A CHIRALITY OF BIOPOLYMER FROM THE PERSPECTIVE OF EVOLUTIONARY MOLECULAR ENGINEERING

NAOTO NEMOTO

GRADUATE SCHOOL OF SCIENCE AND ENGINEERING, SAITAMA UNIVERSITY, 255 SHIMO-OKUBO, SAKURA-KU, SAITAMA, 338-8570, JAPAN

nemoto@fms.saitama-u.ac.jp

(Received: 8, October, 2016　Accepted: 11, May 2017)

Abstract
The chirality of biopolymer has been one of the most important open questions in the origin of life. Some experiments of evolutionary molecular engineering have suggested that the function of a biopolymer does not depend on its chirality. Thus, the chirality of biopolymers might depend on the synthetic process of the biopolymer units (e.g., nucleotides, amino acids) before the RNA world.

Keywords: chirality; biomolecule; evolutionary molecular engineering

進化分子工学から見た
生体高分子のキラリティーについて

根本　直人
埼玉大学・理工学研究科
〒338-8570　埼玉県さいたま市桜区下大久保 255
FAX: 048-851-3531

はじめに

生命の起源を生命情報の起源と読み替えるならば（複製する遺伝情報が生命の重要条件と考える分子生物学者の情報学派としては自然な考えである)、情報を担う物質的実体として RNA や DNA などの核酸やポリペプチドがふさわしい。生体分子と水の相互作用について造詣が深い永山國昭氏によれば生体高分子の物性的観点からの要請として、核酸（RNA）がポリペプチドより先である理由として「水が核酸を選んだ」という興味深い議論を展開している（伏見譲氏談)。 その理由として、１）ランダムペプチドの多くは水に不溶である。２）ランダムポリヌクレオチドは全てよく水に溶ける。３）進化能を持つ符号化情報を担う高分子は、任意 1 次構造が同程度の両親媒性を持つ必要がある、という根拠を挙げている。特に３）は、溶解度が配列に依存する場合、配列情報にバイアスがかかることになり進化の大きな妨げになる。この意味でもポリペプチドは最初の遺伝物質とはなりにくい。しかしながら、RNA というテープに初期の遺伝子がどのように書き込まれたかというメカニズムに関しては諸説があるがまだまだ仮説の域をでない。特に単独で増幅することが論理的に可能と考えられる RNA に比べ、伸長に RNA の関与が必要とされるポリペプチドの場合、この問題はより困難を極める。RNA に最初に書かれる情報は、間違いなく RNA 自身を複製するために必要とされる配列の可能性が高い。一方、ポリペプチドの場合、ポリペプチドを伸長させるものは現在のタンパク質合成系の主体が RNA からなるリボソームであることからもわかる通り遺伝暗号の誕生とともどもどのような機能をもつ遺伝子が最初にコードされたかは極めて重要な問題である。いずれにしても RNA とポリペプチドの相互作用は必然であり、すでにこの段階でキラリティーが決まっていたのではないかと筆者は考えている。

生体高分子とらせん構造

数学的要請から非対称分子がとりえるポリマー構造はらせん構造のみであることが知られている[１]。これが生体高分子の多くがらせん構造をもつ理由である。しかしながら、ユニットとなる非対称分子は同時にキラリティーをもつことになる。したがって、生体高分子が形成されることはすでにキラリティーを保持していたことになる。秩序だったユニットのキラリティーが保持されていなければ 2 次構造等を形成できないため特徴ある 3 次構造を通して生体高分子が機能を発揮することは難しい。反対に、同じ RNA でもキラリティーが異なれば核酸の相補性によるハイブリダイゼーションとは異なる分子認識が可能となる。実際、Joyce らは、特定の構造を有する D 型 RNA を標的として L 型 RNA からなるライブラリから試験管内進化の手法によりこの D 型 RNA に対し特異的に結合する L 型 RNA アプタマーの取得に成功している[２]。このことからキラリティーをもつ生体高分子はキラリティーが異なれば同じ組成でも互いに塩基対合以外の方法で認識することができることが実験的にも実証された。生命の起源においてタンパク質が L 型を RNA が D 型を選択した必然性に関しては依然として未解決問題である。しかしながら、生体高分子はキラリティーをもつ必然性があることは確かである。

