

DOI:10.12405/j.issn.2097-1486.2024.02.004

游戏(玩耍)的感觉是学习的根源

埃里克·韦斯托夫(Eric Westhof)

中国浙江省温州市 国科温州研究院 325001

翻译:邵晖

法国法中高级人才交流协会

摘要:“游戏是幼童的工作”,让·皮亚杰(Jean Piaget)。

“每个游戏都有它的规则”,约翰·惠津加(Johann Huizinga)。

在一本著名的书中,约翰·惠津加(Johann Huizinga)将智人(Homo sapiens;“思考者”)称为“玩耍者”(Homo ludens)。本文试图表达一种观点,强调游戏在童年和终身学习过程中的重要性。游戏是在学习过程中产生快乐的主要生物刺激,有助于一个人接受挑战,克服与智力努力或脑力劳动相关的任何困难。游戏起源于参与者之间互动的随机性和游戏规则引导生成的机会。这类似于达尔文的进化论,其基础是偶然性(突变和条件变化的随机性)和必然性(物理化学规则)。本文还介绍了一些以科学为基础的挑战活动和部分电脑游戏的发展,以及它们在向公众宣传科学知识方面的作用。也包括了核糖核酸(RNA)结构生物学的一些基本概念。

关键词:科学教学;游戏;核糖核酸;进化;结构;序列;排列

中图分类号:G424

文献标志码:A

文章编号:2097-1486(2024)02-0158-09

0 引言

参与发现信使核糖核酸(mRNA)^[1](见**解释框1**)的弗朗索瓦·雅各布(François Jacob)写道,进化就是修修补补^[2]。这个貌似简单的概念有助于我们理解我们的分子是如何进化的,我们作为生物是如何进化的:活分子并不是每次都能创造出自己的空间折叠,也不是每次都能创造出化学或催化作用的方法。事实上,根据具体情况、偶然性和必然性,进化会利用已有的东西对自身进行改造、改变,并在必要时加以完善。就像一个在车库里的勤杂工,或者一个在偏僻地方没有备件可用的机械师,他们必须自己想办法来解决问题。我们的分子机器(大脑就是其中之一)的奇妙运作是由各种模块的分层组合而完成的,这些模块被反复用于实现各种不同的功能,有时甚至是意想不到的功能。达尔文进化论是人类生物学和整个生物学的核心,但这一基本原则与教育之间有什么关系呢?在此,我将试图说明,一方面,在所有以实验和调查为中心的教育活动中,同样的偶然性和必然性在教育过程中是如何起作用的。其次,我将论证游戏的偶然性和必然性是促进学习和认知发展的强有力的天然生物学工具。

1 分子达尔文进化论概述

在化学和生物进化步骤中,环境状态或分子序列(复制和重组事件、突变)的变化和变更需要发生并存在于序列或生物体库中,以便在功能上被捕获和利用。在分子水平上,由于内在的分子动力学不断发挥作用,这种变化是不可避免的。在宏观层面上,地质事件(板块构造、火山)导致气候或环境条件的变化。能够新的环境条件下生存的分子组装体或生物体将通过利用迄今未使用的分子序列或系统的特性而永久化和持续存在。德谟克利特(Democritus,公元前460年—公元前370年)是一位哲学家,他引入了基于原子的世界表征,并写下名言“宇宙中存在的一切都是偶然和必然的结果”。之后,法国分子生物学家雅克·莫诺(Jacques Monod)写了一本描述达尔文进化论的分子基础的书,题为《机遇与必然》^[3]。这里的“必然”是指分子物体遵循物理和化学规则,就像世界上的无机物体一样。生命世界的分子具有惊人的物理化学特性,使它们能够有效地进化并充分利用在任何给定环境中随机发生的变化。分子进化的节奏是复杂的,它可以是平滑的,也可以是突然的,具体取决于分子系统的整合水平。

换句话说,由于系统各要素之间内置的建设性和支持性协同相互作用,对突变或环境变化的恢复能力有所增强。核糖体等分子机器(见**解释框2**,和**图1**)将信使RNA翻译成功能性蛋白质^[4-6],是高度互连和集成的物体,其元件之间具有多种相互作用。在自催化自剪接I型内含子中可以观察到一个简单得多的仅包含RNA的例子(见**解释框3**)。在I型内含子的RNA序列集合中,只有小部分碱基(核苷酸总数可达约400个)是不变的^[7-8]。即使如此,当与

其他变化相结合时,碱基也可以改变^[8]。因此,尽管有单个或多个突变,整合的分子系统仍可以继续发挥作用,因为它们的影响通过在连接的元件内扩散而被缓冲和减弱。因此,分子进化过程取决于进化轨迹的状态。在分子系统进化的初期,由于整套分子接头或钩子尚未完全到位,化学或生物活性可能会发生重大跳跃。但是,根据功能的需要,这些架构轮廓可以通过随后的分子进化来功能性地捕获,从而放大元素之间的协同作用和耦合。

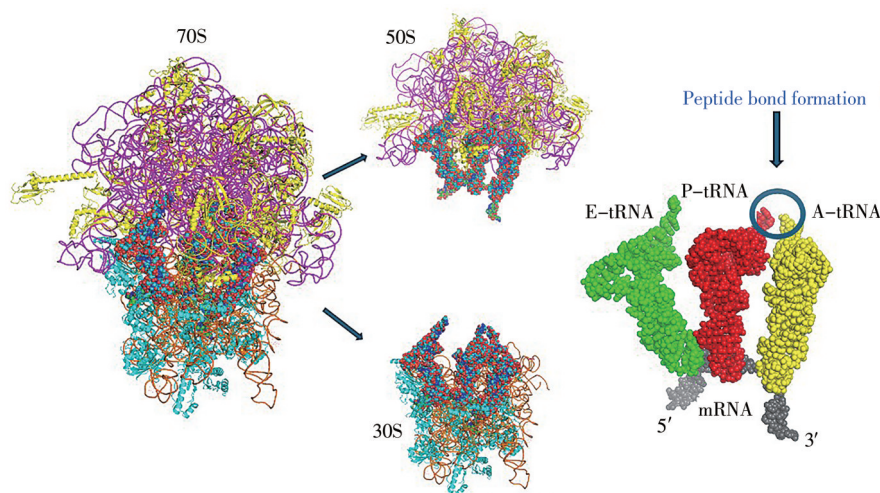


图1 来自嗜热菌的细菌^[42]核糖体的分子结构(这些视图基于蛋白质数据库中5E81结构获取)

