

程靛——未来三年研究计划

一、立项依据与研究内容

RNA 作为重要的生物大分子之一，一直是生命领域重要的研究对象，常见的包括信使 RNA 和核糖体 RNA 等等。自上个世纪 70 年代以来，人们陆续发现了大量的非编码 RNA，这些 RNA 都具有一些重要的生物学功能。随着对这些丰富功能的不断认识，对 RNA 的研究也掀起了新的高潮，已经成为细胞生物学、发育生物学、神经生物学、分子免疫学等生命科学各个学科的研究热点和前沿。RNA 与目前研究较多的 DNA 不同，由于 2' 位 OH 的存在，RNA 具有十分复杂的二级结构和三级结构，这些高级结构对于 RNA 行使其生物学功能具有十分重要的决定作用（图 1）。利用功能有机分子对这些高级结构的识别和调控不仅有助于了解 RNA 的结构与功能之间的关系，还可以为以 RNA 为靶标的小分子药物提供候选化合物，因此无论是在理论还是在应用上都具有十分重要的意义。但是由于目前研究手段的局限性，对于 RNA 高级结构的识别目前才刚刚开始，因此是一个极具发展潜力的研究领域。

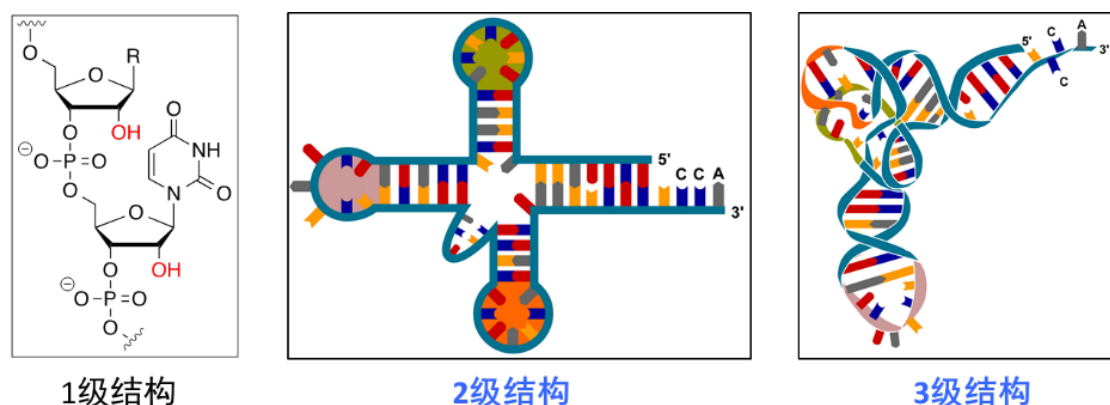


图 1: RNA 的高级结构对其生物功能的实现具有重要决定作用

而另一方面，在真核细胞内，编码蛋白质的 RNA 只占到极小一部分 (<3%)，绝大部分 RNA (>97%) 都是以非编码 RNA 的形式存在的。目前尽管大量的非编码 RNA 被发现，但是其结构与功能之间的关系未知，由它们参与的大量生物

学过程也未知，因此对非编码 RNA 的研究已经成为国内外生命科学研究的热门领域之一（图 2 左）。国内有很多单位，包括中国科学院生物物理所、北京大学、武汉大学等都开展了这方面的研究，也取得了很多重要的成果。但是目前大部分研究还集中在对其生物学功能的阐明上，而对于其行使其功能的结构基础以及如何调控其功能的实现研究还非常少（图 2 右）。鉴于以上问题，本申请项目结合该领域的发展趋势，拟对利用功能有机分子作为研究工具与非编码 RNA 的选择性识别和调控展开开创性和系统性的研究——基于化学分子与非编码 RNA 相互作用的分子机制，设计合成具有新颖结构的功能有机分子，研究其对非编码 RNA 的特异性识别，实现对其生物学功能的选择性调控，为发现新的生物学规律和以非编码 RNA 为靶点的创新药物提供新的方法和途径。

