

# DID CATALYTIC AMYLOID PLAY THE SIGNIFICANT ROLE IN CHEMICAL EVOLUTION?

Nobutaka Fujieda

Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University,  
1-1 Gakuen-cho, Naka-ku, Sakai-shi, Osaka 599-8531, Japan

fujieda@biochem.osakafu-u.ac.jp

(Received: August, 12, 2018 Accepted: September, 1, 2018)

## Abstract

What role did “proteins” play in origin of life? To unveil such long-standing mystery, we pay attention to the self-assembling ability of peptides as well as direct metal-binding. It has been reported that several proteins undergo misfolding to form insoluble fibrous aggregates. These fibrous proteins have been considered as bio-nanomaterials due to their thermal stability and specific repeat structures, while they involved in Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease. The fabrication of high-level hierarchical structure by self-assemble of peptides is exactly reminiscent of evolutionary pathway beyond ordinary chemical compounds. It has already reported that the amyloid-forming peptides designed form efficient catalysts of ester hydrolysis and oxidation. This observation implies a potential relationship between amyloid aggregate and the emergence of protein catalysts during the evolution of metalloenzymes.

(Keywords) Self-assembled Peptide; Metal Complex; Iron-sulfur world; Catalytic amyloid; Evolvability; Enzyme promiscuity

## 金属アミロイド触媒が化学進化に果たした役割

藤枝伸宇

大阪府立大学大学院生命環境科学研究科  
〒599-8531 大阪府堺市中区学園町1番1号  
fujieda@biochem.osakafu-u.ac.jp

## 1. 酵素の Evolvability

現存の酵素は細胞が持っている恒常性や環境の圧力下で長い進化を経てきた。そのため、他の代謝系から様々な負のフィードバックを受けることや別の活性を発揮するような改変を加える事が比較的しにくいために、さらなる触媒効率を発揮できるものが自在に創製できないなどの問題が根底に存在する。一方で、酵素には通常の活性とは別に基質でない物質と結合したり、反応したりする能力、すなわち環境適応能力 (Enzyme promiscuity) が自然に備わっているとも言われている[1]。しかし、この能力そのものにも、進化の影響が複雑に絡み合っていると考えられる。そのため、人工進化や逆進化的な手法にはこうした影響が少なからず出てくるため、進化過程における様々な外的圧力がかかっておらず、多様な進化的余地を残した初期酵素 (原始酵素) を再現することで、真のタ

ンパク質進化過程が浮かび上がると期待される。

## 2. 鉄硫黄ワールド仮説と鉄硫黄タンパク質

DNA、RNA、タンパク質、セントラルドグマではこの順に遺伝情報が伝達される。「生命の起源において、主たる役割を演じたのはDNA、RNA、タンパク質のどれか？」という問いは数多くの議論が行われている。最も有名なものはRNAワールド仮説ではないだろうか、この仮説ではRNA (リボザイム) が自己触媒的に自己複製・増殖できるという事実から、原始生命においてこれらが重要な役割をし、現生生物へと進化したとされる[2]。RNAワールド仮説のような複製能力が先というものに対し、逆に代謝経路が先であると考えのが鉄硫黄ワールド仮説である。海底には二硫化鉄 (パイライト) が豊富に存在するが、この鉱物が硫化鉄から生成する際、水素を発生することが知られている[3]。この反応と二酸化炭素の還元を共役させることで様々な有機物への変換が可能になるのではないかとこのものである。また、硫化鉄は多孔質の構造をしており、コンパートメントとして細胞膜の代替をしたということも推測されている。現生のタンパク質には硫化物の名残とも考えられるような鉄硫黄クラスターを内包しているものが多数存在する。これらタンパク質の中には鉄硫黄クラスターの反応性を周りのタンパク質マトリックスが精密に制御しているものもある。そのため、逆の発想として鉱物の表面に吸着した有機物がこのような反応を加速した可能性も考えられる。つまり、化学進化において比較的、簡単に合成される小さなペプチドと金属(イオンもしくはナノクラスターを含む無機結晶)の接合による錯体触媒の存在が化学進化を大きく前進させた可能性がある。

## 3. ペプチドの自己集積と自発的アミロイド形成

近年、アルツハイマー病などの神経変性疾患におけるペプチド凝集に関する研究を発端とし、ペプチド・タンパク質の新たな構造形成・自己集積特性が明らかになってきた。アミノ酸配列によって一義的に決定される(アンフィゼンドグマ)安定構造以外にも、規則的な凝集構造(アミロイド:  $\beta$ シート)からなる水に不溶性の繊維状タンパク質等を形成する特性が明らかになつてきた[4]。このような自己集積能に注目が集まり、ナノ構造形成のビルディングブロックとしてアミノ酸が選ばれ、ナノチューブやベシクルを形成させることに成功したという報告がなされてきた。特に注目すべきは、疾患とは関連のない種々の配列を持つペ

