

戴鹏——未来三年研究计划

研究目标

本项目围绕糖质特异性标记工具和糖质生物标志物研究，通过开发针对不同序列或结构的高特异性糖质标记工具箱，推动对糖质的精准标记、富集和分析；通过构建靶向不同器官的非天然糖代谢标记体系，研究循环糖质的器官贡献、循环糖质介导的器官间通讯，以及糖质生物标志物的发现，以期为补全整体生命信息拼图中薄弱的糖质信息提供技术和基础支撑。

研究背景

细胞表面普遍包裹着一层由各种糖质组成的糖萼。结构复杂、功能各异的糖质分子蕴含着丰富的生命信息，并参与一系列重要的生理和病理过程。糖质的特异性标记是研究其生物学功能重要基础和关键技术。当前兼顾特异性与结合强度的糖质标记方法，尤其是针对复杂多糖的标记仍有巨大发展空间。

糖质除了在细胞内和细胞表面发挥功能，与游离核酸生物标志物相对应，血液中的循环糖质也携带着重要的生物信息。例如，通过比较病人与健康样本差异，“自上而下”的策略发现了 CA19-9 等糖类癌症标志物。在游离核酸的研究中，可以通过分析甲基化修饰或末端片段模式，解析出各器官对于游离 DNA 的贡献，极大地促进了器官损伤、神经退行性疾病等研究。目前在循环糖质的研究中，各器官的贡献、特征和糖的存在形式等基础科学问题还没有清晰的答案。

研究内容

1. 开发高特异性糖质标记工具箱。基于糖基转移酶的化学酶法标记，已取得了可喜的进展。本项目计划探索基于糖苷水解酶的失活突变体策略，通过理性设计、计算、和进化筛选，在去除水解活性的同时保留其特异性的结合能力，开发新型糖质结合蛋白。

在系统探索糖苷水解酶失活突变体基础上，结合临近共价交联策略，发展糖质共价亲和标记新工具。两类特异性糖质标记工具将应用于解决糖质成像、富集与分析问题。

2. 聚焦于构建靶向不同器官的非天然糖代谢标记体系这一关键技术，研究活体层面循环糖质。基于非天然糖代谢瓶颈酶突变体的细胞选择性代谢标记策略、靶向性脂质体运载非天然糖、靶向脱笼非天然糖代谢三种策略，在活体内构建靶向不同器官的非天然糖代谢标记体系，将带有生物正交基团的非天然糖整合到不同器官。再通过生物正交反应，从血液中标记、富集来自目标器官的糖质，进而绘制游离糖质的器官起源图谱，研究循环糖质的器官贡献、器官特征，以及疾病模型下的动态变化。

在活体动物层面基于代谢标记鉴别血液中糖质变化的基础上，以进一步推进至人体标志物层面为目标，则需要不依赖生物正交反应的直接标记和富集。由于靶向糖的抗体开发较为困难，研究第一部分开发的针对不同序列、结构的高特异性糖质标记工具箱有望对循环糖质的标记、富集和分析将起到关键作用。

预期成果

开发针对糖质的特异性识别工具箱，构建活体中器官组织特异性的糖质标记平台，解决游离糖质器官起源图谱和动态变化解析的基础问题。在组织切片和非侵入样品两个层面分析糖质的组成与分布，推动生理病理过程的深入理解。未来三年力争在领域权威期刊发表高水平论文 3-5 篇。推动糖化学、化学生物学学科发展的同时，紧密联系实际，促进精准诊疗的发展。