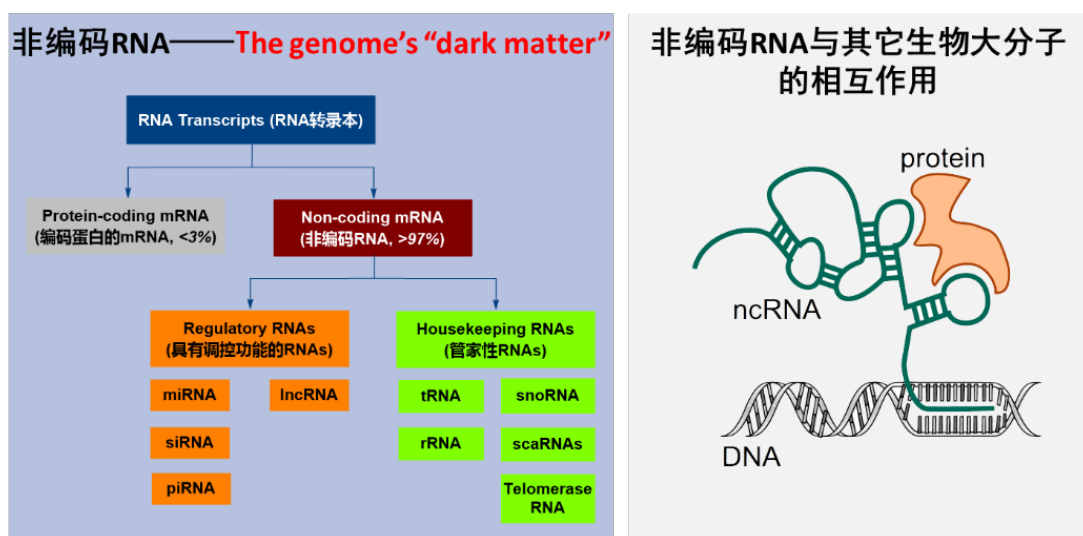


图 2：非编码 RNA 的分类及其生物学功能

二、项目拟解决的关键科学问题、研究内容和研究目标

（一）拟解决的关键科学问题

（1）如何通过生物物理/化学的手段探究有机分子与非编码 RNA 的作用模式、作用位点以及作用强度；

（2）能够调控 RNA 的化学结构的理性设计、高效合成以及这些化学结构与 RNA 识别的选择性之间的构效关系；

(3) 有机分子对非编码 RNA 构型构象的干扰以及不同的构型构象对 RNA 生物学功能的影响。

(二) 研究内容

围绕上述关键科学问题，本申请项目的研究内容主要包括以下三个方面：

(1) 建立有机分子与 RNA 相互作用检测方法的新技术和新方法。现有的检测方法大多都是利用 RNA 的类似物或者经过修饰的带有荧光基团标记的 RNA 来进行，其高级结构在这些情形下有可能发生改变，因此并不能反映 RNA 在生理（活性）条件下的真实状态。我们将发展新型的 NMR、FRET 等技术，研究在溶液状态下无标记或者少标记的非编码 RNA 在近似于生理状态下与小分子之间的作用模式（图 3）。

