# HOCHIRALITY OF BIOORGANIC COMPOUNDS: AMINO ACIDS AND PEPTIDES EVOLVED FIRST? OR SACCHARIDES AND RNAS EVOLVED FIRST? BASED ON A CHEMICAL EVOLUTIONARY MODEL OF OLIGOPEPTIDES

Toratane Munegumi

Department of Science Education, Naruto University of Education

Naruto, Tokushima 772-8502, Japan

E-mail: tmunegumi@naruto-u.ac.jp

(Received: 13, October, 2016 Acceted: 17, July, 2017)

### Abstract

The process in which bioorganic compounds earned their homochirality is still unclear. A symposium was organized in the title of "Homochirality of bioorganic compounds: Amino acids and peptides evolved first? Or Saccharides and RNA evolved first?" on the 41st conference of the Society for the Study of the Origin and Evolution of Life Japan. Seven presenters including the author of this paper talked on the theme from different points of view. This paper mainly describes a chemical evolutionary model of oligopeptides on the evolution and development of homochirality. Epimerization, segmentation, and stereospecific condensation of oligopeptides may explain the process of the development of homochirality. This paper also mentions the heterochiral pairing between L-amino acids and D-sugars, involving the metabolism of sugars.

(Keywords) Oligopeptide, segmentation, epimerization, stereospecific condensation, heterochiral pairing,

生体物質のホモキラリティー:アミノ酸・ペ プチドが先か?糖・RNA が先か? ―オリゴペプチドの化学進化モデル―

### 胸組虎胤

鳴門教育大学学校教育研究科 自然系コース(理科)

1. はじめに

鳴門教育大学で開催された第41回生命の起原 および進化学会の学術講演会において、シンポジ ウム「生体物質のホモキラリティーの起原: アミノ酸・ペプチドが先か?糖・RNAが先か? 」を企画した。このシンポジウムでは、6人の方々 に登壇いただき(著者も含めると7人)、地球外物 質のキラリティーから地球上におけるアミノ酸、 RNAとアミノ酸とのキラリティーの関わり、進化 分子工学、現在の地球上生命体がアミノ酸として DもLも使用している点などについて、幅広い議 論がなされた。このうち、著者はシンポジウムの 趣旨を説明するとともに、オリゴペプチドに重点 を置いたホモキラリティー発展のモデルを紹介し た。本稿ではそれらの内容について述べる。

2. 生体物質のホモキラリティーの生成・発展 地球上の生命体で使われるタンパク質と RNA の基本ブロックは、それぞれL-アミノ酸(翻訳直後)とD-リボヌクレオチド(糖であるD-リボース がキラル: chiral)であり、それぞれ片手構造(ホ モキラル: homochiral)をもつ。L-アミノ酸とD-リ ボヌクレオチドの組み合わせはヘテロキラルな組

(heterochiral pairing) [1]と呼べる。しかし, 問1: なぜアミノ酸とリボヌクレオチドは homochiral な のか? 問2:なぜアミノ酸とリボヌクレオチドは heterochiral pairing なのか? 問3:なぜアミノ酸が L でリボヌクレオチドはD なのか? (これは上記 2 つの問にも関係する)

これらの間に答える観点には次のようなものが 列挙できる。(a) 化学進化によるのか生物進化によ るのか,あるいは両方か。(b) 化学進化であるなら, 反応場として地球外,移動過程,地球上のどこが 重要であったか。(c) アミノ酸・ポリペプチドと 糖・RNA の生成・進化の過程でどちらがホモキラ リティー:homochirality を先に獲得したか,ある いは同時期であったのか。

図1で最上部の矢印は物質進化の時間的質的流 れを示し、その下に素粒子の進化、宇宙の進化、 化学進化、生物進化に細分化している。(1)地球外 物質のキラリティーは地球外のホモキラリティー の生成・発展を、(2)の矢印は地球外と地球上の物 質の行き来を。(3)地球上物質のキラリティーは地 球上のホモキラリティーの生成・発展を意味する。 (1)と(3)の接点は一箇所である必要はない。



### 図1. 地球上生命体のホモキラリティー獲得過程

さらに,(3)地球上物質のキラリティー;については,(3a)アミノ酸・ペプチドのキラリティー;(3b)糖・RNAのキラリティー;(3c)アミノ酸・ペプチドと糖・RNAのキラリティーの相互作用に分けら

