

学界早有预言, microRNA 的研究, 必然会诞生一个诺贝尔奖。如今, 这一预言终于应验。

北京时间 10 月 7 日傍晚 5 点半, 2024 年诺贝尔生理学或医学奖揭晓, 科学家维克托·安布罗斯 (Victor Ambros) 和加里·鲁夫坎 (Gary Ruvkun) 获奖。他们因发现微小核糖核酸 (microRNA) 及其在转录后基因调控中的作用获奖, 将共享 1100 万瑞典克朗奖金 (约合 745 万元人民币)。

现代快报/现代+记者 是钟寅 于露 综合
图片来自诺贝尔奖官网、诺贝尔生理学或医学奖委员会

► 10 月 7 日, 在瑞典斯德哥尔摩举行的 2024 年诺贝尔生理学或医学奖公布现场, 屏幕显示奖项得主美国科学家维克托·安布罗斯 (左) 和加里·鲁夫坎的照片
新华社记者 彭子洋 摄



2024 年诺贝尔生理学或医学奖揭晓, 两位科学家分享 微小 RNA 揭开生物进化之谜

他们的发现揭示了基因调控的全新维度

诺贝尔奖委员会表示, microRNA 是一类新型的微小 RNA 分子, 在基因调控中发挥着至关重要的作用。他们的突破性发现揭示了一种全新的基因调控原理, 该原理对于包括人类在内的多细胞生物至关重要。

现在已知人类基因组编码超过 1000 个 microRNA, 他们的发现揭示了基因调控的全新维度。事实证明, microRNA 对于生物体的发育和功能至关重要。而正确有序的基因表达是生命体生存繁衍的必要前提, 今年生理学奖的两位得主帮助我们进一步深入了解了这个过程的秩序是如何控制的。他们的发现不仅展现了生命的奥秘, 而且在医药领域有非常重要的应用价值。

要理解今年诺奖二位得主的成就价值, 先要理解何为 RNA。生物体内的核糖核酸 (RNA) 分为两种: 一种是参与编码蛋白质的 RNA, 能指导合成蛋白质的信使 RNA; 另一种是不能编码蛋白质的 RNA, 即非编码 RNA。microRNA 正是非编码 RNA 中

的一种。由于它的长度很短, 仅由 21—23 个核苷酸组成, 因此被称作微小 RNA (microRNA)。

如今, 我们知道人类基因组编码超过 1000 种微小 RNA, 而微小 RNA 介导的基因调控在多细胞生物中是普遍存在的。一个微小 RNA 可以调控多个不同基因的表达, 反之, 一个基因也可能受到多个微小 RNA 的调控, 从而协同和微调整个基因网络。

微小 RNA 调控机制已经存在了数亿年, 它使得越来越复杂的生物得以进化。研究表明, 没有微小 RNA, 细胞和组织就无法正常发育。

微小 RNA 调控的异常可能导致癌症, 目前已经发现编码微小 RNA 的基因突变可能在人类中引起先天性听力丧失、眼部和骨骼疾病等。

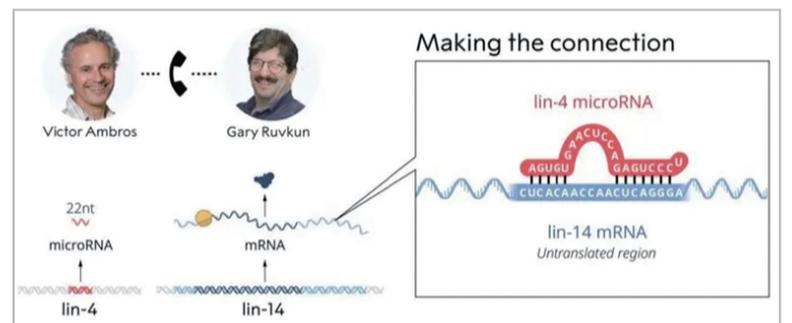
安布罗斯和鲁夫坎在小线虫中的意外发现, 揭示了基因调控的一个全新维度。这一发现不仅改变了我们对生命过程的理解, 也为未来的医学研究和治疗开辟了新的方向。

比如说, 微小 RNA 现在

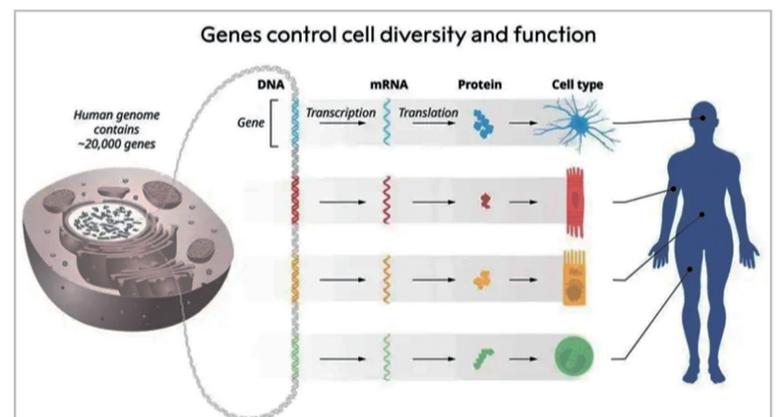
被视为一个癌症治疗的新型靶点。研究者们试图用人工制造的反义序列干预这些微小 RNA 的作用, 由此实现对肿瘤组织的控制。

也就是这群“人小鬼大”的微小 RNA, 日后逐渐站上科学世界的 C 位, 其重要性日益被发现。如今, 一些抗衰老护肤品也声称与微小 RNA 研究相关, 虽然其真正的作用机制和作用效果还有待时间检验, 但微小 RNA 的发现确实与皮肤相关——只不过目前还不是人的皮肤!

