

遗传密码子进化的阶段性*

肖敬平

(华南农业大学 生命科学学院, 中国广东 广州 510642)

摘要: 密码子的起源与进化可划分为4个阶段, 即: 前密码子期, tRNA形成期, 原密码子与有序肽同步起源期, 以及密码子进化期。不同的观点, 大都能在不同时期找到自己的位置, 从而是互补的。在此基础上, 首次将主要理论的主旨整合为一个进化过程的理论框架, 基本上协调了持续了近半个世纪的确定论和偶然论之争, 并且解释了密码子设定的多态性的由来。

关键词: 遗传密码子起源; tRNA; 氨酰-tRNA合成酶; 分子进化; 生命起源

中图分类号: Q493; Q755

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2002)03-0198-06

On the Evolution Stages of the Genetic Codon

XIAO Jing-ping

(College of Life Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, Guangdong, China)

Abstract: The course of origin and evolution of genetic codons has been classified into four stages, i. e., pre-codon phase, tRNA emergence phase, phase of synchronous origination of procodon strands and sequenced peptides, and codon evolution phase. Most of different concepts may find their own right at different phases, and thus become complementary one another. Based on this dogma, an orchestration of the motifs of major theories to formulate a theoretical framework of evolution course is attempted for the first time. The contradictions of the concepts of determinism school and contingency school, of which the controversial has continued for half a century, have thus been basically solved, and the source of polymorphism of genetic codon assignment, also, been plausibly explained.

Key words: origin of genetic codon; tRNA; aminoacyl-tRNA synthetase; molecular evolution; origin of life

(Life Science Research, 2002, 6(3): 198~203)

密码子起源问题是生命起源的核心问题。自从60年代中期遗传密码宣告全部破译, 就立即出现了两个对立的理论。Woese(1966)提出立体化学相互作用论(steric interaction)认为遗传密码子起源于特定三聚体与氨基酸的直接配对^[1]; Crick(1968)则提出偶然事件冻结论(frozen accident), 认为密码子与氨基酸对应关系的出现, 纯粹是一种偶然现象, 而后在进化过程中被固定了下来^[2]。半个世纪以来, 两条研究路线各有进展相持不下。以

后, 又陆续提出了一些新的理论, 影响较大的有, Wong(1975)提出的, Di Giulio(1998)加以发展的, 氨基酸-密码子共进化论(Co-evolution)^[3,4], Eigen(1981)的试管选择理论(*In vitro* selection)^[5]; Orgel(1989)的解码机理起源理论^[6]; 和 deDuve(1988)提出的第二遗传密码(Second genetic code)观点^[7]等。形成了众说纷纭、莫衷一是的局面。然而从根本上讲, 正如deDuve指出的, “密码子究竟是一种偶然性的产物还是确定因子造成的, 是一个始终

* 收稿日期: 2002-03-04; 修回日期: 2002-05-17

作者简介: 肖敬平(1929), 男, 江西萍乡人, 华南农业大学教授, 主要从事生命起源研究。Tel: + 86-020-85282229, E-mail: xiaojp@pub.guangzhou.gd.cn.

没有解决的问题”。即使到了90年代末, 同是采用先进的 SELEX(指数富集性配体系统进化) 技术所进行的测试, 得出的结论依然是对立的^[8,9]。形成这种局面的根本原因有二: 1) 研究者普遍回避了密码子设定的多态性难题: 为什么编码不同氨基酸的密码子数目相差如此之大, 除5个外, 从1个到6个都有? 其实这种令人困惑不解的现象, 其中就隐含着进化的痕迹。对此, 作者已另文讨论^[10]; 2) 对密码子进化阶段的划分没有形成共识, 以致诸家各执一端, 无法沟通和兼容。这就是本文要讨论的。

1 遗传密码子的进化阶段

先驱研究者 Crick(1968) 将密码子进化分为两个时期。在密码子出现之前, 核苷酸和氨基酸存在某种随机性的相互作用。他推测, 这个时期氨基酸同核苷酸单体, 二聚体乃至四聚体都可能发生某种形式的相互作用。本文把这个时期称为“前密码子期”。当三聚体同氨基酸的对应关系偶然出现, 并在进化过程中被固定下来, 就进入了“密码子起源期”^[2]。Eigen(1981) 同 Crick 的观点一致, 但他更侧重研究在原始密码子出现以前, 先导的 tRNA 形成时期^[5]。到了上个世纪80年代晚期, Orgel(1989) 提出, 密码子的进化应分为两个阶段: 第一阶段是原始解码机理起源, 也就是双字母的原密码子和有序肽共同起源时期; 第二阶段才是“三字母”现代密码子的进化。后者应是在核糖体等分子翻译机器出现后的事^[6]。

