

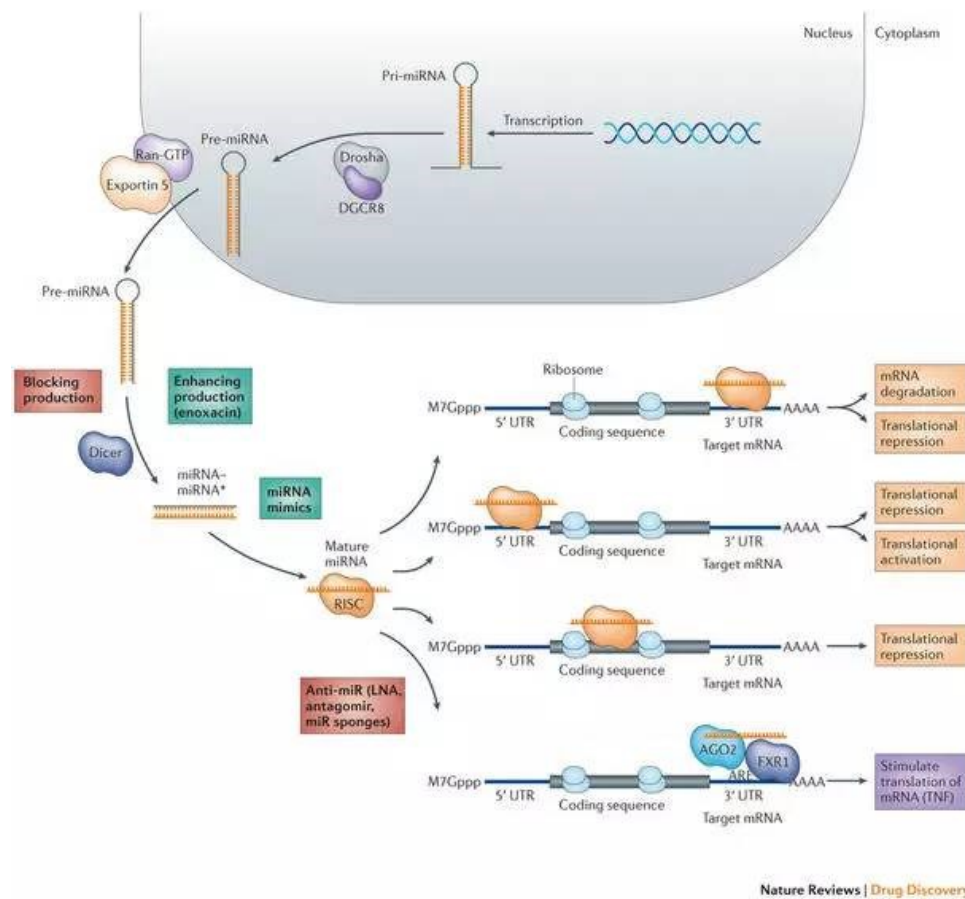
microRNA 在生活中都有哪些应用？

原创 2015-09-02 老猫 果壳网 果壳网

问题：microRNA 有哪些应用？

最近在选修分子生物学课程，microRNA 那段好厉害的样子。不知道这样的科技在生活中已经有应用了吗？

老猫 回答：自 1993 年微小 RNA (microRNA, miRNA) 被发现以来，它就一直是分子生物学界的热门话题。人们首次意识到，这类结构相对简单的分子，原来可以精确而有效地调控如此多的生物进程。



microRNA 的作用机理。图片：Nature Reviews Drug Discovery

然而，虽然科学家们发现了很多 microRNA 与某些重要的生理、生化进程或者疾病直接相关，但是**大部分的应用目前还停留在实验室或者初级临床的层级里**。毕竟人类对于 microRNA 的了解还不够成熟，毕竟相关学科的研究，从零开始，至今只有 20 多年的历史。

microRNA 的应用从目前来看，个人觉得，主要可以分为这样几个类别：

1. **分子标记**：通过监测细胞内的 microRNA 水平，来起到监测细胞器官状态、诊断疾病等作用。
2. **人工 microRNA (Artificial microRNA , amiRNA)**：利用 microRNA 的骨架和作用机制，来实现对预想基因的控制。
3. **基因修饰作物**：通过分子生物学手段对基因组进行修饰，使得某些 microRNA 的水平上升或者下降，从而起到高效影响作物性状的功能。
4. **MicroRNA 治疗或者 microRNA 拮抗剂治疗**：通过输入人造的 microRNA，或者与 microRNA 配对的分子，来提高或者降低体内 microRNA 的水平，从而起到调节下游基因表达，最终实现治疗效果。

