



酵素としてのDNA

日比 慎

酵素とは種々の化学反応を触媒する生体分子である。タンパク質酵素は生体内での触媒活性の大部分を担っており、またさまざまな種類の化学反応を触媒することができるので産業用触媒としても数多く用いられている。また核酸で構成される酵素も存在しており、RNA分子とタンパク質の複合体であるリボソームを始めとして、RNA分子単独でもリボザイムとして基質RNAの特定の配列を認識してリン酸ジエステル結合を切断するなど、生体内で非常に重要な機能を担っていることが明らかになっている。リボザイムは情報を保持する分子と酵素活性を発揮する分子が同一であるという特徴から進化工学的な手法が適用しやすく、さまざまな有用触媒活性を示すリボザイムが開発されている。

もう一つのよく知られた核酸分子としてDNAが存在するが、生体内においてDNA分子が何らかの反応を触媒するという報告は未だなされていない。ところが人工的に設計したDNA分子が触媒活性を示すことが明らかになり、産業用触媒としての利用が多角的に検討されるようになった。BreakerとJoyceにより初めて創出されたDNA酵素は二次構造を形成しうる一本鎖DNAであり、リボザイムと同様に基質RNAのリン酸ジエステル結合の切断を触媒することができる¹⁾。このようなDNA酵素はデオキシリボザイムとも呼ばれ、進化工学的な機能改変手法により多様な原子間結合の形成や切断を触媒できる酵素が取得されている²⁾。デオキシリボザイムはリボザイムと同程度の比活性を示すうえ、安定性で非常に優れているため利用しやすく、ウィルスRNAやmRNAを標的とした抗ウィルス剤や抗がん剤としての利用も検討されている。しかしデオキシリボザイムの触媒能の発揮には活性中心となる金属イオンが高濃度で必要であるため、生体内での触媒効果が薄いという欠点もある。そこでPerrinらはタンパク質酵素の活性部位を模倣してイミダゾール基やアミノ基を付加した核酸を材料に用いることで、金属を触媒活性にまったく必要としないデオキシリボザイムを創成した³⁾。RNA分子と比較してDNA分子は化学的な合成法が確立されているため、このような非天然の塩基などを含んだDNA分子も自由に設計・合成できるという利点がある。

DNAは他にも多岐に渡って触媒としての利用が検討されている。グアニン四重鎖構造を持つDNA分子はポ

ルフィリン類と結合する性質を持ち、複合体として強いペルオキシダーゼ活性を発揮することができる⁴⁾。また水溶液中におけるアルドール縮合反応に有効な触媒であるプロリンをDNA分子に結合させることでその触媒効率を上げようとする試みもなされている⁵⁾。ユニークな利用法としては、水溶液中では進行しにくいニトロアルドール反応を、反応液中へのサケ二本鎖DNAの添加だけで飛躍的に効率化できた例がある⁶⁾。

DNAの二重らせん構造は自然界に最も多く存在するキラル化合物であるが、このキラリティーをうまく化学反応に移してやることで反応の光学選択性を高めることができる。Roelfesらは二本鎖DNAにインターカレートする部位と触媒となる銅の結合部位で構成される分子を設計した。この分子をサケ二本鎖DNAとともに触媒に用いることでディールス・アルダー反応の光学選択性を最大99%e.e.まで引き上げることに成功している⁷⁾。Fournierらはキラルジエン化合物をシトシン残基に結合させた19 merの一本鎖DNA分子を設計した。この分子はイリジウムと結合してアリルアミノ化反応の触媒に用いることができるが、相補鎖のDNA分子やRNA分子を添加して二本鎖にすることで反応の光学選択性をさまざまに変えることができた⁸⁾。

このようにDNA分子には、基質と活性中心を接近させることで反応効率を向上させたり、光学選択的な触媒反応の足場となるなど多彩な機能性がある。また核酸酵素はタンパク質酵素と比較して、広い温度やpH条件下でも反応を触媒できる利点がある。さらに一次配列情報から高次構造の推定が比較的容易であるため合理的設計手法との相性もいい。今後もDNAの機能性を生かした新規酵素触媒の創出が広がっていくであろう。

- 1) Breaker, R. R. and Joyce, G. F.: *Chem. Biol.*, **1**, 223 (1994).
- 2) Baum, D. A. and Silverman, S. K.: *Cell. Mol. Life Sci.*, **65**, 2156 (2008).
- 3) Perrin, D. M. *et al.*: *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 1556 (2001).
- 4) Travascio, P. *et al.*: *Chem. Biol.*, **5**, 505 (1998).
- 5) Tang, Z. and Marx, A.: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 7297 (2007).
- 6) Fan, J. *et al.*: *Chem. Commun.*, **32**, 3792 (2008).
- 7) Roelfes, G.: *Molecular BioSystems*, **3**, 126 (2007).
- 8) Fournier, P. *et al.*: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 4426 (2009).