れ, (4) 化学進化か生物進化のどちらかが重要で あるかを表している。

(3a) はアミノ酸のホモキラリティーの進化過程 であり、それがポリペプチド、最終的にはタンパ ク質のホモキラリティーに結びつくと仮定してい る。(3b) 糖と RNA の進化過程であり、(3c) はア ミノ酸・ペプチドと糖・RNA が、ホモキラリティ ーの点で相互作用しあったシナリオを意味する。 この図で両方向の矢印がアミノ酸と糖の間および、 ペプチドと RNA の間に表示してあるが、これら の矢印はそれぞれ化学進化段階、生物進化での相 互作用を示している。しかも、単にアミノ酸と糖、 ペプチドと RNA の相互作用を必ずしも意味しな い、アミノ酸と RNA、ペプチドと糖との相互作用 も含む。(4) 化学進化か生物進化のどちらかがホモ キラリティー生成に有効であったかである。

モノマーであるアミノ酸とヌクレオチド(また は糖)のホモキラリティーは、必ずしもポリペプ チドと RNA 中でのホモキラリティーを保証しな い [2]。モノマーからポリマーまでの過程(分解, ラセミ化,エピ化,縮合反応等)でモノマーのホ モキラリティーの生成と発展を考慮する必要があ る(図2)。



## 図2. 単量体から多量体までの様々な反応

上記の全般的な歴史的流れの中で、(3c) に関連し、 アミノ酸・ペプチドがそのホモキラリティーを独 自に進化させた場合、(4) に関連して、化学進化と 生物の代謝が生成し始めた中間の段階(生物化学 進化と言えるかもしれない)におけるホモキラリ ティーの生成について考察する。

# 3. 化学進化的観点:アミノ酸からオリゴペプチ ドを経てホモキラルポリペプチドへ

図3はラセミ体のアミノ酸からオリゴペプチド を経てホモキラルなポリペプチドに至る仮説的経 路を示している [2,3]。

モノマーの段階ではアミノ酸はラセミ体である ことを仮定しているが、わずかに一方のエナンチ オマーが過剰である場合も除外しない。次に、ア ミノ酸が縮合して、オリゴペプチドとなった段階 は、ホモキラリティーの濃縮に重要な役割を果た したと考えられる [3]。

このオリゴマーの状態で想定されるホモキラリ ティーの生成・発展への具体的な過程は、①ホキ ラルペプチドとヘテロキラルペプチドとの分別 (segmentation)、②ホモキラルペプチドとヘテロ キラルペプチド間のエピ化(epimerization)、③縮 合 B 反応(立体特異的縮合反応: stereospecific condensation)である。

同じ一次構造をもつオリゴペプチド,たとえば, Ala-Ala については,L-Ala-L-Ala と D-Ala-D-Ala は分子内のキラリティーがそれぞれ均一であるの で,ホモキラルペプチド (homochiral peptides) と いう。一方,L-Ala-D-Ala と D-Ala-L-Ala は分子内 のキラリティーが不均一なので,ヘテロキラルペ プチド (heterochiral peptides) という。



図3.オリゴペプチドを経たホモキラルポリペプチドの 生成モデル

図3には、縮合Aと縮合Bが記載してあるが、 縮合Aはアミノ酸が縮合してオリゴペプチドが生 成する反応であり、ホモキラルなオリゴペプチド とヘテロキラルなオリゴペプチドを生成すると考 えられる。DL-Alaをカンラン石の存在下で加熱し た化学進化的模擬実験において、環状の Cyclo-(-Ala-Ala)が生成し、ホモキラルペプチド Cyclo-(D-Ala-D-Ala)と Cyclo-(L-Ala-L-Ala)の合計 収率が 6.8%、ヘテロキラルペプチド Cyclo-(D-Ala-L-Ala)が 4.9%(ジアステレオマー過 剰率は16.3%)であった [4]。