下面我就各个方面的应有展开来讲讲：

1. 分子标记

在很多情况下，细胞、组织细胞的状态其实反映在 microRNA 的水平上。如果能够及时监测细胞内的 microRNA 水平，就可能**知道细胞的状态**，甚至**提早预测细胞发育的下一步动向**。

microRNA 水平**与癌症的相关性**也有广泛的研究。在之前的一项研究中，研究人员发现超过半数（217 中的 129 个）microRNA 在癌细胞中的表达量是下调的。以色列的罗塞塔基因制药推动了一项 microRNA 诊断的研究，他们采用基因芯片的手段，针对 22 种不同的癌症，分析了 205 个与原生癌症相关的 microRNA 以及 131 个与癌症远端转移相关的 microRNA 的表达水平，证明用 microRNA 分析的方法可以准确用于未知来源癌症的诊断。而日本也计划在近年内将 microRNA 水平监测纳入体检，为早期发现癌变提供可能性。除了癌症以外，microRNA 水平对于诊断心脏病的类型、肌肉疾病与神经退行性疾病等，都有指导性意义。

在诊疗方面，microRNA 技术还有不少路要走，然而**在日化产品中，这一技术已经投入了实用**。美国宝洁公司旗下高端护肤品牌 SK-II 新推出的 R.N.A. Power 系列利用生物信息学手段，分析了年轻皮肤与衰老皮肤真皮中 microRNA 表达水平的变化，找到了一系列发生变化的 microRNA。从这些发生了变化了的 microRNA 中，SK-II 的科学家们选取了 **miR29a** 与 **miR34a** 作为分子标记，这两个 microRNA 不仅在衰老皮肤中表达量显著更高，而且 miR29a 与真皮的胶原蛋白水平密切相关，而 miR34a 则与 β -连环蛋白有关。另外，他们还加入了 **miR-203** 作为表皮状态的分子标记，此前有研究表明，这个 microRNA 的表达水平与表皮干细胞的活性相关。利用这三个稳定的分子标记，SK-II 从一系列产物中筛选出了 R.N.A. \times Pitera 复合成分，这种复合产物不仅在分子水平上完成了对 microRNA 的调节，促进真皮层产生更多蛋白质，并且在临床试验中达到了预期的效果，能够有效地起到抗老化、增强皮肤弹性、减轻细纹等一系列效果。

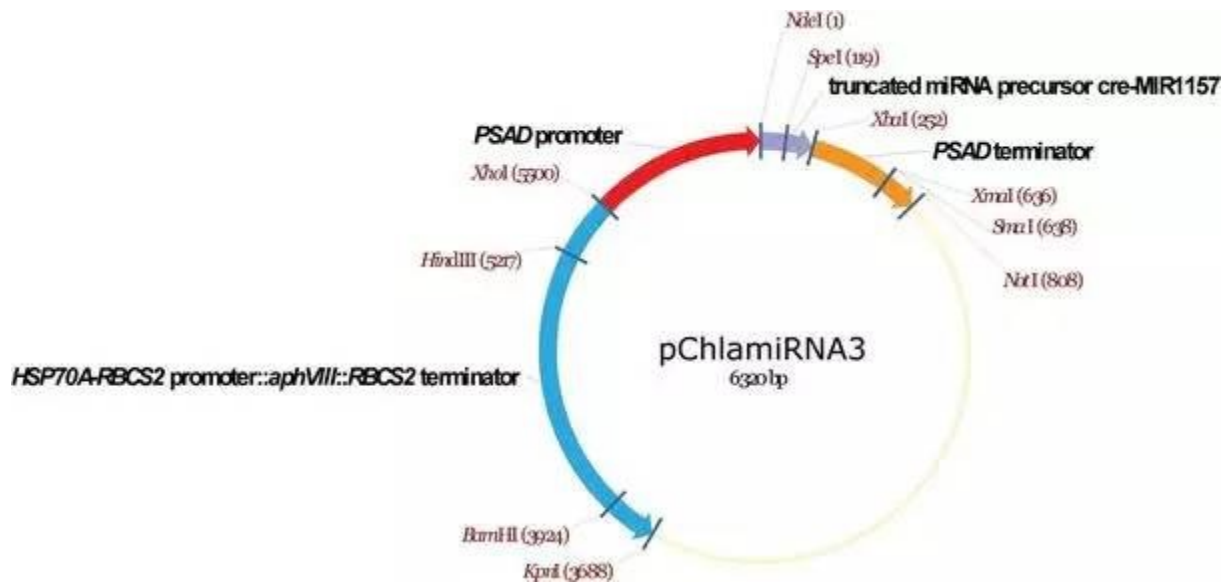


R.N.A. Power 的作用原理。图片：SK-II

2. 人工 microRNA

microRNA 是一种高效而精确的调控机制，与类似的利用 siRNA 的 RNAi 机制相比，microRNA 只使用单一的序列，因此特异性更高，但是 microRNA 在核心区域允许一两个错配，因此又具有一定的宽容性。根据这些特性，经过合理设计的 amiRNA **可以漂亮地沉默掉一整个家族的不同蛋白**，省时省力。而且 microRNA 功能的稳定性更高，不像 siRNA 那样有得时候不可琢磨，因此作为一种分子生物学工具颇受欢迎。

