

文章编号:1004-0374(2006)06-0518-03

2006年诺贝尔生理学或医学奖

2006年10月2日,瑞典卡罗林斯卡医学院宣布将2006年度诺贝尔生理学或医学奖授予两名美国科学家安德鲁·法尔(Andrew Z Fire)和克雷格·梅洛(Craig Mello),以表彰他们发现了“RNA干扰机制——双链RNA引起基因沉默”。

摘要:今年的诺贝尔获奖者发现了控制基因信息流的基本机制。基因组通过将细胞核内DNA的蛋白质合成指令发送到细胞质的蛋白质合成部位而运作。这些指令通过信使RNA(mRNA)传达。1998年,美国科学家安德鲁·法尔和克雷格·梅洛撰文指出,他们自己发现了一种可以降解某一特定基因的mRNA的机制。这种RNA干扰的机理在RNA分子作为双链出现时被激活。双链RNA激活使携带有与双链RNA相同遗传编码的mRNA分子降解的生化机制。当这种mRNA分子消失,相应的基因便会沉默,它所编码的蛋白质也不会合成。

RNA干扰发生在植物、动物和人类中,它在调节基因表达、参与病毒感染的防御以及保持跳跃基因的可控性中具有重要作用。RNA干扰已经成为基础科学研究的一项广泛应用的方法,用以研究基因功能,将来有望发展成为一种新的治疗方法。

安德鲁·法尔出生于1959年,美国公民,1983年获美国麻省理工学院生物学博士学位,现任斯坦福大学医学院病理学和遗传学教授。

克雷格·梅洛出生于1960年,美国公民,1990年获得哈佛大学生物学博士学位,现任马萨诸塞州立大学医学院分子医学教授。

细胞的信息流:从DNA通过mRNA到蛋白质

DNA的遗传密码决定了蛋白质如何构建。包含在DNA中的指令复制给mRNA,然后用于蛋白质的合成(图1)。DNA通过mRNA到蛋白质这一遗传信息流已被英籍诺贝尔奖获得者弗朗西斯·克里克(Francis Crick)称为分子生物学的中心法则。蛋白质参与生命的所有过程,如酶消化食物、脑中受体接收信号以及抗体抵御细菌。

人类基因组包括大约3万个基因,但是每个细胞只用到其中的一小部分。基因表达(即新蛋白的合成)受控于从DNA复制到mRNA的转录机制,反过来,它又受多种因子调节。法国诺贝尔奖获得者弗兰克斯·雅各布(Francois Jacob)和雅克·莫诺(Jacques Monod)在四十多年以前就发现了基因表达调控的基本原理。今天,我们知道了从细菌到人类的整个进化过程中相似的原理都在发挥作用。它们奠定了基因技术(DNA序列引入到细胞中产生新的蛋白质)的基础。

20世纪90年代前后,分子生物学家得到了大量出乎意料难以解释的结果,其中最令人吃惊的是,植物生物学家在试图通过向花中引入诱导红色素形成基因来增加矮牵牛花瓣颜色深度时发现的。处理后花瓣的颜色非但没有加深,相反,所有颜色都丢失了,花瓣变成了白色。导致这一现象的机理一直困扰着人们,直到法尔和梅洛的发现,让他们获得诺贝尔奖。

RNA干扰的发现

安德鲁·法尔和克雷格·梅洛一直致力于秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)中基因表达的调控机理研究(图2)。注射编码一种肌肉蛋白的mRNA分子并不会引起线虫的行为改变。mRNA中的遗传密码可以看作是“正义”RNA。注射可以与mRNA配对的“反义”RNA也没有作用。但是,当法尔和梅洛将线虫同时注射“正义”和“反义”RNA时,他们发现线虫表现出了特异的抽搐运动。在肌肉蛋白一个功能基因完全缺失的线虫中也有类似的运动。到底发生了什么?

当“正义”RNA和“反义”RNA相遇,两者结合形成双链RNA。是这种双链RNA分子使携带有相同编码的基因沉默了吗?法尔和梅洛通过将含有其他多种线虫蛋白质遗传密码的双链RNA注射到线虫体内来验证这一假设。在所有的实验中,注射携带有某种遗传密码的双链RNA可以引起含有该

特定编码的基因沉默，由这个基因编码的蛋白质不再合成。

通过几个简单精巧的实验，法尔和梅洛推论，双链RNA可以使基因沉默，这种RNA干扰对基因编码与注射的RNA分子相匹配的基因有特异性，并且RNA干扰可以在细胞间传播，甚至还可以遗传。注射少量的双链RNA就足以产生效果。所以法尔和梅洛认为，RNA干扰是一种催化过程。

