0254-6124/2021/41(1)-141–04 *Chin. J. Space Sci.* 空间科学学报

CHEN Ji, ZHU Ting. Mirror-image biological molecules (in Chinese). *Chin. J. Space Sci.*, 2021, **41**(1): 141-144. DOI:10.11728/cjss2021.01.141

镜像生物分子

陈 季 朱 听

(清华大学生命科学学院 北京 100084)

摘 要 生物分子的手性均一性是地球上生命的重要标志. 生命对 D 型核糖和 L 型氨基酸的依赖究竟是生命起源的必然, 还是早期地球上发生的一次偶然事件, 目前尚无定论. 地球上生命手性均一性的原因还未能被很好地解释, 但一些实验证据已显示基于 L 型核糖和 D 型氨基酸的镜像生命被合成出来的可能性. 本文简要总结了当前对镜像生物分子的研究进展和方向, 并探讨了在实验室中运用新型镜像分子生物学工具构建镜像生命的可行性.

关键词 生命起源, 手性均一性, 镜像生命, 天体生物学

中图分类号 Q 693

Mirror-image Biological Molecules

CHEN Ji ZHU Ting

(*School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing* 100084)

Abstract The homochirality of biological molecules is a hallmark of all terrestrial life. Whether life's dependence on D-ribose nucleic acids and L-amino acids was required for the origins of life, or merely a chance event on prebiotic Earth remains unclear. Despite the challenges in elucidating the cause for homochirality, accumulating evidence suggests the possibility of synthesizing mirror-image life based on L-ribose nucleic acids and D-amino acids. Here we briefly summarize the recent findings in mirror-image biology and discuss the prospects of building mirror-image life in the laboratory using newly developed mirror-image molecular tools.

Key words Origins of life, Homochirality, Mirror-image life, Astrobiology

0 引言

地球上的生命具有手性均一性特征, 即核酸均由 D 型核糖构成, 而蛋白质几乎均由 L 型氨基酸构成. Pasteur[1] 在 160 年前首先发现分子手性并提出了镜像生物分子和镜像生命的概念. 假想的镜像生命拥有由 L 型核糖和 D 型氨基酸构成的镜像核酸和蛋白质. 1953 年, Miller-Urey 实验首次展示了简单的无机物在模拟地球早期环境下可以生成氨基酸 [2]. Bada[3] 和 Parker 等 [4] 通过对 Miller-Urey 实验的重新分析发现, 该实验条件产生的氨基酸是外消旋体混合物, 即含有等摩尔量的 L 型和 D 型氨基酸. 1970 年, Kvenvolden 等 [5] 通过对从 45 亿年前形成的默奇森 (Murchison) 陨石中提取的氨基酸进行分析, 发

2020-11-15 收到原稿

E-mail: tzhu@tsinghua.edu.cn

现一些种类的氨基酸是外消旋体混合物, 也观察到略微过量 (相对于 D 型) 的 L 型缬氨酸、脯氨酸和谷氨酸, 但是受限于检测手段, 无法排除地球微生物的污染.

1997 年 Cronin 和 Pizzarello[6] 再次分析了默奇森陨石中的氨基酸, 找到一种含有两个手性中心的非天然氨基酸 2-amino-2,3-dimethylpentanoic acid (2-a-2,3-dmpa), 很大可能地排除了地球微生物的污染和潜在的异构化反应, 并发现 2-a-2,3-dmpa 的两种 L 型对映体都略微多于相应的 D 型对映体, 并且在其他一些非天然氨基酸中也发现了类似的 L 型过量的现象.

2016 年 Cooper 等 [7] 分析比较了不同陨石中的 D 型和 L 型糖酸 (糖的衍生物), 发现只有 3 碳甘油酸是外消旋体混合物, 而 4 碳, 5 碳 (包括核糖酸) 和 6 碳糖酸都出现了 D 型过量. 对于 L 型氨基酸和 D 型糖酸过量的一种可能的解释是, 恒星形成区域产生了圆偏振光, 从而造成了有机物的对映体不平衡 [8].

此外, 尽管天然蛋白质不含有 D 型氨基酸, 但在一些天然肽类抗生素中存在 D 型氨基酸, 且细菌细胞壁中普遍含有 D 型氨基酸 [9], 这表明 D 型氨基酸有可能在微生物进化的过程中发挥了作用.

