

·学科进展与展望·

RNA 干扰技术和 2006 年诺贝尔医学奖

易翔 殷勤伟

(中国科学院生物物理研究所, 计算与系统生物学研究中心, 北京 100101)

[摘要] 2006 年诺贝尔医学奖授予两个美国科学家, 表彰他们发现了 RNA 干扰现象即一种沉默基因和调控遗传信息流的重要机制。RNAi(RNA 干扰)技术已成为研究基因功能的一种强有力的手段, 并有望在未来帮助科学家研发出治疗疾病的新疗法。

[关键词] 诺贝尔生理学或医学奖, RNAi, 基因沉默, siRNA

1 诺贝尔奖带来的惊讶

2006 年 10 月 2 日上午 11 时 30 分, 瑞典皇家卡罗林斯卡(Karolinska)医学院宣布, 将本年度诺贝尔生理学或医学奖授予两名美国科学家 Andrew Z. Fire 和 Craig C. Mello, 以表彰他们发现了 RNA 干扰现象。

Andrew Fire 生于 1959 年, 1983 年获美国麻省理工学院生物学博士学位, 现任斯坦福医学院病理学和遗传学教授。Craig Mello 生于 1960 年, 1990 年获得哈佛大学生物学博士学位, 现任马萨诸塞州医学院分子医学教授。他们是近代最年轻的获奖者, 将分享 1000 万瑞典克朗(约合 140 万美元)的奖金。

瑞典卡罗林斯卡医学院在颁奖声明中宣称, Fire 和 Mello 发现了一个有关基因沉默和调控基因信息流的关键机制。RNAi(RNA interference)已被广泛用作研究基因功能的一种强有力的手段, 并有望在未来帮助科学家开发出治疗疾病的新疗法。目前, 尽管尚有一些难题阻碍着 RNA 干扰技术的发展, 但科学界普遍对这一新兴的生物工程技术寄予厚望。这也是诺贝尔奖评审委员会为什么不坚持研究成果要经过数十年实践验证的「惯例」, 而破格为 Fire 和 Mello 颁奖的主要原因。

2 获奖者的发现对中心法则的挑战

1990 年, 植物学家给矮牵牛花注入了一种能形成红色素的基因, 以期让花朵颜色更鲜艳, 但结果却

使矮牵牛花完全褪色, 花瓣变成了白色! 1995 年, 康奈尔大学的 Su Guo 博士在用反义 RNA(核糖核酸)阻断线虫基因表达的试验中发现, 反义和正义 RNA 都阻断了基因的表达^[1], 他们对这些结果百思不得其解。这种困惑一直延续到 1998 年, Andrew Fire 和 Craig Mello 在试验中证实正义 RNA 也阻断了基因的表达, 真正起作用的是双链 RNA^[2]。起先他们发现同时将正义和反义 RNA 注入线虫体内, 会阻断相应的基因表达, 而在体内正义和反义 RNA 会形成双链 RNA。因此他们推断是双链 RNA(dsRNA)导致了相应的基因沉默(Gene silencing), 并且在随后的试验中证明了以上猜想。他们把这种由双链 RNA 以序列特异的方式阻断靶基因表达的过程称为 RNA 干扰(RNA interference, RNAi)(图 1)。首先, 双链 RNA(dsRNA)与一种特异性核酸内切酶即 Dicer 酶结合, 形成 dsRNA-酶复合物; 然后在 ATP 作用下, Dicer 将长链的 dsRNA 切割为 21—23 个核苷酸的小片段——siRNA (small interfering RNA)。siRNA 与核酶复合物结合, 形成一种 RNA 引导的基因沉默复合物——RISC (RNA-induced silencing complex)。在 ATP 酶的作用下, 活化的 RISC 以 siRNA 作为向导识别同源性的单链靶 mRNA, 并在距离 siRNA 的 3' 末端 11 个碱基的位置切割 mRNA, 导致靶基因的沉默。这一重要的发现被发表在 1988 的《自然》杂志上^[3]。诺贝尔评审委员会在评价 Fire 和 Mello 的研究成果时说:“他们的发现能解释许多令人困惑、相互矛盾的实验观察结果,

