

液滴ワールド仮説：超分子化学で迫る生命起源

(広大院統合¹) ○松尾 宗征¹

Droplet World Hypothesis: Approaching the Origins of Life via Supramolecular Chemistry

(¹Graduate School of Engineering, Hiroshima University) ○Muneyuki Matsuo¹

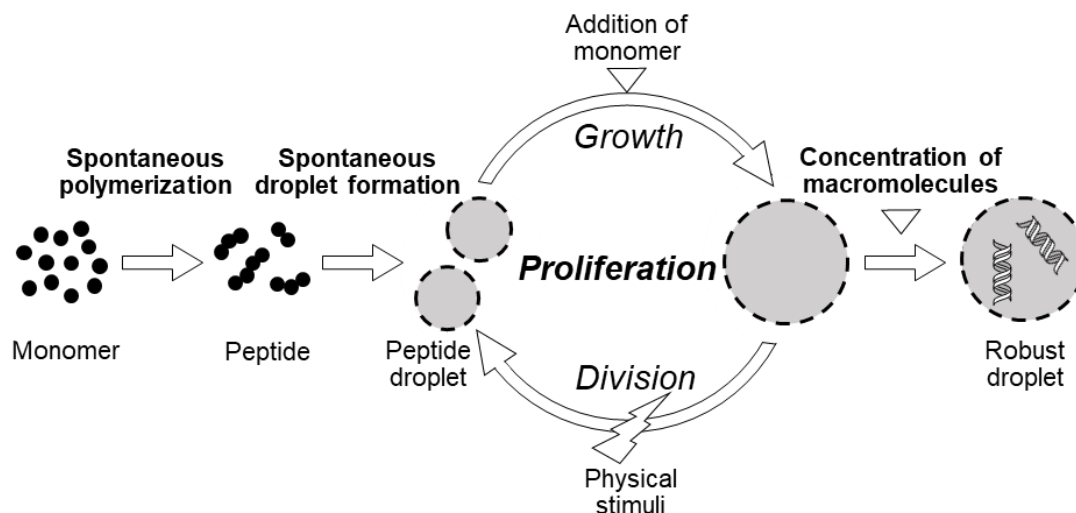


Figure 1. Proliferating peptide-based droplet.

In the research field on the origins of life, the chemical evolution scenario, in which primitive organic chemicals were spontaneously converted into polymers and then to proliferating molecular aggregates to form primitive cells, was proposed by Oparin approximately a century ago¹⁾. However, the emergence of a proliferating system from primitive monomers has not been demonstrated. We report the construction of a proliferating peptide droplet using a novel amino acid thioester as a monomer and achieving spontaneous generation of peptides and self-assembly of the generated polymer under the same conditions (Fig. 1). The formation of proliferating coacervate droplets via physical autocatalysis suggests a novel hypothesis, the “Droplet World” (Fig. 2).

Amino acids (AAs), including cysteine, and hydrophobic thiols (R-SH) were generated inside a geyser at high temperature, high pressure, and strong acidity/strong alkalinity, resulting in an organic soup. The soup that was released from the geyser formed a water pool on an iron-containing ground, where Fe^{3+} was reduced to Fe^{2+} to produce thioester monomers. The thioester monomers spontaneously polymerized and transformed into peptide droplets via phase separation. Fe^{2+} exposed to the UV light could be oxidized back to Fe^{3+} ²⁾ after water evaporation. The droplets recursively grew and divided due to the intermittent release of the organic soup from the geyser and the shear force caused by its flow.

Keywords: *Droplet World, coacervate, thioester, self-reproduction, physical autocatalysis*

【背景と目的】 生命起源において、前生物的環境下で生成された有機分子がポリマーに変換され、増殖する分子集合体に至ることで、原始細胞になったとする化学進化説が、約1世紀前に初めてオパーリンにより提唱された¹⁾。しかし、今日までの生命起源研究では、ポリマーの生成と生成されたポリマーによる分子集合体形成が異なる条件で実現されていたため、自らの構成要素であるポリマーを生成しながら増殖する原始的なモデル系は長きにわたり構築されていなかった。本研究では、合成したアミノ酸チオエステルを原始的なモノマーモデルとして使用することで、ペプチドの自発的生成とポリマーの自己組織化を室温・大気圧下で同時に実現し、増殖するペプチド液滴を構築することを目的とした。

