

· 科技评述:2024年诺贝尔奖评述 ·

微小 RNA 的发现:基因调控的革命

——2024年诺贝尔生理学或医学评述

陈雪曼 宋尔卫*

中山大学 孙逸仙纪念医院,广州 510120

[摘要] 微小 RNA(miRNA)的发现标志着分子生物学的新阶段,2024年诺贝尔生理学或医学奖授予维克托·安布罗斯和加里·鲁夫昆,以表彰其对 miRNA 的开创性研究。目前,非编码 RNA 研究已成为后基因组时代生命科学的前沿,正在引领现阶段生命科学研究的发展。我国在 miRNA 领域的研究与国际同步切入,已取得重要突破,促使我国在非编码 RNA 研究领域的国际地位逐渐上升。本文介绍了首次发现 miRNA 的研究基本背景,分析了该研究获得诺贝尔奖的深层原因及其对人类社会认知和推动科技进步的重大意义,重点梳理了国内在该领域的研究成果、现状以及差距,探讨了未来发展趋势以及研究方向。

[关键词] 微小 RNA;基因调控;RNA 干扰;RNA 靶向治疗

近年来,分子生物学的发展步入了一个全新的阶段,微小 RNA(microRNA, miRNA)的发现无疑是这一进程中的重要里程碑。科学家维克多·安布罗斯(Victor Ambros)和加里·鲁夫昆(Gary Ruvkun)因其在该领域的开创性贡献获得2024年诺贝尔生理学或医学奖,引发了全球科学界的高度关注,促使人们更深入地认识到这项研究的广泛影响。

1 研究基本背景

miRNA 是一类短链非编码 RNA,主要通过结合靶 mRNA 来抑制蛋白质翻译或引起 mRNA 降解,进而调控基因的表达(图1)。miRNA 的发现最早可以追溯到1993年,当时科学家维克托·安布罗斯和加里·鲁夫昆在秀丽隐杆线虫中首次识别到 lin-4(第一个 miRNA)^[1],通过与靶基因 lin-14 mRNA 的 3' 非翻译区结合来抑制其翻译,从而调控生物体的发育过程^[2]。其中,安布罗斯揭示了 miRNA 的生成、功能以及在调控细胞命运中的重要性;而鲁夫昆则对 miRNA 的调控机制及其对基因表达调控的广泛性进行了深入探索。



宋尔卫 中国科学院院士,中山大学医学部主任、孙逸仙纪念医院院长、乳腺外科教授、主任医师,博士生导师,第十三届、十四届全国人大代表。长期从事乳腺癌等恶性肿瘤的诊疗和研究,在非编码 RNA、肿瘤微环境和免疫治疗研究领域取得系列原创性学术成果,提出肿瘤生态学说。已发表包括 *Nature*, *Cell*, *Cancer Cell*, *Nature Immunology*, *Nature Cell Biology*, *Nature Reviews Drug Discovery* 等 SCI 论文 170 余篇。受邀 Springer 出版社编写肿瘤非编码 RNA 及肿瘤生态学专著。



陈雪曼 中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤中心副研究员,硕士生导师。长期从事乳腺癌的基础与临床研究,主要成果以第一/通讯作者(含共同)身份发表在 *Nature Reviews Drug Discovery*, *Nature Immunology*, *Nature Communications*, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *Cancer Communications*, *Acta Pharmaceutica Sinica B* 等期刊,单篇最高他引逾千次。参编多本国家级规划教材及 Springer 出版社出版的学术专著。承担国家自然科学基金青年项目等多项课题。