视图使用Pymol(The PyMOL Molecular Graphics System,版本1.2r3pre,Schrödinger,LLC)获得。左侧,完整的核糖体,LSU在顶部,SSU在下方。对于LSU,rRNAs的主链以品红色线条表示,蛋白质的主链以黄色表示。对于SSU,rRNA的主链以橙色线条表示,蛋白质的主链以青色表示。中间,SSU和LSU已分开,以显示与核糖体颗粒内共晶化的mRNA片段结合的三个tRNA。tRNAs和mRNA以其构成原子显示,呈固体球形。颜色代码如下:氧为红色,氮为深蓝色,碳原子为青色;与三个tRNA结合的mRNA的颜色选择略有不同。最右侧,三个tRNA与mRNA结合。从右到左,解码位点的A-tRNA(黄色),肽酰位点的P-tRNA(红色),和出口位点的E-tRNA(绿色)与mRNA(深灰色)。肽键形成的位置被圈出。

2 学习是一个进化的过程

在进化过程中,你不知道什么有用,在什么时候有用。当前看来无用的东西以后可能会变得有用。在学习和发现方面,情况是类似的,你现在所学东西的某些方面可能对你有帮助,有时会在以后或在你意想不到的时候发挥效果。但是,为了获取这种可能性,你必须对你正在学习的东西有好奇心,即使你不能马上看到它的意义或用途。这就是游戏及其所有生物激励因素成为好奇心的关键助推器的地方:游戏和好奇心紧密相连,并在大脑中协同起作用。

当一个人学习数学、化学、物理或生物学中的某个特定主题时,人们不知道该学习内容何时对达到罕见的成功时刻“有用”或至关重要。在一个充满机遇和必然的世界里,你永远不知道什么有用,什么时

候有用。因此,一个人应该始终对学习保持好奇心,但不一定要对所学内容赋予什么内在价值。简而言之,好奇心驱动学习,而不是使用性驱动学习。亚伯拉罕·弗莱克斯纳(Abraham Flexner)于1930年创立了著名的普林斯顿高级研究所,并任所长,他写了一本很精彩的书^[9],很好地阐述了好奇心驱动的研究如何带来科研突破、变革性思想和颠覆性技术。

3 在学习过程中游戏

玩耍和工作常常是矛盾的,前者轻浮无端,后者艰巨乏味。在这篇简短的文章中,我想阐述的观点却是:游戏是学习的根源,游戏与学习密不可分。事实上,游戏是在学习过程中产生快乐的主要生物激励,有助于接受各种挑战,并克服任何智力活动或脑力工作所遇到的困难。正是通过尝试和错误,通过

跌倒和再次尝试,我们才学会了走路。也正是通过玩耍、实验,我们从而学习、发现、揭示、联系和构建外部世界。游戏鼓励调查和好奇心。然后我们的大脑就会陷入游戏中,游戏最终会变成工作,工作变成游戏。“工作可以娱乐”这一观点不仅适用于网球或橄榄球等运动员,也可以推广到更大的范围。运动员通过长期的训练和不懈的个人努力,熟能生巧,才能掌握和控制他们的力量、肌肉、步法和球速。同样,我们的大脑被游戏所吸引和着迷,需要长期努力、反复学习,从而获得自动性,变得更加高效和有效。我们不是说我们会演奏乐器吗?但是,要熟练地掌握一门乐器,需要多么惊人的长期努力和摒弃各种杂念!游戏对于大脑的重要性就如同运动对于肌肉的重要性一样。神经科学家告诉我们,赢得一场比赛或实现一个目标会调动相同的神经回路,即奖励回路(通过多巴胺放电和神经元连接的强化)。

4 游戏发生在具有一组规则的划定空间中

在玩中学习,通过玩而学习。玩耍可以帮助我们接受艰苦的条件、克服困难并在遇到挫折时继续前进。猴子从一个树枝跳到另一个树枝,不仅仅用来逃避捕食者或觅食水果,他们也以此来玩耍和放松。但是,正如日本谚语所说,即使是猴子也会从树上掉下来。游戏不仅仅是轻浮或轻松的,尽管并非所有游戏都具有相同的价值或教育潜力。这里我想再次强调,玩耍使我们能够克服失败、迎接挑战并从错误中吸取教训。此外,非常重要的一点是,正如约翰·惠津加(Johan Huizinga)所说,“每个游戏都有其规则”。事实上,在玩游戏时,我们学会接受规则,并根据骰子、纸牌或球的随机特征,利用过去的经验和游戏的展开在可接受的规则内做出反应。我们有着各种各样的游戏,并且玩法各异,有些规则简单,纯粹好玩,有些规则则精确,要求有较高的玩法。我们需要根据孩子的年龄和发育情况以及学习目标来选取合适的游戏。

儿童对科学的向往是很早形成的,并且在大多数情况下,游戏是其源头。不一定是通过小化学家或完美电工盒子之类的教学用品。在儿童阶段,这复杂的东西实际上是不必要的。只需捡起几块鹅卵石做比较,或者惊叹醋或蛋黄酱是由外观和味道完全不同的元素制成的。我们不应该扼杀孩子们玩耍的兴趣,而应该加以培养和引导。当然,平板电脑和其他电子游戏非常具有诱惑力。但这里我想强调我们不要受我们想象力的限制,新的教学工具和资源

也是开放和可用的。游戏常常和人们竞争、对抗、博弈及个人利益联系在一起。但游戏往往会自发地很快引发其他形式的学习,例如合作、争论、组织、规则的制定及对规则的尊重,简而言之,学习如何在社会中生活。