综上所述, 整个密码子的起源和进化可划分为4个时期: 前密码子期(Pre-codon phase), tRNA 形成期(tRNA emergence Phase), 原密码子链与有序肽同步起源期(Phase of synchronous origination of the procodon strand and sequenced peptide), 以及密码子进化期(Codon evolution phase)。

2 主要理论的阶段性分析

现以上述分期为框架, 以长期争论的必然论和偶然论为重点, 扼要评介各主要理论的主旨, 舍弃其次要情节, 尝试将其整合为一体。

2.1 前密码子期

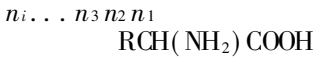
这个时期的理论以 Woese 立体化学相互作用论为代表。他们研究密码子碱基与编码氨基酸的相互关系时发现, 根据相互作用的类型(极性或亲水性)和作用强度, 密码子3个碱基的位置在密码

子设定的作用上具有层次性。根据第2位碱基同氨基酸侧链的作用强度判断, 它是主导碱基。如将其更换, 就会是另一氨基酸的密码子; 第1位碱基的作用略次于前者; 第3位碱基的影响最小。它的改变, 编码氨基酸或不变, 或极性相近。根据这种层次性规律, 他们推测在密码子起源之初, 以三聚体第2位碱基与决定氨基酸特性的侧链的立体化学结合为基础, 形成密码子-氨基酸的直接配对(codon-amino acid pairing)^[1]。此论一出, 就立即遭到 Crick(1968) 的批评。虽然他也承认在前密码子期氨基酸和核苷酸之间可能有过某种非编码关系的相互作用, 但是他强调这种关系在进化过程中已消失, 再去寻求“现代密码子”与氨基酸的直接配对是没有希望的^[2]。近半个世纪以来的各类有关建立直接配对模型的尝试均告失败, 表明这种预言是有一定道理的。不过相信遗传密码的设定必然有其物理基础的人, 还是日益增多的。因为密码表上反映出的规律性是明显的事实, 问题只是如何去解释。关键是, 不要囿于“3碱基”现代密码子, 而应将研究对象着眼于氨基酸同“原始密码子(以下简称原密码子)”的结合方式上。因此, 确定原密码子的形态便成了问题的关键。

研究者普遍认为, 原密码子必然也是三聚体。否则, 在进化过程中就要不断地改变阅读框和重新编码, 这不符合进化规律。然而对参与编码的碱基数目的推测, 则大不相同, 从3个到1个都有。研究的进展表明, 双字母原密码子的见解已成为主要观点。最重要的依据是 Lagerkvist(1978) 的发现。他在试管试验里观察到, 有一部分密码子的读出规则是“3中读2(two-out-of-three)”: 对编码同一氨基酸的, 第1、2位碱基相同的4个同义密码子来说, 只需1种tRNA即可将它们全部读出^[11]。后来, 盛祖嘉(1987) 根据密码子表的结构特点, 推测原始密码子系统是由第1、2位碱基相同的4个3联体组成的16个组别, 第3位碱基不参与编码, 每组编码1种氨基酸。并首次指出Ala等氨基酸各拥有的4个同义密码子, 当属沿用至今的原始密码子。(按: 这些密码子正是服从“3中读2”读出规则的)。以后由于氨基酸进化到了20种, 必须有一些组别各编码2个氨基酸。在进一步进化中, 由于第3位碱基参与编码, 这些组别便分裂为2个3字母密码子的小组各编码1个氨基酸^[12]。稍后, Orgel(1989) 在关于解码机理起源的研究中, 推测原始密码子也是“3中读2”的^[6]。基于此, 作者提

出一个由 16 种“3 中读 2”原密码子(XYN)组成的, 编码 20 个氨基酸的原始密码子系统. 此系统分为两大类: 一类是只编码 1 个氨基酸的, 语义确切的原密码子(Specific procodon). 它们的 XYN 形态在进化过程中保留至今, 就是编码同一氨基酸的 4 个同义密码子($XYU/C/A/G$). 可将它们称之为“子遗密码子(Relics)”；另 1 类则是, 编码 2 个氨基酸的双义原密码子(Ambiguous procodon). 它们的第 3 位碱基尚须在进化过程中分化成为两组语义确切的, “3 字母”的现代密码子(XYU/C ; XYA/G)^[10].

