

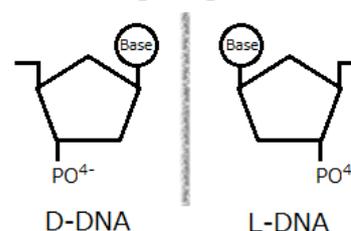
L 型オリゴヌクレオチド

■ L-DNA、L 型オリゴヌクレオチドとは

DNA を構成するヌクレオチドはキラル分子です。3 次元の立体でとらえると、ヌクレオチドには左右の手のように重ね合わせることができない鏡像が存在します。したがって、ヌクレオチドが重合した DNA にも鏡像異性体が存在することになり、これらはそれぞれ D-DNA、L-DNA と呼ばれます。

DNA の天然型は D 型です。D-DNA は右巻きヘリックスの二重らせんを形成します。これに対し、天然型の鏡像である L-DNA が形成するのは、左巻きヘリックスの二重らせんです。

mirror image oligonucleotides



この L 型のヌクレオチドを、1 本鎖のオリゴヌクレオチド合成に取り入れることが可能になりました。

L 型オリゴヌクレオチドは、ヌクレアーゼ耐性、天然型ターゲットとハイブリダイズしないという特性を有します。

【L-DNA と D-DNA は、直交する生物学的性質を持つ】

- ・ L-DNA と D-DNA は、正負が逆の偏光性を示し、相互作用が異なります。
- ・ D-DNA は D-DNA とのみ、L-DNA は L-DNA とのみ結合し、D 型と L 型はハイブリダイズしません。
- ・ ヌクレアーゼを含む D-DNA と相互作用するような酵素は、L-DNA には作用しません。

【L-DNA と D-DNA は、同じ物理学的・化学的性質を持つ】

- ・ ハイブリダイゼーション反応や速度、キラリティを持たないインターカレーターとの相互作用、二本鎖安定性、選択性、溶解性などは、互いに同じです。

■ L 型オリゴヌクレオチドの利用価値

・ アプタマー

天然型のアプタマーはヌクレアーゼによる分解を避けることは困難です。これに対し、L 型アプタマーはヌクレアーゼ耐性を持ち、生物学的に非常に安定です。また、アプタマーは配列認識以外の方法でターゲットを認識するので、天然型とのハイブリダイズ能も要求されません。L 型オリゴヌクレオチドの特性が有利に働きます。

・ モレキュラービーコン

ステム部分（ターゲットとのハイブリダイズに直接関わることのない部分）への L 型オリゴヌクレオチドの導入により、ターゲットやプローブ自身との非特異結合防止が期待できます。構造安定性や選択性が向上します。

・ 分子マテリアル関連（バイオセンサー、アレイ、分子タグ、ナノキャリア、ナノ構造体など）

検出系においては、L 型オリゴヌクレオチドがヌクレアーゼ耐性を持つことから、体液サンプルを対象とした場合に非常に有用です。特に、純度の低い分子、細胞、組織、さらにはヌクレアーゼそのものを標的としたケースでその特性が発揮されます。また、天然型との非特異結合も起こらないので、高感度な検出が可能となります。

タグやキャリアのような場合には、ヌクレアーゼで分解されない、オフターゲット効果が起こらないことが重要となります。L 型オリゴヌクレオチドは天然型のターゲットとハイブリダイズしないので、オフターゲット効果の抑制が期待できます。ナノチューブ、四面体や多孔性構造体のようなナノ構造体では、酵素による重合ができないことから様々な制限が予想されますが、それにも関わらず、生物学的に不活性であるという特性が大いに生かされます。

■ L型オリゴヌクレオチドの有用性と展望

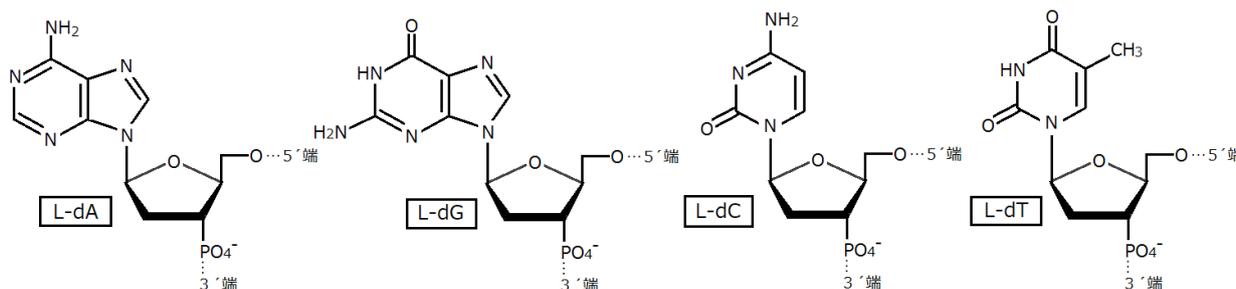
1980年代に初めて合成されたL型オリゴヌクレオチドですが、ヌクラーゼ耐性を持つことから、当初は遺伝子発現制御を目的としたアンチセンス医薬としての期待が膨らんだと論文において報告されています。しかし天然型との相互作用を持たないことが判明したため、研究者らがこのことを非常に残念だと捉えたことも記載されています。今ではその価値が改めて認識し直され、アプタマー、マイクロアレイ、プローブ、ナノセンサー、ナノ構造体など、様々な分野において次々と開発が行われており、その特性が生かされています。