具体工作时，研究人员会将设计好的，想要沉默的序列安装在 microRNA 的骨架中，然后将这个序列转入目的细胞就可以了，操作相当简单，和普通的基因修饰操作无异。当然，amiRNA 的设计比普通的 hairpin RNA (利用 siRNA 机制沉默特定基因的一种方式) 设计起来更麻烦，局限条件也更多一些。



商业化人工 microRNA 载体 pChlamiRNA3 的结构。图片：plantsci.cam.ac.uk

3. 基因修饰作物

将 microRNA 用在基因修饰作物上有非常大的优势。一方面，在前面的段落我们提到了利用 amiRNA 可能做到一次性控制一整个家族蛋白质的表达，另一方面，控制作物自身 microRNA 的表达水平，也可以**调控作物的某些关键性状**。与功能类似的 siRNA 相比，siRNA 还有一个额外的优势在于，它起作用的只是单一序列的分子，因此对环境更加友好。

很多很多 microRNA 已经被证明与作物生物胁迫、非生物胁迫的响应有关。例如植物中的 miR171 与芜菁花叶病毒 (TuMV) 感染相关，而 miR393 与丁香假单胞杆菌 (*Pseudomonas syringae*) 感染有关。在干旱情况下，拟南芥 (*Arabidopsis thaliana*) 中的 miR169 会发生下调，使得核因子 YA5 的表达水平显著上调，通过控制一系列下游基因，从而增强植物的**抗旱**能力。在水稻 (*Oryza sativa*) 中，miR319 则与作物的**抗寒**能力有关。



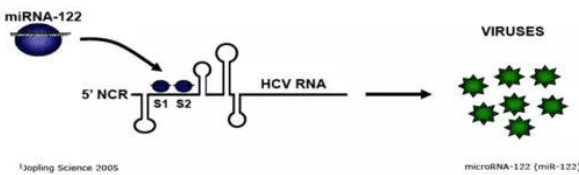
拟南芥过表达 miR169 之后获得了早花性状，该性状与干旱耐受性相关。图片：Journal of Experimental Botany

理论上，只要在基因修饰作物中简单地过量表达这些 microRNA，或者它们作用的目标基因，就可以放大或者缩小这些 microRNA 带来的性状，起到抗逆、增产，调节作物营养成分，调整植物发育水平等一系列功能。当然，这方面的尝试主要也处于实验室阶段。

4. microRNA 治疗

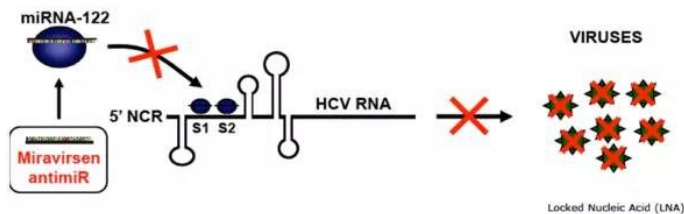
与在植物中发现 microRNA 参与很多生物进程一样，在人体内，microRNA 也参与到多种疾病中。在医疗中，我们显然无法像植物一样进行基因修饰（因为基因修饰最快也只能起效于下一代个体中），只能是将现有的 microRNA 或者 microRNA 拮抗剂（往往是与 microRNA 配对的序列）导入病人体内。

很多制药公司在进行 microRNA 治疗方面的尝试，目前来看走在前面的是丹麦森塔利斯制药公司的 Miravisen，Miravisen 又叫 SPC3649，是 miR-122 的拮抗剂，本质其实是经过化学稳定处理的 RNA（叫做 LNA），序列与 miR-122 配对。Miravisen 针对的是丙型肝炎，丙肝病毒感染时会诱导肝脏释放出 miR-122，与典型的 microRNA 不同，miR-122 起到的是激活的作用，而非抑制，因而会增强丙肝相关基因的表达，加重感染。因而抑制 miR-122 的活性，可以起到治疗的作用。Miravisen 已经通过了 I 期临床和 IIa 期临床，证明它在人体内是安全的，且的确降低了丙肝病毒的表达水平。



Miravirsen Mode of Action

- Miravirsen is a LNA modified phosphorothioate anti-sense oligonucleotide targeting and blocking miR-122
 - First drug to exploit a microRNA target for therapeutic use
 - As a host targeting agent miravirsen poses a high barrier to resistance
 - Miravirsen should work in all HCV genotypes because miR-122 binding sites are conserved



Rationale for Clinical Use

Miravirsen 的作用原理。图片：natap.org

相关的新药研发还在动脉粥样硬化（miR-33a/b 的拮抗剂）、慢性心脏衰竭（miR208 的拮抗剂，miR-15 与 miR195 的拮抗剂等）等诸多领域中进行着。而诸如 miR-34，let-7，miR-16 等在抑制肿瘤方面的功效也有诸多报道。