2 诺贝尔奖授予理由

维克多·安布罗斯和加里·鲁夫昆两位科学家

收稿日期:2024-11-03;修回日期:2024-11-03

* 通信作者,Email:songew@mail.sysu.edu.cn

本文受到国家自然科学基金项目(82488101,82330056)的资助。

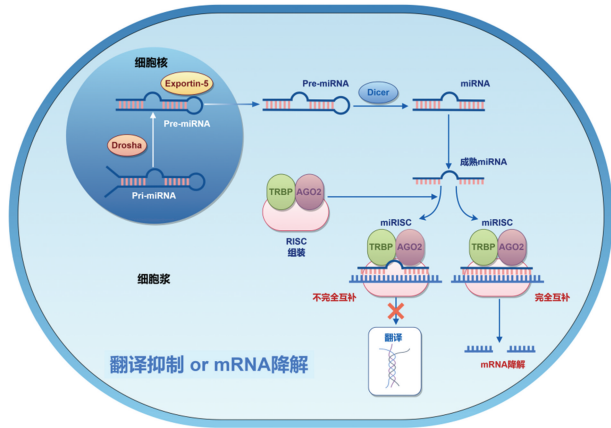


图1 微小RNA生成及作用机制示意图

在细胞核中, Pri-miRNA 由 Drosha 切割产生 Pre-miRNA, 后者与 Exportin-5 结合后进入细胞浆, 经 Dicer 处理生成成熟 miRNA。TRBP 和 AGO2 组装为 RISC, miRNA 的引导链与 RISC 结合以调节靶 mRNA 翻译: 引导链与 mRNA 不完全互补导致翻译抑制, 完全互补导致 mRNA 降解。Pri-miRNA: 初级 miRNA; Pre-miRNA: 前体 miRNA; Exportin-5: 输出蛋白-5; Drosha: 核糖核酸酶 3; Dicer: 核糖核酸内切酶; RISC: RNA 诱导沉默复合体; TRBP: 反式激活应答 RNA 结合蛋白。

的开创性研究阐明了 miRNA 对基因表达的转录后调控机制。此前, 科学界普遍认为基因表达调控主要通过蛋白质实现, 而 miRNA 的发现颠覆了这一传统观念, 也为之后一系列的 miRNA 研究奠定了基础。在接下来的几十年中, 科学家们发现 miRNA 不仅仅存在于线虫中, 也广泛存在于动植物以及人体中。在生物体不同组织器官和发育阶段, miRNA 通过结合不同的蛋白质分子, 采用不同的调控机制选择性地发挥作用。截至目前, 人类细胞中鉴定出的 miRNA 基因已逾千个, 这些 miRNA 可以同时调控多个基因, 参与了广泛的正常和疾病相关活动, 是细胞内基因网络调控不可或缺的重要组成部分。因此, 安布罗斯和鲁夫昆对 miRNA 的发现不仅开辟了 RNA 生物学的新领域, 拓宽了学界对基因组复杂性和功能的理解, 也为一些人类重大疾病(如癌症、心血管疾病和神经退行性疾病等)的机制研究和临床治疗提供了新的思路 and 策略。miRNA 的研究托起了“基因沉默”的崭新概念, 是非编码 RNA 研究的里程碑, 因此其获得 2024 年诺贝尔生理学或医学奖实至名归。

3 研究意义

miRNA 研究的突破对人类认知和科技进步产

生了深远影响, 其贡献延伸至多个实际应用领域。首先, miRNA 的发现揭示了基因调控的全新维度, 改变了学界对遗传信息表达调控的传统认知——以往主要集中于转录水平机制。而 miRNA 研究揭示了转录后调控的复杂网络, 强调了非编码 RNA 在基因表达调控中的重要性, 推动了基因调控理论的重大革新以及表观遗传学和分子生物学的研究高潮。在疾病研究方面, miRNA 作为基因表达的精细调控者, 在多种生物过程中发挥关键作用, 尤其与癌症、心血管及神经系统疾病的发生密切相关。对 miRNA 的研究为理解疾病演化过程提供了新的视角, 成为探索病因、发展新型诊断方法和核酸药物的重要途径。靶向 miRNA 的治疗策略也在逐步开发中, 包括 miRNA 模拟物和抑制剂, 通过靶向特定 miRNA 或调节其活性来恢复正常的基因表达谱, 从而实现疾病干预, 这是基于 RNA 干扰技术在医学应用中的延伸和创新。miRNA 研究还刺激了生物技术和制药工业的进步, 高通量测序技术和生物信息学的结合则反过来加速了 miRNA 的鉴定和功能探究。可见, miRNA 研究将持续深刻地改变人们对生命科学的理解, 引领生命科学领域的创新风潮, 同时促进基础研究与临床应用的融合, 为个性化医疗提供有力支持。

4 国内研究现状

我国的非编码 RNA 研究起步与国际相近, 在 RNA 生成、降解和作用机制等领域始终保持国际影响力, 并在某些领域引领国际前沿。许多高校和研究机构在 miRNA 的生物合成途径、功能、靶基因识别、信号通路及其疾病应用等方面进行了深入研究。南京大学张辰宇团队^[3]最早报道了 miRNA 在循环系统中稳定存在, 开创了细胞外 RNA 研究的新领域, 也成为所有血清 miRNA 生物标志物研究的基础。例如, 中山大学庄诗美团队^[4]通过血清检测成功建立了由 7 个 miRNA(miR-29a、miR-29c、miR-133a、miR-143、miR-145、miR-192 和 miR-505)组成的肝癌早期预警分类器, 为癌症诊断提供了一种新的非侵入性的检测方法, 便于疾病的早期监测及预后评估。

