

令和 5 年 4 月 19 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H01328

研究課題名（和文）初期生命におけるRNA・タンパク質共進化プロセスの再現

研究課題名（英文）Reconstruction of co-evolutionary pathway between RNA and protein on the ancient Earth

研究代表者

田上 俊輔（Tagami, Shunsuke）

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：40586939

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、太古のペプチドとRNAの共進化を再現するために、単純なペプチドによるリボザイム活性への影響を調べた。その結果、KKVVVVVのような単純なペプチドでも、自己集合・RNA濃縮・リボザイムの活性化という機能を示すことができたのは特筆すべき成果と言える。また、本研究ではRNAポリメラーゼの中心構造に保存されている太古のタンパク質構造を短いペプチドで再現する実験も行った。その結果わずか7種類のアミノ酸で、古代タンパク質を再現することに成功した。この7種類のアミノ酸は遺伝暗号上で固まった位置にコードされており、古代の遺伝暗号を再現するものであると推測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生命誕生の謎は生物学上最大の問題の1つである。特に核酸とタンパク質がお互いに依存し合う複雑なシステムがどのように出来上がったのかは生命誕生の鍵を握る重要な問いであると言える。そこで、本研究では初期生命におけるRNAとタンパク質の共進化のプロセスを再現するため、人工的なRNA酵素の実験系を使用して、RNA単独では克服できない課題をペプチド・タンパク質の添加により解決し、「RNAワールドにおいて、なぜタンパク質が必要とされ、どのように進化したか」を解明することを目指した。この研究で、単純なペプチドがRNAを補助し、さらに立体構造をもつタンパク質に進化していった過程の一端を明らかにすることができた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the effects of simple peptides on ribozyme activity in order to recapitulate the coevolutionary pathway of ancient peptides and RNA. We demonstrated that even simple peptides such as KKVVVVV were able to achieve functions such as self-assembly, RNA concentration, and ribozyme activation. In addition, we reconstructed the ancient protein structure preserved in the active center of RNA polymerase with short peptides, resulting in the reproduction of the ancient protein fold with only seven amino acid types. These seven amino acids are coded in a corner in the genetic code and are estimated to be the ancient genetic code.

研究分野：合成生物学

キーワード：生命の起原

1. 研究開始当初の背景

現存する生命の遺伝子発現機構は複数の分子種 (DNA, RNA, タンパク質) の共依存によって成り立っているが、そのような複雑な系が如何にして誕生・進化してきたのかは生命を理解する上で特に本質的な問いであると言える。これらの分子種の中では RNA から進化が開始したという仮説 (RNA ワールド仮説) が有力であり、その後、RNA とタンパク質の共進化により精巧な遺伝子発現機構に進化してきたと推測されていたが、具体的な実験的証明はなされていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、初期生命における RNA とタンパク質の共進化のプロセスを実験的に再現することを目指し、①ペプチドと RNA の集合体 (疑似細胞) 形成や、②現在の RNA ポリメラーゼの中心構造の再現を目指した。

3. 研究の方法

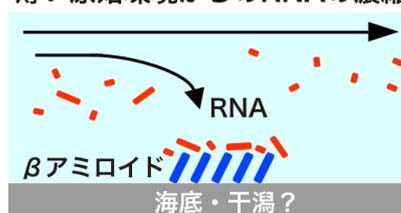
単純なペプチドをもちいた構造形成実験や、RNA との結合実験、リボザイムの活性化実験を行った。

4. 研究成果

4-1. ペプチドを用いた β 構造形成とその機能

申請者は本研究で、二種類のアミノ酸のみを含むペプチド (KKVVVVVV) が β アミロイドを形成し、集合体 (沈殿) を形成することを発見した。しかも、このペプチド集合体は溶液中の RNA を吸着し、RPR の活性も上昇させることが分かった。すなわち、RNA やペプチドの濃度が希薄な原始地球上でも、ペプチドの自己集合化によって、生命誕生のきっかけとなるような生体分子の濃縮・活性化が可能であったと考えられる。

薄い原始環境からの RNA の濃縮



ペプチドによる RNA 濃縮

Hydrophobic-cationic peptides modulate RNA polymerase ribozyme activity by accretion
Peiyang Li, Philipp Holliger, Shunsuke Tagami
Nature Communications 13, 3050 (2022)

