トピックス

アミノ酸の非対称性の起源: RNAワールドの観点から

田村浩二 東京理科大学基礎工学部生物工学科 / 東京理科大学総合研究機構 / 科学技術振興機構さきがけ

1. はじめに

天然のタンパク質は、特殊な例外を除いて、L-アミノ酸のみから構成されている。リボザイムの発見は、RNAが最初の生命として、情報の担い手であると同時に酵素として機能し得た可能性を示す「RNAワールド」仮説¹⁾の提唱につながったが、本稿では、RNAワールドの立場から、アミノ酸のホモキラリティーの起源を考えてみたい。

2. RNAのキラル選択的アミノアシル化

RNAが初期生命として機能していたとき、アミノ酸のホモキラリティーを決定する場面は、RNAとアミノ酸とがはじめて出会うステップであっただろう。現在の生物系において、それは「tRNAのアミノアシル化」反応に相当する。これは、一般的に、アミノアシル tRNA 合成酵素 (aaRS) によって活性化されたアミノ酸 (アミノアシル AMP) を対応する tRNA に結合させる2段階反応であり、一旦、アミノアシル AMP が生成されれば、tRNA への転移はエネルギー的にダウンヒル反応である。一方、tRNA は L 字型の立体構造を有しているが、「ミニヘリックス」とよばれる L 字の片方の腕に相当する部分は、aaRS の基質になりうる場合が多く、アンチコドン部分に先立って確立された、原始 tRNA としての形態を保存していると考えられる²⁾ (図 1 参照)。

アミノアシル AMP、および、オリゴヌクレオチドは、前生物学的環境でも生成されることが実験的に示されているので、アミノ酸が (アミノアシル AMP と同一の) アミノアシルリン酸結合を介してオリゴヌクレオチドにつながった形の分子 (アミノアシル-リン酸-オリゴヌクレオチド) が、前生物学的に作られていた可能性は高い。RNA ワールドでのアミノアシル化の起源に迫るために、アミノアシル-リン酸-オリゴヌクレオチドを用いて、タンパク質なしの状態で、ミ

図 1 RNA ミニヘリックスのキラル選択的アミノアシル化. (a) アミノアシル-リン酸-オリゴヌクレオチドを用いたアミノアシル化と tRNA への進化. (b) キラル選択性を生み出すメカニズムの概略 (電子付録参照). (電子ジャーナルではカラー)

ニヘリックスのアミノアシル化を試みた。

tRNA と同様に、ミニヘリックスにも存在する 1 本鎖の CCA 配列とアミノアシル-リン酸-オリゴヌクレオチドの双方の配列に相補的な配列を有する架橋分子を用い、アミノ酸をオリゴヌクレオチドのリン酸基からミニヘリックスの 3'-末端のアデノシンの OH 基へと移動させた。反応部位は 3'-OH の部分に限られた。このような制約は、アミノ酸のキラル選択性にも影響を与え、L-アミノ酸が D-アミノ酸よりも 4 倍程度優位にアミノアシル化された³⁾。

RNA のリボースは D-リボースで構成されており、現在の地球上の生物界は「L-アミノ酸、D-リボース」という特徴的なホモキラリティーをもった存在である。この組合せの重要性は、すべての RNA を L 型のリボースで作製し、同様の実験を行った結果、D-アミノ酸のほうが優位にミニヘリックスにアミノアシル化されたことから確かめられた³⁾。

アミノアシル化反応は、ミニヘリックスの 3'-O が

Origin of Asymmetry of Amino Acids: Relationship to the RNA World

Koji TAMURA

Department of Biological Science and Technology, and Research Institute for Science and Technology, Tokyo University of Science / PRESTO, Japan Science and Technology Agency

アミノアシルリン酸結合上のカルボニル炭素を求核攻撃することによって始まる。求核試薬 (Nu) によるカルボニル炭素の攻撃は、 $\text{Nu}-\text{C}=\text{O}$ のなす角が約 105° になるような制約のもとで起こり、その角度は Bürgi-Dunitz angle として知られている。結論からいうと、D-アミノ酸の側鎖はミニヘリックスに対して近接して位置し、この立体障害によって、D-アミノ酸の移動が阻害されている (図 1 および電子付録参照)⁴⁾。詳細は省くが、アミノ酸の最隣接部位のヌクレオチドに非ワトソン-クリック型塩基対を導入することで、この謎が解けた。さらに、リボースのパッカリングの違いにも依存した微妙なキラル選択性が関与していることも明らかになった⁵⁾。

