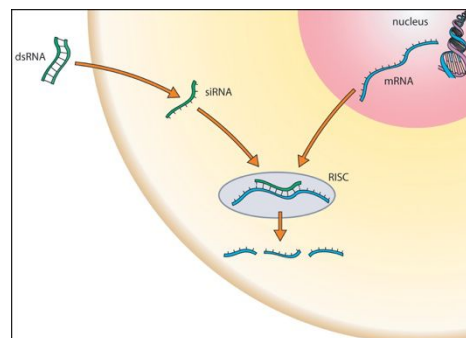


# RNA 干扰技术

13307130058 解子傲

## 【简介】

RNA 干扰 (RNA interference) 是指一种分子生物学上由双链 RNA 诱发的基因沉默现象，其机制是通过阻碍特定基因的转译或转录来抑制基因表达。当细胞中导入与内源性 mRNA 编码区同源的双链 RNA 时，该 mRNA 发生降解而导致基因表达沉默。与其它基因沉默现象不同的是，在植物和线虫中，RNAi 具有传递性，可在细胞之间传播，此现象被称作系统性 RNA 干扰。2006 年，安德鲁·法厄 (Andrew Z. Fire) 与克雷格·梅洛 (Craig C. Mello) 因为发现了 RNA 干扰——双链 RNA 引发的沉默现象而共同获得诺贝尔生理及医学奖。



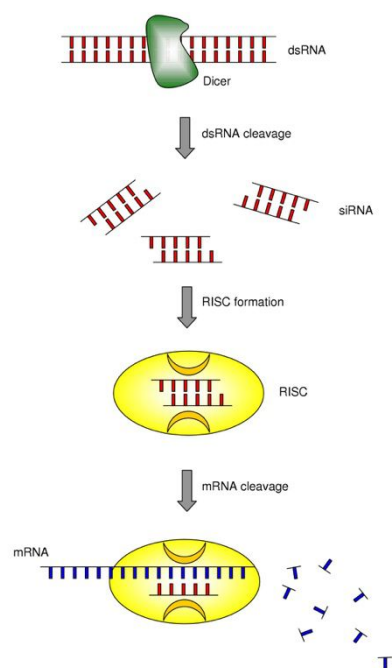
在转基因的矮牵牛花中所观察到的 RNA 干扰现象

## 【技术原理】

### (1) siRNA

RNA 干扰作用是通过一类较稳定的中间介质实现的。对植物的研究证明，双链 RNA 复合体先降解成为 35nt 左右的小 RNA 分子，然后他们通过序列互补与 mRNA 结合，从而导致 mRNA 降解。对果蝇的研究证明，长度为 21~23nt 的小 RNA 分子是引起 RNA 干扰现象的直接原因。这种小 RNA 分子被称之为小干扰 RNA。

在 RNA 干扰中一个非常重要的酶是 RNaseIII 核酶家族的 Dicer。它可与双链 RNA 结合，并将其剪切成 21~23nt 及 3' 端突出的小分子 RNA 片段，即 siRNA。随后 siRNA 与若干个蛋白组成的，RNA 引起的称之为 RNA 诱导沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, 简称 RISC) 结合，解旋成单链，并由该复合体主导 RNAi 效应。RISC 被活化后，活化型 RISC 受已成单链的 siRNA 引



导，序列特异性地结合在靶 mRNA 上并切断靶 mRNA，引发靶 mRNA 的特异性分解。

## (2) microRNA

在真核生物当中，还存在另外一种小分子 RNA (microRNA) 也能引起 RNA 干扰现象。microRNA 大多 20-22nt 长，前体具有类似发夹性的茎环结构。microRNA 产生于该茎环结构的双链区。其特点与 siRNA 基本上相同。

## 【技术应用】

2001 年，Tuschl 等将 siRNA 导入到哺乳动物细胞中并由此解决了在哺乳细胞内导入长的双链 RNA 时引发的干扰素效应，由此拓展了 RNAi 在基因治疗上应用前景。已经发现的可以抑制宿主 RNA 干扰的病毒蛋白有 potyviruses 编码的 HC-PRO 蛋白、马铃薯 X 病毒编码的 Cmv2b 蛋白、兽棚病毒编码的 B2 蛋白等。

大多数药物属于靶基因(或疾病基因)的抑制剂，因此 RNAi 模拟了药物的作用，这功能丢失(LOF)的研究方法比传统的功能获得(GOF)方法更具优势。因此，RNAi 在今天的制药产业中是药物靶标确认的一个重要工具。同时，那些在靶标实验中证明有效的 siRNA/shRNA 本身还可以被进一步开发成为 RNAi 药物。在药物靶标发现和确认方面，RNAi 技术已获得了广泛的应用。

在疾病治疗方面，双链小分子 RNA 或 siRNA 已被用于临床测试用于几种疾病治疗，如老年视黄斑退化、肌肉萎缩性侧索硬化症、类风湿性关节炎、肥胖症等。在抗病毒治疗方面，帕金森病等神经系统疾病已经开始初步采用 RNA 干扰疗法。肿瘤治疗方面也已经取得了一些成果。

一个发表在 2013 年 8 月 29 日的《新英格兰医学杂志》(NEJM)上的研究结果表明，RNAi 这一基因沉默技术显现出了它显著降低一种罕见肝病致病蛋白水平的能力。在这项新研究中，de Santo Antonio 医院的神经学家 Teresa Coelho 和同事们在转甲状腺素蛋白淀粉样变性患者体内检测了 RNAi。在转甲状腺素蛋白淀粉样变性患者组，siRNA 治疗 7 天后将转甲状腺素蛋白的水平降低了 38%。接受另一种脂质纳米颗粒的健康者显示转甲状腺素蛋白的水平大幅度下降，平均高达 87%。这些结果表明肝细胞吸收了脂质纳米颗粒，里面的 siRNAs 抑制了转甲状腺素蛋白的产量。虽然研究人员还不能确定 siRNA 是否减慢了疾病的进程，Coelho 认为这确实导致了转甲状腺素蛋白的显著减少。Kay 说：“这项研究明确地表明，你可以利用 RNAi 治疗在人体中有力地减少蛋白质。”“这为药用 RNAi 开启了大门。”加州大学西南医学中心分

子生物学家 David Corey 补充说。Kay 说，控制转甲状腺素蛋白淀粉样变性等疾病可能还需要在数年的时间里接受多次治疗，因此研究人员还需要阐明这种 siRNA 和脂质纳米颗粒组合是否是长期安全的。