“3 中读 2”原密码子(反密码子)形态的确立, 令到建立密码子(反密码子)-氨基酸配对模式成为可能了. 可按照 Woese 关于氨基酸的侧链同密码子第 2 位碱基相结合的设想, 不去追求同三碱基现代密码子全面配对, 而是设想氨基酸只同某种寡核苷酸 5' 端的第 1、2 位碱基对接, 形成某种“对接体”, 这可能就是原密码子(反密码子)起源的物理基础($n =$ 核苷):



$n_1 n_2$ 既可能是原密码子 5' 端的二核苷, 也可能是反密码子 3' 端的二核苷^[13]. 同时, 还应指出, 可能发生 2 个侧链有近似结构的氨基酸同 1 类寡核苷酸对接的情况, 这就是双义原密码子的来源. 这种模式有 2 个有力的依据: Lacey 和 Mulins(1983) 曾发现氨基酸侧链同其反密码子 3' 端的二核苷, 其极性和疏水性在统计上有显著的相关^[14]. Por-namperuma (1995) 实验室的试验结果提供了更为直接的依据. 他们将氨基酸同核苷酸单体或二核苷酸在试管中混合. 经二维核磁共振法检测, 发现氨基酸同其反密码子核苷酸单体或二核苷酸之间存在着显著的、可重复的结合, 而且二核苷酸的结合强度远较单体为高. 重要的是(2' ~ 5') 连接的二核苷酸不发生任何结合, 正确的几何体必须是(3' ~ 5') 连接. 这正是反密码子 3' 端的二核苷^[15]. 此外, 对接体模式还有一个直接证据. 在密码子设定的多态性中, 存在一个特别费解的现象: 有 3 个氨基酸竟各拥有 6 个密码子之多, 如 Ser 的密码子 $UC(U/C/A/G)$ 和 $AG(U/C)$. 这启示在密码子起源之初, 此类氨基酸可能有 2 个来自不同的对接体的原密码子. 例如, 上述 6 个密码子中, 前 4 个是专一的原密码子 UCN 的子遗原密码子, 它来自专一结合的对接体; 而后 2 个则同 Arg 共享 1

个双义原密码子 AGN , 它来自 Ser 或 Arg 与同类寡核苷酸构成的对接体. 此双义原密码子进一步分化为 2 组密码子 $AG(U/C)$ 和 $AG(A/G)$, 分别编码 Ser 和 Arg.

2.2 tRNA 起源期

这是个关键时期, 其特点是在对接体上建立的氨基酸与二核苷的直接配对, 转变为原始 tRNA 分子上的氨基酸与反密码的信息对应关系. Crick (1968) 从一开始就推崇 Oliver Smith 的观点, 认为原始 tRNA 分子本身就是 1 种活化自身的酶. 它的结构中有 1 个结合专一氨基酸侧链的腔, 使其羧基更容易同接收臂进行氨酰化反应^[2]. 然而, 这种合理的推测, 却被当时的热门课题, 建立氨基酸-密码子直接配对模型, 所淹没. 由于建立配对模型虽几经努力仍未获得突破, 70 年代中期研究者才重新从 tRNA 另辟蹊径, 并取得了重大进展. 已形成的共识是, 原始 tRNA 分子先从氨基酸库中把对应的氨基酸“钓出(fish out)”, 再通过反密码子的碱基配对, 密码子的起源就是顺理成章的事了. 最重要的进展是 Eigen 实验室(1981)取得的. 他们发现, 在试管系统里没有任何酶和模板的参与, 仅仅依靠 Zn^{2+} 的催化, 核苷酸单体就能聚合成寡核苷酸, 并通过彼此互为模板的复制、扩增, 最终在不同条件的继代培养下, 优选出不同的 tRNA 克隆, 然后形成 RNA 分子的准种群(Population of quasispecies). 这个试验系统也因此被称为“试管选择或进化(*In vitro* selection or evolution)”. 他们推测, 原始 RNA 分子链内的碱基配对形成的臂, 和非配对顺序形成的环, 构成平面的发夹结构(hairpin structure), 然后再进一步折叠成三维结构的立体 RNA 分子. 这样, 就逃避了迅速被水解的厄运, 形成比较稳定的结构. 其中就包含着 tRNA 前体分子(和它们的模板). 他们还发现在原始 tRNA 准种群中, G, C 远较 A, U 丰富. 由于 $G:C$ 是稳定配对, 因此原始反密码子和原密码子的基本结构便是 GNC , 其中只有第 2 位碱基 N 编码, 形成 4 个“3 中读 1”原密码子, 即: GUC, GCC, GAC 和 GCC . 它们分别编码 Val, Ala, Glu 和 Gly 4 种氨基酸. 这几种氨基酸恰好都出现在 Miller 原始化学模拟试验里, 以后又在陨石上发现过. 他们因此强调, 原密码子正是起源于这种巧合^[3]. 这是对偶然冻结结论的支持. 这个理论由于对 RNA 分子立体结构的推测同以后发现的 tRNA 三级结构很相近, 便得到了普遍接受. 但是他们关于原密码子