5 科学家玩的游戏。

在生物化学和分子生物学领域,作为合成生物学核心的 iGEM 竞赛(<https://igem.org/>)国际基因工程机器取得了巨大成功,2019年有来自世界各地的330多个团队参赛。该竞赛的目标是用标准的、可互换的部件(称为“生物砖”)构建简单的生物系统——“遗传机器”,并能够在活细胞中操作它们。分子生物学中的一个著名问题是如何仅从RNA的序列(1D)预测蛋白质或核糖核酸的三维结构(3D)(见**解释框4**)。多年来,CASP(蛋白质结构预测的关键评估)^[10-11]也是一项重要的竞赛活动,在蛋白质结构预测领域很重要,促进新的建模和预测工具发展,也对评估结果的方法起到了强大推动。在RNA结构预测领域,我们建立了一个和CASP方法类似的建模小组联盟,RNA-Puzzles(<https://www.rnapuzzles.org/>)^[12-13],来模拟RNA结构。在这些竞赛中,建模者不知道要预测的蛋白质或RNA的结构;在任何结构数据库中都找不到该结构(或任何同源结构)。建模者都在运行他们当前版本的建模程序。因此,竞争是在给定的时刻使用一组给定的工具与完全未知的结构目标或谜题进行的。最后实测结构发表后进行比较。在RNA领域,竞争和数值模拟极大地加强了建模和晶体学团队之间的联系,并有助于开发每个人都可以使用且几乎自动化的建模软件。

在一本名为《游戏》^[14]的书中,曼弗雷德·艾根(Manfred Eigen)和鲁思希尔德·温克勒(Ruthild Winkler)提出了一种带有四面的骰子游戏,其中每个面代表四个碱基A、U、G、C中的一个,每个碱基都与一种颜色相关。副标题“自然法则引导机遇”反映了这本书的辩证法:机遇和规则是游戏的要素。因此,通过遵循一些规则(例如空间位阻、碱基之间的互补性和共变性以及配对堆叠中的协同性),玩家竞争以2D形式折叠一条线性链,该链由随机排列的珠子组成,其颜色与A、U、G、C对应。转移RNA分子的常见2D折叠(三叶草状结构,见**图2**)是要达到的目标。骰子是一种“突变骰子”,它允许给定碱基的性质突变为骰子所指示的性质,以期形成互补对(G与C或A与U)以构建螺旋。最初,每个玩家将

他的珠串组织成一个具有互补碱基对形成螺旋的结构。有利的起始结构是仅存在几对的发夹结构。获胜者是用最少的骰子移动次数形成三叶草结构的

玩家。这个游戏对于了解生物进化的威力非常有启发性,因为它把RNA的既定物理化学规则和偶然事件相结合。

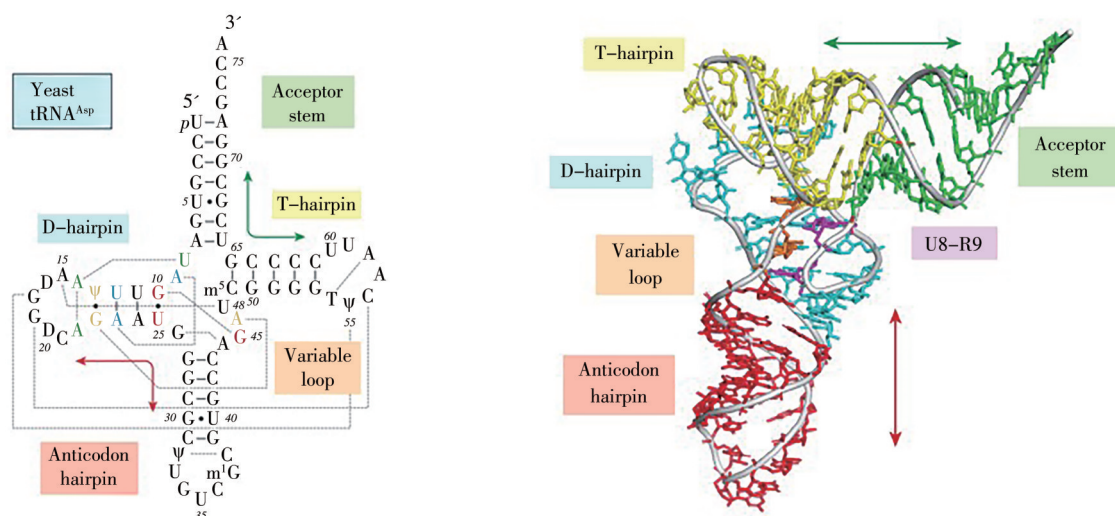


图2 转移RNA(tRNA)的二维(左侧)和三维(右侧)示意图

序列^[43]和精细的三维结构^[44]对应于酵母 tRNA-Asp(PDB 编号 2TRA)。第二个结构或 2D 代表了构建螺旋的沃森-克里克(G-C 和 A-U)配对以及 G·U 配对。2D 由四个螺旋构成:接受茎(A-stem)、D-发夹、反密码子发夹和 T-发夹。一个发夹由一个顶端为顶环的螺旋构成。由于其特征性的 2D 结构,它被命名为 tRNA 的三叶草结构。除了线粒体 tRNA 外,所有 tRNA 都显示这种结构(一些 tRNA 有一个长的可变环,可以形成额外的螺旋)。名字由修饰的碱基命名;D-发夹通常包含一个二氢尿嘧啶,T-发夹则包含一个胸腺嘧啶而不是尿嘧啶。tRNA 分子被大量修饰。在当前示例中,有三个额外的修饰:位置 32 和 55 的假尿苷,N1 位的鸟嘌呤经甲基修饰(m¹G),以及 C5 位的胞嘧啶经甲基修饰(m⁵C)。这些修饰有许多作用;核心部分的主要贡献是稳定性和避免降解,而反密码子环中的修饰对于解码过程的准确性至关重要。核苷酸之间的虚线表示在 3D 结构中观察到的三级接触。红色和绿色的双箭头表示螺旋相互叠加,构建 3D 结构的两个主要臂的 L 结构(如右图所示)。螺旋的同轴叠加允许形成 tRNA 架构典型的 T 环和 D 环之间的环环三级配对。连接的单链片段(U8-R9,其中 R 为嘌呤 A 或 G,以及可变环碱基 45-48)与 D-发夹的碱基相互作用。氨基酸附着在 3'端,反密码子三联体位于另一端(距离约 90 埃,可另参照图 1 右侧)。图纸经许可(CC-BY 许可证)转载自参考文献[45]。