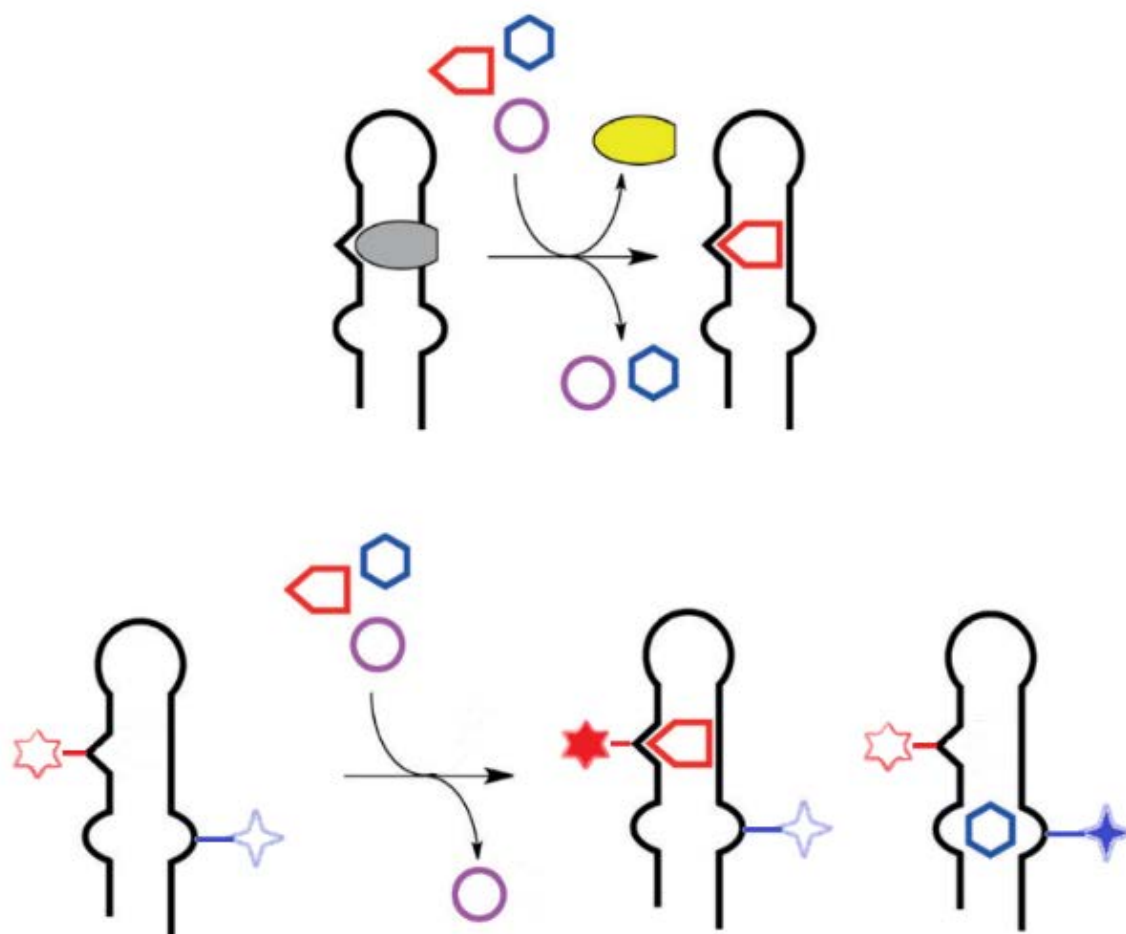


图 3: 相互作用检测方法的建立

(2) 选择性识别 RNA 高级结构的有机分子的设计合成。我们将基于 RNA 的二级、三级甚至拓扑结构设计合成一些有机分子, 利用具有方向性的非共价键, 如氢键、卤键、 π - π 堆积以及偶极-偶极相互作用等, 实现与这些特异性的高级结构的识别 (图 4)。在此基础上, 我们拟建立发展能够高效构建这些识别模块的合成方法, 建立结构新颖的有机小分子体系 (库)。针对目前研究较多的 RNA 甲基化, 我们还将发展高效灵敏的能够在 RNA 的特定位点进行官能团化以及选择性地识别 RNA 甲基化位点的小分子体系。