縮合Bはオリゴペプチドがそれぞれのキラリティーを認識して立体特異的縮合を起こし,ホモキラルポリペプチドが生成することを想定している。

# 3.1. ホキラルペプチドとヘテロキラルペプチド との分別 (segmentation)

ホモキラルペプチドとヘテロキラルペプチドと は、互いにジアステレオマーの関係にあり、様々 な物性が異なっている。特に、本論文で注目して いるのは疎水性の差である。多くの場合、ヘテロ キラルペプチドの方が、ホモキラルペプチドより も疎水性が高い [3]。ただし、この研究は鎖状のペ プチドと計算値との相関を利用した推定値であり、 環状ジペプチドについての C log P の値の大小関 係は実際と異なる場合もあり得る。

この疎水性はペプチドの水溶性と逆の関係にあり、疎水性が高い方が低い水溶性をもっている。 このような現象は、ホキラルペプチドとヘテロキ ラルペプチドを疎水性の固定相を装着した HPLC (High performance Liquid Chromatography)での分析 で一般的に知られている。また、計算化学的手法 を用いることで、ペプチドの疎水性を予想するこ とができる [3,5]。

たとえば、計算結果を図4に例を示すことがで きる [3]。ここにはAla のペプチドの例が示してあ るが、鎖長が長くなるに従い、ヘテロキラルペプ チドとホモキラルペプチドの疎水性の差が大きく なる。鎖長が長くなるにつれ、ペプチドの疎水性 は増加するが、ヘテロキラルペプチドの方がホモ キラルペプチドよりも高い疎水性の増加率である ことを示している。



図4. 疎水性尺度(Clog P)とオリゴペプチド鎖長の関係(log P:水とオクタノールの分配計係数の対数で、C はその計算値を意味する)

これは逆に、ヘテロキラルペプチドは鎖長が長 くなるに従い、ホモキラルペプチドより水溶性が 低下しやすいことを意味する。たとえば、表1は アミノ酸の水への溶解度とClogPの関係を示して いる。水の溶解度が低くなるにつれてClogP値は 高くなる。

表	1		ア	Ξ	Ϊ	酸の溶解度	لح	ClogP
---	---	--	---	---	---	-------	----	-------

アミノ 酸	水への溶解度 (g/100gH O)	log P <sup>a)</sup>	Clog P <sup>b)</sup>
Glv	25	-3.21	-3.04
Ala	16.5	-2.85	-2.55
Val	8.85	-2.26	-1.95
Leu	2.3	-1.74	-1.62

a) 実測値 [6]; b) 計算値 [3]

# 3.2. ホモキラルペプチドとヘテロキラルペプチド 間のエピ化 (epimerization)

エピ化はキラル中心を複数もつ有機化合物のキ ラル中心の一方が、反転してジアステレオマーを 生成する反応である [7-11]。これに対して、ラセ ミ化反応はキラル中心を1つ持つ化合物が反転し て逆の立体配置を持つ反応であり、左右両方の化 合物が50%ずつになる(ラセミ体)と完全ラセミ 化したことになる。

水溶液中で遊離のアミノ酸のラセミ化反応より もペプチド結合を形成しているアミノ酸のエピ化 反応の方が速いとの報告がある(図5)[11]。こ れは熱反応と酸・塩基触媒を仮定している。



NH<sub>2</sub>-terminal > COOH-terminal >> interioer > free

### 図5. 化学構造とエピ化・ラセミ化速度の関係

しかし、ペプチド中のアミノ酸残基のエピ化と 遊離アミノ酸のラセミ化の速度の違いについては、 アミノ酸の種類とアミノ酸残基がペプチド中のど こに位置するかによって大きさが異なる[11-13]

一方,放射線によるラセミ化やエピ化も報告されている。放射線は原始地球上のさまざまなところで存在した可能性がある。原始地球上でのエピ 化反応を引き起こす原因として,光,放電,放射 線などがある。広い意味では光も放射線と見ることができるが,γ線のような放射線が原子核も含む原子全体に作用するのに対して,光や放電は原 子中の電子に作用することが違いである。原始地 球上で考えられる放射線源からの放射線量を推定 した研究がある(図6)[14]。



図6.原始地球上であったと推定される放射線

Mosqueria らは原始地球上における放射線の強 さを推定している[14]。放射性元素で  ${}^{40}$ K,  ${}^{238}$ U,  ${}^{232}$ Th の重要性を示している。ここで、 ${}^{40}$ K のうち 89.33%は $\gamma$ 線 (1.46 MeV)を放って  ${}^{40}$ Ca となり, 10.67%は原子核が K 殻の電子を捕獲 (K 捕獲)す ることによって、 $\beta$ 線 (1.33 Mev)を放出して  ${}^{40}$ Ar となる。

