

PERSPECTIVES

的意见

研究生命的起源——开始的终结

约翰·萨瑟兰

摘要|了解地球上的生命可能是如何起源的，是生命起源化学的主要目标。要从简单的原料分子和能量来源发展成生命系统，需要在众多步骤中进行广泛的合成和协调组装，而这些步骤仅受环境因素和固有化学反应性的支配。在实验室中演示这样的过程将展示生命是如何从无生命开始的。如果起始的物质是无可辩驳的原始物质，而最终的结果恰好与现存的生物有着惊人的相似之处——由于纯粹的化学原因，尽管是非常微妙的原因——那么它可能是自然生命起源方式的重演。我们离实现这一目标还很遥远，但最近的研究结果表明，我们可能已经接近完成了第一阶段：开端。

广义地说，生命的起源可以从生物学往下思考，也可以从化学往上思考¹。从生物学的角度来看，基因序列的系统发育分析可以用于深入研究，并从细胞生命的基因目录中推断出最后的普遍共同祖先(LUCA)的一般性质，但这与生命的实际起源有多大关系呢？最新的被认为存在于LUCA的基因列表很长。细胞膜、蛋白质、RNA和DNA的存在，进行复制、转录和翻译的能力，以及利用ATP合酶²从离子梯度中获取能量的广泛代谢，表明在生命的起源和LUCA的出现之间一定存在着大量的进化创新。显然，从如此低分辨率和不完整的图像中推断出LUCA居住的精确环境是不可能的，但从它依赖氢作为还原剂(通过NiFe氢化酶的作用)来看，它很容易推测和假设它生活在一个氢丰富的地方。此外，LUCA中的许多推断蛋白使用FeS簇和其他

可能提供这些无机成分的环境被间接牵连²。然而，我们真正追求的是与生命起源相关的环境和化学，而不是沿着进化路线的一个有机体或一群有机体生活的地方，而是是否有可能从后者得到前者？不幸的是没有，因为不可能说LUCA的前辈是否从第一天起就生活在同一个环境中，或者生命是否在其他地方开始，传播并适应了不同地点的条件，然后在除了LUCA选择的住所之外的任何地方都被消灭了，例如，一次巨大的撞击^{3,4}。

考虑到我们的血统不能从系统发育上追溯到LUCA以外的生命起源，我们可以从现存的生物学中向下看，收集到关于生物学起源的任何东西吗？答案是肯定的，但是谨慎的肯定。生命的形式——它整合了信息、催化和区隔形成的子系统，由新陈代谢组成的结体(*triad juncta*)⁵——必须提供一些关于创造生命的化学事件的线索。RNA、蛋白质、脂质和关键代谢物的结构为我们提供了合成靶标，或者从系统的角度来看，是靶标混合物。

生物学几乎总是依赖于在没有催化的情况下不能有效进行的化学反应，因为这使得化学反应可以通过调节各种催化剂来调节。然而，大多数益生元化学必须自行进行，这无疑表明，它通常必须不同于生物学中使用的基础化学(尽管情况并非总是如此；例如，6,7-二甲基-8-ribityllumazine的异位化可以在没有酶的情况下高效进行catalysis⁶)。然而，尽管它们的个体反应之间不可避免地存在广泛的差异，但益生元反应网络最终必须过渡到生化网络；因此，两者之间一定存在一些相似之处，即使只是在合成实践者认为具有战略意义的层面上。

要从化学上接近生命的起源，就必须对可能的起始材料和反应条件加以限制，但由于我们对早期地球地球化学的不确定性，确定这些限制可能很困难⁷。合成不可避免地要起主要作用，但是，如果要制造出复杂性恰到好处的混合物，使之向生命发展，合成就必须以某种方式加以控制和协调。高能量、非选择性的化学起初可能看起来很吸引人，因为许多(原型)生物分子可以在一步中产生⁸——特别是如果人们准备分析到百万分之一的水平⁹——但是无数的副产品使得它们随后的分离或选择性利用似乎是不可能的困难。更有可能的是，某些固有的有利反应或反应序列可能会选择性地产生用于生物学的关键分子。如果是这样的话，那么它应该通过实验研究被发现。因此，几年前，我们开始用实验化学来解决两个问题。第一，制造各种子系统是否需要完全不同的化学物质？第二，这些化学物质是否能够相互兼容？我们的目标是在益生元条件下，研究简单原料合成核苷酸、氨基酸、脂质和其他细胞成分

transition-metal-ion-based辅助因子；因此，

构建模块的系统化学合成。某种化学对生命的出现至关重要的证据

亲电的二氧化碳或者稍微亲核的一氧化碳。相比之下，氰化氢₂会通过亲核共轭碱攻击其弱亲电性自身而形成二聚体，但这个反应是缓慢的，所得到的二聚体比单体更活跃，因此聚合会发生¹⁰(图1)。真正需要的(如果我们将C-C键形成反应限制为双电子化学)是两个不同的单碳化合物在同一地点同时存在，其中一个是良好的亲核试剂，如氰化物阴离子，而另一个是好的亲核试剂，比如甲醛₁。这是不是对早期地球的环境要求太高了？