著名的“生命游戏”^[15]是由英国数学家约翰·康威(John Conway)设计的细胞自动机,它具有不同的进化规则。在这个游戏中,除了细胞的初始排列之外,不存在任何随机性。然后游戏按照严格的、确定性的规则进行。最近,根据这个想法,斯坦福大学的 Rhiju Das 推出了一款开放游戏 Eterna(<https://eternagame.org/>),数千名玩家可以 RNA 序列折叠成目标结构,生成一个反向折叠问题^[16-17](见解释框 3)。根据计算的自由能与目标结构的一致性来评估建议的解决方案。在这里,进化规则也完全由从 RNA 双链螺旋的稳定性推导出来的配对自由能值决定。然而,这些能量值没有考虑三维架构中存在的多种附加相互作用,因此,得到的大多数解决方案都是纯粹理论上的字母平面内组装。然而,最近,该方法得到了实验性扩展,再加上 Eterna 公民科学家的综合输入,RNA 结构分析为设计最小核糖体活性位点提

供了强大的工作流程,该位点具有许多接近现有核糖体的特征^[18]。最后,视频游戏的发展及其在全球范围内的成功导致了基于真实科学数据开发的“科学发现游戏”^[19-20],旨在让参与者积极参与研究和教学。麦吉尔大学(蒙特利尔)的一个小组开发了一款名为 Phylo 的有目的游戏(<http://phylo.cs.mcgill.ca>),以帮助提高核酸或蛋白质序列多重比较的质量^[20]。通过比较来对齐多个序列(多序列比对,简称 MSA)的问题是分子生物学、基因组学和进化研究的基础(见解释框 4 和图 3)。MSA 可以重建相关基因组的系统发育,是研究功能和结构序列变化之间耦合的关键。MSA 问题非常复杂,计算生物学领域仍在积极研究。但 Phylo 已被证明能够有效地指导学生认识 MSA 的微妙之处和掌握其主要技能^[20]。

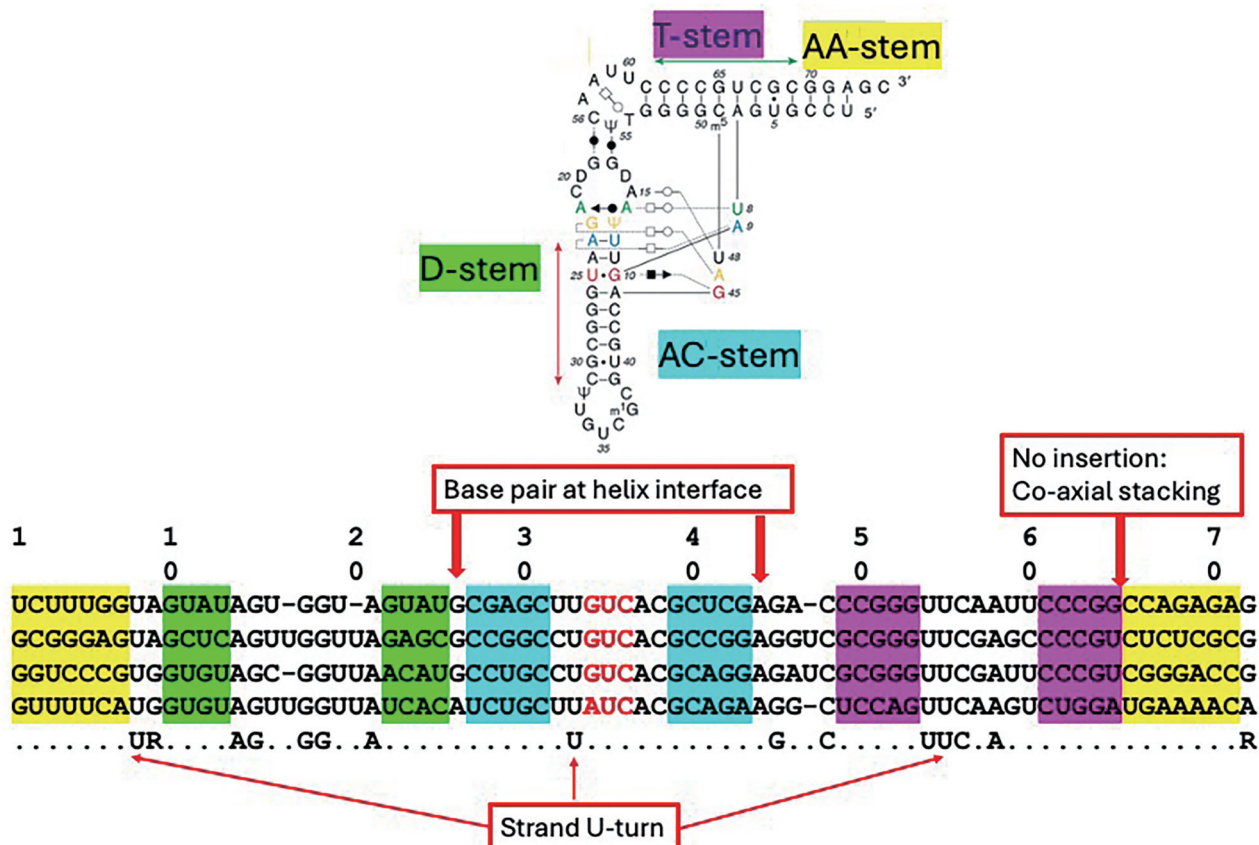


图3 顶部是一个2D-3D图,其中2D结构的螺旋排列突出显示了它们的相对排列和3D结构中存在的三级接触。此图是根据参考文献[45]经许可(CC-BY许可证)复制的。符号遵循Leontis-Westhof命名法,用于非沃森-克里克配对(见下文)^[46]。下方显示了一个RNA结构对齐的示例。多序列比对已在**解释框4**中讨论。这里,配对区域具有相同的颜色(例如,反密码子螺旋为青色),并在顶部图中显示其位置。同时,可以观察到所有序列中碱基的保守性(例如,位置33的U)或与T环互动的不变的GG。还可以注意到,在T-和A-螺旋的3'链之间,从未有插入。这强烈表明这两个螺旋是同轴地叠加在一起的。另一方面,26和44之间形成的配对是非沃森-克里克的,表明需要空间来适应可变环位置的需要。要得出此类结构对齐,至少需要一个可以作为模板的3D结构。这遵循了结构比序列演化速度慢的旧观察^[47]。