近年来, microRNA 逐渐成为生命科学领域的研究热点, 它在生命活动中具有十分广泛的调节功能, 对基因表达、生长发育和行为等都具有十分深远和复杂的效应。现已发现非编码 RNA 参与了生命活动的多个步骤, 其中包括转录、染色体的形成、RNA 的剪切和修饰、mRNA 的稳定和翻译、蛋白质的稳定和转运。简而言之, 研究 microRNA 将进一步打开生命世界的大门, 为人类了解各种生命活动提供理论支持。



两位科学家在研究 lin-4 和 lin-14 这两个基因时, 发现了一件非常有趣的事情。lin-4 基因产生的一小段 microRNA, 就像一个微型密码, 而这个密码恰好能部分匹配 lin-14 基因末端的一些重复片段, 这就像是发现了两个基因之间的秘密通信方式



每个细胞都含有相同的染色体组, 因此拥有完全相同的基因集合。细胞类型特异性功能的产生是由于在每种细胞类型中只有特定的一部分基因被激活

充满了戏剧性的 microRNA 研究

2024 年诺贝尔生理学或医学奖得主安布罗斯, 于 1953 年出生在美国东北部新罕布什尔州。幼年时, 他喜爱阅读及手工制作。随着 20 世纪 60 年代美国阿波罗飞船登月成功, 安布罗斯与当时很多年轻人一样, 想成为一名天文学家。

可当他在 1971 年如愿进入麻省理工学院学习天文知识后, 发现自己的物理算术能力一般, 而这正是天文学研究不可或缺的能力。此时, 正巧室友给他科普了分子生物与基因组学的奥秘, 于是他转而热衷于分子生物学。读博时, 他师从戴维·巴尔的摩 (David Baltimore, 诺贝尔奖获得者)。在博后期间, 安布罗斯加入麻省理工学院 Robert Horvitz 的实验室, 在这里遇到了跟他这一生紧密相连的加里·鲁夫坎。

microRNA 的研究充满了戏剧性。第一个微小 RNA

是 1993 年安布罗斯发现的 lin-4, 当时他还是哈佛大学的助理教授。在研究秀丽线虫的发育调控中, 他发现基因组编码的一段非常小的 RNA 可以通过抑制一些基因的翻译, 来调控秀丽线虫的发育过程。在各自的实验室中, 安布罗斯和鲁夫坎展开深入研究。安布罗斯发现 lin-4 基因产生了一种异常短小的 RNA 分子, 它不编码蛋白质。与此同时, 发现 lin-14 基因的鲁夫坎, 发现该基因调控发生在蛋白质合成阶段, 而不是 mRNA 生成阶段。

当比较研究结果时, 两位科学家他们惊讶地发现 lin-4 的短序列与 lin-14 mRNA 中的一段序列互补。进一步的实验证实, lin-4 微小 RNA 通过与 lin-14 mRNA 的互补序列结合, 阻止了 lin-14 蛋白质的合成。这一发现揭示了一种全新的基因调控原理, 由一种此前未知的 RNA 实现——

微小 RNA!

起初, 这项发现在科学界并未引起太大反响。许多人认为这可能只是线虫的特殊现象, 与人类无关。然而, 2000 年, 鲁夫坎的研究组发现了另一种微小 RNA, 由 let-7 基因编码。与 lin-4 不同, let-7 基因在整个动物界高度保守。这一发现引发了科学界的巨大兴趣。

不得不提的是, 安布罗斯当时工作的意义并未受到重视, 他没有得到哈佛的终身教职, 最终默默离开哈佛, 去了达特茅斯医学院继续他的研究工作。如今, 他是美国马萨诸塞州大学医学院教授, 而今年获奖的成果则是他在哈佛大学任助理教授期间所做的工作。

2024 年诺贝尔生理学或医学奖的颁发, 不仅是对这两位科学家卓越贡献的肯定, 也标志着生命科学又一个重要里程碑的达成。

未来 microRNA 研究 将更加侧重于转化、应用

“两位科学家的发现, 在 microRNA 研究领域起到了奠基的作用。”南京大学生命科学学院教授陈熹介绍。陈熹从事 microRNA 领域的相关研究, 身为南京大学张辰宇教授团队的一员, 他们在细胞外小 RNA 领域取得了突破性进展。团队首次从人类血清中分离完整结构的 microRNA, 并证明了细胞外小 RNA 是介导细胞、组织间通信交流的新型信号分子。团队还建立了基于细胞外小 RNA 的疾病诊断新范式, 开发了国际首个血清 microRNA 肿瘤诊断试剂盒, 极大地提高了胰腺癌的早诊准确率。目前, 细胞外 microRNA 作为疾病标志物, 已写入 7 项国际指南与专家共

识, 被公认为液体活检的重要组成部分。团队还在探索基于血清 microRNA 标志物的精神疾病检测诊断方法, 包括精神分裂症、抑郁症等。

“2005 年以来, microRNA 逐渐成为生命科学领域基础研究的热点, 但实际应用还有待发展。”陈熹表示, 以前大家的研究主要聚焦于发现 microRNA 的生成与生物学方面的作用, 而未来的研究重点将侧重于转化与应用。例如研究 microRNA 在疾病发生过程中起到什么主导作用, 能不能逆转衰老, 甚至研究其对于遗传性状产生的影响, 以及能不能成为药物靶点或者直接作为肿瘤、神经退行性疾病的治疗药物等, “这些还有待研究、开发和临床验证。”