3. | L-アミノ酸の起源

さまざまな実験事実から、生命進化のある時点で、RNA ワールドが存在したのは間違いのないと思われる。この立場に立つと、アミノアシル化の過程を通して、L-アミノ酸が選ばれ、ホモキラルなタンパク質合成系を生み出したというストーリーを描くことができる。

しかし、これらの話は、D-リボースから構成される RNA ワールドの存在を前提としている。RNA ワールドにおける D-リボースの起源に関しては、RNA ワールドの成立過程について考察する必要がある。RNA ワールドは、RNA の短いオリゴマーの重合によってできたと考えられるが、すべての組合せを含む任意のエナンチオマーで構成されるオリゴマーを出発物質として、それらの重合で得られる長い RNA は、必ずホモキラル (すべて D かすべて L) になることが実験的に示されている⁶⁾。そして、最終的に、D-ライブラリと L-ライブラリに含まれる RNA の配列は同一ではなくなる。この状況で、生命の進化にかかわる「何らかの」化学反応を触媒するたった 1 つの RNA 配列がたまたま D-ライブラリに現れ、もはや L-ライブラリには存在できない、という状況が生まれてくる。RNA ワールドにおいて、D 型の糖が選ばれた理由は、おそらくそのようなものであっただろう⁷⁾。

4. | おわりに

本稿では、RNA のアミノアシル化の過程がアミノ酸のホモキラリティーを決めた可能性があるという立場から話を進めたが、これが真実である確証はない。

生命誕生の頃の原始地球の環境が、現在より高温であることが明らかになってきており、RNA ワールドが存在したにしても、ピュアな RNA ワールドではなく、さまざまな他の物質を含んだ RNA ワールドだったのかもしれない。また、本稿で示したキラル選択性は、最初に L-アミノ酸からなるペプチドが生成し、それが D-リボースから構成される RNA を選択したという可能性を否定しない。強調すべきことは、RNA が確かにアミノ酸のキラル選択性を識別する構造的要素を有しており、それが実験的に検証できたという点であろう。今後、生命の起源のような問題にも、実証的なアプローチを取っていくことが、Science を真に成熟した段階に押し上げると信じたい。

謝 辞

本稿の内容は、The Scripps Research Institute の Paul Schimmel 教授との共同研究の成果を含んでおり、また、科学技術振興機構・さきがけ (RNA と生体機能) から資金助成を受けた。ここに感謝の意を表す。

文 献

- 1) Gilbert, W. (1986) *Nature* **319**, 618.
- 2) Schimmel, P., Ribas de Pouplana, L. (1995) *Cell* **81**, 983-986.
- 3) Tamura, K., Schimmel, P. (2004) *Science* **305**, 1253.
- 4) Tamura, K., Schimmel, P. R. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 13750-13752.
- 5) Tamura, K. (2008) *Biosystems* **92**, 91-98.
- 6) Tamura, K. (2009) *J. Biosci.* **34**, 991-994.
- 7) Tamura, K. (2010) *J. Cosmol.* **5**, 883-889.

田村 浩二

田村 浩二 (たむら こうじ)

東京理科大学基礎工学部生物工学科・准教授
1989 年東京大学理学部物理学科卒業。94 年同大学院理学系研究科物理学専攻博士課程修了。博士 (理学)。同年理化学研究所基礎科学特別研究員。95 年同研究員。99 年米国 The Scripps Research Institute 客員研究員。2001 年同研究員。03 年同上級研究員。06 年東京理科大学基礎工学部助教授を経て、07 年より現職。08 年より科学技術振興機構・さきがけ研究者 (RNA と生体機能) を、10 年より東京理科大学総合研究機構のメンバーを兼任。

研究内容: 生体物質化学, 生物物理学

連絡先: 〒278-8510 千葉県野田市山崎 2641

E-mail: koji@rs.noda.tus.ac.jp

URL: <http://www.rs.noda.tus.ac.jp/~biost/OPFU/TAMU/kojitamuralab.html>