基于表达谱分析, 国内学者系统鉴定了多种肿瘤相关 miRNA, 比如促肝癌转移的 miR-151、抑制肝癌生长的 miR-199-3p 及调控乳腺癌干性的 let-7 等, 同时发现了调节骨骼和心肌分化的 miR-2861、

miR-1 和 miRNA-328 等。在 miRNA 信号传导方面,武汉大学付向东团队^[5]首次揭示剪接因子 PTB 蛋白对 miRNA 活性调控的新机制,并发现 miR-1 可以直接介导线粒体基因翻译增强,成为小 RNA 研究领域的重大突破^[6]。这些研究成果形成了多篇高影响力的论文发表在国际顶级期刊上,或为封面文章,或被选为同期亮点(highlight)评述。由国内学者主编的多本有关非编码 RNA 的学术专著也在国际著名出版社 Springer 出版,内容涉及调控肿瘤生物学过程的非编码 RNA 以及 RNA 疗法在人类疾病中的应用。

在植物非编码 RNA 方面,我国的研究水平与欧美等发达国家基本持平,多个优秀团队在此领域取得重要突破,例如:清华大学戚益军研究组^[7]揭示植物 miRNA 产生的核心工作机制。众多有关植物 miRNA 作用机制及其促进水稻高产育种的应用研究也标志着我国在 RNA 技术及基因资源方面的良好基础,为提高主要农作物的产量提供了新的理论与技术支持。

在 RNA 信息学领域,我国科学家开发了多种计算 RNA 组学技术与平台,涵盖非编码 RNA 的识别、功能研究和转录调控网络等。随着调控型 miRNA 的发现,一系列 miRNA 预测软件如国外开发的 TargetScan、miRanda 和 miRDeep 以及国内的 miRAlign、CPC、miR2Disease 等工具相继推出,极大地促进了 miRNA 研究的发展。由陈润生院士团队^[8]开发的 NONCODE 数据库建立了统一的非编码 RNA 分类体系。中山大学基于新一代测序技术开发了包括 DeepBase、starBase 和 ChipBase 等非编码 RNA 功能研究平台,以及 mirExplorer、ACTlocater、ncRNAimprint 和 StarScan 等一系列 miRNA 研究新方法及数据库,成功整合 CLIP-Seq 与 Degrdom-Seq 数据,实现对人类功能性 miRNA 靶标组研究的多维度高通量分析^[9]。

在 RNA 转化医学领域,我国学者开发了首个获批上市的 miRNA 诊断试剂盒。许多针对血清/体液 miRNA 作为疾病分子标志物的研究推动了循环 miRNA 在癌症、心血管系统疾病以及生殖系统疾病等的临床实践中的广泛应用。在 RNA 新药筛选方面,miRNA 领域尚无药物获批上市,国外开发的大部分 miRNA 靶向或模拟物疗法尚处于临床前阶段,而国内相关 miRNA 赛道则发展更慢一些,科研成果的实际转化应用以及产业化能力还需进一步

提升。加快非编码基因资源及技术的临床转化应用,将明显提升我国生物医药领域的持续创新能力,具有巨大的社会经济效益。

此外,在其他非编码小 RNA 研究领域,我国科学家也取得了显著成果。例如,首次人工全合成酵母丙氨酸转移核糖核酸(一种 tRNA)^[10];中山大学屈良鹄团队^[11, 12]牵头完成“新的 snoRNA 结构与功能研究”;本文通信作者首次在保护小鼠爆发性肝炎的模型中成功应用小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA)^[13],并且率先论证了在动物体内靶向肿瘤细胞导入 siRNA 的可行性^[14],为 RNA 干扰治疗肿瘤的临床转化奠定基础。我国在长链非编码 RNA (lncRNA) 和环状 RNA (circRNA) 的研究也处于世界前列,包括首次发现全新内含子来源的 lncRNA、反剪接产生的外显子—内含子环状 RNA (EIciRNAs),以及与人类重大疾病密切相关的树突状细胞特异性 lnc-DC、调控炎—癌转化的 NKILA 和编码肿瘤隐性抗原的 circFAM53B 等。这些成果不仅丰富了我国非编码 RNA 的研究体系,也为相关疾病的早期诊断和防治提供了新的理论基础。