起源的观点却未获得较大的认同. 因为它无法解释密码表中反映出的明显的规律性. 因此, de Duve 指出, 密码子的起源不能仅仅用巧合来解释.

由此可见, 在 tRNA 起源的探索中, 虽说绕过了密码子与氨基酸是否直接配对问题, 但是反密码子与氨基酸的对应关系从何而来, 依然无法避开确定论和偶然论之争. 然而, 由于对接体模式的建立, 便为问题的最终解决提供了钥匙. 可以这样设想, tRNA 前体分子是偶然出现在 Eigen 推测的三维结构 RNA 分子群体中的. 与众不同的是, 它们还另外具有两个特点: 1) 在有催化的条件下, 具有 Oliver Smith 推测的, 同特定氨基酸结合, 并进行氨酰反应的能力; 2) 在它的环状结构上有一个恰当位置, 可与三核苷酸配对. 这两个特点一般是彼此独立的, 并不存在专一的对应关系. 然而, 重要的是, 在其中少数分子上, 这两个特点“偶然”存

在着同对接体上“氨基酸-二核苷”, 相一致对应关系. 为了叙述上的方便, 本文暂定对接体上的二核苷均为原密码核苷. 这样, 随机分布在 RNA 分子中的 tRNA 前体分子, 就被相关的对接体通过碱基配对和相继的氨酰反应所“钓出”, 形成了某种嵌合体形式的“氨基酸-tRNA-寡核苷酸”复合体(见图 1). 在这里, 对接体上的寡核苷酸起到了类似氨酰-tRNA 合成酶的作用. 通过这种嵌合作用, “氨基酸-二核苷”的配对关系便从对接体转到了 tRNA 前体分子的结构上, 变成了信息对应关系. 于是, 遗传密码子的起源便迈出了最关键的一步: 识别专一氨基酸和原密码的原始 tRNA 分子及其模板出现了. 由于同寡核苷酸配对的环上只有接纳三核苷酸的恰当位置, 如果寡核苷酸长于 3 联体, 其第 4 位以后的核苷酸也会被水解, 成为与特定氨基酸对应的 3 联体原密码子.

