シクロデキストリンによる RNA の特異開裂 topics

近年のバイオテクノロジーの進展とともに、核酸を切断する人工材料に対する興味が高まっている。ただし、ただ切断すればよいというものではなく、制限酵素が行っているように、望みの位置で美しい切り口ができるように核酸を切断したいわけである。ごく最近、筆者らは、環状のオリゴ糖であるシクロデキストリンを触媒として用いると、リボ核酸 (RNA) を選択的に切断できることを見いだした^{1)~3)}ので、簡単に紹介する。

RNA の加水分解は図 1 のように 2',3'-環状リン酸 (I-p) の生成と、その加水分解という 2 段階の反応で進行する。ここで、P-O(2') 結合が開裂すればリン酸が 3' 位に結合した III-p が生成し (経路 A)、また P-O(3') 結合が開裂すれば II-p が生成する (経路 B)。直感的にわかるとおり、これらの 2 つの結合の化学環境はほぼ同一であり、そのために RNA を非酵素的に加水分解した場合に得られるのは、II-p と III-p の 1:1 混合物である。

ところが、グルコース単位 6 個より構成される α -シクロデキストリンを触媒としてこの反応を行うと、経路 A が優先的に進行し、III-p が高い選択性で得られることが明らかとなった¹⁾。選択性は、末端がシチジンやウリジンのようなピリミジンである場合に特に大きく、98~99% の選択性が実現している。ここでは、図 2 に示すように、中間体として生成した環状リン酸のリン酸基が α -シクロデキストリンの二級水酸基と水素結合し、また核酸塩基 (この場合はシトシン残基) の 2 位のカルボニル酸素が別のグルコース残基の

図 2 開裂末端 (シチジン) の環状リン酸と α -シクロデキストリンとの複合体の構造

二級水酸基と水素結合している。こうして、遊離の状態ではほぼ等しかった O(3') と O(2') の化学環境の間に著しい差異が生じ、P-O(2') 結合が選択的に開裂する。この α -シクロデキストリンの機能 (選択的 P-O(2') 開裂) は、酵素リボヌクレアーゼの機能と類似である。

大変に興味深いことに、グルコース 7 個の環状オリゴ糖である β -シクロデキストリンを触媒として用いると、位置選択性は α -シクロデキストリンの場合と反対になり、P-O(3') 結合が開裂して II-p が選択的に生成する²⁾。すなわち、シクロデキストリンの分子サイズが、位置選択的触媒作用の大きさのみならず、方向までも支配している。ここでは、核酸塩基部分が β -シクロデキストリンの空洞に包接され、環状リン酸部分と空洞との位置関係が α -シクロデキストリンの場合と反対になるために選択性が逆転する。

シクロデキストリンの位置特異的触媒作用は、シクロデキストリンを共有結合的⁴⁾あるいは非共有結合的⁵⁾に化学修飾すると、さらに大きくなる。これらの知見を発展させ、冒頭で述べたような人工材料 (人工制限酵素) が開発できたらと切望している次第である。

文 献

- 1) M. Komiyama: *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3046 (1989)
- 2) M. Komiyama, Y. Takeshige: *J. Org. Chem.*, **54**, 4936 (1989)
- 3) M. Komiyama: *Carbohydr. Res.*, **192**, 97 (1989)
- 4) M. Komiyama, Y. Matsumoto: *Chem. Lett.*, **1989**, 719
- 5) M. Komiyama, Y. Takeshige, S. Sawada: *Chem. Lett.*, **1989**, 1785

小宮山 真 Makoto Komiyama (筑波大学物質工学系・助教授, 工博, 専門=生物有機化学)

図 1 RNA の開裂機構