プチドや **Phe-Phe** のような簡単なジペプチドですら、自己集積能を示す結果が得られているということである[5]。凝集することによって、ペプチドの濃縮が起こり、乾湿サイクルを経ずとも縮合が起こりやすい状態になるとも推測される。これらオリゴペプチドのボトムアップ方式によるナノ構造構築はまさに有機分子から化学進化を抜け出し、生命として発展する過程と重ね合わせることができる。

一方で、こういった凝集は金属が促進することが知られている。また、天然に現存するタンパク質は、その半数以上が金属と連携することにより機能を発揮していると言われている。特に金属酵素は、ヘムやモリブドプテリンなどのタンパク質以外の分子を必要としないもの、金属とアミノ酸残基が直接配位結合した非ヘム金属酵素も存在する。このような酵素も、40億年の分子進化の結果、金属イオンの持つ本質的な反応性を極限まで引き出し、人工の触媒では不可能な温和な条件下において、高効率かつ高選択的な触媒として機能している。そのため、化学法に代わるバイオ産業の一翼を担っており、このようなオリゴペプチドをはじめとするペプチドやタンパク質等を反応場として用いた錯体触媒を人工的にテーラメイドする研究が数多くなされてきた。その結果、**Gly-Gly** のような単純なジペプチドが配位子として機能することや **Rh** のような高周期の遷移金属をタンパク質に結合させて天然にはない反応性を創出することにも成功したという報告がなされた[6]。このように、ペプチド・タンパク質と金属イオンは生理条件を始め、密接な関係がある。

#### 4. 金属アミロイド触媒

オリゴペプチドが示す自己集積特性や金属との配位特性を組み合わせることで発揮される反応性および触媒活性を丁寧に調べていくことで、ペプチド-金属凝集体から金属酵素へと進化した経路の解明が期待される。ペプチドが本質的にもっている凝集特性およびその金属配位能に着目し、触媒活性や反応場としての機能性解明から、ペプチドや簡単なタンパク質をベースとする初期段階生命の形状や機能にアプローチするのである。このような金属アミロイド触媒自体はすでにいくつか報告例がある。**LHLHLH** の配列をベースに7残基程度のペプチドを化学合成し、*de novo* 合成的にアミロイド触媒を作成したものである。組み込んだヒスチジンに亜鉛や銅を配位させることで加水分解反応[7]や酸化反応[8]を起こすことに成功している。また、別のアプローチとして **NADFDGDQMAVHV** を凝集させたアミロイドにマンガンを結合させることで **ATPase** 活性が見られることが発見された[9]。このような前例に続き、生命初期における海水中の無機化合物との様々な錯体形成によってペプチド結合形成だけでなく、多くの小分子を活性化するような触媒が存在していたことが明らかになれば、原始金属タンパク質が均一触媒・不均一触媒の双方として生命の発生段階に果たした役割について迫ることができるかもしれない。さらにはペプチド結合形成ではペプ

チド凝集の集合界面において、近接効果が現れるなど通常のタンパク質には見られない特性を発見し、ペプチドの自己複製機能が証明されたなら、プロテインワールド仮説が優位になる日が来るのかもしれない。

#### Reference

1. Khersonsky, O. and Tawfik, D. S. Enzyme promiscuity: a mechanistic and evolutionary perspective. *Annual Review of Biochemistry*, 79, 471–505 (2010)
2. Gilbert, W. The RNA World. *Nature*, 319, 618. (1986)
3. Wächtershäuser, G. Pyrite formation, the first energy source for life: a hypothesis. *Systematic and Applied Microbiology*, 10, 207-210 (1988)
4. Ulijn, R. V. and Smith, A. M. Designing peptide based nanomaterials. *Chem. Soc. Rev.*, 37, 664-675, (2008)
5. Zhang, S. Fabrication of novel biomaterials through molecular self-assembly. *Nature Biotechnology*, 21(10), 1171–1178. (2003)
6. Raynal, M., Ballester, P., Vidal-Ferran, A. and van Leeuwen, P. W. N. M. Supramolecular catalysis. Part 2: artificial enzyme mimics. *Chem. Soc. Rev.*, 43(5), 1734–1787. (2014)
7. Rufó, C. M., Moroz, Y. S., Moroz, O. V., Stöhr, J., Smith, T. a, Hu, X., Korendovych, I. V. Short peptides self-assemble to produce catalytic amyloids. *Nature Chemistry*, 6(4), 303–309 (2014)
8. Korendovych, I. V. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 9017-9020
9. Monasterio, O., Nova, E. and Diaz-Espinoza, R. Development of a novel catalytic amyloid displaying a metal-dependent ATPase-like activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 482(4), 1194–1200 (2017).