6 结论

关于社会游戏的最早书籍之一是由荷兰历史学家约翰·惠津加(Johan Huizinga)于1938年撰写的《游戏人》^[21]。对他来说,人类文明和文化都和游戏有渊源。然而,他没有讨论游戏在儿童学习中的作用。稍后,赫尔曼·黑塞(Hermann Hesse)在1943年的《玻璃珠游戏》^[22]中,把游戏作为这部内容丰富的智育小说的支柱,其中的主人公鲁迪魔导师周旋于人类文化的各个方面,并细致地分析了每个珠子玩家的制约因素,以及他们梦想的极限,那就是“不断扩大游戏领域直至覆盖整个宇宙”。

如今,不少研究人员,都在理论和实验层面上,对游戏在学习中的作用进行研究,据不完全统计,有美国的R. M. Golinkoff和K. Hirsch-Pasek^[23],剑桥大学的D. Whitebread^[24]。乐高基金会最近也在剑

桥大学资助开设了“教育游戏教授”职位。

人类大脑的创造力、适应性、恢复力和进化潜力是惊人的。从这个意义上说,任何教条主义(例如教学上的严格限制)都反映出缺乏认知理解,或对知识缺少应有的谦逊。游戏的本质是“无教条的”,事实上,游戏植根于互动的随机性,因此植根于尝试和错误。有时尝试是大胆的,而错误往往是有益的。巴拉克·奥巴马(Barack Obama)在他的回忆录第一卷^[25]中,讲述了他十几岁时如何如饥似渴地阅读他能找到的书籍:“通常,我对自己所读的内容只有非常粗略的了解……我的进步没有任何方法,也没有什么韵律或理由。我就像一个年轻的需要自己动手的学徒工,在父母的车库里捡起任何能找到的东西,包括旧的电子射线管,和这里的一个螺栓,那里的一段电缆等,我并不真正知道要用它们做什么,但确信有一天会用到它们,在自己的职业生涯里找到用武之地。”

解释框

解释框1: 什么是信使RNA?

在分子生物学中,DNA双链之一上的编码基因通过聚合酶转录成单链RNA分子,称为信使RNA(mRNA)。核酸序列(DNA或RNA)包含以碱基为特征的四个不同单元:A、G、U、C分别表示腺嘌呤、鸟嘌呤、尿嘧啶和胞嘧啶。蛋白质序列包含20个以氨基酸侧链为特征的主要单元,分别是:丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸等。聚合酶有多种类型,转录过程需要许多蛋白质辅助因子。产生的mRNA要经过许多趋于成熟的步骤后(尤其是在真核生物中),才能被核糖体捕获(见解释框2),转化为功能性蛋白质。编码序列由密码子(碱基三联体)组成,每个密码子对应一个氨基酸(遗传密码)。遗传密码是冗余的,这意味着一个氨基酸可以对应一个(如色氨酸)到六个(如亮氨酸)密码子。遗传密码是生物进化过程中分子识别过程的结果,因此在生物界具有普遍性,且仅在某些线粒体基因组中存在微小差异。对照关系表的表示形式是任意的。mRNA起始于5'非翻译区(5'-UTR,控制核糖体蛋白质合成的起始),AUG起始密码子(通常是AUG),氨基酸序列对应的密码子编码区,终止密码子,以及控制mRNA稳定性和半衰期的3'非翻译区(3'UTR)。

解释框2: 什么是核糖体?

核糖体是由多种RNA和蛋白质组成的复杂集合体,可将信使RNA中的三字母代码翻译成相应蛋白质的二十字母代码(见图1)。由于合成的蛋白质是所有细胞功能(如产生细胞能量、加工和成熟无数细胞辅助因子和细胞器、增殖细胞以及细胞间通信)所必需的,因此翻译过程是每个细胞的核心。核糖体的功能状态受到细胞质量控制机制的持续监控。所有细胞的核糖体都由两个亚基组成,一个小亚基(SSU)和一个大亚基(LSU),它们在mRNA上组装。从核糖体基因到完全成熟和组装的核糖体颗粒,其加工和成熟过程涉及众多复杂的步骤^[26-27]。一些数字可以说明这些分子组合的复杂性。在细菌中,SSU(或30S颗粒)包含一条长度为1540碱基对的16S(S是超速离心机中沉降系数的单位Svedberg)RNA和21个蛋白质;LSU(或50S颗粒)包含两个RNA,即一条长度为120碱基对的5S和一条长度为2300碱基对的23S,以及36个蛋白质。组装好的细菌核糖体(或70S)分子量为260万道尔顿。在真核生物中,SSU(或40S颗粒)包含一条长度为1900碱基对的RNA,称为18S和33个蛋白质;LSU(或80S颗粒)包含三个RNA,即一条长度为120碱基对的5S、一条长度为160碱基对的5.8S和一条长度为4700碱基对的28S以及49个蛋白质。组装好的细菌核糖体(或80S)分子量为420万道尔顿。细菌和真核生物的核心功能元素和功能非常相似,包含不变的核糖体RNA区域。每个亚基都有特定的功能。SSU监督解码过程的保真度(保证密码子三联体的正确读取)。解码过程以rRNA中几个高

度保守的RNA元件为中心。LSU(大亚基)执行将mRNA中编码的连续氨基酸连接成连续多肽的化学步骤。这一催化步骤也是在rRNA的一个高度保守区域实现的。T. Steitz及其同事已经证明,核糖体是一种核糖酶(见解释框3),这意味着催化作用仅由RNA元件完成,而没有核糖体蛋白的直接参与。核糖体是一种非常高效的分子机器,大肠杆菌核糖体在37℃下每秒可合成约20个氨基酸。毫不奇怪,从细菌或真菌中分离出来的50%以上的已知抗生素都是针对核糖体功能区,特别是RNA元件的。

解释框3: 什么是核酶?

