

# 2024 诺奖为何颁给 miRNA 发现者？

## 专家解读

### 中国医学科学院北京协和医学院教授张宏冰： 为疾病的诊断和治疗提供新视角

Victor Ambros 和 Gary Ruvkun 的突破性发现挑战了脱氧核糖核酸(DNA)通过转录为 RNA, 然后将 RNA 翻译成蛋白质的遗传信息传递中心法则, 揭示了细胞表达出不同的蛋白质、产生不同类型细胞、行使不同功能的机制。因此, miRNA 对生物体的发育和功能至关重要, 其异常调控可能参与癌症、心血管疾病、神经系统疾病等诸多疾病的发生发展。

未来, 对 miRNA 的研究将聚焦在不同细胞和不同生理/病理状态下, 调节 miRNA 表达的机制, miRNA 的调控

作用和对细胞功能的影响; 解析 miRNA 结构和表达异常与癌症等疾病

的因果关系。miRNA 的结构变化和表达异常可成为疾病的诊断、预后判断、疗效监测生物标记物和治疗靶点。如何有效地抑制或激活特定的 miRNA, 优化 miRNA 合成和递送技术, 降低 miRNA 不良反应将是今后药物研发的重点。简而言之, 这个 miRNA 基础研究成果有望帮助阐明多种疾病的发生机制, 为疾病的诊断和治疗提供崭新视角。

### 北京大学生命科学学院教授陆剑： 刷新认知, 研究得以开疆拓土

miRNA 是一类小的、非编码 RNA 分子, 长度约为 20~24 个核苷酸。此次诺奖成果发现 miRNA 通过与传递信息的 RNA 结合, “阻止”它的翻译, 进而在细胞生长、发育、分化及应激反应等中发挥重要调节功能。miRNA 调控还解释了基因调控网络的复杂性。一个 miRNA 分子能够靶向数百个信使 RNA, 而一个信使 RNA 分子又能被多个 miRNA 识别, 调控网络复杂性确保了生命活动发育功能的精准有序。后来人们也发现 miRNA 与癌症、神经退行性疾病等多种疾病有着密切的关联。

miRNA 有物种特异性的特点, 即

### 北京大学药学院化学生物学系教授张力勤： 对 RNA 功能的认知实现“破冰”

miRNA 的发现为生命科学的研究提供了得心应手的工具, 其重要程度堪比大名鼎鼎的基因编辑工具“CRISPR”(获 2020 年诺贝尔化学奖)。在 miRNA 之前, 人们进行药物研发, 主要针对蛋白的调控。有了 miRNA, 人们意识到调控体内生命活动, 可以“提前”到蛋白形成之前, 这为药物提供了一种全新的类别, 为药物

开发开拓了新领域。

人们最初认识的 RNA 承担信使、转运、装配工厂的任务, 但随着生物技术的发展, 有越来越多不知道其功能的 RNA 被称为非编码 (noncoding)RNA。由于 miRNA 的发现, 人们对 RNA 功能的认知实现了“破冰”, 并发现大量非编码 RNA 执行着更重要的生命任务。

### 呼吸疾病全国重点实验室研究员张必良： 确保安全性是 miRNA 药物研发关键

事实上, RNA 是最近 30 多年发展非常迅速的研究领域, 从 1989 年开始, 每隔几年就会有与之相关的成果获得诺贝尔奖。而 miRNA 是一种全新发现、广泛存在的基因表达调控分子, 在科学上已经证明它作用巨大, 将来可能应用于临床。

miRNA 在体内发挥微调作用并同时调控多个基因, 它的剂量稍有变化, 就可能产生多种副作用。因此, 如何确保安全性是 miRNA 药物研发的一个重要挑战。当然, 我认为一定存在一些能够特异性调控某个基因的 miRNA, 只是短时间内还未被发现。

### 中国科学技术大学生命科学学院教授光寿红： 创新之处是 miRNA 能调控发育

人体内所有细胞的 DNA 中都储存着相同的遗传信息, 但从哲学上讲没有两个相同的细胞, 每一类细胞表达哪些基因、形成哪些产物, 需要对基因活动进行精确调控。

两位诺奖得主第一次发现 miRNA 在转录后通过各种不同的分子机理调控基因表达, 最创新之处是 miRNA 可以调控发育。随着研究的深入, 科学家逐渐发现它们还可以调控抗病毒反应、各种疾病的发生。

现在很多制药公司试图利用 miRNA 的工作机理设计、开发针对一些疾病的药物。作为药物, 它有潜在的应用空间, 但其中仍有许多技术问题尚未获得突破, 接下来的应用仍然存在挑战。