长话短说,我们认为不是,因为氰化氢2可以通过光化学产生的水合电子和水解的固有有利还原转化为甲醛。此外,随后的氰丙烷形成和还原可以启动Kiliani-Fischer型同源序列,构建单糖^{11,12}(FIG1)。其他官能团也被水合电子还原:某些 α -羟基羰基化合物被脱氧;共轭双键饱和;而酮类可以还原成仲醇。值得注意的是,当这几个还原反应与几个加成反应和一个干态磷酸化(这种条件在近半个世纪前就发现了^{15,16},但现在仍在rediscovered¹⁷)结合在一起时,一个从氰化氢2(及其几个衍生物)到嘧啶核苷酸,以及十几种氨基酸和甘油磷酸脂质的前体的反应网络就可以定义为¹⁸。这些反应都是高产的,除了生物分子或它们的前体外,几乎不会产生别的东西。这并不是生物学的基本要素以这种方式产生的确凿证据,但它令人信服,并表明这些反应发生的要求应该用来限制早期地球上的地球化学情景。需要紫外线照射才能产生水合电子,这就排除了深海环境的可能性。这一点,再加上强有力的生物能量和结构论点¹⁹,表明生命起源于喷口²⁰的观点应该像喷口本身一样,“被埋在海洋的深处”。这种化学反应对早期地球的环境提出了一定的要求:例如,某些物种的高浓度通过溶液的蒸发。支持者欢迎这些要求作为约束

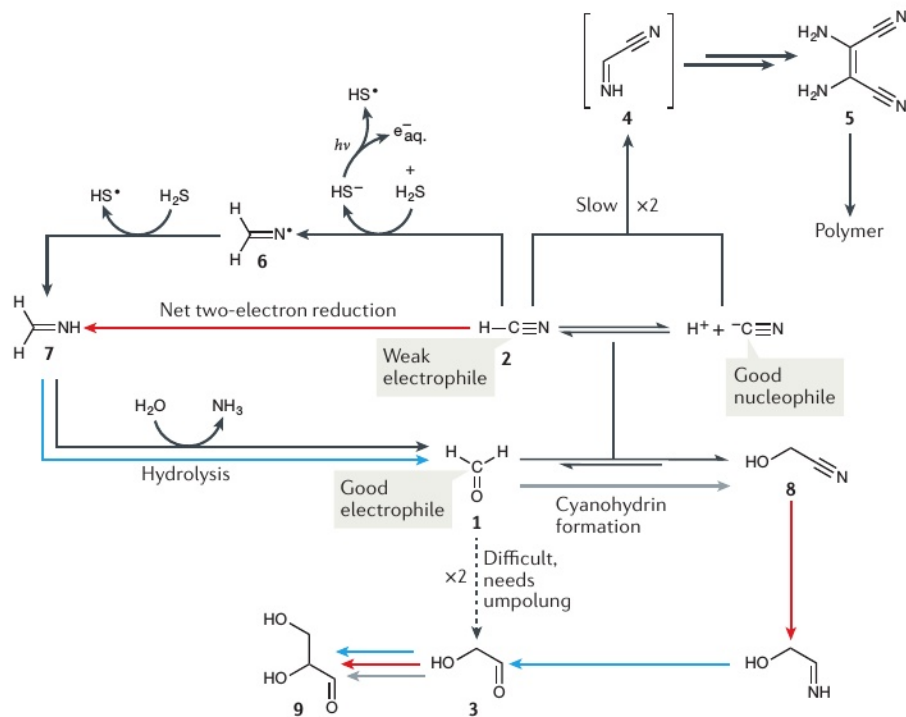


图1 单碳化合物二聚化的难点及如何实现等效。由于基本的化学原因，地球化学上合理的单碳原料分子，如甲醛1和氰化氢2，通过C-C键形成反应很难实现二聚化(用'×2'表示)。这两种化合物都不能以其天然的电价形式与自身反应:为了发生二聚化，需要部分极性反转或非极化。对于甲醛1来说，这很难在益生元中实现，因此二聚体3通常被认为是难以捉摸的。对于氰化氢2，umpolung很容易实现，因为pK相当低(~9)和共轭碱，氰化氢阴离子是很好的亲核试剂。然而，氰化氢2本身只是弱亲电试剂;因此，它与氰化物阴离子的反应缓慢¹⁰。得到的二聚体4是比氰化氢2更好的亲电试剂，进一步加成2生成的三聚体也是如此。四聚体5可以短暂地观察到(并且是一个关键的嘌呤前体)，但它也是一个合理的亲电试剂，导致聚合。当氰化氢2与水合电子进行还原时，可以以间接的方式高效地形成甲醛二聚体3^{11,12}。当阴离子，如硫化氢(HS⁻)，用紫外光照射¹³(用hv表示)时，这些有效的选择性还原剂可以很容易地形成硫化氢的共轭碱，硫化氢，是一种普通酸(pK_a≈7)，并有效地通过向2添加水合电子而形成的早期自由基阴离子质子化，得到相对稳定的亚胺基自由基6(参考文献14)(因此硫化氢非常适合被水合电子还原)。然后氢原子从硫化氢转移到6，得到甲基醛亚胺7，其水解为甲醛-1。此时，1良好的亲电性与氰化物阴离子良好的亲核性相结合，导致氰基丙烷糖醇8的快速生成。进一步水合电子还原8，并水解生成亚胺，得到乙醇醛3。以这种迂回的方式将甲醛1转化为乙醇醛3是一种Kiliani-Fischer型同源反应，其重复反应得到甘油醛9，这是核酸、蛋白质和脂质的关键(原型)代谢中间体。

帮助完善原始地球场景²¹。批评者认为它们是不可接受的,但肯定要证明其他场景也可以同样有效^{19,22}。

从原代谢到新陈代谢。

氰硫化物这个术语是用来描述我们已经发现的化学,因为它依赖氰化氢和硫化氢作为最佳的水合电子源。该反应网络被称为原代谢系统化学,因为我们提出它可能预示了生命首次出现后代谢的后续进化¹⁸。如前所述,一般不应期望现代代谢的反应反映益生元化学的反应。然而,益生元化学网络可以通过提供通过合成逻辑连接的产品组合来塑造新陈代谢的总体布局,生物学对此上瘾。然后,环境中各种产品的逐渐耗竭将推动一系列生物合成途径的进化,通过不同的个体反应产生这些基本化合物。然而,最有可能的是,合成逻辑是相同的,对整体生物合成网络效率的选择达到了与由益生元化学权宜之计决定的相同的一般解决方案。