1998年2月19日，法尔和梅洛在Nature上发表了他们的发现。这个发现解释了许多令人费解、矛盾的实验发现，揭示了控制基因信息流的自然机制，宣告了一个新的研究领域的开始。

RNA干扰的机制还没有完全被揭示

在随后的几年里，RNA干扰机制的组分得到了确定(图3)。双链RNA结合在蛋白质复合体Dicer上，后者将RNA剪切成了许多片段；另外一种蛋白复合体RISC，与这些片段相结合。RNA的一条链被降解；另一条链作为探测mRNA分子的探针仍然结合在RISC复合体上。当一个mRNA分子与RISC上的RNA片段配对时，它与RISC复合体结合，被剪切与降解。这个特异的mRNA所对应的基因就此被沉默了。

RNA干扰——一种抵御病毒及跳跃基因的手段

尤其在低等生物中，RNA干扰在防御病毒方面起着重要作用。许多病毒具有含有双链RNA的遗传密码。当这种病毒感染了细胞，其自身的RNA分子便会被注入到细胞中，并立刻与Dicer结合(图4A)。RISC复合体被激活，病毒RNA降解，从而细胞不被感染而存活。除了这种防御之外，高等生物，如人类，发展了包括抗体、杀伤细胞和干扰素在内的一套有效的免疫防御系统。

跳跃基因，又称为转座子，是基因组中可以

转移的DNA序列，它存在于所有的生物体中，如果它们插入到错误的地方就会造成损伤。许多转座子复制其DNA为RNA，然后反转录为DNA并插入基因组的其他的位置。这种RNA分子中部分双链可以作为RNA干扰的靶标。这样，RNA干扰就保护了基因组不受转座子影响。

RNA干扰调控基因表达

像线虫一样，人类细胞中RNA干扰用以调控基因表达(图4B)。人类基因组中有数以百计的基因编码称为“微小RNA(microRNA)”的小分子RNA，它们包含有其他基因的编码片段。这种微小RNA分子可以形成双链结构，激活RNA干扰机制，从而阻断蛋白质的合成，导致特定基因表达的沉默。现已证实微小RNA的遗传调节作用在生物体发育及细胞功能调控中发挥着重要作用。

生物医学研究、基因技术和卫生保健的新机遇

RNA干扰发展了基因技术应用的可能性。科学家已经设计双链RNA分子来使人类、动物及植物特定基因沉默。将这种沉默RNA分子引入到细胞中，激活RNA干扰机制，从而阻断有同样编码的mRNA。

RNA干扰技术已成为生物学和生物医学中的一个重要研究手段。将来，有望应用于包括临床医学及农业在内的诸多学科中。最近有一些文章介绍了在人类细胞及实验动物中成功进行的基因沉默。例如，最近在用沉默RNA处理动物时发现一个导致血液高胆固醇的基因被沉默。用沉默RNA治疗病毒感染、心血管疾病、癌症、内分泌失调以及其他许多疾病的多项计划正在进行中。

[参 考 文 献]

- [1] Fire A, Xu SQ, Montgomery MK, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature, 1998, 391: 806-811