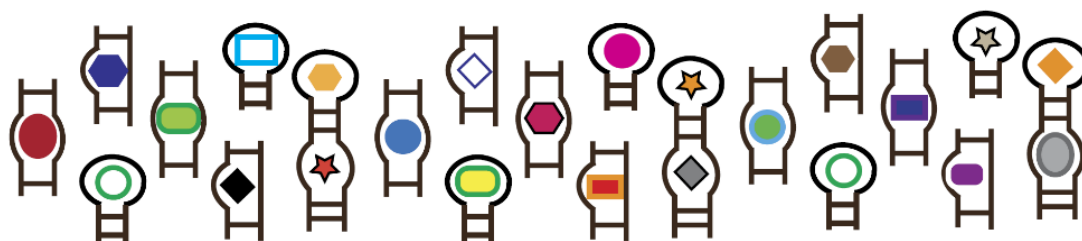


图 4: RNA 高级结构的识别模块

(3) 有机分子对非编码 RNA 的产生、修饰以及对于它们行使功能网络的选择性调控。在前面工作的基础上, 我们会系统研究有机小分子对非编码 RNA 的生成、加工、修饰及代谢等一系列生物学进程的调控, 重点将研究非编码 RNA 与其他生物分子的相互作用和结构基础, 进而实现小分子对非编码 RNA 介导的表达网络的调控 (图 5)。

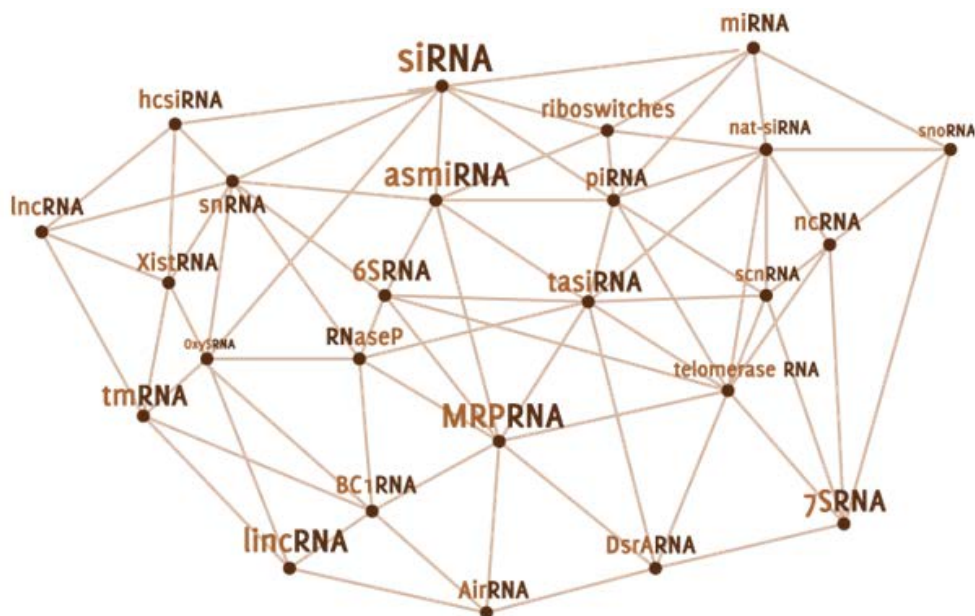


图 5: 非编码 RNA 的调控网络

(三) 研究目标

本课题的研究工作将基于化学分子与非编码 RNA 相互作用的分子机制展开，拟对利用功能有机分子作为研究工具与非编码 RNA 的选择性识别和调控展开系统性的研究，通过设计合成具有新颖结构的功能有机分子，研究其对非编码 RNA 的特异性识别，实现对其生物功能的选择性调控，为发现新的生物学规律和以非编码 RNA 为靶点的创新药物提供新的方法和途径，为我国能够在国际上非编码 RNA 的研究取得领先地位做出自己的贡献。

- (1) 建立准确高效的检测技术，实现近似于生理条件下甚至细胞内小分子-RNA 的相互作用模型以及高通量的筛选方法；
- (2) 发展新型的基于形貌 (motif) 的高级结构的识别策略，实现对特定 (结构的) RNA 的选择性识别；
- (3) 发展建立功能化识别模块的高效合成方法，构筑结构新颖的有机小分子识别作用体系，实现对 RNA 特定位点的选择性官能团化；
- (4) 利用发展的功能有机分子实现对若干具有重要生物学意义的非编码 RNA 的功能调控。