为了更好地理解这句话的含义,考虑一下磷酸三糖、甘油醛-3-磷酸10和磷酸二羟基丙酮11在现存生物学中的作用,它们是核糖核苷酸、脂质和某些氨基酸(如缬氨酸12)的前体(图2a)。立体特异酶催化将另一种碳水化合物中的两个碳单元加到甘油醛-3-磷酸10上,得到核糖-5-磷酸13(参考文献23)。后者的磷酸基团意味着呋喃糖形式在溶液中占主导地位,而不是其他首选的吡喃糖形式,这使得随后的(核糖-呋喃-)核苷酸组装效率更高。可互转换磷酸三糖中的一种或另一种的双电子还原-立体特异性地生成甘油-1-磷酸14的对映体。复合酶催化的官能团操纵和重排通过丙酮酸酯15从两个甘油醛-3-磷酸10分子的末端碳原子生成缬氨酸12的甲基(REFS 24-26)。这些不同转化背后的化学原理

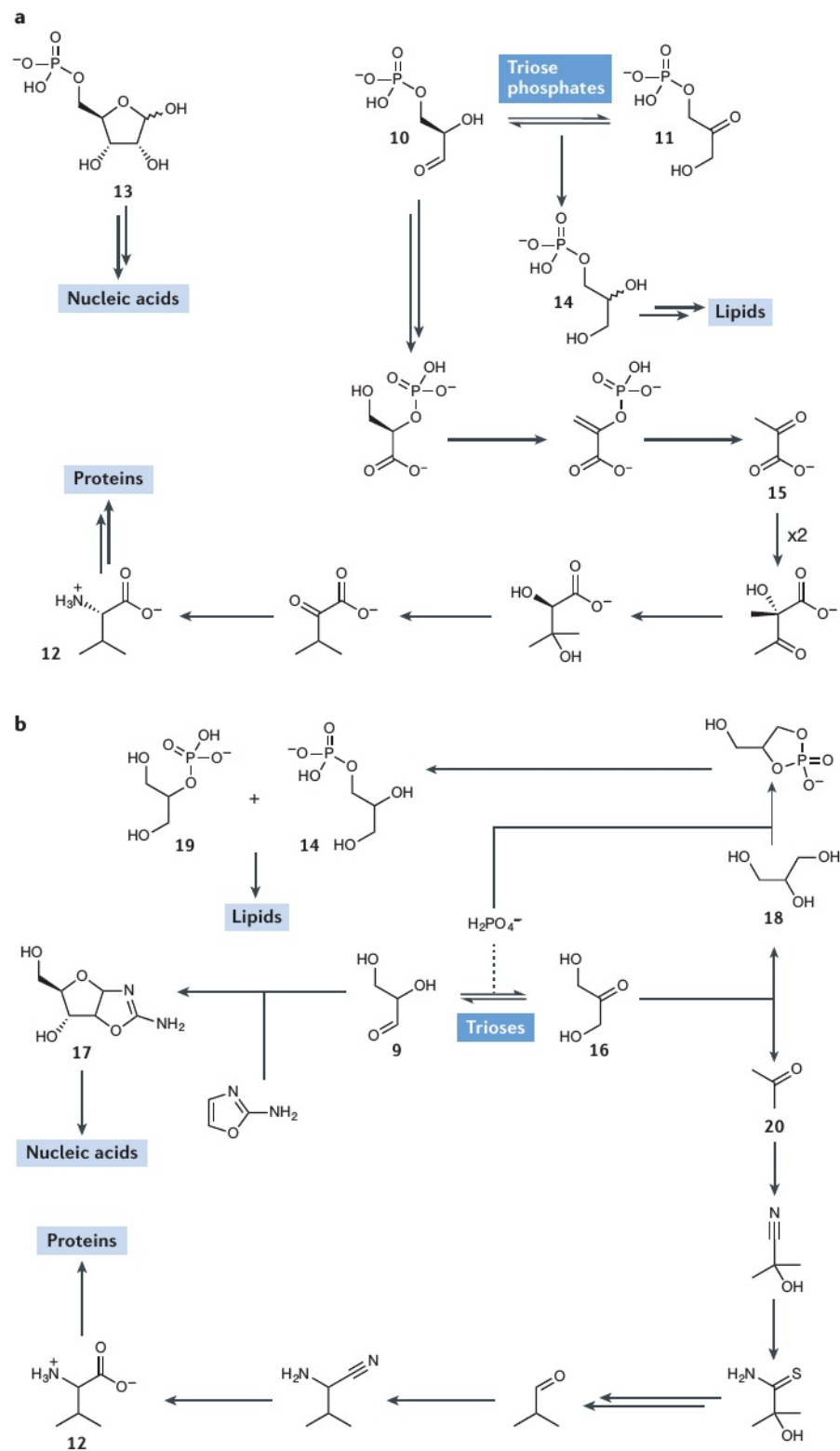


图2:现存代谢与氰硫原代谢之间的潜在相似性。对于现存代谢(图a)和原代谢(图b),三碳糖或其磷酸盐衍生物(灰色阴影)作为脂质(通过还原)、核酸(通过添加一个二碳单元)和氨基酸(如缬氨酸12)的前体(通过多步骤途径)。具体的反应在这两种情况下是不同的,但这种差异是意料之中的,因为益生元反应必须自行进行,而大多数生化反应需要酶催化。然而,用合成化学的术语来说,产品树分支背后的策略或逻辑在这两种情况下是相同的。