蛋白质酶因其在加速特定化学反应中的催化作用而闻名。核酶是具有类似催化特性的RNA分子。T. Cech^[28]在四膜虫的内含子中以及S. Altman^[29]在成熟所有tRNA转录本5'末端的核糖核酸酶P复合体的RNA组分中发现了核酶。在真核生物中,基因被内含子打断,必须切除内含子以获得用于翻译的功能性转录本^[30-31]。这个非常复杂的过程^[30,32-33]由庞大的分子机器操作,即剪接体,其中有两种类型,一种是次要的,一种是主要的。顺便说一下,Shi Yigong^[34]团队最近发表了一篇关于使用冷冻电镜完成的次要剪接体的文章。T. Cech发现,四膜虫的一个RNA转录本可以在没有任何剪接体复合物的情况下自行剪接,并且能证明在单一辅因子,即鸟嘌呤核苷酸的存在下,RNA转录本自行剪接。之后,发现了更多这样的自剪接内含子,并基于它们共同的化学催化作用,它们被称为“I型内含子”^[35]。不久后,发现了第二个家族,称为II型内含子,具有不同的化学催化步骤^[36-37]。非常有趣的是,II型内含子中的自剪接化学与剪接体机器中的基本相同。这导致了一种假设,即II型内含子是剪接体机器核心的化学祖先^[37]。II型内含子和剪接体的结构证实了这一假设。S. Altman证明来自两种细菌的核糖核酸酶P的RNA组分足以特异性切割tRNA的5'末端。之后,尤其是在内切核酶家族中,发现了许多其他核酶,如锤头核酶。在解析了H. marismortui的LSU(大亚基)的晶体结构后,T. Steitz及其团队注意到催化中心没有蛋白质侧链,他们得出了一个著名的结论:“核糖体是一种核酶”^[5](见图1)。最终,细胞的两个核心分子装配体,核糖体和剪接体,都源于一个发生化学步骤仅含RNA的核心。

解释框4: 什么是一维、二维、三维,什么是多序列比对(MSA)?

生物大分子,如蛋白质或RNA,是由构建单元(蛋白质中的氨基酸和核酸中的A、G、U、C核苷酸)线性排列而成。例如,一种蛋白质的前几个氨基酸使用单字母代码可能是Met-Ala-Gly-Asn-Trp-……,相应的mRNA将是AUGGCUGG GAAUUGG。这样的线性序列可以被视为一维或1D。现在,这些序列对应的分子由能够相互作用以形成规则图案的原子组成;在蛋白质中,多肽链可以在相邻的链之间局部形成螺旋或片层。这些排列可以在平面上(2D)用图表表示。通过使用结构方法(X射线晶体学、冷冻电子显微镜或核磁共振),可以推断出生物链的三维折叠或组成部分之间的空

间关系。这些分子架构使我们能够理解化学和生物功能。这在RNA分子中尤为重要。这里,转运RNA分子被用来说明这些区别。转运RNAs(见图1—图3)是生物细胞中无处不在的RNA分子。它们将特定的氨基酸携带到核糖体中进行蛋白质翻译。每个tRNA都有一个确定的反密码子,与遗传密码中氨基酸对应的密码子互补。每个细胞的20个氨基酸tRNA合成酶中的一个会在每个tRNA的3'末端(见图2)为其注入适当的氨基酸。氨基酰tRNA合成酶与其特定tRNA之间的识别过程非常复杂;在大多数情况下,识别过程涉及反密码子碱基,但也涉及tRNA分子的整个主体。可以比较来自不同物种的生物序列,以观察变异并研究系统发育期间的分子进化。通过比较DNA序列,可以在不同的生物中识别相似的基因。同样也可以用蛋白质序列完成。在这种多序列比对中,代表序列中碱基或氨基酸的字母被垂直对齐,以最大化每列中相同(或相似)构建块的数量。已经设计了非常有效的算法来实现这种对齐^[20]。同时,因为这些序列通常在定义的架构中在3D空间中折叠,人们还应尽量减少删除或插入的数量(由于折叠约束,构建块不能在三维结构中的任何地方添加或删除)^[38]。与蛋白质相比,其中骨架原子之间的氢键定义了次级结构元素,RNA螺旋是由碱基(或侧链附着到骨架上)之间的相互作用形成的^[39]。沃森-克里克碱基对遵循DNA的规则:G(C)对应C(G)和A(U)对应U(A)。在RNA中还有重要的摆动碱基对或G(U)对应U(G)。核酸规则双螺旋的原理是,互补碱基对(G/C,A/U,G/U)在结构上是等效的,在分子进化中可以相互交换,这种进化是系统发育的基础。通过跟踪和计算维持序列对齐中位置之间沃森-克里克互补性的补偿性变化,人们可以推断出可以形成双链螺旋结构域的区域^[40-41]。因此,在RNA序列对齐中,人们寻找每行中的碱基之间的协同变化,这些协同变化在其他序列的相同位置(相同列)也可以观察到。图3显示了一个tRNA-Asp序列的结构对齐的一小部分。例如,可以观察到位置2和70协同变化(CG,GC,UA)以及位置49和65(CG,GU,UA)也一样。通过这种方式,可以识别维持螺旋结构域的协同变化区域,即RNA家族的次级结构。所有非编码结构RNA的次级结构都是以这种方式建立的^[35,40-41]。

参考文献:

- [1] BRENNER S, JACOB F, MESELSON M. An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis[J]. *Nature*, 1961, 190: 576-581.
- [2] JACOB F. Evolution and tinkering. [J]. *Science*, 1977, 196(4295):1161-1166.
- [3] MONOD J. *Chance and Necessity*. USA: Random House, 1972.
- [4] NOLLER HF. RNA structure: reading the ribosome[J]. *Science*, 2005, 309(5740): 1508-1514. DOI: 10.1126/science.1111771.
- [5] STEITZ TA. A structural understanding of the dynamic ribosome machine [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(3):242-253.
- [6] BELARDINELLI R, SHARMA H, CALISKAN N, et al. Choreography of molecular movements during ribosome progression along mRNA [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23(4):342-348. DOI: 10.1038/nsmb.3193.
- [7] MICHEL F, WESTHOF E. Modelling of the three-dimensional architecture of group I catalytic introns based on comparative sequence analysis [J]. *J Mol Biol*, 1990, 216(3): 585-610. DOI: 10.1016/0022-2836(90)90386-Z.
- [8] WESTHOF E, MASQUIDA B, JAEGER L. RNA tectonics: towards RNA design [J]. *Fold Des*, 1996, 1(4): R78-R88. DOI: 10.1016/S1359-0278(96)00037-5.
- [9] FLEXNER A. The usefulness of useless knowledge. [M]. USA: Princeton University Press, 2017.
- [10] MOULT J. Rigorous performance evaluation in protein structure modelling and implications for computational biology [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2006, 361(1467): 453-458. DOI: 10.1098/rstb.2005.1810.
- [11] KRYSHTAFOVYCH A, SCHWEDE T, TOPF M, et al. Critical assessment of methods of protein structure prediction (CASP) -Round XV [J]. *Proteins*, 2023, 91(12):1539-1549. DOI: 10.1002/prot.26617.
- [12] CRUZ JA, BLANCHET MF, BONIECKI M, et al. RNA-Puzzles: a CASP-like evaluation of RNA three-dimensional structure prediction [J]. *RNA*, 2012, 18(4): 610-625. DOI: 10.1261/rna.031054.111.
- [13] DAS R, KRETSCH RC, SIMPKIN AJ, et al. Assessment of three-dimensional RNA structure prediction in CASP15 [J]. *Proteins*, 2023, 91(12):1747-1770. DOI: 10.1002/prot.26602.
- [14] EIGEN M, WINKLER R. Das Spiel, Naturgesetze steuern den Zufall. [M]. Munich: Piper Verlag, 1975.
- [15] GARDNER M. The fantastic combinations of John Conway's new solitaire game "life" [J]. *Scientific American*, 1970, 223(4): 120-125. DOI: 10.1038/scientificamerican1070-120.
- [16] LEE J, KLADWANG W, LEE M, et al. RNA design rules from a massive open laboratory [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(6): 2122-2127. DOI: 10.1073/pnas.1313039111.
- [17] ANDERSON-LEE J, FISKE E, KOSARAJU V, et al. Principles for Predicting RNA Secondary Structure Design Difficulty [J]. *J Mol Biol*, 2016, 428(5 Pt

- A):748-757.DOI:10.1016/j.jmb.2015.11.013.
- [18] TANGPRADABKUL T, PALO M, TOWNLEY J, *et al.* Minimization of the E. coli ribosome, aided and optimized by community science [J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52 (3) : 1027-1042. DOI: 10.1093/nar/gkad1254.
- [19] DAS R, KEEP B, WASHINGTON P, *et al.* Scientific Discovery Games for Biomedical Research [J]. *Annu Rev Biomed Data Sci*, 2019, 2(1) : 253-279. DOI: 10.1146/annurev-biodatasci-072018-021139.
- [20] DROGARIS C, BUTYAEV A, NAZAROVA E, *et al.* When online citizen science meets teaching: Storyfication of a science discovery game to teach, learn, and contribute to genomic research [J]. *Biochem Mol Biol Educ*, 2024, 52(2) : 145-155. DOI: 10.1002/bmb.21796.
- [21] HUIZINGA J. Homo ludens, a study of the play-element in culture [M]. London: Translation (1949) Routledge & Kegan Paul Ltd, 1938.
- [22] H. H. Das Glasperlenspiel [M]. Berlin: 2012 Suhrkamp, 1943.
- [23] HIRSH-Pasek K, GOLINKOFF R M, BERK LE, *et al.* A mandate for playful learning in preschool: Applying the scientific evidence [M]. New York: Oxford University Press, 2008.
- [24] WHITEBREAD D. Play, metacognition and self-regulation. In: (Eds.) JHaeW, ed. Play and learning in the early years [M]. London: Sage Ltd, 2010.
- [25] OBAMA B. A Promised Land [M]. New York: Crown, 2020.
- [26] GREEN R, NOLLER HF. Ribosomes and translation [J]. *Annu Rev Biochem*, 1997, 66 (1) : 679-716. DOI:10.1146/annurev.biochem.66.1.679.
- [27] Ramakrishnan V. Ribosome structure and the mechanism of translation [J]. *Cell*, 2002, 108 (4) : 557-572. DOI:10.1016/S0092-8674(02)00619-0.
- [28] CECH TR, ZAUG AJ, GRABOWSKI PJ. In vitro splicing of the ribosomal RNA precursor of Tetrahymena: involvement of a guanosine nucleotide in the excision of the intervening sequence [J]. *Cell*, 1981, 27 (3 Pt 2) : 487-496.
- [29] GUERRIER-TAKADA C, GARDINER K, MARSH T, *et al.* The RNA moiety of ribonuclease P is the catalytic subunit of the enzyme [J]. *Cell*, 1983, 35(3) : 849-857. DOI:10.1016/0092-8674(83)90117-4.
- [30] CHOW LT, ROBERTS JM, LEWIS JB, *et al.* A map of cytoplasmic RNA transcripts from lytic adenovirus type 2, determined by electron microscopy of RNA: DNA hybrids [J]. *Cell*, 1977, 11(4) : 819-836. DOI:10.1016/0092-8674(77)90294-X.
- [31] BERGET SM, MOORE C, SHARP PA. Spliced segments at the 5' terminus of adenovirus 2 late mRNA [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1977, 74(8) : 3171-3175. DOI:10.1073/pnas.74.8.3171.
- [32] RUBY SW, ABELSON J. Pre-mRNA splicing in yeast [J]. *Trends Genet*, 1991, 7(3) : 79-85.
- [33] MOORE MJ, SHARP PA. Evidence for two active sites in the spliceosome provided by stereochemistry of pre-mRNA splicing [J]. *Nature*, 1993, 365 (6444) : 364-368. DOI:10.1038/365364a0.
- [34] BAI R, YUAN M, ZHANG P, *et al.* Structural basis of U12-type intron engagement by the fully assembled human minor spliceosome [J]. *Science*, 2024, 383 (6688) : 1245-1252. DOI:10.1126/science.adn7272.
- [35] MICHER F, DUJON B. Conservation of RNA secondary structures in two intron families including mitochondrial-, chloroplast- and nuclear-encoded members [J]. *EMBO J*, 1983, 2 (1) : 33-38. DOI: 10.1002/j. 1460-2075.1983.tb01376.x.
- [36] PODAR M, CHU VT, PYLE AM, *et al.* Group II intron splicing in vivo by first-step hydrolysis [J]. *Nature*, 1998, 391(6670) : 915-918. DOI:10.1038/36142.
- [37] MICHEL F, FERAT JL. Structure and activities of group II introns [J]. *Annu Rev Biochem*, 1995, 64(1) : 435-461. DOI:10.1146/annurev.bi.64.070195.002251.
- [38] LOYTYNOJA A, GOLDMAN N. Phylogeny-aware gap placement prevents errors in sequence alignment and evolutionary analysis [J]. *Science*, 2008, 320 (5883) : 1632-1635. DOI:10.1126/science.1158395.
- [39] SIGLER PB. An analysis of the structure of tRNA [J]. *Annu Rev Biophys Bioeng*, 1975, 4(00) : 477-527.
- [40] Noller HF, Woese CR. Secondary structure of 16S ribosomal RNA [J]. *Science*, 1981, 212 (4493) : 403-411. DOI:10.1126/science.6163215.
- [41] MICHEL F, COSTA M, MASSIRE C, *et al.* Modeling RNA tertiary structure from patterns of sequence variation [J]. *Methods Enzymol*, 2000, 317 : 491-510. DOI:10.1016/s0076-6879(00)17031-4.
- [42] ROZOV A, DEMESHKINA N, WESTHOF E, *et al.* Structural insights into the translational infidelity mechanism [J]. *Nat Commun*, 2015, 6 : 7251. DOI: 10.1038/ncomms8251.
- [43] GANGLOFF J, KEITH G, EBEL JP, *et al.* Structure of aspartate-tRNA from brewer's yeast [J]. *Nat New Biol*, 1971, 230 (12) : 125-126. DOI: 10.1038/newbio230125a0.