4-2. 単純なペプチドを用いた原始タンパク質構造の再構成

現在の RNA ポリメラーゼは 3000 アミノ酸以上の巨大なタンパク質複合体だが、その中心部位は約 90 アミノ酸の小さな β バレル型構造 (Double Psi Beta Barrel, DPBB) で形成されている。

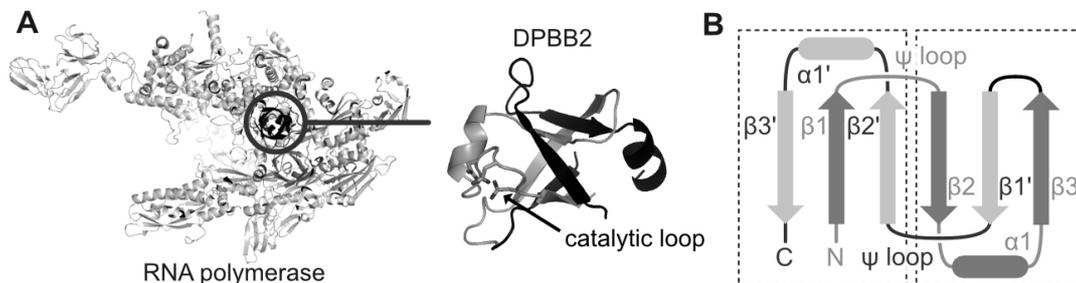


図 4. RNA ポリメラーゼの中心構造

この DPBB 構造は RNA ポリメラーゼ以外の様々なタンパク質構造中にも保存されており、太古のタンパク質構造の 1 つだと考えられている。さらに、DPBB フォールドは内部に疑似二回対称性を持っており、もともとは 45 アミノ酸程度のペプチドが二量体化することで誕生したと考えられている。すなわち、太古の単純なペプチドから立体構造を持つタンパク質への進化の形跡が RNA ポリメラーゼの構造中に保存されている。この DPBB の進化過程を再現するために、我々はペプチドを用いた DPBB 構造の再構成実験を行い、7 種類のアミノ酸のみを含むペプチド (43 アミノ酸) のホモ二量体化によって DPBB 構造の再構成に成功した。しかも、ここで使用したアミ

ノ酸 (A, D, E, G, K, R, V) はコドン表の GNN と ARR (R = A または G) のみでコードされており, 原始タンパク質の構成アミノ酸は初期の遺伝暗号にもコードされていたと推測された. さらにこの DPBB の疎水性コアはアラニンとバリンだけで形成されており, 多くの隙間を含んでいた. このことは, 実は原始タンパク質の構造形成のためには, アミノ酸の側鎖を三次元空間にきちんと充填させる必要はなかったことを示している.

Seven Amino Acid Types Suffice to Create the Core Fold of RNA Polymerase

Sota Yagi, Aditya K. Padhi, Jelena Vucinic, Sophie Barbe, Thomas Schiex, Reiko Nakagawa, David Simoncini, Kam Y. J. Zhang, Shunsuke Tagami
J. Am. Chem. Soc., 143, 15998-16006 (2021)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sota Yagi, Aditya K. Padhi, Jelena Vucinic, Sophie Barbe, Thomas Schiex, Reiko Nakagawa, David Simoncini*, Kam Y. J. Zhang*, and Shunsuke Tagami*	4. 巻 143
2. 論文標題 Seven Amino Acid Types Suffice to Create the Core Fold of RNA Polymerase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 15998-16006
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/jacs.1c05367	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Li Peiying, Holliger Philipp, Tagami Shunsuke	4. 巻 13
2. 論文標題 Hydrophobic-cationic peptides modulate RNA polymerase ribozyme activity by accretion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-30590-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田上俊輔
2. 発表標題 RNAポリメラーゼの実験的進化-RNAワールドからプロテインワールドへ-
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田上俊輔
2. 発表標題 リボザイムの活性をコントロールするペプチドの探索
3. 学会等名 日本進化学会 第20回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田上俊輔
2. 発表標題 ペプチドによるリボザイム機能のコントロール
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>タンパク質の進化から生命誕生の謎に挑む https://www.riken.jp/pr/closeup/2022/20220221_1/index.html 生命誕生初期のタンパク質を再現する試み https://www.riken.jp/press/2021/20211202_2/index.html</p>

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
英国	MRC分子生物学研究所		
フランス	トゥールーズ大学		