

## 生命の起源

# Systems chemistry on early Earth

## 太古の地球のシステム化学

Jack W. Szostak

Nature Vol 459(171-172)/14 May 2009

地球上に生命が出現した経緯の解明は、現代化学にとって大きな課題の1つである。しかし、RNA合成の視点を少し変えれば、この難題を回避できるのだ。

生命進化の最初期においては、RNAが「遺伝」と「触媒反応」の両面で中心的な役割を果たした段階があったことはよく知られている<sup>1</sup>。しかし現在では、「遺伝」はDNAが、「触媒反応」はタンパク質が、その役割を担っている。では、RNAはいつどこから来たのだろうか。

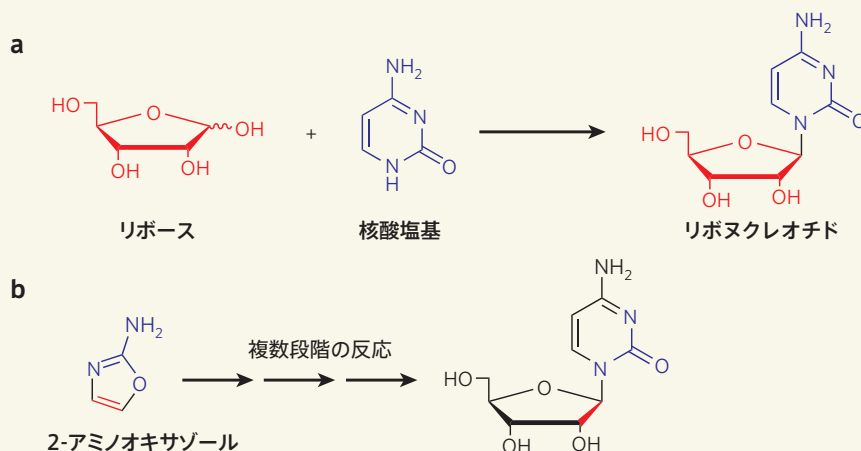
このほど、*Nature* 5月14日号239ページにPownerらが発表した研究成果により<sup>2</sup>、遺伝情報をコードする核酸が太古の地球に出現するきっかけになったと考えられる化学的プロセスについて、新しい見解がもたらされた。

生命の誕生に先立ってRNAがどのように合成されたのかを解明する研究は、40年間にわたり、核酸塩基（アデニン、グアニン、シトシン、ウラシル）、五炭糖のリボース、そしてリン酸という3種類の分子要素からリボヌクレオチド（RNAの構成単位）が作り上げられたはずだという仮定を前提にしていた。この研究は数々の難題を含んでいるが、なかでもいちばん困難だったのは、ピリミジン核酸塩基（シトシンとウラシル）をリボースと正しく結合させる方法が全く見つからないことだった<sup>3</sup>（図1a）。そのため、RNAのような複雑な分子が自然にでき上がったという考え方は、しだいに疑われるようになってきた。こうして、初期の生命進化の段階で、RNA以前に存在していたかもしれない、もっと単純な別の遺伝的ポリマーが探索されるようになった。

しかし、Pownerらは今回、糖と核酸塩基が共通の前駆物質から出現するピリミジンリボヌクレオチド合成経路（図1b）を探究し<sup>2</sup>、「RNAが最初」というモデルの可能性をよみがえらせた。Pownerらの経路では、反応中間体として遊離の糖と核酸塩基がなくても、完全なリボヌクレオチド構造が形成される。この重要な知見をそのほかの新しいアイデアと組み合わせると、生命誕生以前のリボヌクレオチド合成という問題に対するすっきりした答えが得られるのだ。

Pownerらの方法で重要なのは、（糖の形成につながる）炭素-酸素の化学反応と（核酸塩基の形成につながる）炭素-窒素の化学反応はできる限り離し、一緒にすべきでないという根強い先入観を打ち破ったことだった。こうした先入観の原因は誰でもすぐにわかる。例えば、ホルムアルデヒドという単純な炭素-酸素化合物をアルカリ性溶液に溶かすと、10種類を超える糖の混合物が短時間で生じ<sup>3</sup>、つづいてそれが反応して難溶性物質の頑固なタールとなる。同様に、シアン化物とアンモニアから形成される単純な炭素-窒素化合物は、互いに反応し合い、普通の核酸塩基以外にもさまざまな化合物ができる。この2つの複雑な工程を無秩序に混ぜ合わせれば、化学的な組み合わせが爆発的な数に上ると考えるのは、ごく当たり前のことで、できあがる有機化合物は何百万種類にもなる。ただしその中で、生物の前駆物質として適したものはごくわずかしかなないと考えられるのである。しかし、Pownerら<sup>2</sup>は、ある経路のさまざまな段階の反応物が相互作用できる「システム化学」の驚くべき実例を取り上げ、リン酸によって組み合わせの爆発が制御され、酸素や窒素を含む反応物が効果的に相互作用できることを示している。