1 手性均一性起源的谜团

在分子生物学层面, 对镜像大分子 (即 L 型核酸和 D 型蛋白质) 的研究是目前的侧重点. 1992 年, Kent 等 [10] 以 D 型氨基酸为原料人工合成了 D 型 HIV 蛋白酶, 并发现 D 型蛋白酶和 L 型蛋白酶有相同的生化性质. 2016 年, 中国科学家通过合成镜像核酸聚合酶实现了镜像 DNA 复制和 RNA 转录 (见图 1)[11]. 这一结果在分子生物学层面上展示了镜像生命存在的可能性, 即镜像生命可以通过镜像 DNA 聚合酶实现 L 型 DNA 的复制, 并通过镜像 RNA 聚合酶实现 L 型 RNA 的转录, 将来有望借助镜像核糖体以 L 型 RNA 为模板合成 D 型蛋白质.

目前所有实验证据都表明, 在生物化学和分子生物学层面, 镜像生物学系统和天然生物学系统具有相同的活性. 为什么地球上的生命具有手性均一性特征及生命如何起源都是非常具有挑战性的科学问题. 目前仅有少量研究提供了针对该问题可能的解释. 例如, 若早期地球存在略微过量的 L 型氨基酸, 这些 L 型氨基酸可以通过结晶等过程得到纯化和富集, 并选择性地驱动 D 型核糖的合成, 最终导致手性均一的 D 型 RNA 的诞生 [12,13]. 同时, D 型核糖也能驱动 L 型氨基酸的合成 [14]. 然而, 仅发现 L 型氨基酸选择性地合成了 D 型核糖并不能说明 L 型核糖不存在 (从陨石中也采集到了 L 型糖酸 [7]). 2014 年, Sczepanski 和 Joyce[15] 提出了一种新理论, 即由 L 型核糖构成的 L 型 RNA 可能在生命起源过程中起到重要作用. 他们发现 L 型 RNA 可以催化 D 型 RNA 的合成, 并据此猜想 D 型 RNA 在生命起源过程中可以由其对映体——L 型 RNA 合成而来. 当然, 这个实验仍不能解释为什么自然界选择了 D 型而不是 L 型核酸作为生命的遗传物质.

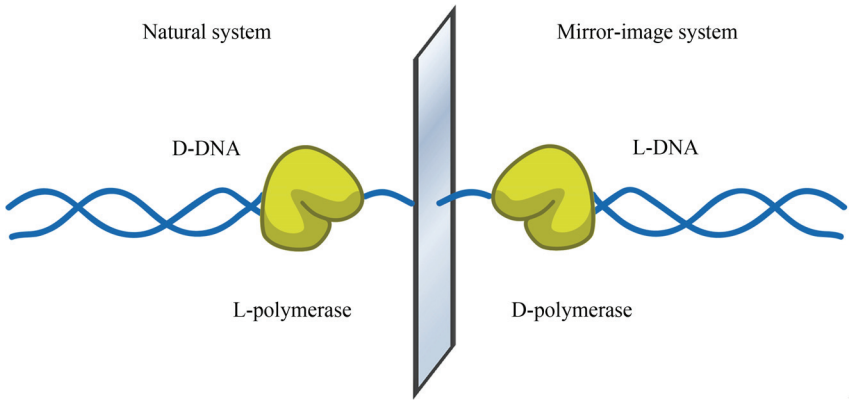


图 1 天然系统和镜像系统中的 DNA 复制和转录

Fig. 1 DNA replication and RNA transcription in natural and mirror-image systems

2　存在镜像生命的可能

近年来中国科学家已经在合成镜像生物分子和构建镜像生物学系统方向上取得了一系列进展 [16]. 在实现了镜像 DNA 复制和 RNA 转录的基础上 [11], 合成了更高效率的镜像 DNA 聚合酶 Dpo4, 实现了镜像基因的 PCR 扩增, 完成了对 L 型镜像基因的转录和反转录, 并组装了镜像 5S 核糖核蛋白复合物 [17−19]. 其中, 镜像 Dpo4 不仅可以复制 L 型 DNA, 还可以对 L 型 DNA 进行 PCR 扩增 [17]. 此外, 镜像 Dpo4 还具有逆转录酶的活性, 可以将 L 型 RNA 逆转录成 L 型 DNA 并进行 PCR 扩增 [18]. 镜像 PCR 扩增和镜像逆转录 PCR 扩增极大提高了镜像 DNA 和 RNA 的复制效率. 但是, 镜像 Dpo4 的保真性和持续合成能力都显著低于常见的工具 DNA 聚合酶 (例如 Taq 酶) 和反转录酶 (例如 M-MLV 酶). 因此, 需要开发更高保真和更高效率的镜像 DNA 聚合酶, 以便在未来合成整个镜像基因组. 即便是最简单的基因组, 如生殖支原体基因组也至少含有 58 万对碱基 [20]. 同时, 体外构建的镜像 5S 核糖核蛋白复合物也为未来镜像核糖体的组装提供新的思路和方法 [19].

