



谭蔚泓 博士 中国科学院院士、发展中国家科学院院士。现任中国科学院杭州医学研究所（中科院医学所）所长，上海交通大学分子医学研究院院长，湖南大学教授。曾任美国佛罗里达大学化学系和医学院杰出教授和冠名主任教授25年。现任教育部科技委员会委员，中国化学会副理事长，中国化学会分子医学专业委员会首任主任，浙江省医学会分子医学分会首任主任，中国抗癌协会常委等。长期致力于生物分析化学、化学生物学和分子医学的教育，人才培养和前沿研究与临床应用。

邵宁生 博士 军事科学院军事医学研究院军事认知与脑科学研究所研究员，博士研究生导师。现兼任中国生物化学与分子生物学会RNA专业委员会委员，中国药学会生物药品质量与研究专业委员会委员；《生物化学与生物物理进展》、《中国生物化学与分子生物学报》、《生理科学进展》、《中国实验血液学杂志》、《医学分子生物学杂志》等期刊编委。主要研究方向为：（1）核酸适配体筛选技术研究与应用；（2）miRNA结构与功能研究。



功能核酸的机遇与挑战

谭蔚泓¹⁾ 邵宁生²⁾

¹⁾ 中国科学院杭州医学研究所，杭州 310022；²⁾ 军事科学院军事医学研究院军事认知与脑科学研究所，北京 100850

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0361

核酸是由许多核苷酸聚合成的生物大分子化合物，是储存、复制和传递遗传信息的主要物质基础。从化学结构来看，核酸是通过相同的“化学键”（即核糖和磷酸之间的磷酸二酯键）连接不同的核酸碱基（5种天然碱基AGTCU）的功能分子。这些碱基有时也被称为分子基元。生物体利用5种天然碱基的程序性排列构造了多种核酸序列，实现了生命体遗传信息的精准编码。内源核酸作为遗传物质，其结构和功能的多样性造就了生物的多样性，在生命过程、疾病发生发展中发挥重要作用。

近年来，新型核酸分子——功能核酸，作为一类人工设计合成、具有分子识别、反应和生物活性的功能分子，极大地拓展了核酸的内涵和功能。

20世纪80年代，Cech等发现了具有识别催化功能的RNA，即核酶（RNAzyme）。核酶的发现改变了人们传统意义上对于“酶的本质是蛋白质”的认知，并获得了1989年诺贝尔化学奖。1990年，Szostak和Gold等利用体外指数富集的配基系统进化（systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX）技术从随机核酸文库中筛选

出能特异性识别靶标的寡核苷酸，即核酸适体 (aptamer)。核酸适体通过折叠形成特定的三维结构，可实现类似抗体的分子识别功能和生物活性，在化学及生物医学领域得到了广泛应用，成为功能核酸研究领域最富有代表性的科学发现。核酸适体具有高特异性和亲和力、靶标范围广、可通过筛选获得、易于精准制备、便于修饰标记、设计灵活可控、免疫原性低和分子质量小等优点，在生物分析化学新方法研发和恶性肿瘤等重大疾病的诊疗中具有独特的优势和广泛的应用前景，有望为满足人类健康需求和实现“健康中国”提供重要的分子工具和技术支撑。

科学概念的提出到临床成功应用需要经历长期的实践探索。19世纪80年代后期，研究者发现在感染者的血清中有“杀菌素”(bactericidins)，即最早发现的抗体。直到1986年，美国食品药品监督管理局(FDA)批准了世界上第一个单抗治疗性药物——抗CD3单抗。从抗体的发现到第一个单抗药物诞生经历了百年的研究历程。对于功能核酸，如核酸适体，迄今经历了30余年的研究探索，已成为许多国外转化医学研究机构和制药公司的研发重点。2005年，第一个靶向性治疗湿性老年黄斑病变的核酸适体药物“Macugen”被FDA批准上市，显示了核酸适体作为治疗药物的诱人前景。2019年8月骨硬化素核酸适体获得FDA孤儿药认定，成为核酸适体药物领域又一项重大突破。功能核酸产业化的快速发展，彰显着功能核酸应用时代的到来，包括核酸适体在内的功能核酸药物将为重大疾病诊疗带来重大的变革。

自上世纪80年代功能核酸首次被发现以来，功能核酸研究引起了世界各国科学家的广泛关注。据统计，世界上86个国家和地区3000余家研究单

位的科学家陆续开展了功能核酸的相关研究工作，共同见证这一领域高速发展。以核酸适体领域为例，据Web of Science统计数据，2011年以来每年的发文量都超过1000篇，并在整个核酸领域的发文比例逐年升高。值得提出的是，功能核酸的化学与生物医学研究已发展成由中外科学家并跑和中国科学家领跑的重要新兴科学领域。

未来，为进一步保持和扩大中国在功能核酸研究领域的优势，抢占科技制高点，推动中国在该领域整体居于国际领先水平，需在基础研究和应用转化研究进行协同攻关。功能核酸底层技术的创新离不开原创科学概念的不断突破，而产业链上技术的成熟与政策支持、资本联动密不可分。没有核酸学术高峰的成功形成，就不可能有核酸产业高地的可能性。未来，功能核酸和核酸酸药物研发从基础研究尤其是核酸分子的构效关系、技术完善到产业转化的发展模式应有所创新，这将体现在如何高效整合与利用高端研发机构的创新资源、各方资本加持、医院临床资源等方方面面，并发挥产业链上下游各个企业的技术研发优势，加速助力整个核酸药物产业的良性循环与发展。随着功能核酸基础研究成果的不断涌现和核酸适体保护专利的过期，未来的5~10年，将是中国功能核酸成果应用转化的黄金时期。功能核酸领域前景光明，未来可期。

为了进一步促进国内核酸适体的研究与学术交流，《生物化学与生物物理进展》专门组织本期专刊，涵盖了核酸适体的生物学功能，核酸适体在体内外检测、肿瘤治疗、分子医学中的应用，以及各类核酸适体的筛选、优化和评价等方面的研究报告和综述，希望对国内的核酸适体研究提供具体帮助。