推定される  ${}^{40}$ K の存在箇所が,火成岩 (Igneous rocks),堆積岩 (Sedimentary rock),深海中堆積物 (Deep Sea Sediments), 閃長岩 (Syenites) に分け て表示してある。そのうち,カリウム含量から閃 長岩からの線量が強い (3.30 x 10<sup>2</sup> Gy/year) と推定 している。また,深海中の粘土 (Clay) は 1.75 x 10<sup>2</sup> Gy/year と推定される。これは 10 万年で 1.75 kGy の線量となる。この海底の粘土からの β 線,  $\gamma$ 線 は海水中にある有機化合物の反応を誘発すると考 えられる。

ある化合物の水溶液中への放射線照射では、溶 質への直接相互作用と水分子から発生した活性種 と溶質分子との間接相互作用が考えられる。

図7はγ線が水溶液中に入射した後に、間接相 互作用によって水中に様々な活性種が発生するこ とを示している[15]。

水分子は $\gamma$ 線によって、電子(e<sup>-</sup>)を放出して 水の陽イオン(H<sub>2</sub>O<sup>+</sup>)となるか活性化した水(H<sub>2</sub>O<sup>\*</sup>) となり、電子は水と反応して水和電子(e<sub>aq</sub>)とな り、酸性であれば水素イオン(H<sup>+</sup>)と反応して水 素ラジカル(·H)を放出する。電子を放った後 の水の陽イオン(H<sub>2</sub>O<sup>+</sup>)は水と反応して水酸ラジ カル(·OH)を生じる。一方、活性化した水(H<sub>2</sub>O<sup>\*</sup>) は水素ラジカル(·H)と水酸ラジカル(·OH) を生じる。



#### 図7. 水へのγ線照射で活性種が生成する経路

水酸ラジカルは、炭素と結合した水素の引き抜 きをすることが知られており、アミノ酸のα水素 の引き抜きに関わると考えられる。水素を引き抜 かれたアミノ酸は炭素ラジカルとなり、平面構造 をとったあと水素ラジカルとの再結合によりラセ ミ化(ペプチドならエピ化)すると考えられる。

たとえば、L-Ala-L-Ala および D-Ala-L-Ala の水 溶液に<sup>60</sup>Co を線源にγ線を照射した場合 [2]には 両方のジアステレオマーが分解する反応が速いが、 同時にエピ化も進行した。分解速度とエピ化速度 はこれらのジアステレオマーでわずかに異なって いた [2]。ジペプチドの二つある a 水素のそれぞ れが水酸ラジカルで引き抜かれ,相当するラジカ ル中間体が生成し,これらに水素ラジカルが再結 合するとエピ化が起こるとするのが1つの考えで ある(図8)。おそらく,中間体に水素ラジカルが 再結合する際の面の区別がジアステレオマーで異 なるのであろう。



#### 図8 L-Ala-L-Ala のエピ化で推定される反応

尚, 図7の D-Ala-L-Ala と L-Ala-D-Ala は D-Ala-D-Ala にエピ化することも考えられるが, エ ピ化速度に比べ分解速度が速いことを考えると, D-Ala-D-Alaの収率は著しく小さいと考えられる。

ー方, γ線照射による固形アミノ酸のラセミ化の 研究がなされている [16-20]。D と L のイソバリ ンおよびロイシンに <sup>60</sup>Co を線源とした γ線 9.0 ×10<sup>8</sup> rad (9.0 × 10<sup>3</sup> kGy)が照射されると, イソバ リンは DL それぞれ, 4.9, 4.7%ラセミ化し, ロイ シンは DL それぞれ, 5.6, 5.0%ラセミ化していた [19]。しかし, 固体のアミノ酸のラセミ化反応の機 構は,何らかの平面構造が一時的に生成した後, 立体的反転が起こると考えると説明できるかもし れないが, まだ十分に解明されていない。



### 図9. イソバリンとロイシンの立体配置

3.3 縮合 B: 立体特異的縮合反応(stereospecific condensation)

