

## 2006年度诺贝尔生理学或医学奖颁奖公告

单永强 (译)

(北京大学分子医学研究所核酸技术研究室)

卡罗琳斯卡医学院诺贝尔奖评选委员会今天(2006.10.2)决定将2006年度诺贝尔生理学或医学奖共同授予安德鲁·法尔(Andrew Fire)和克雷格·梅洛(Craig Mello),以表彰他们发现了RNA干扰现象,即一种由双链RNA引起的基因沉默现象。

### 摘要

今年的诺贝尔奖获得者发现了一种控制遗传信息传递的基本机制。我们的基因组是通过细胞核中的DNA向细胞浆中的蛋白质合成元件发送蛋白质合成指令来表达功能的。这些指令由信使RNA(mRNA)负责传达。1998年,美国科学家安德鲁·法尔和克雷格·梅洛公布了他们发现的一种降解特定基因mRNA的机制——RNA干扰机制,当细胞中出现双链RNA分子时,这种机制将被激活。双链RNA分子激活生物化学元件,使其具有相同遗传编码的mRNA分子发生降解。一旦这些mRNA消失,相应的基因就被沉默,也就不能合成相应编码的蛋白质了。

RNA干扰普遍存在于植物、动物和人类中。它对基因表达调控具有重要意义,参与病毒防御机制,并使跳跃基因受到控制。RNA干扰作为一种基因功能研究手段,已被广泛应用于基础科学中,并将有可能引发新治疗方法的出现。

### 细胞信息流:从DNA经mRNA到蛋白质

DNA上的遗传密码决定了蛋白质的构成。DNA中包含的指令拷贝成mRNA,然后mRNA用来合成蛋白质(见图1)。英国的诺贝尔奖获得者Francis Crick将遗传信息从DNA通过mRNA到蛋白质的传递过程称作分子生物学的中心法则。蛋白质则参与了所有的生命活动,例如:酶消化食物、

大脑中的受体接受刺激信号、抗体抵御细菌,等等。

我们的基因组由大约30000个基因组成,但只有一小部分在细胞中表达功能。从DNA合成mRNA被称为转录,这一过程决定了哪些基因将得到表达(也就是决定了新蛋白质的合成),它受到许多因素的控制。40多年前,法国诺贝尔奖获得者Francois Jacob和Jacques Monod发现了基因表达调控的基本规律。现在我们知道,从细菌到人类的整个进化进程中都是这些相似的规律在起作用。是这些规律奠定了基因技术的基础:即将一段DNA序列转入细胞中以产生一种新蛋白质。

1990年前后,分子生物学家发现了许多意外的、难于解释的实验现象,其中最令人震撼的结果来自一些植物学家的发现:当他们试图通过在矮牵牛花中转入红色素基因来加深花瓣的颜色时,不但没有使颜色加深,反而使花瓣完全褪色,变成了白色。在法尔和梅洛公布他们获得今年诺贝尔奖的发现之前,导致这一现象的原因一直是个谜。

### RNA干扰的发现

法尔和梅洛研究了线虫(*Caenorhabditis elegans*)的基因调控机制(见图2)。他们在细胞中注射一种肌蛋白编码基因的mRNA,没有影响线虫的行为。这种mRNA中的遗传编码被定义为“正义”序列。他们在细胞中注射可以与该mRNA配对的“反义”序列,仍然没有影响。但是当Fire和Mello将正义和反义RNA一起注射到线虫细胞内时,线虫表现出特殊的颤抖运动。相似的运动方式也出现在缺少这种肌蛋白功能基因的线虫中。这是怎么回事?

当正义和反义RNA相遇,会相互结合形成双链RNA。是否是这样的双链RNA使与它具有相同编码的基因沉默了呢?法尔和梅洛通过向线虫细胞

内注射包含其他几种蛋白基因编码的双链 RNA 检验了这个假设。在每个实验中,注射包含遗传编码的双链 RNA 都导致了那些含有相同编码基因的沉默,基因编码蛋白没有合成。

经过一系列简单而漂亮的实验,法尔和梅洛得出结论:双链 RNA 可以使基因沉默,这种 RNA 干扰是特异地针对那些与注射的 RNA 编码相同的基因的,而且 RNA 干扰在细胞间可以传递甚至可以遗传。注射微量的双链 RNA 就足以引起基因的沉默,因此法尔和梅洛认为 RNA 干扰(现在通常缩写为 RNAi)是一种催化过程。