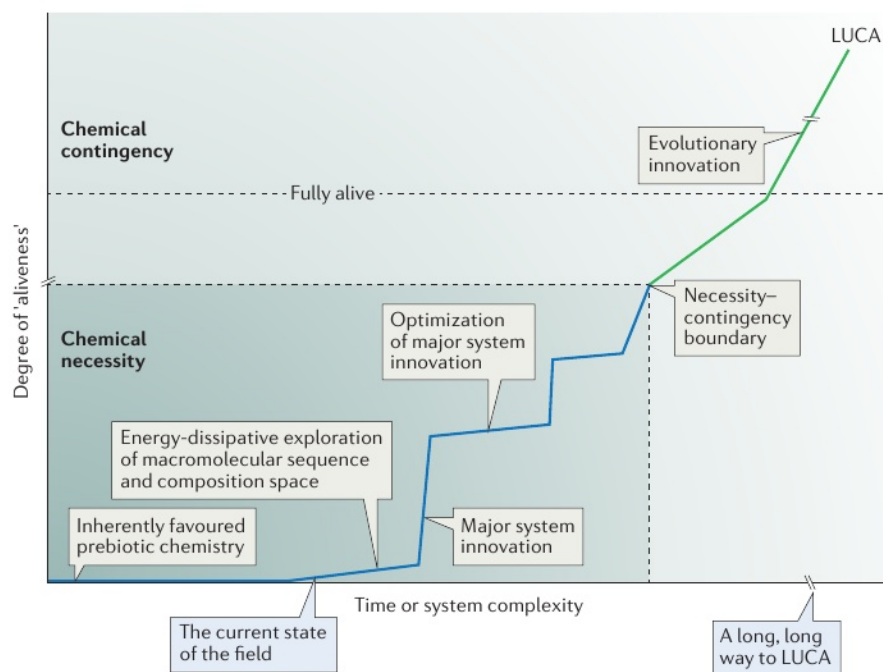
要么在没有酶催化的情况下不发生,要么以有害化学为主。例如,在没有催化作用的情况下,丙酮酸15自身的非极化加成不会发生²⁶,而甘油醛-3-磷酸10在自生自灭时,会经历分子内磷酸盐辅助的烯酸酯形成,然后E1_{cB}消除,得到甲基乙二醛的烯醇²⁷。这些例子表明,生物学现在使用正催化和负催化来控制代谢。

将这种部分代谢网络与我们发现的部分原代谢网络¹⁸(图2b)进行比较,揭示了策略上的相似性。因此,甘油三酯甘油醛9和二羟基醛酸16类似地充当核糖核苷酸、脂质和某些氨基酸(如缬氨酸12)的前体。相当于甘油醛9的二碳烯酸酯的立体选择性加成优先得到核糖和阿拉伯糖构型的戊糖氨基恶唑啉中间体17,这些中间体被融合环系统限制为呋喃糖形式。磷酸催化的甘油醛9异构化生成二羟基丙酮16,二羟基丙酮16被水合电子还原为两种数量大致相等的产物。第一个产物是甘油18,然后经过磷酸化得到甘油-磷酸-脂质前体14和19。第二种是丙酮20,它经历了Kiliani-Fischer同源化学的一种变体,在脱氧之前还原一个腈基等价物。生成的缬氨酸12的甲基来自于单个甘油醛9分子的两个末端碳原子。因此,氰硫化学为生物学的三个子系统提供了构建模块,这些子系统在逻辑上源于三碳糖单位。随后生成相同构建单元的代谢途径必须使用不同的原料和化学物质,因为氰化氢2的水平可能会下降,而生命现在将处于阴凉处或以其他方式屏蔽紫外线照射。这些早期生物将受益于它们新获得的新陈代谢,因为它们具有催化剂所赋予的调节能力,因此它们对催化剂有义务的依赖。然而,现代代谢并不是重写本,因为益生元化学并没有被完全改写,它的最终产物仍然存在,它的合成逻辑仍然存在。它与现代生物化学的相似之处,一开始对非化学家来说可能并不明显,但对那些具有化学敏锐度的人来说却是显而易见的。

结束的开始

构建模块的编辑,在某种程度上,生命可以被认为是和 \log_{10} 充满活力的这种转变视为一系列步骤,而不是单一步骤。遵循益生元化学的前奏,平衡就是死亡,这意味着某种能量耗散的耦合,以维持系统在整体过渡过程中不断地脱离平衡,但我们第一次开始考虑这个问题时,我们系统的活力被绘制为时间或系统复杂性的函数。从这个角度来看,我们投入了大量时间的构建模块的益生元合成只对应于系统复杂性的小幅增加,而不是其活力的增加(一个令人谦卑的想法)。然而,这种合成需要把系统正确的道路,并且知道了可以给一些提示的步骤步骤的性质,至少在一定程度上:必要性-应变边界当从多个单体合成大分子到达阶段,只有一小部分的所有可能的序列变异可以采样的数量由于可能的排列超过分子的数目。在这一点上,如果可以很容易地获得新功能,则最有可能积累到系统中,因为在序列空间中存在多个具有该功能³⁰的大分子岛。说句题外话,这

