

令和 6 年 5 月 10 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K14599

研究課題名（和文）ペプチド構造化によるRNA自己複製システムの構築

研究課題名（英文）Constructing an RNA self-replication system through peptide structuring

研究代表者

李 佩瑩 (Li, Peiyong)

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・研究員

研究者番号：00862062

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、複数分子種が存在する環境下でのRNA自己複製の実現に向けて、RNAを合成するRNA酵素（RNAポリメラーゼリボザイム）をモデル分子として用い、単純ペプチドの構造化によるリボザイム活性への影響を調べた。その結果、単純なペプチドが自己集合によりアミロイド構造を含む集合体を形成し、この集合体がRNA濃縮機能やリボザイム活性化機能を有することを発見した。さらに、その自己集合ペプチド配列を基に配列の再設計を行うことでペプチド配列および塩濃度がリボザイム活性に及ぼす影響を明らかにし、原始地球の様々な塩濃度環境下でも自己集合ペプチドがRNA区画化・リボザイム活性化をサポートした可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代の生命では核酸やタンパク質を含む多くの分子種が協調してそのシステムを構築しているが、そのような複雑な系が如何に誕生し、進化してきたのかは生命を理解するための本質的な問いである。本研究では複数分子種が存在する環境下でのRNA自己複製の実現に向けて、単純なペプチドの構造化とその機能に着目し、RNAとの共存の際にリボザイム活性にどのような影響を与えるかを明らかにした。本研究では、核酸結合性のペプチドが自己集合して構造化することが生命誕生に必須であった可能性を示し、そこからさらにより複雑な構造・機能をもったタンパク質が進化してきたことの説明にもつながる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the effects of simple peptides capable of forming aggregate structures via self-assembly on ribozyme activity, with the aim of understanding the co-evolution between RNA and peptide on early earth. As a result, we found that simple cationic peptides with hydrophobic domain can self-assemble and form solid aggregates containing amyloid structures. These aggregates can concentrate RNAs on their surface and enhance the activity of bound ribozymes. Furthermore, we found that the ribozyme activity is affected by the sequence of the self-assembling peptide and salt concentration. Such simple peptides may have played a beneficial role in supporting ribozymes under conditions with various salt concentrations on early earth.

研究分野：合成生物学

キーワード：生命の起源 リボザイム ペプチド 自己集合

1. 研究開始当初の背景

初期生命がどのように誕生したかは生物学における最も大きな謎の1つである。現代の生命では核酸やタンパク質を含む多く複数の分子種が協調して遺伝子発現機構を構築しているが、そのような複雑なシステムが如何に誕生し、進化してきたのかは生命を理解するための本質的な問いである。現存生命でも RNA は遺伝情報を保存すると同時に触媒機能を担いうることから、RNA から初期生命の進化が開始したという仮説 (RNA ワールド仮説) が有力であった。しかし、その後、RNA とタンパク質の共進化がどのように進んできたのかについてはよく分かっていない。これまでに、オリゴリジンのような単純な正電荷ペプチドがリボザイム活性を促進することが発見され、太古の地球においても単純なペプチドが RNA 生命の生存・進化を促進した可能性が示唆されている。しかし、オリゴリジンのような単純な正電荷ペプチドには、①高濃度でリボザイムの活性を阻害してしまう、②リボザイムとオリゴリジンを共に加熱することによってリボザイムの活性が失われるという2つの課題がある。それは正電荷ペプチドが長鎖 RNA に非特異的に絡まりあってしまい、RNA 自体の構造維持・構造化が困難になるのではないかと考えられる。それによって RNA 生命の自己複製・進化に不利に働く可能性がある。そこで、単純なペプチドも RNA の進化と共に配列複雑化・構造化して、その絡まりを抑えたと推測した。

2. 研究の目的

安定なペプチド構造の作製を行うことで、リボザイムとの「絡まり問題」を解決し、リボザイムの安定化・機能促進を実現する。それによって、RNA とペプチドの共進化を実験的に再現し、生命誕生のプロセスを解明することを目指す。

3. 研究の方法

リボザイムに絡まらない固いペプチド構造を構築するために、まずは RNA 結合性を持つ自己集合ペプチドの探索を行った。その後、RNA ワールドを再現するための重要なモデル分子である RNA ポリメラーゼリボザイムを用い、得られたペプチド集合体とリボザイムとの結合を調べ、その集合体の存在下でリボザイムの活性化実験を行った。