- [44] WESTHOF E, DUMAS P, MORAS D. Crystallographic refinement of yeast aspartic acid transfer RNA[J]. *J Mol Biol*, 1985, 184(1): 119-145. DOI: 10.1016/0022-2836(85)90048-8.
- [45] WESTHOF, LEONTIS NB. An RNA-centric historical narrative around the Protein Data Bank[J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100555. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100555.
- [46] LEONTIS NB, WESTHOF E. Geometric nomenclature and classification of RNA base pairs[J]. *RNA*, 2001, 7(4): 499-512. DOI: 10.1017/S1355838201002515.
- [47] FOX GE, WOESE CR. The architecture of 5S rRNA and its relation to function[J]. *J Mol Evol*, 1975, 6(1): 61-76. DOI: 10.1007/BF01732674.



埃里克·韦斯托夫,法国科学院、德国科学院院士,欧洲分子生物学组织会员,(英国)欧洲科学院免会费会员,法国法中高级人才交流协会成员,中国科学院大学温州研究院首席研究员、西南大学客座教授(重庆)、法国斯特拉斯堡大学名誉教授和法国古腾堡学会执行主席。

他曾担任法国斯特拉斯堡大学科研副校长,法国科学院教育和培训代表(2016—2023),法国生物化学与分子生物学会会长,国际RNA学会会长。他现在是美国纽约奥尔巴尼RNA研究所科学咨询委员会、波兰华沙国际分子与细胞生物学研究所国际咨询委员会和加拿大蒙特利尔大学医学院国际科学咨询委员会成员。

他的工作将RNA的物理化学特征、结构和折叠研究扩展到其功能和进化方面,并预测其与特定治疗分子的相互作用。他开发了几种催化RNA的结构模型,揭示了RNA折叠和自组装的许多规则。他在实验测定催化RNA之前进行建模,并引入了以他名字命名的“Michel-Westhof”和“Leontis-Westhof”RNA碱基配对命名法来注释核酸中的所有类型碱基对。自2010年以来,他组织了RNA谜题国际竞赛,以评估三维RNA结构的盲预测。

他获得了多项法国及国际重要学术奖项,包括雅克-莫诺奖、查尔斯-莱奥波德·迈耶奖、RNA学会杰出服务奖、德国生物化学与分子生物学协会费奥多尔-林恩奖、法兰克福约翰-沃尔夫冈-歌德大学罗尔夫-萨梅特奖、中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所王应睐讲师、欧洲生物化学联合会的达塔奖以及国际RNA学会的终身成就奖。

据Web of Science数据显示,他已发表了477篇论文(32 760次引用,h指数为97),其中23篇发表在《自然》系列期刊上,11篇发表在《科学》上。在2022年ScholarGPS全球高排名学者中,他在RNA领域排名第五。

韦斯托夫合著有4本专著,是多个国际知名学术期刊编委会成员,包括《RNA》的副主编、牛津大学出版社《核酸研究》的执行主编、威立出版社《分子识别期刊》的执行主编、爱斯唯尔出版社《生物化学与生物物理研究通讯》的执行主编。

(责任编辑:丁 剑)