“要么全有,要么全无”导致了一个图表描述,我们发现它有助于收集和整理我们自己的思想(图3)。在这样的过程中,我们系统的活力被绘制为时间或系统复杂性的函数。从这个角度来看,我们投入了大量时间的构建模块的益生元合成只对应于系统复杂性的小幅增加,而不是其活力的增加(一个令人谦卑的想法)。然而,这种合成需要把系统正确的道路,并且知道了可以给一些提示的步骤步骤的性质,至少在一定程度上:必要性-应变边界当从多个单体合成大分子到达阶段,只有一小部分的所有可能的序列变异可以采样的数量由于可能的排列超过分子的数目。在这一点上,如果可以很容易地获得新功能,则最有可能积累到系统中,因为在序列空间中存在多个具有该功能³⁰的大分子岛。说句题外话,这



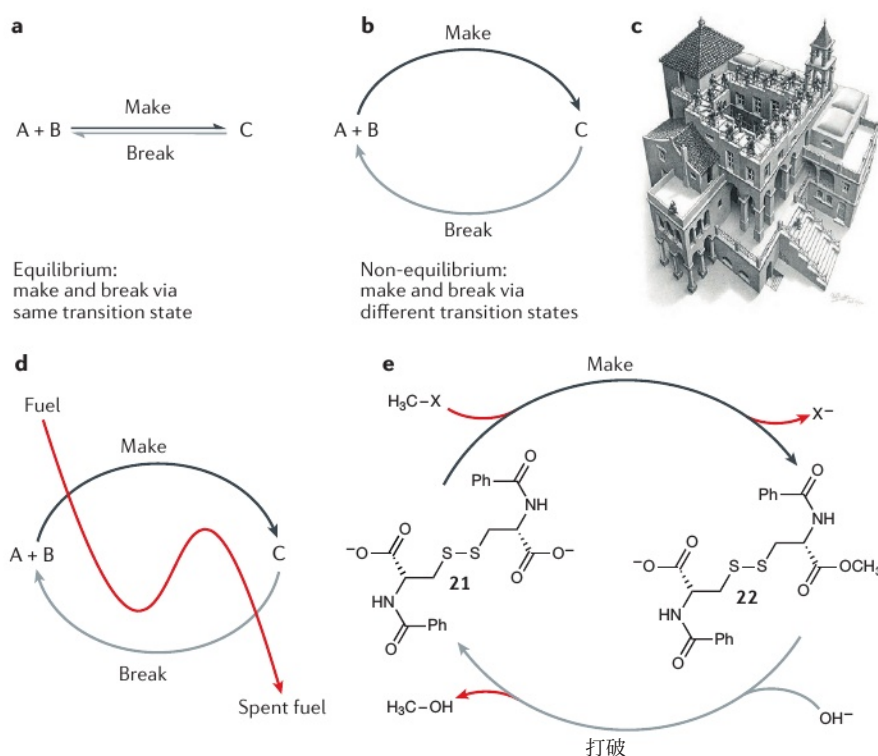
如果把磁带重放一遍，表面上与我们相似的生物可能会出现，蛋白质和RNA是由(大部分)相同的单体组装而成的，由于化学的必要性，它们具有相似的功能，但仔细观察就会发现，由于化学偶然性，它们的序列与我们生物学中使用的序列完全不同。回到正轨，不管通过功能选择发现的序列是什么，大分子的实际合成对系统提出了重大挑战，因为需要在水中进行重复的连接反应-寡聚化或结扎。

以RNA为例，磷酸二酯链不仅必须反复形成(如果我们假设连接反应涉及P-O键的形成)，而且它们最终必须将一个核苷酸的5'-氧连接到3'-氧上，而不是连接到下一个核苷酸的2'-氧上。在某些rna中，2', 5'-键在功能上可以低水平耐受³¹，但它们不能以序列特异性的方式遗传，并且出于大多数意图和目的，现存的生物学使用3', 5'-键。虽然我们已经证明，在具有2'-和3'-磷酸末端的寡核苷酸混合物³²中，3', 5'-键可以通过益生元选择性2'-O-乙酰化和连接这些具有3'-磷酸末端的寡核苷酸优先形成，但合成选择性和偏好不足以解释具有所有3', 5'-键的RNA是如何首先产生的。

在思考这个问题时，受到埃舍尔艺术的启发，范埃施、埃尔科玛和同事³³在能量耗散循环反应方面的杰出研究引起了我们的注意(框1)。在这项研究中，羧酸基的甲基化降低了二肽衍生物21的水溶性，使其聚集成一堆，然后形成纤维。甲酯22在碱性介质中的皂化可再生羧基，但只要保持甲基化剂的供应，就会通过再甲基化来平衡。虽然羧酸酯21和甲酯22之间有一个循环，但它是单向的，不是平衡的，因为水解和甲基化是通过不同的机制进行的($B_{AC}2$ 与 S_N2 (retro- $B_{AC}2$))。从本质上讲，通过甲基化剂转化为甲醇释放的能量被耗散，以维持甲酯22和由此形成的纤维处于非平衡状态。在范埃施、埃尔科玛及其同事的研究中，情况也是如此

方框1 | 化学循环与能量耗散

一个简单的平衡可以看作是循环，但在生命起源的背景下，平衡就是死亡(图A)。更可取的是图b所示的循环，在这种循环中，键的形成和键的断开步骤通过不同的过渡状态进行，但由于起始材料和产物的相对稳定性是固定的，因此不可能自行循环地实现这一过程。理想情况下，键的形成和键的断开都是能量下降的，让人想起埃舍尔美妙的“上升和下降”和彭罗斯楼梯(面板c)，但这些当然是虚幻的，热力学不能欺骗。van Esch及其同事的开创性贡献是展示了只要提供燃料，能量耗竭如何与循环耦合，使其在一个方向上连续运行³³(面板d)。他们这样做的分子方法显示在面板e中。面板c是M.C. Escher的“上升和下降”©2016荷兰M.C. Escher公司的复制品。版权所有。www.mcescher.com。