该领域面临的另一个挑战是如何将包括镜像基因组、镜像酶在内的所有镜像生物分子元件组装成一个可以自我复制和传代的镜像细胞. 目前使用人工合成基因组的细胞都高度依赖自然界中已经存在的细胞, 比如丝状支原体或大肠杆菌 [21,22]. 其他可行的策略包括把镜像核酸、镜像酶等元件整合进人工构建的模型原始细胞 (model protocell) 中, 模型原始细胞可以通过更简单的策略进行复制 (见图 2)[23]. 例如, 2018 年 Danelon 等 [24] 将 DNA 复制和蛋白质翻译系统一同整合进了人工细胞, 在人工细胞内表达出了自身编码的 DNA 聚合酶. 此外, 早期地球和地外空间都有存在孕育镜像生命的化学基础, 除了在实验室中合成镜像生命, 也可尝试探索地外星体上可能存在的镜像生命 [25,26].

3　展望

本文简要总结了自然界中及近年来被人工合成出来的镜像生物分子. 未来还可能有更高保真和更高效率的镜像 DNA 及 RNA 聚合酶, 甚至镜像核糖体被合成出来, 并被运用于构建完整的镜像中心法则. 同时, 基于模型原始细胞的镜像复制系统也需要进一步深入研究. 其中需要解决的问题包括: 维持模型原始细胞复制所需要的镜像生物分子有哪些; 如何将模型原始细胞与镜像生物分子的复制同步; 如何将小分子有机物, 例如镜像核苷酸、氨基酸等物质运输进模型原始细胞. 镜像生物学系统有望成为一种全新生命形态的进化起点, 并带来一系列天然生物学系统难以实现的应用与发现.

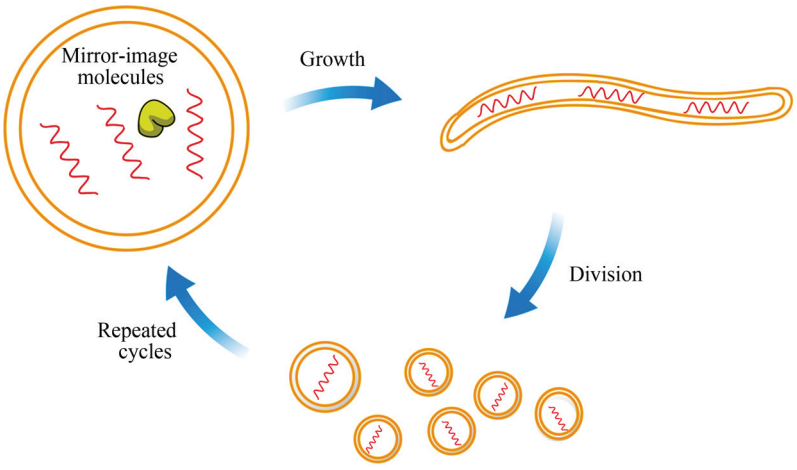


图 2　镜像核酸和酶组成的镜像生物学系统随着模型原始细胞的分裂进行传代和复制

Fig. 2　Replication and reproduction of mirror-image nucleic acids and enzymes in model protocells

参考文献

[1] PASTEUR L. Researches on the Molecular Asymmetry of Natural Organic Products [M]. Paris: Soc. Chim. Paris, 1860,

[2] MILLER S L. A production of amino acids under possible primitive Earth conditions [J]. *Science*, 1953, **117**(3046): 528-52

[3] BADA J L. New insights into prebiotic chemistry from Stanley Miller's spark discharge experiments [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**(5): 2186-2196