事实上, miRNA 的分子作用机理研究目前整体上已经比较成熟, 下一步研究面临的主要问题是它与疾病有哪些关联, 如何用它来制药, 并将其应用于实际。

### 清华大学药学院教授廖学斌： 应关注 miRNA 在诊断领域的应用

miRNA 在癌症诊断中有应用前景。作为一类非编码 RNA 分子, 它能够调控基因表达、参与多种生物过程, 因此具备成为癌症早期诊断生物标志物的潜力。

但在癌症治疗上, 与小干扰 RNA (siRNA) 相比, miRNA 目前并没有显示出

太多竞争优势。siRNA 通过靶向特定基因并抑制其表达, 已经在一些治疗方案中取得了一定的进展; 而 miRNA 的作用机制更加复杂, 一个 miRNA 可能同时调控多个靶基因, 导致精准调控变得更加困难, 所以我们更应关注它在诊断领域的应用。



## 延伸阅读

### 过去 5 年诺贝尔生理学或医学奖得主名单

2023 年——美国科学家 Katalin Karikó 和 Drew Weissman 获奖, 获奖理由是“发现核苷基修饰, 开发出了有效的对抗 COVID-19 的 mRNA 疫苗”。  
2022 年——瑞典科学家 Svante Pääbo 获奖, 获奖理由是“在已灭绝古人类基因组和人类进化方面的发现”。  
2021 年——美国科学家 David Julius、Ardem Patapoutian 获奖, 获奖理

由是“发现温度和触觉的受体”。  
2020 年——美英三位科学家 Harvey J. Alter、Michael Houghton 和 Charles M. Rice 获奖, 获奖理由是“发现丙型肝炎病毒”。  
2019 年——美英三位科学家 William G. Kaelin Jr、Sir Peter J. Ratcliffe 和 Gregg L. Semenza 获奖, 获奖理由是“发现了细胞如何感知和适应氧气的可用性”。

(4-5版由黄紫嫣整理)

北京时间 10 月 7 日下午 5 点 30 分, 瑞典卡罗琳医学院宣布, 2024 年诺贝尔生理学或医学奖颁给美国马萨诸塞州哈佛大学医学院教授维克托·安布罗斯 (Victor Ambros) 和哈佛大学医学院教授加里·鲁夫坎 (Gary Ruvkun), 以表彰他们“发现 miRNA 及其在转录后基因调控中的作用”。

储存在人体染色体中的信息就像是体内所有细

胞的说明书。每个细胞都包含相同的染色体, 所以每个细胞都包含完全相同的一组基因和完全相同的一组指令。

然而, 不同的细胞类型, 如肌肉细胞和神经细胞, 具有非常不同的特征。这些差异是如何产生的? 答案在于基因调控, 它允许每个细胞只选择相关的指令。这确保了在每种细胞类型中只有正确的一组基因是活跃的。

Victor Ambros 和 Gary Ruvkun 对不同类型的细胞是如何发育的很感兴趣。他们发现了 miRNA, 这是一类新的微小 RNA 分子, 在基因调控中起着至关重要的作用。他们的突破性发现揭示了一种全新的基因调控原理, 这种原理对包括人类在内的多细胞生物至关重要。现在已经知道, 人类基因组编码超过 1000 个 miRNAs。

## 官方理由

### 1 描述了基因调控的一个新水平

今年诺贝尔生理学或医学奖的重点是发现细胞中用于控制基因活动的重要调节机制。遗传信息通过一个叫作转录的过程从 DNA 流向信使 RNA (mRNA), 然后进入细胞机器生产蛋白质。在那里, mRNA 被翻译, 蛋白质根据储存在 DNA 中的遗传指令被制造出来。自 20 世纪中期以来, 一些最基本的科学发现已经解释了这些过程是如何运作的。

人体的器官和组织由许多不同类型的细胞组成, 它们的 DNA 中都储存着相同的遗传信息。然而, 这些不同的细胞表达独特的蛋白质。这是如何做到的? 答案在于基因活动的精确调控, 每种特定的细胞类型中只有正确的一组基因是活跃的。

这使肌肉细胞、肠细胞和不同类型的神经细胞能够执行它们的特殊功能。此外, 基因活动必须不断微调, 使细胞功能适应人类身体和环境的变化。如果基因调控出错, 可能会导致癌症、糖尿病或自身免疫等严重疾病。因此, 了解基因活性的调控是数十年来的一个重要目标。

20 世纪 60 年代, 研究表明, 被称为转录因子的特殊蛋白质可以结合到 DNA 的特定区域, 并通过决定产生哪些 mRNA 来控制遗传信息的流动。从那时起, 成千上万的转录因子被鉴定出来, 在很长一段时间里, 人们认为基因调控的主要原理已经被揭示了。