本文于 2006 年 10 月 13 日收到。

并揭示了控制遗传信息流动的自然机制。这开启了一个新的研究领域。”

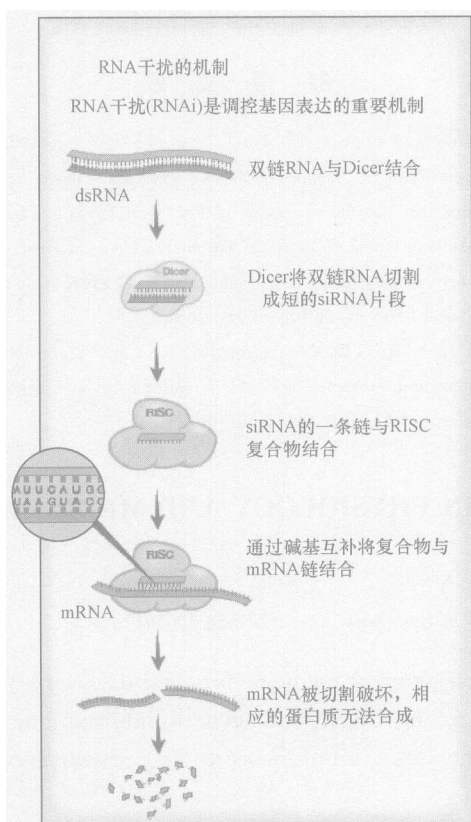


图1 RNA 干扰的机制 (引自诺贝尔医学奖委员会)

此前,受到 Crick 提出的中心法则的束缚, RNA 分子只被当作是从 DNA(遗传信息的携带者)到蛋白质(细胞功能的执行者和调节者)传递遗传信息的“信使”,而 Fire 和 Mello 的研究让人们认识到, RNA 作用不可小视,它可以使特定的基因开启或关闭,活化或抑制,从而在细胞到个体水平上影响生物的生长和发育,并且揭示出一个隐匿在 DNA 和蛋白质后面的庞大而复杂的 RNA 世界。

从 1998 年至今, RNA 干扰领域逐渐成为全球生物学研究前沿的热点。在随后的研究中发现, RNA 干扰现象广泛存在于真菌、植物、线虫、果蝇、斑马鱼和哺乳动物的体内。随着 RNA 干扰在细胞内的机制被逐渐阐明,越来越成熟的 RNA 干扰技术正在被广泛地应用于基因功能和调控的理论研究以及农林医药产业化的开发。可见,人们在期待着今后 10 年乃至 20 年此领域不断产生的惊喜。

3 RNA 干扰技术的深远意义

随着后基因组时代的来临,生物学家的主要任务是确定基因的功能,因此迫切需要建立有效、经济的分析基因功能的技术。与传统的基因敲除技术相

比, RNA 干扰具有投入少、周期短、高通量、操作简单、特异性高等优势。目前, RNA 干扰技术已经广泛应用于线虫、果蝇和哺乳动物等基因组功能的研究,其技术的建立和完善必将为基因组学的研究谱写新的篇章。

应用 RNA 干扰技术可以长期而稳定地抑制靶基因,这使得研究人员能在基因长期被沉默后引起的显性改变中更好地分析基因的功能,进而可以用作研究基因组功能和确定新基因的有用指标,亦可作为遗传缺陷的研究模型。

在疾病的研究和治疗方面,科学家认为,采用 RNA 干扰技术直接从源头上让致病基因“沉默”,也许可以更有效地治疗某些疾病。RNA 干扰技术已经用于肿瘤研究,并取得了一系列的成果。已有多项研究发现,应用 RNA 干扰技术可以在机体内同时特异性地阻断多个原癌基因的表达,而对其他基因不会产生影响。RNA 干扰技术在病毒感染性疾病如艾滋病和病毒性肝炎中的应用也引起研究者的极大关注。此外, RNA 干扰技术在神经退行性病变、心脑血管系统疾病、呼吸系统疾病、消化系统疾病、遗传性疾病、免疫相关性等多种疾病的病因机制研究以及诊断治疗方面都具有潜在的应用价值。RNA 干扰治疗技术正在快速进入人体试验阶段。不过,尚有几个难题阻碍着该技术的发展。首先,科学家还没有找到一种方便可行的方法,使 RNA 干扰能在患者体内特定的部位进行。其次,科学家还无法确定这种疗法是否会影响目标基因以外的其他基因,引发脱靶效应。