[4] PARKER E T, CLEAVES H J, DWORKIN J P, *et al.* Primordial synthesis of amines and amino acids in a 1958 Miller H2S-rich spark discharge experiment [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, **108**(14): 5526-5531

[5] KVENVOLDEN K, LAWLESS J, PETERSON E, *et al.* Evidence for extraterrestrial amino-acids and hydrocarbons in the Murchison meteorite [J]. *Nature*, 1970, **228** (5275): 923-926

[6] CRONIN J R, PIZZARELLO S. Enantiomeric excesses in meteoritic amino acids [J]. *Science*, 1997, **275**(5302): 951-955

[7] COOPER G, RIOS A C. Enantiomer excesses of rare and common sugar derivatives in carbonaceous meteorites [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2016, **113**(24): E3322-E3331

[8] BAILEY J, CHRYSOSTOMOU A, HOUGH J H, *et al.* Circular polarization in star-formation regions: implications for biomolecular homochirality [J]. *Science*, 1998, **281**(5377): 672-674

[9] FRENKEL-PINTER M, SAMANTA M, ASHKENASY G, *et al.* Prebiotic peptides: molecular hubs in the origin of life [J]. *Chem. Rev.*, 2020, **120**(11): 4707-4765

[10] MILTON R, MILTON S, KENT S. Total chemical synthesis of a D-enzyme: the enantiomers of HIV-1 protease show reciprocal chiral substrate specificity [J]. *Science*, 1992, **256**(5062): 1445-1448

[11] WANG Zimou, XU Weiliang, LIU Lei, *et al.* A synthetic molecular system capable of mirror-image genetic replication and transcription [J]. *Nat. Chem.*, 2016, **8**(7): 698-704

[12] BRESLOW R, CHENG Z L. L-amino acids catalyze the formation of an excess of D-glyceraldehyde, and thus of other D sugars, under credible prebiotic conditions [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, **107**(13): 5723-5725

[13] HEIN J E, TSE E, BLACKMOND D G. A route to enantiopure RNA precursors from nearly racemic starting materials [J]. *Nat. Chem.*, 2011, **3**(9): 704-706

[14] WAGNER A J, ZUBAREV D Y, ASPURU-GUZIK A, *et al.* Chiral sugars drive enantioenrichment in prebiotic amino acid synthesis [J]. *ACS Cent. Sci.*, 2017, **3**(4): 322-328

[15] SCZEPANSKI J T, JOYCE G F. A cross-chiral RNA polymerase ribozyme [J]. *Nature*, 2014, **515**(7527): 440-442

[16] PEPLOW M. A conversation with Ting Zhu [J]. *ACS Cent. Sci.*, 2018, **4**(7): 783-784

[17] JIANG Wenjun, ZHANG Baochang, FAN Chuyao, *et al.* Mirror-image polymerase chain reaction [J]. *Cell Discov.*, 2017, **3**: 17037

[18] WANG Min, JIANG Wenjun, LIU Xianyu, *et al.* Mirror-image gene transcription and reverse transcription [J]. *Chem*, 2019, **5**(4): 848-857

[19] LING Junjie, FAN Chuyao, QIN Hong, *et al.* Mirror-image 5S ribonucleoprotein complexes [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59**(9): 3724-3731

[20] GIBSON D G, BENDERS G A, ANDREWS PFANNKOCH C, *et al.* Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a Mycoplasma genitalium genome [J]. *Science*, 2008, **319**(5867): 1215-1220

[21] GIBSON D G, GLASS J I, LARTIGUE C, *et al.* Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome [J]. *Science*, 2010, **329**(5987): 52-56

[22] MALYSHEV D A, DHAMI K, LAVERGNE T, *et al.* A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet [J]. *Nature*, 2014, **509**(7500): 385-388

[23] ZHU Ting, SZOSTAK J W. Coupled growth and division of model protocell membranes [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**(15): 5705-5713

[24] VAN NIES P, WESTERLAKEN I, BLANKEN D, *et al.* Self-replication of DNA by its encoded proteins in liposome-based synthetic cells [J]. *Nat. Commun.*, 2018, **9**: 1583

[25] BOHANNON J. Mirror-image Cells Could Transform Science-or Kill us All [OL]. Wired Magazine [2010-11-29]. https://wired.com/2010/11/ff_mirrorlife/

[26] PEPLOW M. Mirror-image enzyme copies looking-glass DNA [J]. *Nature*, 2016, **533**(7603): 303-304