产品不断地(重新)形成，但如果多种产品成为可能，就会出现一种有趣的情况。这是因为对特定产物的选择性可以归因于在输出合成步骤中对它的偏好，或者在返回步骤中对其他产物的水解的偏好。在任何一种情况下，如果产物的混合物受到能量耗散循环过程的影响，特别是在两个步骤中对产物都有选择性的情况下，特定产物应该变得富集。

以RNA为例，多年来人们已经知道，2', 5'键的水解不稳定性远远高于3', 5'键³⁴⁻³⁶。此外，最初由这种理解产生的2', 3'-环磷酸进一步水解为2'-和3'-单磷酸盐，其水解速率适中

优先选择后者³⁷。因此，如果将这种水解化学与我们发现的乙酰化连接化学⁽³²⁾结合起来，那么具有两种连锁异构体的混合物的RNA可能会转化为仅具有3、5个键的RNA，然后通过水解、交叉和连接(图4)对序列进行洗发，正如Lehman的重组模型³⁸所预见的那样。如果这种转化和随后的洗牌被证明在合理的条件下是可能的，那么RNA的水解不稳定性，长期以来被视为阿喀琉斯之踵³⁹，可能会被视为能量耗散循环的绝对必要条件。按照同样的线索，其他生物(宏观)分子或子系统是否也可以通过循环提供的额外能量消耗而具有极高选择性的合成呢？