RNA 干扰技术在新药的研发领域也具有广阔的应用前景,如人工合成的双链 RNA 寡聚药物的开发可能成为继人源抗体、细胞因子之后的另一个大有前途的新兴制药产业。RNAi 经过近数年的化学和药理学研究,已给了人们极大的信心去从事这个最能令人兴奋的医药领域商业化发展。美国 Acuity 公司和 Sirna 公司已向 FDA 提交治疗老年性黄斑变性症(AMD)的 RNAi 药物的 I 期临床申请;经 14 个病人的使用和随后 157 天的观察,证明 RNAi 药物是有效的和安全的。继而, CytRx 药物公司在进行 ASL、肥胖、CMV 和 II 型糖尿病的 RNAi 药物试验, siRNA 药物公司和麻省总医院在进行用 RNAi 药物治疗听力丧失的试验, Alnylam 药物公司在尝试用 RNAi 药物治疗感冒、丙肝、肝癌及结直肠癌等的试验。美国哈佛医学院研究人员已用动物实验显示,利用 RNA 干扰技术可治愈实验鼠的肝炎。

最近,我国科学家的研究表明 siRNA 基因药物对 SARS 冠状病毒具有明显的治疗和预防作用,而且没有副作用。总之, RNAi 基因药物的研发已在许多国家蓬勃展开,它将给生物制药领域带来一场革命性的变革。

总之, RNA 干扰是细胞内监控寄生的遗传物质、沉默无用的信息模板和调节自然的时空转换的一种分子机制。这一古老而又迷人的系统现已被公认为是鉴定基因功能、调控基因表达和改变基因表型的简单而有效的方法。RNA 干扰技术已经成为一条研究功能基因组学、探索信号通路和创造遗传缺陷模型的高速公路,并开创了一条预防和治疗人类疾病的新途径。正如诺贝尔生理学或医学奖评审

委员会主席戈兰·汉松^[2]说:“我们为一种基本机制的发现颁奖。这种机制已被全世界的科学家证明是正确的,是给它发个诺贝尔奖的时候了。”

参 考 文 献

- [1] Guo S, Kempthues K. Par-1, a gene required for establishing polarity in *C. elegans* embryos, encodes a putative Ser/Thr kinase that is asymmetrically distributed. *Cell*, 1995; 81: 611—620.
- [2] Announcement of Professor Göran K. Hansson when he is interviewed by freelance journalist Marika Griehsel about the 2006 Nobel Laureates in Physiology or Medicine.
- [3] Fire A, Xu S Q, Montgomery M K et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 1998; 391: 806—811.

RNAI TECHNOLOGY AND 2006 NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY AND MEDICINE

Yi Xiang James Q. Yin

(Computational and Systems Biology Research Center, Institute of Biophysics, CAS, Beijing 100101)

Abstract Two US scientists received the 2006 Nobel Prize in physiology or medicine for their discovery of RNA interference (RNAi), a mechanism for silencing genes and controlling the flow of genetic information. RNAi technology has become a powerful tool used for exploring gene functions, and promised to help scientists open up new approaches for the treatment of diseases in human.

Key words Nobel prize in physiology and medicine, RNAi, gene silencing, siRNA

·资料·信息·

2006 年度国家自然科学基金批准资助项目及经费统计表

项目类别	资助项目数	批准经费(万元)
自由申请	7 428	203 696
面上项目		
青年科学基金项目	2 429	55 549
地区科学基金项目	413	9 330
小计	10 270	268 575
重点项目	272	43 569
重大研究计划	179	8 162
国家杰出青年科学基金项目	158	30 880
国家杰出青年科学基金项目(外籍)	12	2 400
海外和香港、澳门青年学者合作研究基金项目	80	3 200
联合资助项目	98	3 597
其他专项基金项目*	58	2 830
重大国际合作项目	20	1 906
奥运科技专项项目	6	800
小计	883	97 344
总计	11 153	365 919

注: * 表示含重点学术期刊专项基金、科普项目、科学仪器基础研究专款