PownerらによるRNAへの道のりは、出発材料こそ生命誕生以前の化学に関する最近の研究で一般的に用いられているものだが、それを組み合わせる順番が独特だ。構造がいちばん単純な糖「グリコールアルデヒド」が、シアン化物とアンモニアとのいちばん単純な誘導物質「シアンアミド」と反応すると、不必要な物質の複雑な混合物が生成する。しかし、Pownerらは、第三の材料として「リン酸」をそこに添加した。反応中、リン酸はpH緩衝剤および触媒という2つの機能を発揮し、起こりうる「不都合な反応のネットワーク」がショートカットされて、「2-アミノオキサゾール」という重要な反



**図 1** 生命誕生以前のピリミジンリボヌクレオチド合成に関する理論。太古の地球で RNA が自然に形成されたという考え方により、生命が誕生する前に、RNA の構成単位であるリボヌクレオチドの合成が実現可能かどうかの研究が刺激を受けた。**a**、従来は、リボヌクレオチドの構成要素であるリボース（糖）と核酸塩基が、別々に作られてから組み合わせられたと考えられていた。しかし、両要素が結びつきそうな反応は発見されなかった。**b**、Powner ら<sup>2</sup>は、2-アミノオキサゾールという 1 つの反応中間体がピリミジンリボヌクレオチドの糖と核酸塩基の双方に原子を供給した可能性を明らかにした。この場合、それぞれの要素が別々に形成される必要はない。この経路の詳細は、*Nature* 5 月 14 日号 239 ページの Figure 1 を参照。

反応中間体が短時間で効率的に生成されたのだ（図 1b）。

生命誕生以前の化学に関するこうした新しい理論では、その後の反応で問題になりそうな不要物質から重要な反応中間体を分離でき、地球化学的に実現可能な方法を見いだすことが、目標の 1 つとなる。2-アミノオキサゾールは、揮発性が高いので、日光による穏やかな加熱、夜間（または高高度で）の冷却、それに続く濃縮というサイクルを繰り返し、昇華によって精製されたのではないかと考えられている。そして、2-アミノオキサゾールが有機物の雪のように降り積もり、RNA 合成の次の段階に備えた物質のストックになった可能性がある。

Powner らの経路では、2-アミノオキサゾール合成された後の段階でもリン酸が引き続き重要な役割を担っていく。あるときは不要な副産物を除去し、またあるときは重要な反応中間体の分解を阻止するのだ。この連続反応<sup>2</sup>でシステム化学が威力を発揮するもう 1 つの好例が、最終段階の 1 つ前の反応で、リン酸がヌクレオチドに付加する反応である。リン酸化は尿素によって促進される<sup>4</sup>が、その尿素は、連続反応の途中で発生した副産物がリン酸の触媒作用で加水分解されてきたものなのだ。

Powner らによる、このみごとなまでの連続反応は、紫外線によって反応混合物が一扫されて仕上がる。紫外線にさらされた副産物は破壊され、同時に、必要なりボシチジンの一部がリボウリジン（RNA のもう 1 つのピリミジン要素）に変換されるというのだ。この複雑な光化学反応は、Powner らの理論的で体系的な優れた洞察力がなければ、考えつかない

かっただろう。Powner らは、紫外線により副産物の大半が破壊される一方で、必要なりボヌクレオチドは紫外線に当たっても壊れないことを正確に予測したのだ。

連続反応で重要と考えられる反応と副反応のすべてを慎重に検討した今回の研究<sup>2</sup>は、生命誕生以前の化学への合理的なアプローチに必要とされる基本的な化学知識を深める方法のモデルとなる。Powner らは、一連の効率的な反応を提示することにより、生命の発祥と矛盾しない地球化学的なシナリオに関して、さらに実りある研究のための基礎を確立した。

もちろん、残されている課題は多い。さまざまな出発材料が、太古の地球の局地的な環境で、比較的純粋な濃縮された状態で蓄積した経緯は、今後解明されなければならない問題だ。また、Powner らの連続反応では、ピリミジンリボヌクレオチドの生成は可能であるが、（グアニンとアデニンを含む）プリンリボヌクレオチドが作られる仕組みは説明されていない。しかし、Powner らの成果により、たくさんの新しい研究の方向性が切り開かれた。だからこそこの成果は、生命誕生以前の化学における大きな進歩の 1 つとして、今後何年も輝き続けるに違いない。 ■

Jack W. Szostak、ハーワード・ヒューズ医学研究所およびマサチューセッツ総合病院（米）。

1. Joyce, G. F. & Orgel, L. E. in *The RNA World* (eds Gesteland, R. F., Cech, T. R. & Atkins, J. F.) 23–56 (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2006).
2. Powner, M. W., Gerland, B. & Sutherland, J. D. *Nature* **459**, 239–242 (2009).
3. Orgel, L. E. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **39**, 99–123 (2004).
4. Lohrmann, R. & Orgel, L. E. *Science* **171**, 490–494 (1971).