

刘建钊 大分子核酸化学修饰测序以及通用核酸标记工具的开发及应用

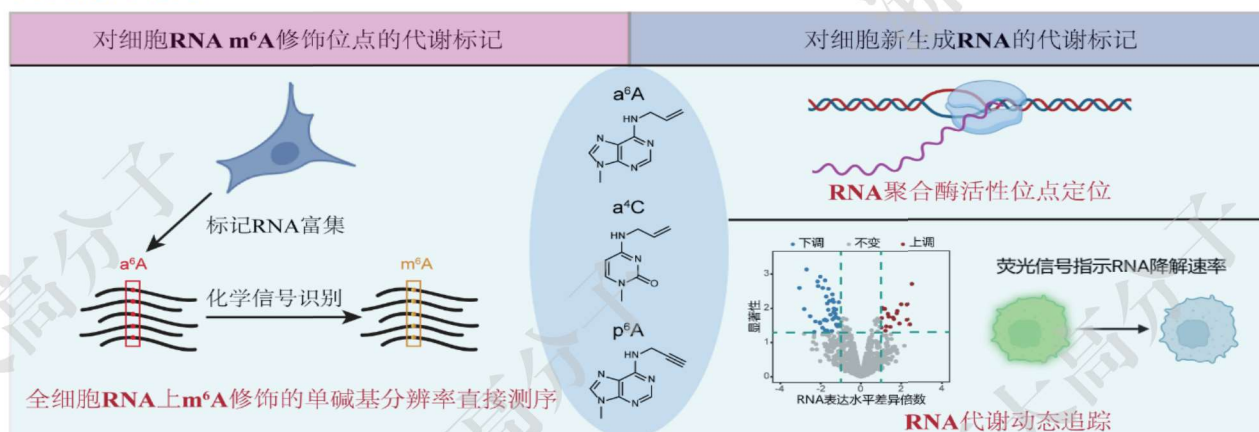
项目简介

生物大分子RNA作为遗传信息传递过程中承上启下的重要信使，其动态表达对基因表达过程具有重要的调控意义。同时，RNA上天然存在的多种多样的化学修饰也赋予了RNA丰富的生物学功能。本项目从解析RNA动态表达及RNA修饰的生物学意义出发，致力于开发新型核酸化学修饰测序以及通用核酸标记工具对RNA进行单碱基分辨率的标记与识别，实现其在RNA生物学上的应用。主要成果为：设计开发了新型核酸化学修饰测序工具，合成了用于标记核酸的核苷类似物，如 N^6 -烯丙基腺嘌呤核苷（ a^6A ）、 N^6 -炔丙基腺嘌呤核苷（ p^6A ）以及 N^4 -烯丙基胞嘧啶核苷（ a^4C ）。利用这些工具，可通过不同的细胞代谢途径对新生成的RNA以及RNA天然化学修饰进行化学标记。利用核酸化学反应（如：碘加成环化反应、点击化学反应）将化学标记转化为可以被核酸测序识别的单碱基突变信号或显微镜捕获的荧光信号，从而实现了细胞内RNA天然修饰位点的单碱基分辨率鉴定、RNA聚合酶活性位点的定位、RNA代谢动态的追踪，为RNA生物学的研究提供了丰富的工具方法。该项目首次实现了对全细胞RNA上 N^6 -甲基腺嘌呤核苷（ m^6A ）修饰的单碱基分辨率直接测序。利用方法得到的位点信息，项目首次揭示了细胞核内非编码gamma卫星RNA上的 m^6A 修饰对近着丝粒及着丝粒区域的转录调控以及对细胞有丝分裂过程的影响。项目后续将探索RNA化学修饰在疾病治疗和RNA疫苗等方面上的应用。

项目成果

成功开发了应用于核酸化学修饰的一系列RNA化学生物学工具，并应用于细胞RNA样品的表征及生物学功能研究，实现了从工具方法开发到生物学功能解析的应用。已授权发明专利2项，在Nat. Chem. Biol. (2025, 2020)、J. Am. Chem. Soc.等高水平杂志上发表论文10余篇。

项目成果展示



利用核酸标记工具对细胞RNA m^6A 修饰位点以及新生成RNA进行代谢标记，实现对全细胞RNA上 m^6A 修饰的单碱基分辨率直接测序、RNA聚合酶活性位点定位及RNA代谢动态追踪。

项目成熟度： 完成实验室论证

项目合作方式： 共同开发

项目联系人： 刘建钊长聘教授 liujz@zju.edu.cn