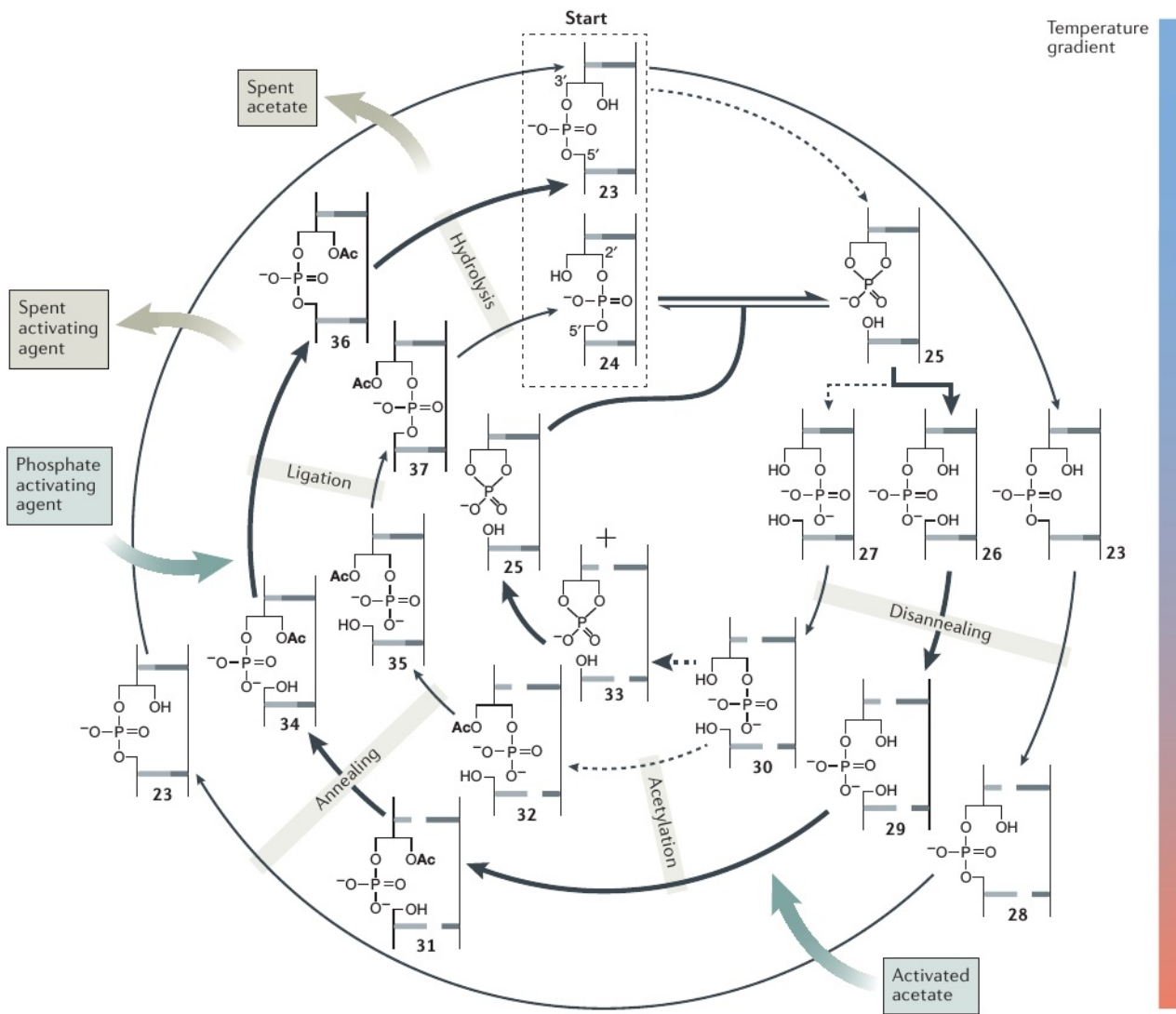


图4 | 朝向RNA循环。通过拼凑文献32,34 - 37, 现在可以构建RNA循环的方案。它从具有异质连锁异构体的双核苷酸群体开始, 以23和24为代表, 进行水解。众所周知, 在轻度碱性条件下, 双链23中的3', 5'-链的水解要比双链24中的2', 5'-链的水解慢得多。在双链24中, 2', 5'-键的裂解涉及到2', 3'-环磷酸水解成有缺口的双链25的初始可逆异构化过程, 随后后者分别与3'-和2'-单磷酸水解成有缺口的双链26和27。后一种水解反应对生成含有3'-磷酸的双链26具有中等选择性。然后加热会导致有缺口的双链26和27以及残余的双链23的退火, 前者产生分离的有缺口的双链29和30, 后者产生分离的双链28。具有2'-和3'-单磷酸末端的核苷酸乙酰化首先发生在磷酸基团上, 随后是在中间混合酞酰的酰基碳或磷上的相邻羟基的攻击。3'-磷酸端有效地转化为2'-乙酐- 3'-磷酸端, 而2'-磷酸端转化为2'-磷酸- 3'-乙酐端和2', 3'-环磷酸端的混合物的效率较低。因此, 链分离的缺口双链29被有效地转化为2'-乙酐31,30被转化为3'-乙酐32和2'-3-环磷酸33的混合物。如果暂时忽略交叉, 那么链再退火就会产生乙酰化的有缺口双链34和35, 即带有a的有缺口双链

2', 3'-环磷酸25, 以及再生双相23。磷酸活化剂的加入使双链23保持不变, 但将乙酰化的缺口双链34和35连接在一起, 得到乙酰化的双链36和37。在水解条件下, 乙酰基被去除, 磷酸二酯键水解重新开始。因此, 乙酰化的双相36被转化为起始双相23, 37被短暂地转化为另一个起始双相24, 然后与含有2', 3'-环磷酸25的缺口双相参与平衡。这是复杂的, 但在各种水解和乙酰化步骤中的选择性都叠加在一起, 因此可以预期, 在每一轮循环中, 2', 5'链的双工24将逐渐转化为3', 5'链的双工23(按照粗体箭头)。虽然3', 5'链双相23比它的同分异构体24在碱性条件下更稳定, 但它偶尔会发生水解, 这与循环中退火阶段的双叉一起, 应该会导致部分序列洗脱²⁸。因此, 具有异质连锁异构群体的随机RNA子群体可能随着时间的推移转变为只有3、5个连锁的群体, 然后通过部分水解、交叉和宗教继续探索序列空间。这种非凡的分子重塑——如果可以证明的话——可能会在很大程度上解释RNA是如何在现存生物学中形成的。此外, 所需的大量能量耗散将在早期阶段证实信息系统与代谢之间的联系。彩色条形图显示了这个循环运行的温度梯度。

磷酸二酰基甘油酯似乎是很好的候选者，通过酰化和水解的组合，正确的囊泡形成链长度可能是可选择的，但蛋白质不是。那么多肽的随机合成就显得特别没有吸引力，因此建议进行非常早期的编码合成。很明显，我们甚至还没有到达理解它的起点，但是起点的终点提供了一些关于生命起源的非常诱人的线索。