L型オリゴヌクレオチドの最も重要な特性は、ヌクラーゼ耐性と、天然型ターゲットとハイブリダイズしないという特有の結合特性です。複製することができないため応用分野が限定される、そしてその対処法がまだ研究途中であるなど、様々な制限はまだありますが、L型オリゴヌクレオチドの特性を代替できる化合物は、今のところ他にはありません。新しいL-DNAアプタマーやL-RNAアプタマー、L-リボザイム、L-DNA酵素の発見、ユニークなデバイス開発など、L型オリゴヌクレオチドを利用した技術の発展による様々なアプリケーションが期待されることが、様々な論文において記載されています。また、センサーの長期安定性・寿命に対する現実的な解決策となる可能性、低リソース環境におけるRNAウイルス感染のポイントオブケア診断の可能性なども示唆されています。L型オリゴヌクレオチドは、多分野にわたりその特性が有望視されています。

■ 日本遺伝子研究所が行っている主な事例

- ・ L型オリゴヌクレオチドを配列に挿入した1本鎖DNA受託合成（研究用途）
（全塩基L型オリゴヌクレオチド、D型L型キメラオリゴヌクレオチド）

■ ラインナップ



■ 価格・納期

特殊合成のため、価格等、詳細についてはお問い合わせください。

■ お問い合わせ

株式会社 日本遺伝子研究所 合成事業部

TEL : 022-388-9748 FAX : 022-388-9740 E-mail : oligo@ngri.co.jp

REFERENCE

- ・ Li, Jing, and Jonathan T. Sczepanski. "Targeting a conserved structural element from the SARS-CoV-2 genome using L-DNA aptamers." *RSC chemical biology* 3.1 (2022): 79-84.
- ・ Young, Brian E., Nandini Kundu, and Jonathan T. Sczepanski. "Mirror-image oligonucleotides: history and emerging applications." *Chemistry—A European Journal* 25.34 (2019): 7981-7990.
- ・ Young, Brian E., and Jonathan T. Sczepanski. "Heterochiral DNA strand-displacement based on chimeric D/L-oligonucleotides." *ACS synthetic biology* 8.12 (2019): 2756-2759.
- ・ Kabza, Adam M., and Jonathan T. Sczepanski. "L-DNA-based catalytic hairpin assembly circuit." *Molecules* 25.4 (2020): 947.
- ・ Shaver, Alexander, et al. "Nuclease Hydrolysis Does Not Drive the Rapid Signaling Decay of DNA Aptamer-Based Electrochemical Sensors in Biological Fluids." *Langmuir* 37.17 (2021): 5213-5221.
- ・ Schaudy, Erika, Mark M. Somoza, and Jory Lietard. "L-DNA Duplex Formation as a Bioorthogonal Information Channel in Nucleic Acid-Based Surface Patterning." *Chemistry—A European Journal* 26.63 (2020): 14310-14314.
- ・ Leelawong, Mindy, et al. "Detection of single-nucleotide polymorphism markers of antimalarial drug resistance directly from whole blood." *The Journal of Molecular Diagnostics* 21.4 (2019): 623-631.
- ・ Euliano, Erin M., et al. "Multiplexed adaptive RT-PCR based on L-DNA hybridization monitoring for the detection of zika, dengue, and chikungunya RNA." *Scientific Reports* 9.1 (2019): 1-11.
- ・ Adams, Nicholas M., et al. "Adaptive PCR based on hybridization sensing of mirror-image L-DNA." *Analytical chemistry* 89.1 (2017): 728-735.
- ・ Chen, Ji, Mengyin Chen, and Ting F. Zhu. "Directed evolution and selection of biostable L-DNA aptamers with a mirror-image DNA polymerase." *Nature Biotechnology* (2022): 1-9.
- ・ Shaver, Alexander, and Netzahualcóyotl Arroyo-Currás. "The challenge of long-term stability for nucleic acid-based electrochemical sensors." *Current opinion in electrochemistry* 32 (2022): 100902.