞的起源是个漫长的, 且无法再现的复杂历程。上述各家之说虽然不大相同, 有些甚至是对立的。然而, 它们都以一定的可信性, 推测了细胞起源某个阶段的, 不同侧面的情景。然而, 试图用其中任何一个假说去涵盖全过程, 都将会是矛盾百出的, 即使最时髦的“RNA 世界”假说也不例外。于是有人将生命起源分成若干不同阶段, 对诸家之说进行综合 (Oro, 1994; Wolf, 1995)。作者也尝试以同步起源假说为基础, 吸取众家之长, 初步将细胞起源的全过程划分为以下 6 个阶段, 以就正于生命起源学界。

第一阶段——原始海洋中的化学混沌; 第二阶段——核苷酸—类蛋白质催化的前代谢结构的形成; 第三阶段——准代谢脂质体的形成; 第四阶段——蛋白质及其 RNA 基因的同步起源; 第五阶段——原始脂质体与原始 RNA 复合体之间的生存竞争和协同作用; 第六阶段——原始细胞和原始病毒同步出现。

参 考 文 献

- 汤佩松, 肖敬平. 1991. 呼吸代谢对植物细胞生命过程的某些控制方式. 植物学报, 33(10): 729~737
- 肖敬平. 1997. 呼吸代谢的自组织功能. 华南农业大学学报, 18(1): 86~91
- Bentgeson S. 1994. Early life on earth. New York: Columbia Univ. Press, 7~10
- Boiteux A. 1993. Glycolysis. In: Greppin H, Bonzon M, Agosti R D, eds. Some physico chemical and methemathical tools for understanding of living systems. Geneva: Univenisty of Geneva, 141~168
- Deamer D M, Harang E. 1994. Light—dependent pH gradients are generated in liposomes containing ferrocyanide. BioSystems 24: 1~4
- Dickenson R E. 1978. Chemical evolution and the origin of life. Scientific AemERICAN, 239(3): 70~86
- Doudna J A, Szostak J W. 1989. RNA—catalized syynthesis of complementary strand RNA. Nature, 339: 519~522
- Eigen M, Schuster P. 1979. The hypercycle. Berlin: Springer, 1~40
- Fox S W, Dose K. 1977. Molecular evolution and origin of life. New York: Marcel Dekker, 1~56
- Havsteen B H. 1990. Nonlinear dynamics in biochemistry. Acta Biochemica et Biophysica, 22(4): 305~311
- Lazcano A. 1994. The RNA world, its predecessors and descendants. In: Bentgeson S, ed. Early life on earth. New York: Columbia University Press, 70~80
- Miller S L. 1953. A production of amino acids under possible primitive earth conditions. Science, 117: 528~529
- Oro J. 1994. Early chemical stages in the origin of life. In: Bengtson S, ed. Early life on earth. New York: Columbia University Press, 48~59
- Ponnamperuma C, Chang S. 1971. The role of phosphates in chemical evolution. In: Buvet R, Ponnampuruma eds. Chemical evolution and origin of life. Amsterdam: North Holand, 217~223
- Wolfe S. 1995. An introduction to cell and molecular biology. Belmont: Wadsworth Publishing Company, 757~781

PROGRESS IN THE STUDY OF THE ORIGIN OF CELLS AND VIRUSES

Xiao Jinping

(College of Biotech., South China Agric. Univ., Guangzhou 510642)

Abstract

An estimate of the hypothesises of origin of life has been attempted. A new hypothesis of synchronous origin of metabolism v life—associated molecules, proteins v RNA genes, and cells v viruses is proposed. Major concepts of this issue are orchestrated into a unified program of origin of cells and viruses.

Key words cell; virus; origin of life; respiratory metabolism; protein; RNA