1998年2月19日,Nature 杂志发表了法尔和梅洛的发现。这一发现解释了许多令人困惑、矛盾的实验结果,揭示了一种天然的基因信息控制原理。从而宣告了一个新研究领域的诞生。

### 解析 RNA 干扰“机器”

在随后的几年里,构成 RNAi “机器”的元件被鉴定出来(见图3)。双链 RNA 与一个蛋白复合体 Dicer 结合,并被其切割成若干片段。然后另一个蛋白复合体 RISC 与这些片段结合,剔除这些双链 RNA 片段上的一条链,另一条链则继续与 RISC 结合,作为探测 mRNA 分子的探针。一旦一个 mRNA 能够与 RISC 上的 RNA 片段配对,它将结合到 RISC 复合物上,并被切断和降解。这一特定 mRNA 所对应的基因就被沉默了。

### RNA 干扰是对病毒和跳跃基因的防御

RNA 干扰在病毒防御中非常重要,尤其对于低等生物。许多病毒基因中都含有双链 RNA 结构。当这样的病毒侵袭宿主细胞时,它将这种 RNA 分子注入宿主细胞。宿主细胞内的 Dicer 能迅速与之结合(图4A),激活 RISC 复合体,使病毒 RNA 被降解,于是宿主细胞逃避了感染。除了这种防御机制,人类等高等生物中还建立起了高效的免疫防御系统,包括抗体、杀伤细胞和干扰素等。

跳跃基因又叫做转座子,是能够在基因组中四处游动的 DNA 序列。它们存在于所有的生物中,

一旦停留在错误的位置就将对生物体造成损害。许多转座子将 DNA 转录成 RNA,这些 RNA 反转录成 DNA 然后插入基因组的其他位置。这些 RNA 中的一部分经常是双链形式的,成为 RNA 干扰的靶点。通过这一方式, RNA 干扰使基因组免受转座子的损伤。

### RNA 干扰调控基因表达

RNA 干扰不仅可以用于线虫细胞、而且可以用来调控人类细胞中的基因表达(图4B)。我们的基因组中有很多被称为 microRNA 的小 RNA 分子基因编码,它们包含很多其他基因的编码片段。这样一个 microRNA 分子可以形成双链结构,激活 RNA 干扰元件,阻遏蛋白质的合成,相应基因的表达则被沉默。现在我们了解到 microRNA 介导的基因调控在生物发育和细胞功能调节中发挥着重要作用。

### RNA 干扰的发现为生物医学研究、基因工程和卫生保健创造了新的机遇

RNA 干扰机制在基因工程领域展现出光明的前景。人们已经设计出一些双链 RNA 分子,用来沉默人类、动物、植物中的特定基因(图4C)。这些沉默 RNA 分子可以被导入细胞中,激活 RNA 干扰元件,降解具有相同编码的 mRNA。

这一方法已经成为生物学和生物医学的重要研究手段,将来有望应用于临床医学、农学等更多学科中。最近发表的一些论文表明,人们已成功地在人体细胞和实验动物体内进行了基因沉默。例如:新近研究显示,一种导致高胆固醇血症的基因可以通过给动物进行沉默 RNA 治疗得到沉默。开发沉默 RNA 进行病毒感染、心血管疾病、肿瘤、内分泌失调和其他疾病的治疗计划也正在进行中。

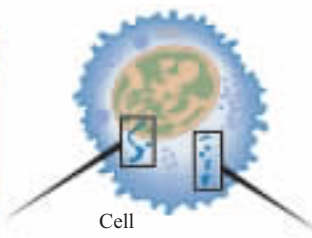
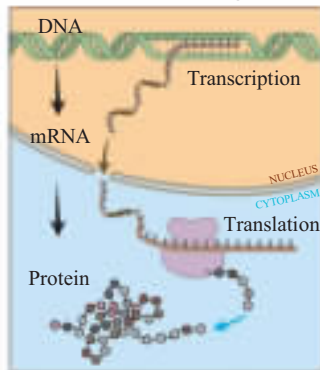
### 参考文献:

- [1] Fire AZ, Xu SQ, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 1998, 391:806~811