【実験と結果】 前生物モノマー前駆体のモデル分子としてチオエステル化シスチンを設計・合成した。この前駆体は還元剤によって2つのモノマーに分解され、副産物として疎水性化合物が生成する。前駆体を還元剤が溶解した水に添加したところ、ペプチドが生成し、分子集合体が形成された。エレクトロスプレーイオン化飛行時間型質量分析法によって、溶液中に少なくとも4量体までのオリゴペプチドが検出された。これらの結果は、溶液中でモノマーが自発的に重合し、オリゴペプチドが生成されたことを示している。位相差顕微鏡で分子集合体形成を観察したところ、マイクロメートルサイズの凝集体が見出された。反応生成物を精製し、再度混合させた結果、この凝集体が生成したオリゴペプチドと副生成物の疎水性化合物からなることが明らかになった。さらに、顕微鏡観測下で、しばしば形成された凝集体は互いに融合した。これらの結果は、生成したオリゴペプチドが液滴を形成したことを意味している。さらに興味深いことに、 ^1H NMR による反応追跡によって、前駆体添加後の反応曲線がシグモイド状になることが明らかになった。

続いて、初回の前駆体添加から24時間が経過し、反応が十分に平衡に達した液滴分散液に再度前駆体を添加した後の粒度分布の変化を動的光散乱測定で追跡した。その結果、元の集団の粒径は全体的に増加したにもかかわらず、新たに誕生した液滴の集団は検出されなかった。この結果と先の反応追跡の結果は、液滴が分子の物理的な相挙動に基づく自触媒反応（物理的自触媒反応）で自己生産することで肥大したことを示唆している。液滴に前駆体溶液と物理刺激（せん断応力）を加えることで、液滴は定常的に肥大-分裂のサイクルを繰り返し、増殖を継続した。この増殖ペプチド液滴にそれぞれ蛍光色素を担持したRNAとリン脂質を添加し、共焦点レーザー走査型蛍光顕微鏡で観測したところ、液滴がRNAをその内部に濃縮することで、脂質による溶解への耐性を獲得し、内部でのRNAと脂質の共存を可能にすることが明らかになった。

【考察】 本系で構築したペプチド液滴はモノマーをエサとし、増殖していることから、オパーリンの化学進化説を実証する世界初の増殖するモデル原始細胞とみなすことができる。さらに、本研究は鉱物の酸化還元サイクル²⁾および間欠泉の周期性の協奏による新しい生命起源の描像を鮮明にする（図2）。

先行研究において、疎水場で核酸と脂質が複合体を形成することで酵素のように機能するリポデオキシリボザイムの存在が立証されている³⁾。さらに、このリポデオキシリボザイムが自己生産挙動に影響することで、核酸が情報担持分子となり、競争や表現型可塑性といった個体間相互作用や環境応答性を創発することも見出されている⁴⁾。RNAの濃縮により、脂質溶解耐性を獲得し、内部で核酸と脂質の共存を可能にしたことから、本系の増殖ペプチド液滴は核酸と脂質の複合体形成とその複合体の酵素様機能を介した原始的な遺伝子発現系を有するようになるが期待される。このように、間欠泉の周期性および鉱物の酸化還元サイクルと協奏した増殖ペプチド液滴が示す、核酸-脂質複合体形成を介した遺伝子発現系の創発は、まさに膜構造をもたない相分離液滴だからこそ容易に発現できる現象であり、本研究成果は上述の液滴を基軸に据えた新しい生命起源仮説『液滴ワールド』を提唱するものである。

1) Oparin, A. I. *The origin of life*. (Proiskhozhdenie Zhizni, Izd. Moskovskiy Rabochiy, 1924). 2) Barge, L. M. *Nat. Commun.* **9**, 5170 (2018). 3) Matsuo, M. *et al. Sci. Rep.* **9**, 6916 (2019). 4) Matsuo, M. *et al. Micromachines* **11**, 606 (2020).

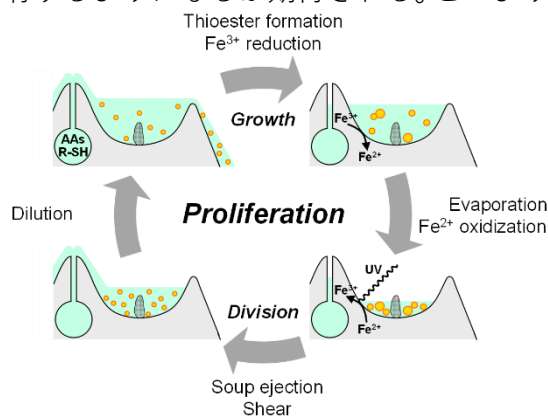


Figure 2. Droplet World hypothesis.