4. 研究成果

本研究では、①疎水性部位を持つ単純な RNA 結合性ペプチド (KKVVVVVV) が自己集合によりアミロイド構造を含む集合体を形成することを発見した。②このペプチド集合体は溶液中の RNA を吸着し濃縮することで、リボザイムと基質との会合を促進し、活性を上昇させる機能を持つことが分かった。③自己集合ペプチド配列をわずかに変えることで、ペプチド集合体と RNA との結合が変化し、その配列変化によって様々な塩濃度溶液に適応でき、リボザイムをサポートすることも明らかにした。RNA 濃度の希薄な原始地球環境でも、このよう

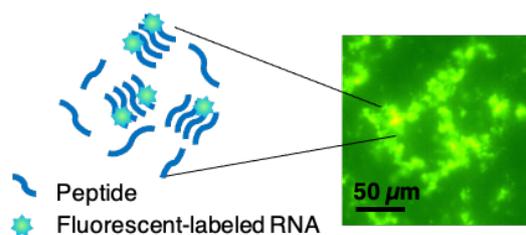


図1. ペプチド集合体における蛍光修飾した RNA の吸着

な自己集合ペプチドが存在すれば、RNA を捕らえて濃縮することができ、それにより RNA の合成・進化が促進され、生命誕生のきっかけとなったと考えられる。本研究は、RNA 結合性のペプチドが自己集合して構造化することが生命誕生に必須であった可能性を示し、そこからさらに複雑な構造・機能をもったタンパク質が進化してきたことの説明にもつながる。

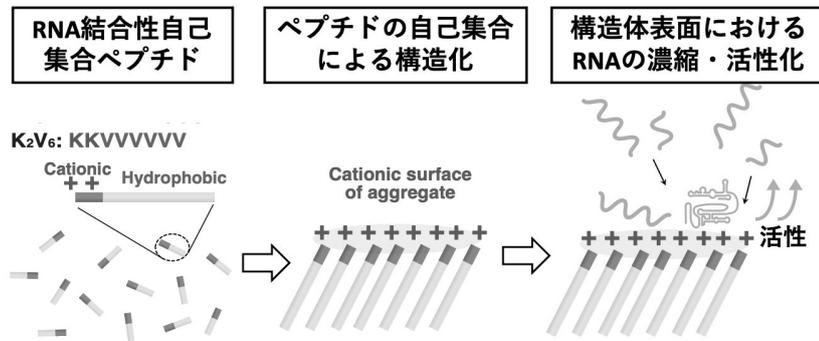


図2. 自己集合ペプチドによる RNA の濃縮・リボザイム活性化

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 1件/うちオープンアクセス 1件）

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 1-11
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

1. 著者名 Tagami Shunsuke, Li Peiying	4. 巻 65
2. 論文標題 The origin of life: RNA and protein co evolution on the ancient Earth	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Development, Growth & Differentiation	6. 最初と最後の頁 167 ~ 174
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/dgd.12845	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Li Peiying, Holliger Philipp, Tagami Shunsuke
2. 発表標題 Peptides for the RNA-based biology: Regulation of the RNA polymerase ribozyme function via self-assembly
3. 学会等名 第47回生命の起原および進化学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Li Peiying, Holliger Philipp, Tagami Shunsuke
2. 発表標題 初期地球におけるRNA-ペプチド共進化の再現：カチオン性自己集合ペプチドによるリボザイムの活性コントロール
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Peiyang Li, Philipp Holliger, Shunsuke Tagami
2. 発表標題 RNAとペプチドの共進化を探る-自己集合ペプチドによるリボザイムの活性コントロール-
3. 学会等名 第46回生命の起原および進化学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Peiyang Li, Philipp Holliger, Shunsuke Tagami
2. 発表標題 Peptides for the RNA-based biology: Regulating ribozyme function through self-assembly
3. 学会等名 Origins2023, ISSOL-IAU Astrobiology Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>ペプチドとRNAの出会いが生命を生んだ？ https://www.riken.jp/press/2022/20220603_1/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 Laboratory of Molecular Biology			