约翰·D·萨瑟兰(John D. Sutherland)就职于英国剑桥cb20qh剑桥生物医学校区弗朗西斯·克里克大道MRC分子生物学实验室。

johns@mrc-lmb.cam.ac.uk

doi:10.1038/s41570-016-0012 2017
年1月18日在线发布

1. Sutherland, J. D. The origin of life —out of the blue. *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 104–121 (2016).
2. Weiss, M. C. *et al.* The physiology and habitat of the last universal common ancestor. *Nat. Microbiol.* **1**, 16116 (2016).
3. Sleep, N. H. & Zahnle, K. Refugia from asteroid impacts on early Mars and the early Earth. *J. Geophys. Res.* **103**, 28529–28544 (1998).
4. Abramov, O. & Mojzsis, S. J. Microbial habitability of the Hadean Earth during the late heavy bombardment. *Nature* **459**, 419–422 (2009).
5. Gánti, T. *The Principles of Life* (Oxford Univ. Press, 2003).
6. Paterson, T. & Wood, H. C. S. Deuterium exchange of C-methyl protons in 6,7-dimethyl-8-*α*-ribityl-lumazine, and studies of the mechanism of riboflavin biosynthesis. *J. Chem. Soc. D* 290–291 (1969).
7. Powner, M. W. & Sutherland, J. D. Prebiotic chemistry: a new *modus operandi*. *Phil. Trans. R. Soc. B* **366**, 2870–2877 (2011).
8. Miller, S. L. A production of amino acids under possible primitive Earth conditions. *Science* **117**, 528–529 (1953).
9. Parker, E. T. *et al.* Primordial synthesis of amines and amino acids in a 1958 Miller H₂S-rich spark discharge experiment. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **108**, 5526–5531 (2011).
10. Sanchez, R. A., Ferris, J. P. & Orgel, L. E. Studies in prebiotic synthesis II. Synthesis of purine precursors and amino acids from aqueous hydrogen cyanide. *J. Mol. Biol.* **80**, 223–253 (1967).
11. Ritson, D. & Sutherland, J. D. Prebiotic synthesis of simple sugars by photoredox systems chemistry. *Nat. Chem.* **4**, 895–899 (2012).
12. Ritson, D. J. & Sutherland, J. D. Synthesis of aldehydic ribonucleotide and amino acid precursors by photoredox chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 5845–5847 (2013).
13. Sauer, M. C., Crowell, R. A. & Shkrob, I. A. Electron photodetachment from aqueous anions. I. Quantum yields for generation of hydrated electron by 193 and 248 nm laser photoexcitation of miscellaneous inorganic anions. *J. Phys. Chem. A* **108**, 5490–5502 (2004).
14. Zard, S. Z. Iminyl radicals: a fresh look at a forgotten species (and some of its relatives). *Synlett* **1996**, 1148–1154 (1996).
15. Lohrmann, R. & Orgel, L. E. Urea-inorganic phosphate mixtures as prebiotic phosphorylating agents. *Science* **171**, 490–494 (1971).
16. Schoffstall, A. M. Prebiotic phosphorylation of nucleosides in formamide. *Orig. Life* **7**, 399–412 (1976).
17. Burcar, B. *et al.* Darwin's warm little pond: a one-pot reaction for prebiotic phosphorylation and the mobilization of phosphate from minerals in a urea-based solvent. *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 13249–13253 (2016).
18. Patel, B. H., Percivalle, C., Ritson, D. J., Duffy, C. D. & Sutherland, J. D. Common origins of RNA, protein and lipid precursors in a cyanosulfidic protometabolism. *Nat. Chem.* **7**, 301–307 (2015).
19. Jackson, J. B. Natural pH gradients in hydrothermal alkali vents were unlikely to have played a role in the origin of life. *J. Mol. Evol.* **83**, 1–11 (2016).
20. Martin, W. F., Sousa, F. L. & Lane, N. Energy at life's origin. *Science* **344**, 1092–1093 (2014).
21. Springsteen, G. Reaching back to jump forward: recent efforts towards a systems-level hypothesis for an early RNA world. *ChemBioChem* **16**, 1411–1413 (2015).
22. Sojo, V., Herschy, B., Whicher, A., Camprubí, E. & Lane, N. The origin of life in alkaline hydrothermal vents. *Astrobiology* **16**, 181–197 (2016).
23. Schenk, G., Duggleby, R. G. & Nixon, P. F. Properties and functions of the thiamin diphosphate dependent enzyme transketolase. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **30**, 1297–1318 (1998).
24. Chipman, D. M., Duggleby, R. G. & Tittmann, K. Mechanisms of acetohydroxyacid synthases. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **9**, 475–481 (2005).
25. Wong, S. H., Lonhienne, T. G., Winzor, D. J., Schenk, G. & Guddat, L. W. Bacterial and plant ketol-acid reductoisomerases have different mechanisms of induced fit during the catalytic cycle. *J. Mol. Biol.* **424**, 168–179 (2012).
26. Pirrung, M. C., Holmes, C. P., Horowitz, D. M. & Nunn, D. S. Mechanism and stereochemistry of α , β -dihydroxyacid dehydratase. *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 1020–1025 (1991).
27. Richard, J. P. Acid–base catalysis of the elimination and isomerization reactions of triose phosphates. *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 4926–4936 (1984).
28. Pascal, R., Pross, A. & Sutherland, J. D. Towards an evolutionary theory of the origin of life based on kinetics and thermodynamics. *Open Biol.* **3**, 130156 (2013).
29. Kuhn, H. Model consideration for the origin of life. *Naturwissenschaften* **63**, 68–80 (1976).
30. Jiménez, J. I., Xulvi-Brunet, R., Campbell, G. W., Turk-MacLeod, R. & Chen, I. A. Comprehensive experimental fitness landscape and evolutionary network for small RNA. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **110**, 14984–14989 (2013).
31. Engelhart, A. E., Powner, M. W. & Szostak, J. W. Functional RNAs exhibit tolerance for non-heritable 2 β –5 β versus 3 β –5 β backbone heterogeneity. *Nat. Chem.* **5**, 390–394 (2013).
32. Bowler, F. R. *et al.* Prebiotically plausible oligoribonucleotide ligation facilitated by chemoselective acetylation. *Nat. Chem.* **5**, 383–389 (2013).
33. Boekhoven, J., Hendriksen, W. E., Koper, G. J., Eelkema, R. & van Esch, J. H. Transient assembly of active materials fueled by a chemical reaction. *Science* **349**, 1075–1079 (2015).
34. Usher, D. A. & McHale, A. H. Hydrolytic stability of helical RNA: a selective advantage for the natural 3 β –5 β -bond. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **73**, 1149–1153 (1976).
35. Usher, D. A. Early chemical evolution of nucleic acids: a theoretical model. *Science* **196**, 311–313 (1977).
36. Rohatgi, R., Bartel, D. P. & Szostak, J. W. Nonenzymatic, template-directed ligation of oligoribonucleotides is highly regioselective for the formation of 3 β –5 β phosphodiester bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 3340–3344 (1996).
37. Kuusela, S. & Lönnberg, H. Metal ion-promoted hydrolysis of uridine 2 β –3 β -cyclic monophosphate: effect of metal chelates and uncomplexed aquo ions. *J. Phys. Org. Chem.* **5**, 803–811 (1992).
38. Lehman, N. A recombination-based model for the origin and early evolution of genetic information. *Chem. Biodivers.* **5**, 1707–1717 (2008).
39. Pace, N. R. Origin of life-facing up to the physical setting. *Cell* **65**, 531–533 (1991).

致谢。

这项工作得到了医学研究委员会(No. 5)的支持。MC-UP_A024_1009), 以及西蒙斯基金会(No. 290362 to J. D.S.)的资助。J.D.S.感谢他的小组成员的有益讨论和建议。

利益竞争声明作者声明不存在经济利益竞争。

进一步的信息

《升与降》(Ascending and descent)作者M.-C.-Eseher: <http://www.mcescher.com/gallery/recognition-success/ascending-and->

降/