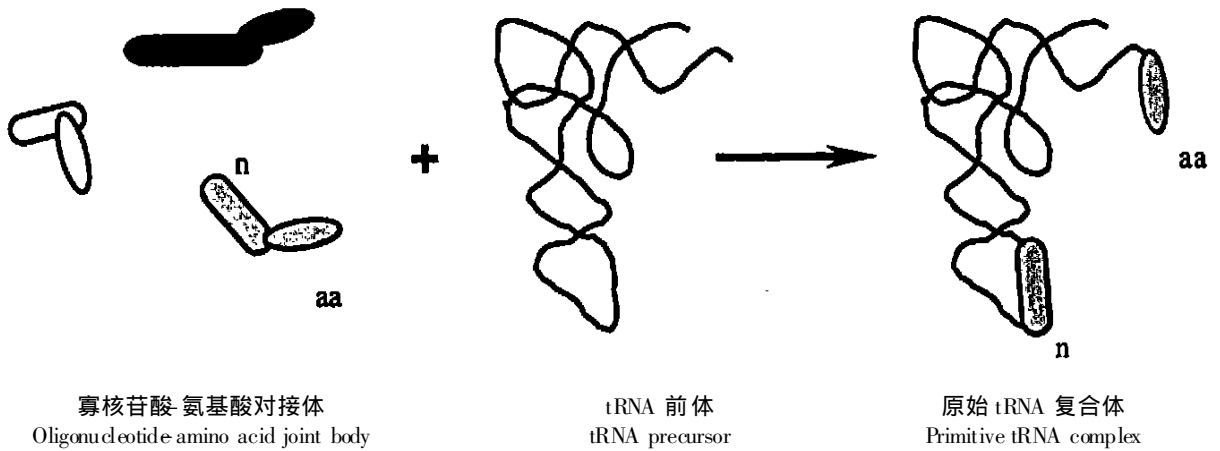


图 1 原始 tRNA 分子起源示意图

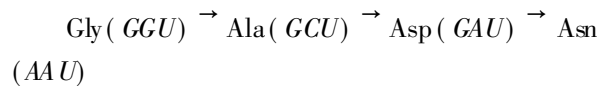
Fig. 1 Diagrammatic perspective of origination of primitive tRNA molecule

n = Oligonucleotide; aa = Amino acid

在以后的进化历程中, 这种关系被“冻结”了下来. 持续了半个世纪的确定论和偶然论之争, 也因此得到了基本上的统一. 同样重要的是, 形成 tRNA 复合体的嵌合作用, 也进化为遗传信息解码过程中的关键步骤.

2.3 原密码子链与有序肽同步起源期

先驱性的理论是 Wong (1975) 提出的共进化论(Co-evolution)^[3]. 他分析了密码表后, 认为密码子是氨基酸进化的印记, 如果将每相差一个碱基的密码子串联起来, 就构成由生物合成前体氨基酸, 逐步进化为产物氨基酸的路线图. 例如:



前一氨基酸均为后一氨基酸的前体, 而密码子之间只有一个碱基之差. 据此, 他认为二者是以 tRNA 为依托, 而共同进化的. 不过, 共进化观点虽很新颖, 但存在着根本性的问题: 例如前体氨基酸转化的产物氨基酸为什么恰好对应于密码子某一个碱基的突变? 第 2 位碱基在密码子设定上为何起着决定性作用? 复杂的密码子多态性现象从何而来? 均无法作出合理解释.

Orgel (1989) 在探索解码机理的起源时, 提出

一个双原密码子与有序二肽同步起源的模式(图 2A)(为了便于理解,原始 tRNA 分子用一个简单的发夹结构来表示).他设想两个负载着氨基酸的原始 tRNA 分子先并联,2 个氨基酸缩合为二肽,然后解读一个密码 RNA 链.并联 tRNA 分子环上

碱基配对部位的构型,决定它们只能按“3 中读 2”的方式,同 RNA 链上碱基配对.这样,两个相邻的原密码子,同时也是最简单的阅读框,便同有序二肽同步起源了^[6].此时,两个并联的原始 tRNA 分子,扮演了催化肽键形成的核酶角色.

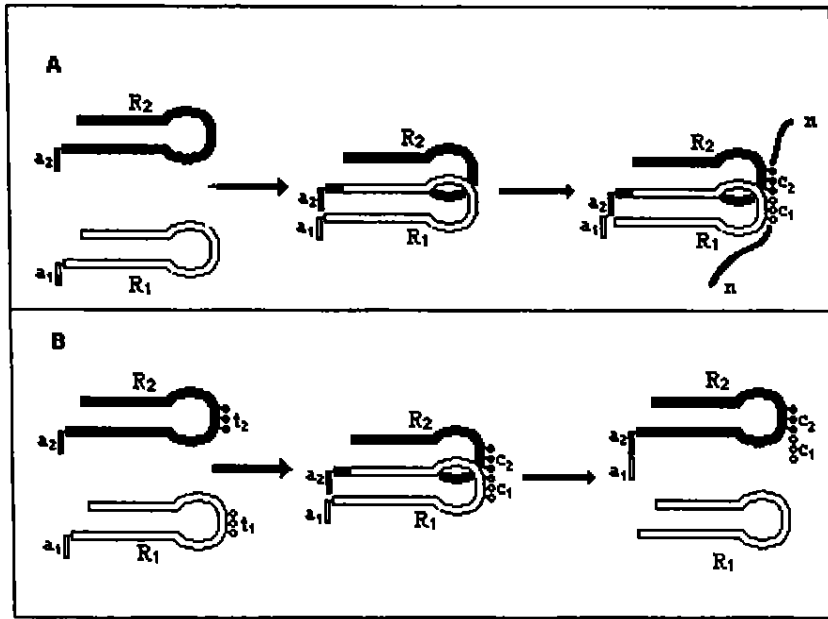


图 2 原始解码和编码机理起源的示意图

(A) Orgel 的解码机理起源观点 R= 原始 tRNA; a= 氨基酸; c= 原密码子; n= RNA 链.