RNA interference

—gene silencing by double-stranded RNA

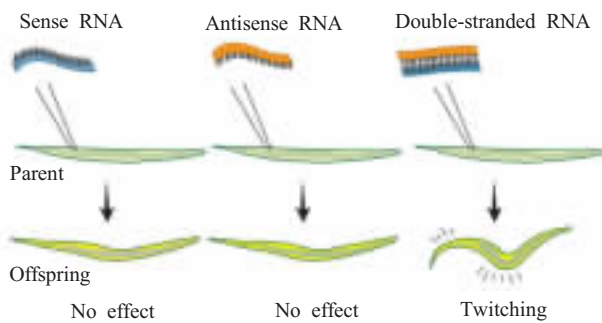
**Fig.1** The central dogma



Our genome operates by sending information from double-stranded DNA in the nucleus, via single-stranded mRNA, to guide the synthesis of proteins in the cytoplasm.

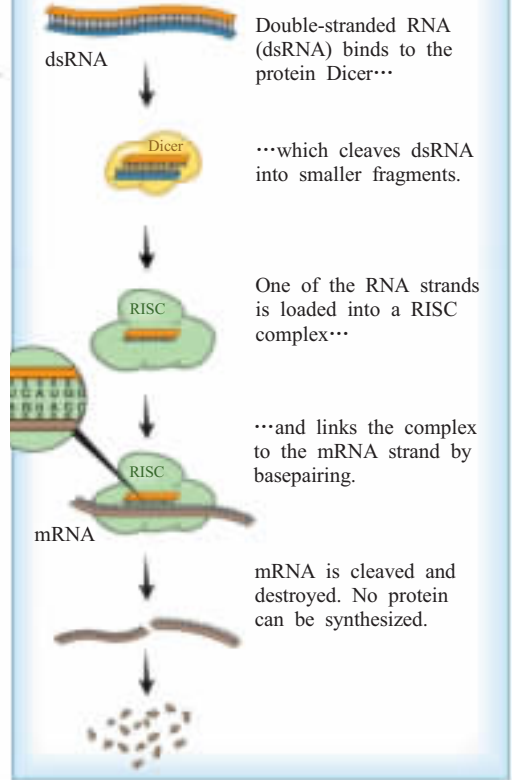
**Fig.2** The experiment

RNA carrying the code for a muscle protein is injected into the worm *C.elegans*. Single-stranded RNA has no effect. But when double-stranded RNA is injected, the worm starts twitching in a similar way to worms carrying a defective gene for the muscle protein.



**Fig.3** The RNAi mechanism

RNA interference (RNAi) is an important biological mechanism in the regulation of gene expression.

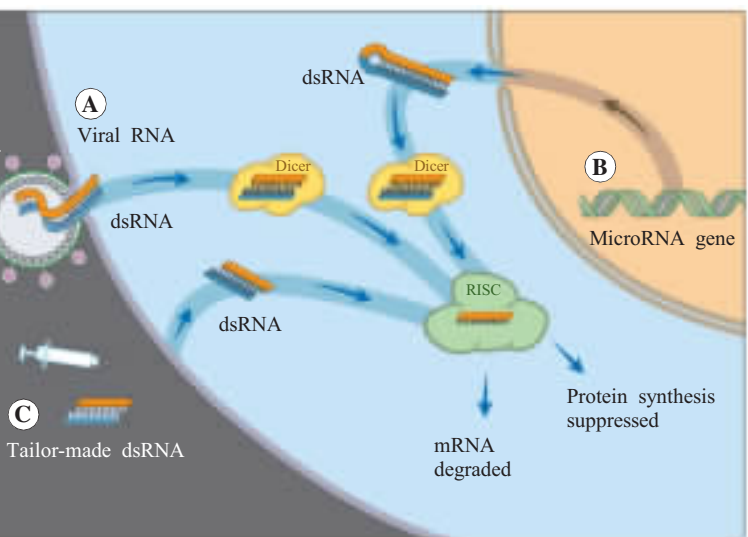


**Fig.4** Several processes in the cell use RNAi

A. When an RNA virus infects the cell, it injects its genome consisting of double-stranded RNA. RNA interference destroys the viral RNA, preventing the formation of new viruses.

B. Synthesis of many proteins is controlled by genes encoding microRNA. After processing, microRNA prevents the translation of mRNA to protein.

C. In the research laboratory, dsRNA molecules are tailor-made to activate the RISC complex to degrade mRNA for a specific gene.



注：本文正文内容及图均摘自 <http://nobelprize.org/> 网站。