然而, 在 1993 年, 今年的诺贝尔奖获得者有了意想不到的发现, 不仅描述了基因调控的一个新水平, 而且结果证明其在整个进化过程中是非常重要的。

20 世纪 80 年代末, Victor Ambros 和 Gary Ruvkun 是获得 2002 年诺贝尔奖的 Robert Horvitz 实验室的博士后。在 Horvitz 的实验室里, 他们研究了一种相对不起眼的 1 毫米长的蛔虫, 即秀丽隐杆线虫。

尽管体积很小, 但秀丽隐杆线虫拥有许多特殊的细胞类型, 如神经和肌肉细胞, 这些细胞也存在于更大、更复杂的动物中。这使它成为研究多细胞生物中组织如何发育和成熟的有用模型。

Victor Ambros 和 Gary Ruvkun 对控制不同遗传程序激活时间的基因感兴趣, 这些基因确保各种细胞类型在正确的时间发育。他们研究了蠕虫的两种突变株——lin-4 和 lin-14, 它们在发育过程中表现出基因程序激活时机上的缺陷。

两位获奖者想要识别突变基因并了解它们的功能。Victor Ambros 先前已经证明

2000 年, Gary Ruvkun 的研究小组发表了他们发现的另一种由 let-7 基因编码的 miRNA。与 lin-4 不同, let-7 基因是高度保守的, 并且在整个动物王国中都存在。

这篇文章引起了科学家们极大的兴趣, 在接下来的几年里, 数百种不同的 miRNA 被鉴定出来。今天, 科学家已经发现人类有 1000 多个不同的 miRNA 基因, miRNA 对基因的调控在多细胞生物中是普遍存在的。

除了 miRNA 的定位, 几个研究小组的实验还阐明了 miRNA 如何产生并递

### 2 从蠕虫中发现新机理

lin-4 基因似乎是 lin-14 基因的负调控因子。然而, lin-14 活性如何被阻断尚不清楚。

Victor Ambros 和 Gary Ruvkun 对这些突变体及其潜在的关系很感兴趣, 并着手解开这些谜团。博士后研究结束后, Victor Ambros 在哈佛大学新成立的实验室里分析 lin-4 突变体。依次绘制使基因克隆成为可能, 并带来了意想不到的发现。lin-4 基因产生了一个异常短的 RNA 分子, 缺乏蛋白质生产的代码。

这些令人惊讶的结果表明, 这个来自 lin-4 的 miRNA 负责抑制 lin-14。而这又是怎么实现的呢?

Gary Ruvkun 在麻省总医院和哈佛医学院新成立的实验室研究了 lin-14 基因的调控。与当时已知的基因调控功能不同, Gary Ruvkun 确定 lin-4 并没有抑制 lin-14 mRNA 的产生。这种调节似乎发生

### 3 对所有复杂的生命形式至关重要

送到受调节 mRNAs 中的互补靶序列的机制。miRNA 的结合导致蛋白质合成的抑制或 mRNA 的降解。有意思的是, 一个 miRNA 可以调节许多不同基因的表达, 反之, 一个基因可以被多个 miRNA 调节, 从而协调和微调整个基因网络。

在植物和动物中, 用于生产功能性小 RNA 的细胞机制也用于生产其他小 RNA 分子, 比如作为保护植物免受病毒感染的一种手段。2006 年获得诺贝尔奖的 Andrew Z. Fire 和 Craig C. Mello 描述了 RNA 干扰, 即通过向细胞中添加双链

在基因表达过程的后期, 通过关闭蛋白质生产。实验还发现 lin-14 mRNA 中有一个片段是 lin-4 抑制 lin-14 所必需的。

两位获奖者比较了他们的发现, 得到了一个突破性的发现。短的 lin-4 序列与 lin-14 mRNA 关键片段的互补序列相匹配。Victor Ambros 和 Gary Ruvkun 进一步的实验表明, lin-4 miRNA 通过结合其 mRNA 中的互补序列关闭 lin-14, 从而阻断 lin-14 蛋白的产生。一种新的基因调控原理被发现了, 它是由一种以前未知的 RNA——miRNA 介导的。1993 年, 上述研究成果通过两篇文章发表在《细胞》杂志上。

这一发现最初让整个科学界噤若寒蝉。尽管结果很有趣, 但这种不寻常的基因调控机制被认为是秀丽隐杆线虫的特性, 可能与人类和其他更复杂的动物无关。

RNA 使特定的 mRNA 分子失活。

Victor Ambros 和 Gary Ruvkun 首先揭示了 miRNA 对基因的调控作用, 这种作用已经存在了数亿年。这一机制使得越来越复杂的生物体得以进化。也就是说, 没有 miRNA, 细胞和组织就不能正常发育。miRNA 的异常调节可能导致癌症、先天性听力丧失、眼睛和骨骼疾病等。产生 miRNA 所需的一种蛋白质的突变会导致 DICER1 综合征, 这是一种罕见但严重的综合征, 与各种器官和组织的癌症有关。