(B) 原始编码机理起源观点 t= 原密码子 3 联体.

Fig. 2 Diagrammatic perspective of origination of primitive decoding mechanism

(A) Orgel's Concept of origination of decoding mechanism R= Primitive tRNA; a= amino acid; c= Procodon; n= RNA chain

(B) Concept of origination of encoding mechanism t= Procodon triplet.

显然,携带有序肽信息的 RNA 链从何而来,又成为确定论与偶然论争论的难题.对偶然论不利的是,迄今所进行过的有关试验表明,在模拟的原始条件下从未能合成过足够长的,能编码有序肽的 RNA 链^[9].因此,作者推测,此前还应存在一个密码 RNA 的起源机理.其实,Orgel 的模式里已经隐含着这个机理的起源线索.只要将图 2A 中并联的分子,换成前一阶段形成的 RNA 复合体,就自然形成了一个编码机理起源的构想(图 2B).在此,并联的 tRNA 分子不仅催化肽键的形成,还同时扮演了催化核苷酸聚合的双重聚合酶角色.当这个过程持续地进行下去,最终便导致 RNA 基因和有序肽的同步起源^[13].于是,原始 tRNA 便先具有编码器(encoder)功能,催化原密码子 RNA 链与有序肽同步起源,尔后再执行解码器(decoder)的任务.这在逻辑上也更为合理.

2.4 现代密码子进化期

这个阶段的主要内容是,“3 中读 3”现代密码子同氨酰-tRNA 合成酶(以下简称 aaRS)的同步进化.

一般认为 tRNA 的反密码子和接收臂都存在被专一 aaRS 识别的因子.但是有 2 个极端的例外:根据 Hou 和 Schimmel(1988)的报导,Ala 的 aaRS 并不依赖反密码子,仅仅依靠 tRNA 分子接受臂上 1 个特殊的碱基对, G3: U70, 就能识别对应的 tRNA^{Ala[17]}.据此 de Duve(1988)便提出了 tRNA aaRS 结构中存在着第 2 套遗传密码的观点^[7];然而, Schulman(1991)却报道了 1 个完全相反的例外.在坚持了 10 多年的研究后,他发现 Met 的反密码子是其 aaRS 识别 tRNA 的唯一的,决定性因子,而且第 1 位碱基(对应密码子第 3 位碱基)起主要作用.如果将其更换,氨酰反应的相对

效率将下降到 10^{-5} 倍以下。有意思的是, 编码 Ala 的是专一的原密码子 *CUN* 的 4 个子遗密码子, 其后第 3 位碱基不曾分化; 而相反, 编码 Met 的原密码子则是双义的, 与 Ile 共用的 *AUN*。其后第 3 位碱基高度分化, 形成不具摆动性的, 单一密码子 *AUG* 以及 Ile 的 3 个密码子^[18]。以上 2 个相反的例子提示, 在原始 aaRS 出现以前, 作为专一的原反密码子核苷已是 tRNA 结构中的确定部分, 与该酶没有特殊关系。因此, 同其它核苷一样, 它们充当识别因子与否, 完全取决于是否为 tRNA 分子同特定氨基酸相互识别所必须; 然而原始 aaRS 却参与了双义原密码子第 3 位碱基(或反密码子第 1 位碱基)的分化, 因而分化后的反密码子必须是该酶的识别因子, 甚至像 Met 的反密码子那样, 成为唯一的识别因子。此外, 一般氨酰反应必须有一个校对机理以保证翻译的忠实性。然而, 有一部分 aaRSs 在氨基酸被活化的第一时间里, 就确保了高度的忠实性而无需再校对。这部分氨基酸已查明的有, Asp、His、Cyt、Trp、Asn 和 Lys^[19]。它们的密码子都是由双义原密码子分化来的。而且, 其中 Asn 和 Lys 还共用一个双义原始密码子 *AAN*; Cyt 和 Trp, 则共用 *UGN*。由此可见, 由原密码子编码的原始 aaRS, 在双义原密码子第 3 位碱基(或反密码子的第 1 位碱基)的分化过程中, 可能起到了选择因子的作用。而且在专一的“3 中读 3”现代密码子出现后, 它们本身也同步进化为现代酶。