RNA とペプチドの相互作用

タンパク質の組成となる 20 種類のアミノ酸のうちキラリティーがないグリシン以外に何種類のアミノ酸からなるポリペプチドが機能をもちえる

© 2016 by SSOEL Japan

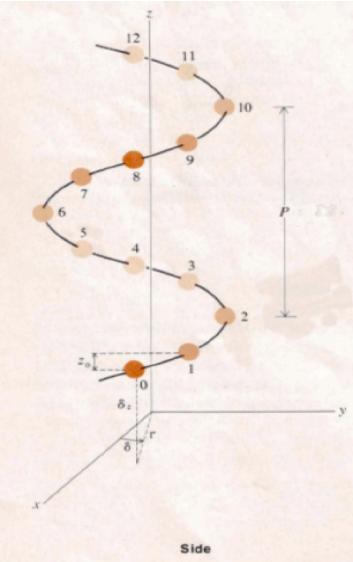

図１　非対称分子がとりえるポリマー構造
(Cantor & Schimmel, 「Biophysical Chemistry」より引用)

のだろうか。特に、翻訳系の成立（遺伝暗号の成立）とも深くかかわるため、この問題は生命の起源を考察する際にも最重要の課題と考えられる。Eigen らは初期の鋳型依存的タンパク質合成系においてハイブリダイゼーションのみによって容易に塩基対合しやすいこと、フレームシフトに対して耐性があること、原始スープの中で合成されやすいことから Y（プリン）Y（プリン）R（ピリミジン）の遺伝暗号が最初にあらわれたと推論した[３]。これはアミノ酸に直すと G(グリシン)、A(アラニン)、D(アスパラギン酸), V(バリン)になる。興味深いことにタンパク質のアミノ酸解析から池原

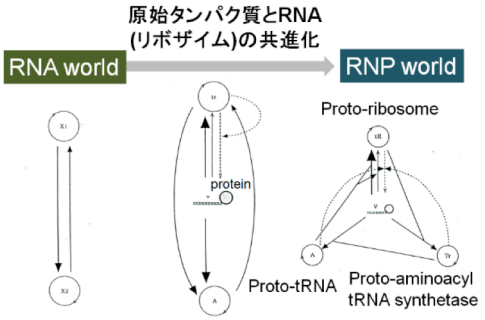

図２　ウイルス型分子による RNA ワールドから RNP ワールドへの遷移

らもこれらのアミノ酸が最初に出現したという仮説を提案している[４]（図２）。
一方、初期のペプチドにとって相互作用する分子として最も重要な分子は RNA であることは異論がないだろう。さらに RNA ワールドにおけるペプチドの役割（機能）は、RNA 複製のための補因子(cofactor)として、RNA ワールドを効率よく助ける存在として出現したと考えると、RNA ワールドから RNP ワールドに移行する際にポリペプチド合成に RNA が関わる理由が説明しやすいと筆者らは考えている[5]。そうであれば最初の遺伝暗号の成立時の 4 種類の原始的なアミノ酸のみからなるペプチドが RNA と何らかの相互作用をする必要がある。現代においても RNA-タンパク質相互作用は極めて重要な位置を占めている[6]。しかしながら、現在見られる RNA 結合ペプチドはどれもリジンやアルギニンなどの塩基性アミノ酸を含み、核酸との静電相互作用を利用している。筆者らが選んだ 4 種類のアミノ酸はそのような塩基性アミノ酸を含んでいない。そこで、我々はこれら 4 種類のアミノ酸からなるランダムなペプチドライブラリから tRNA を標的として cDNA display 法を利用して試験管内淘汰実験を行った（図３）。