L-アミノ酸からなるタンパク質の酵素は立体特 異性をもつと言われるが、たとえば、酵素が基質 の鏡像異性体の一方とだけ反応するという基質特 異性のことである。ここで、立体特異的反応と立 体選択的反応が区別されないで使われることがあ るためその定義を示す(図10)。

(1)立体特異的反応 (stereospecific reaction)

Boc-D-Val + Boc-L-Val \_\_\_\_\_ Boc-L-Val-L-Ala + Boc-D-Val-L-Ala 縮合剤 (Boc-L-Val-L-Ala > Boc-D-Val-L-Ala)

Boc: N-t-butyloxycarbonyl

(2)立体選択的反応 (stereoselective reaction)

# 図 10. 立体特異的反応と立体選択的反応

E. L. Eliel [21] は H. E. Zimmerman [22] の論文 の考え方を用いて,次のように記述している。

「立体特異的」とは異なる立体異性体の出発物 質が異なる立体異性体の生成物を与えることであ り、「立体選択的」とはある反応で可能な生成物の うち、一方が他方よりも(支配的に)多く生成す ることを意味する [21]。

ここで、図10に示す例の(2)立体特異的反応では、 Boc-DL-ValがL-Alaと縮合して、Boc-L-Val-L-Ala が過剰に生成しており、これはL-AlaがBoc-L-Val に対し立体特異的に作用している反応である。オ リゴペプチドの立体特異性を見た反応では、たと えば、L-Alaのオリゴマーを結合させた固相ペプチ ド合成用樹脂を用いると、L-Alaの6量体は Boc-L-Valとの結合がBoc-D-Valよりも23%過剰で あった。また、いくつかのジペプチド誘導体生成 の立体特異性も調べられている[23]。

尚, DL-γ-ベンジルグルタミン酸の N-カルボキ シ無水物に対して, ポリ-L-γ-ベンジルグルタミン 酸を開始剤とした反応で,立体特異的に L 体が縮 重合することが明らかとなっている[24]。

立体特異的反応が想定される原始地球条件下で どのように生じるかを調べる研究が必要となろう。

### 4. 生物化学的な進化の段階

ホモキラリティーの生成・発展の結果として, 現在の L-アミノ酸と D-単糖というヘテロキラル な組み合わせが合理的に使われている例を,代謝 の中で見ることができる。それは生物化学的な進 化の段階といえるであろう。その中で RNA を構 成するリボース中の4つのキラル炭素がどのよう に構成されるかを見ていきたい。



### 図11. リボースのキラル中心を導入する酵素

リボースは1',2',3',4' 位がキラル炭素で あるが、生合成の中で、4'位のキラリティーがエ ノラーゼによって導入され、D-グリセルアルデヒ ドが生成する。次の3'位のキラリティーがアルド ラーゼによって導入される。この二つのキラル炭 素のキラリティーは、D-リボースまで一貫して保 たれる。しかし、他の1',2'位の炭素のキラリティ ーは、代謝の中で反転するなど何度か変化する[1, 25]。

したがって、D-単糖を構成する最初の反応がエ ノラーゼであり、RNA 中のヌクレオチドの結合方 向を決めているのがアルドラーゼである。ただし、 これらのキラリティーはすべてL-アミノ酸から構 成される酵素タンパク質が起こしている反応であ る。つまり、L-アミノ酸が D-単糖を選択している と言えるかもしれない。

### 5. おわりに

ホモキラリティー生成・発展のシナリオを考え るには、様々な領域の専門家の研究結果に基づく 議論が必要である。シンポジウムで講演された 方々の発表では、すべての過程において、必ずし も明確な合意が得られたとは言えない。しかし、 アミノ酸・ペプチドと糖・RNA がヘテロキラルで あること合理性には一定の合意が得られたと思わ れる。また、現在の生命体にはDとLのキラルな アミノ酸が両者とも使用されていること (parachiral)を強調する講演もあった。この点につい ては、アミノ酸・ペプチドと糖・RNA のキラリテ ィーを単なるタンパク質合成の点だけでなく幅広 く考察する必要性があることを示したと言える。

#### 参考文献

- T. Munegumi, Aldolase as a chirality intersection of L-amino acids and D-sugars, *Orig. Life Evol. Biosph*, 45, 173–182 (2015).
- T. Munegumi, Epmerization of alanyl-alanine induced by γ-rays irradiation in aqueous solutions, Orig. Life Evol. Biosph, 47, 69–

82 (2017).