5 未来发展趋势与展望

非编码 RNA 研究是生命科学的重要前沿领域,中国在该领域的研究起步较早,与国际水平差距不大,有望实现国际领先并取得原创突破的战略方向。miRNA 研究将依赖高通量测序技术、单细胞分析及系统生物学的综合应用,这些技术进步将深化对 miRNA 代谢过程、作用机制以及复杂调控网络的理解,并在精准医学中发挥关键作用。未来, RNA 治疗将推动个性化医疗实践,通过精确设计 RNA 药物,实现针对特定基因或疾病状态的定制化治疗。跨学科合作与全球资源整合将加速创新,实现 RNA 治疗技术的临床转化,特别是中国丰富的临床资源和科研成果有望促进这一进程。合成生物学的进展也将推动 miRNA 的工程化应用,为靶基因调控和疾病治疗开创新途径。

参 考 文 献

- [1] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *Lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *Lin-14*. *Cell*, 1993, 75(5): 843—854.
- [2] Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *Lin-14* by *Lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*, 1993, 75(5): 855—862.

- [3] Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008, 18(10): 997—1006.
- [4] Lin XJ, Chong YT, Guo ZW, et al. A serum microRNA classifier for early detection of hepatocellular carcinoma: a multicentre, retrospective, longitudinal biomarker identification study with a nested case-control study. *The Lancet Oncology*, 2015, 16(7): 804—815.
- [5] Xue YC, Ouyang KF, Huang J, et al. Direct conversion of fibroblasts to neurons by reprogramming PTB-regulated microRNA circuits. *Cell*, 2013, 152(1/2): 82—96.
- [6] Zhang XR, Zuo XX, Yang B, et al. MicroRNA directly enhances mitochondrial translation during muscle differentiation. *Cell*, 2014, 158(3): 607—619.
- [7] Xie DQ, Chen M, Niu JR, et al. Phase separation of SERRATE drives dicing body assembly and promotes miRNA processing in *Arabidopsis*. *Nature Cell Biology*, 2021, 23(1): 32—39.
- [8] Bu D, Yu K, Sun S, et al. NONCODE v3.0: integrative annotation of long noncoding RNAs. *Nucleic Acids Research*, 2012, 40(Database issue): D210—215.
- [9] 国家自然科学基金委员会, 中国科学院. 中国学科发展战略·RNA 研究中的重大科学问题. 北京: 科学出版社, 2017.
- [10] 王德宝, 郑可沁, 裘慕绥, 等. 酵母丙氨酸转移核糖核酸的人工全合成. *中国科学(B辑 化学 生物学 农学 医学 地学)*, 1983(5): 385—398.
- [11] Liang D, Zhou H, Zhang P, et al. A novel gene organization: intronic snoRNA gene clusters from *Oryza sativa*. *Nucleic Acids Research*, 2002, 30(14): 3262—3272.
- [12] Li SG, Zhou H, Luo YP, et al. Identification and functional analysis of 20 Box H/ACA small nucleolar RNAs (snoRNAs) from *Schizosaccharomyces pombe*. *Journal Of Biological Chemistry*, 2005, 280(16): 16446—16455.
- [13] Song EW, Lee SK, Wang J, et al. RNA interference targeting Fas protects mice from fulminant hepatitis. *Nature Medicine*, 2003, 9(3): 347—351.
- [14] Yao YD, Sun TM, Huang SY, et al. Targeted delivery of PLK1-siRNA by ScFv suppresses Her2 + breast cancer growth and metastasis. *Science Translational Medicine*, 2012, 4(130): 130ra48.

Discovery of microRNAs: A Revolution in Gene Regulation —The 2024 Nobel Prize in Physiology or Medicine

Xueman Chen Erwei Song*

Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120

Abstract The discovery of microRNAs (miRNAs) marks a new phase in molecular biology. The 2024 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to Victor Ambros and Gary Ruvkun in recognition of their pioneering research on miRNAs. Currently, non-coding RNA research has become the forefront of life sciences in the post-genomic era, leading the development of contemporary life science research. China has made significant breakthroughs in the field of miRNA, aligning its research efforts with international advancements. This article presents the fundamental background of the initial discovery of miRNAs, analyzes the deeper reasons for the Nobel Prize recognition, and highlights the significant impact of this research on human understanding and technological progress. Additionally, it focuses on domestic research achievements, current status, and gaps in this field, while exploring future development trends and research directions.

Keywords microRNA; gene regulation; RNA interference; RNA targeted therapy

(责任编辑 张强)

* Corresponding Author, Email: songew@mail.sysu.edu.cn