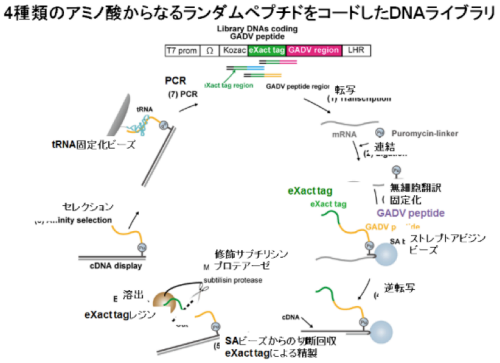

図３　cDNA display による 4 種類のアミノ酸からなるランダムペプチドの試験管内淘汰

その結果、興味深いことに tRNA の 3’側の CCA-3’に特異的に結合する 30 残基のペプチドが淘汰された[7]。4 種類のアミノ酸でも RNA に特異的に結合できるということは遺伝暗号が成立する初期のペプチドにおいても RNA ワールドにおいて相互作用が可能であるということを意味する。これは翻訳系が漸進的に進化することが可能であることを意味する。また、RNA とペプチド（アミノ酸）

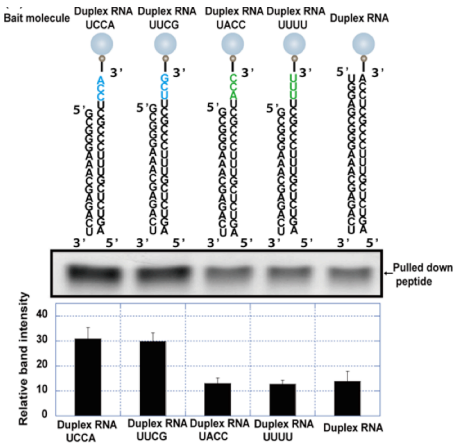

図４　tRNA に対する試験管内淘汰で取得された４種類のアミノ酸からなるペプチド（GADV１）の一本鎖 RNA 部分への結合塩基特異性

のキラリティーはこの段階ですでに成立していたと考えられる。

おわりに

翻訳系成立時には RNA とアミノ酸のキラリティーが成立していたとすると、RNA のキラリティーがすでに RNA ワールド成立時には成立したと考えなくてはならない。これは化学進化的な課題であるが、今後、Sutherland の研究が提示しているように合成過程が必然的にキラリティーを生み出すものであれば筆者には大変わかりやすいキラリティーの解決法のように思える[8]。

（謝辞）
本研究では筆者の学生時代から研究を導いていただいた伏見譲博士、共に生命の起源の議論を基に実験系を構築し試験管内進化実験を遂行してくれた熊地重文博士に深く感謝いたします。
本研究は、JSPS 科研費基盤研究 C（No. 26350970）及び文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「分子ロボティクス」(No.25104503, 15H00797)の助成を受けたものです。

引用文献

1. Cantor, C.R. and Shimmel, P. R. Biophysical Chemistry: The Conformation of Biological Macromolecules; P7, W H Freeman & Co., USA, 1980
2. Sczepanski, J. T., Joyce, G. F. Binding of a Structured D-RNA Molecule by an L-RNA Aptamer, J. Am. Chem. Soc., 135, 13290−13293 (2013)
3. Eigen, M., Schuster, P., The Hypercycle, A Principle of Natural Self-Organization, Naturwissenschaften, 65, 341-369 (1978)
4. Ikehara K, Chem Rec., 5, 107-18 (2005)
5. Nemoto, N., Husimi, Y., A model of the virus-type strategy in the early stage of encoded molecular evolution. J Theor Biol. 176, 67-77 (1995)
6. Mittal, N., Roy, N., Babu, M. M., Janga, S. C., Dissecting the expression dynamics of RNA-binding proteins in posttranscriptional regulatory networks, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 106, 20300-20315 (2009)
7. Kumachi, S., Husimi, Y., Nemoto, N., An RNA Binding Peptide Consisting of Four Types of Amino Acid by in Vitro Selection Using cDNA Display, ACS Omega, 1, 52–57 (2016)
8. Powner, M.W., Gerland, B. and Sutherland, J.D. Synthesis of activated pyrimidine ribonucleotides in prebiotically plausible conditions. Nature 459: 239-242 (2009)