- T. Munegumi, A. Shimoyama, Development of homochiral peptides in the chemical evolutionary process: separation of homochiral and heterochiral oligopeptides, *Chirality*, 15, S108– S115 (2003).
- S. Fuchida, H. Naraoka, H. Masuda, Formation of diastereomeric piperazine-2, 5-dione from DL-alanine in the presence of olivine and water, *Orig. Life Evol. Biosph*, 47, 83–92 (2017).
- T. Munegumi, Hydrophobicity of peptides containing D-amino acids, *Chemistry & Biodiversity*, 7, 1670–1679 (2010),
- J. Sangster, Octanol-water partition coefficients: fundamentals and physical chemistry, Wiley (1997).
- K. A. Kvenvolden and E. Peterson, Racemization of amino acids in sediments from Saanich Inlet, British Columbia, *Science*, 169, 1079–1082 (1970).
- J. L. Bada, B. P. Luyendyk, and J. B. Maynard, Marine sediments: dating by the racemization of amino acids, *Science*, 170, 730–732 (1970).
- J. Wehmiller and P. E. Hare, Racemization of amino acids in marine sediments, *Science*, 173, 907–911 (1971).
- W. T. Smith Jr., Racemization and epimerization, *Science*, 172, 403 (1971).
- N. Kriausakul, R. M. Mitterer, Isoleucine epimerization in peptides and proteins: kinetic factors and application to fossil proteins, *Science*, 201, 1011–1014 (1978).
- G. G. Smith, B. S. De Sol, Racimization of amino acids in dipeptides shows COOH > NH<sub>2</sub> for non-sterically hindered residues, *Science*, 207, 765–767 (1980).
- K. W. Williams, G. G. Smith, Orig. Life Evol. Biosph, 8, 91–144 (1977).
- F. G. Mosqueira, G. Alabarran, and A. Negron-Mendoza, A review of conditions affecting the radiolysis due to <sup>40</sup>K on nucleic acid bases and their derivatives adsorbed on clay minerals: implications in prebiotic chemistry, *Orig. Life Evol. Biosph*, 26, 75-94 (1996).
- Buxton GV, Greenstock CL, Helman WP, Ross AB, Critical review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals (•OH/•O<sup>¬</sup>) in aqueous solution. J Phys Chem Ref Data, 17, 513–886 (1988).
- L. Keszthelyi, Asymmetric degradation of DL-leucine with longitudinally polarized electrons, *Nature*, 264, 197 (1976).
- L. Keszthelyi, Chemical evolution: effect of high energy radiation, Orig. Life Evol. Biosph, 7, 349–354 (1976).
- H. P. Noyes, W. A. Bonner, J. A. Tomlin, On the origin of biological chirality via natural beta-decay, *Orig. Life Evol. Biosph*, 8, 21–23 (1977).
- W. A. Bonner, R. M. Lemmon, Radiolysis, racemization and the originof molecular asymmetry in the biosphere, *J. Mol. Evol.*, 11, 95–99 (1978).
- W. A. Bonner, N. E. Blair, R. M. Lemmon, Racemization of isovaline by γ-radiation cosmological implications, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 1049–1050 (1979).
- E. L. Eliel, "Stereochemistry of carbon compounds," p.436, Tata McGrow-Hill Publishing Company Ltd., 1982.
- H. E. Zimmerman, L. Singer, B. S. Thyagarajan, Overlap control of carbanionoid reactions. I. stereoselectivity in alkaline epoxidation, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 108–116 (1959).
- T. Munegumi and K. Harada, Stereo-differentiation in the coupling reaction of Boc-DL-amino acid with poly-L(or D)-amino acids attached to polystyrene resin, T. Munegumi and K. Harada, *Chem. Lett.*, 16, 1741–1744 (1987).
- P. Doty and R. D. Lundberg, Polypeptides. X. Configurational and stereochemical effects in the amine-initiated polymerization of N-carboxyanhydrides *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 4810–4812 (1956).
- 25. D. Voet, J. G. Voet, Biochemistry, 4th ed., Wiley (2011).