3 结束语

1) 根据本文初步建立的进化阶段性框架, 在遗传密码子起源研究领域里长期争论的确定论和偶然论, 是应该而且可能达到统一的。因为进化过程原本就是在环境的物理约束下产生的偶然变异, 由选择压力驱动的, 有确定方向的过程;

2) 具有复杂多态性的 64 个密码子的起源, 可还原为 16 个较简单的“3 中读 2”原密码子的起源和进化。原密码子链在原始 tRNA 分子作为核酶的催化下, 与有序肽同步起源; 而双义原密码子的进化可能是由原密码子编码的原始 aaRS 所引导, 并同步进化的。

参考文献(References):

- [1] WOESE C R, DUGRE D H, SAXINGER W C, *et al.* The molecular basis for the genetic code[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1966, 55: 966-974.
- [2] CRICK F H C. The Origin of the genetic code[J]. *J Mol Biol*, 1968, 38: 367-378.
- [3] WONG J A. A co-evolution theory of genetic code[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1975, 72: 1909-1912.
- [4] DI GIULIO M. Reflections on the origin of genetic code[J]. *A Hypothesis J Theor Biol*, 1998, 191: 191-196.
- [5] EIGEN M, GARDINER W, SCHUSTER P, *et al.* The origin of genetic information[J]. *Sci Am*, 1981, 244: 88-121.
- [6] ORGEL L E. The origin of polynucleotide-directed protein synthesis[J]. *J Mol Evol*, 1989, 29: 465-468.
- [7] DE DUVE C. The Second Genetic Code[J]. *Nature*, 1988, 333: 117-118.
- [8] YARUS M. RNA-ligand chemistry: a testable source for the genetic code[J]. *RNA*, 2000, 6(4): 475-484.
- [9] ELLINGTON A D, KHRAPOB M, SHAW C A. The scene of a frozen addicent[J]. *RNA*, 2000, 6(4): 485-498.
- [10] 肖敬平. 析遗传密码子多态性之谜[J]. *生命科学研究 (XIAO Jing-ping. Analysis of mystery of polymorphism of genetic codon. Life Sci Res)*, 2001, 5(4): 321-324.
- [11] LAGERKVIST U. "Two out of three": An alternative method for codon reading[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1978, 75: 1759-1762.
- [12] 盛祖嘉. 微生物遗传学[M]. 北京: 科学出版社 (SHENG Zujia. *Heredity of Microorganism* [M]. Beijing: Science Press), 1997. 511-512.
- [13] 肖敬平. 遗传密码子和均一手性的起源问题[J]. *华南农业大学学报 (XIAO Jing-ping. Origination of genetic codon and homochirality. J South China Agri Univ)*, 1999, 20(4): 120-124.
- [14] LACEY J C, MULLINS D W. Experimental studies related to the origin of the genetic code and the protein synthesis: a review[J]. *Origin of Life*, 1983, 13: 3-42.
- [15] PONNAMPERRUMA C, HOBISH M K, WICKRAMASINGHE N. The physicochemical origins of the genetic code in chemical evolution: Self-Organization of the Macromolecules of Life[M]. Hampton: Deepak Publishing, 1995. 3-17.
- [16] WOLFE S L. *An Introduction to Cell and Molecular Biology* [M]. Belmont: Wadsworth Publishing Company, 1995. 480-484.
- [17] HOU Y M, SCHIMMEL P R. A simple structure feature is a major determinant of the identity of a transfer RNA[J]. *Nature*, 1988, 333: 140-145.
- [18] SCHULMAN H. Recognition of tRNAs by aminoacyl-tRNA synthetases[J]. *Prog in Nuc Acid Res and Mol Biol*, 1991, 41: 23-87.
- [19] WATSON J D, HOPKINS N H, ROBERTS W. *Molecular Biology of the Gene* [M]. California: The Benjamin/Cumming Publishing Company, 1987. 389-393.