管兴华译自 <http://www.nobelprize.org>

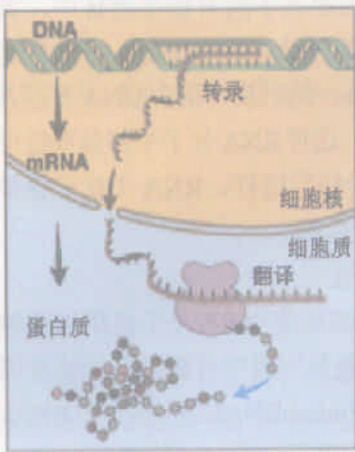


图1 中心法则

我们的基因组通过将细胞核中双链DNA的信息经转录为单链mRNA指导细胞质中蛋白质的合成而运转。

向秀丽隐杆线虫中注射编码一种肌肉蛋白的单链RNA不起作用，但当注射双链RNA时，线虫开始抽搐。这与编码肌肉蛋白的基因缺失的线虫相似。

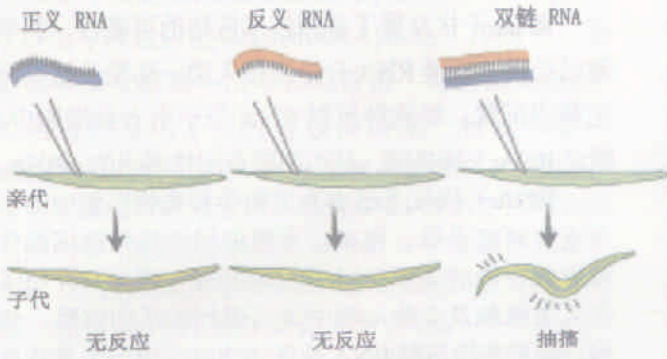


图2 实验

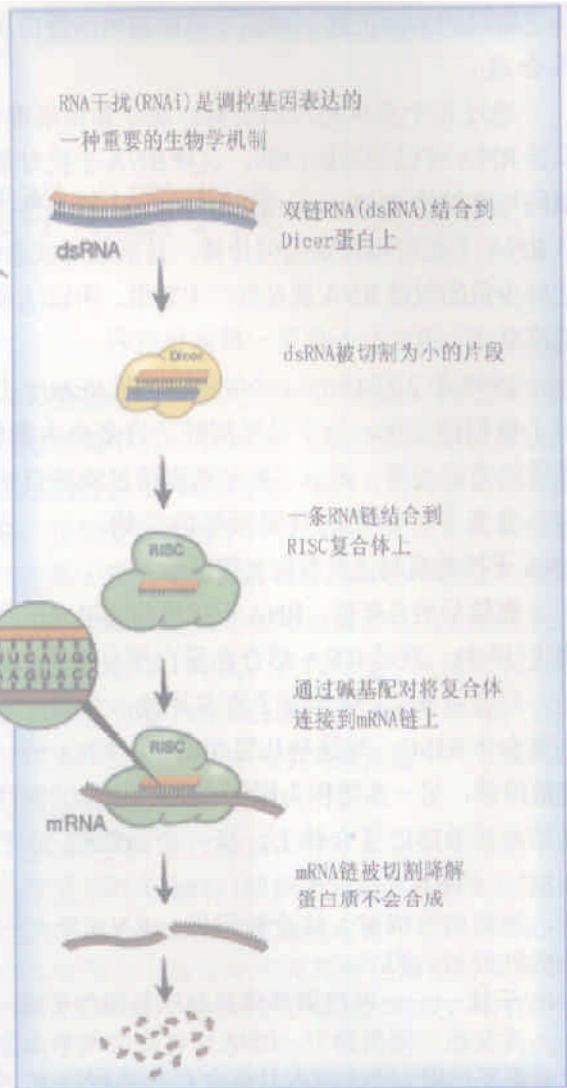


图3 RNA干扰机制

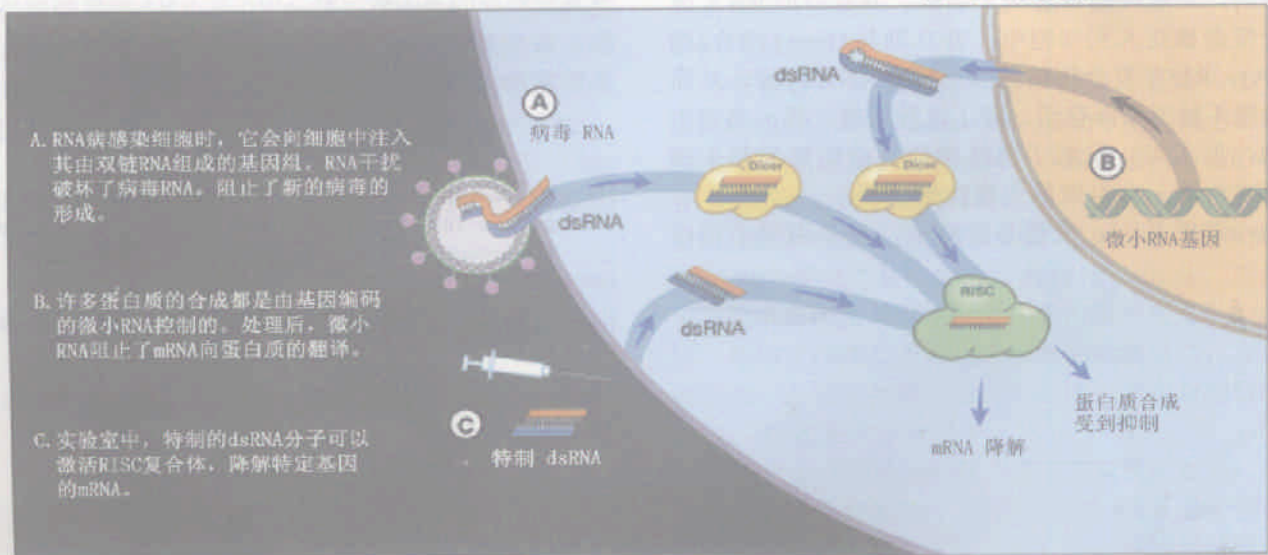


图4 细胞中的RNA干扰