



编者按 2024年诺贝尔生理学或医学奖授予了Victor Ambros和Gary Ruvkun, 以表彰他们对微RNA (miRNA) 的发现及其在基因表达调控领域的革命性贡献。这一发现不仅颠覆了传统的“中心法则”, 还揭示了一个复杂而动态的基因调控网络, 为理解疾病机制和开发新的诊断及治疗手段提供了全新视角。与此同时, David Baker、Demis Hassabis和John M. Jumper因其在计算蛋白质设计和蛋白质结构预测领域的重大贡献获得了2024年诺贝尔化学奖。在计算生物学领域, 人工智能技术的飞速发展推动了蛋白质结构与功能研究的前沿突破。AlphaFold系列算法的演进, 尤其是2024年发布的AlphaFold 3, 不仅极大提升了蛋白质-复合物结构预测的准确性, 还在药物开发和分子机制研究中展现出巨大潜力。蛋白质作为生命活动的核心物质, 其序列与结构的设计优化正在迈入智能化时代。结合深度学习与生物大数据, 智能蛋白质工程已成为精准设计与功能化改造的重要工具, 为生物医学与材料科学等领域注入新的活力。这些开创性进展表明, 生物科学正在迎来从分子层面到系统层面全方位的融合发展。本期诺贝尔奖解读专题精选了miRNA功能调控网络、AlphaFold最新进展及智能蛋白质工程的研究综述, 旨在展示生命科学与人工智能技术相结合所带来的颠覆性成果, 期待为科研人员提供启发与借鉴, 共同推动未来科学与技术的创新发展。

《生物化学与生物物理进展》编辑部

2024年12月

微RNA的发现及其意义*

——2024年诺贝尔生理学或医学奖的启示

李文超^{1)**} 肖骋风^{2)**} 曾朝阳³⁾ 熊 炜³⁾ 曲红科^{1,3)***}⁽¹⁾ 中南大学基础医学院, 长沙 410013; ⁽²⁾ 中南大学湘雅医学院, 长沙 410013;⁽³⁾ 中南大学肿瘤研究所, 国家卫健委癌变原理重点实验室和教育部癌变与侵袭原理重点实验室, 长沙 410078)

摘要 2024年诺贝尔生理学或医学奖授予美国科学家维克多·安布罗斯 (Victor Ambros) 和加里·鲁夫昆 (Gary Ruvkun), 以表彰他们发现微RNA (microRNA, miRNA) 及其在转录后对基因表达的调控作用。miRNA的发现, 不仅开启了非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA) 这一新的研究领域, 也修改了生命科学领域经典的“中心法则”, 即遗传信息沿着“DNA转录成mRNA, 再翻译成蛋白质, 最后发挥生物学功能”这一线性的传递模式, 细胞内mRNA与其他ncRNA, 如长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、环状RNA (circular RNA, circRNA) 等由于竞争性结合miRNAs, 从而形成了一个庞大而复杂的基因表达调控网络, 即竞争性内源RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 调控网络。同时miRNA本身也是由基因组上的基因编码, 自身的表达也受其他编码或ncRNA的调控, miRNA与mRNA及其他ncRNA共同精细地调控了细胞的生命活动, 并影响着机体的生理或病理功能, miRNA的表达失调与很多疾病的发生发展有着密切的联系, 也为疾病诊疗提供了新的分子标记和靶点。本文总结了miRNA的发现过程、发生机制和生物学功能及miRNA与其他ncRNA之间的作用网络, 并展望了miRNA的应用前景。

关键词 微RNA, 竞争性内源RNA, 长链非编码RNA, 环状RNA**中图分类号** Q522, R3**DOI:** 10.16476/j.pibb.2024.0471

除了少数RNA病毒以RNA作为遗传信息的载体外, 其余绝大部分生命体的所有遗传信息都储藏在基因组 (genome) 中, 基因组上的遗传信息转录出RNA, 其中信使RNA (message RNA, mRNA) 指导蛋白质的翻译, 最终由蛋白质发挥生物学功能, 呈现出相应的表型 (phenotype), 在这个过程中, RNA是遗传信息传递和基因表达调控的关键分子。2023年诺贝尔生理学或医学奖就颁给了mRNA疫苗的提出者卡塔琳·卡里科

(Katalin Karikó) 和德鲁·韦斯曼 (Drew Weissman)^[1]。近年来, 越来越多的RNA被发现并不直接用于指导蛋白质的翻译, 这些RNA被统称为非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA), 其

* 国家自然科学基金 (U21A20382) 和湖南省重点研发计划 (2023SK2004) 资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

Tel: 0731-84805446, E-mail: quhongke@csu.edu.cn

收稿日期: 2024-11-13, 接受日期: 2024-12-12

中微RNA (microRNA, miRNA) 的发现显得尤为重要。科学家们最早于20世纪80年代末在模式生物秀丽隐杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*, *C. elegans*) 体内发现首个miRNA^[2-3], 经过30多年的研究, 目前从病毒到人类几乎所有生物中都鉴定出miRNAs的存在, 且大多数miRNAs通过与靶mRNA的3'非翻译区 (untranslated region, UTR) 结合, 诱导靶mRNA降解或抑制其翻译, 发挥负向调控作用, 参与细胞生长、发育和分化等生物学过程^[2-6]。miRNA的发现, 揭示了一种全新的基因表达调控模式, 是一项跨时代的发现。2024年诺贝尔生理学或医学奖授予美国科学家维克多·安布罗斯 (Victor Ambros) 和加里·鲁夫昆 (Gary Ruvkun), 以表彰他们发现miRNA及其在转录后对基因表达的调控作用。

miRNA是一类内源性的, 长度约为21~25个核苷酸 (nucleotide, nt) 的ncRNA, 在生物进化过程中高度保守^[7-9]。在miRNA被发现之前, 分子生物学界一直认为遗传信息遵循从DNA到RNA (转录)、RNA到蛋白质 (翻译) 的“中心法则”, 遗传信息的传递是单向、线性的, miRNA及其他ncRNA的发现, 打破了中心法则单向传递的规律, 细胞内编码蛋白质的RNA (即mRNA) 与ncRNA之间形成了一个庞大的基因表达调控网络。特别是众多的miRNAs在多种疾病的发生和发展中扮演着关键角色, 包括癌症、心血管疾病和神经退行性疾病等, 同时由于miRNA相对比较稳定, 能够在外周血等体液中检出, 为个性化精准诊疗提供了新的分子标记, 用于相应疾病的早期诊断和预后评估。

1 miRNA的发现

1989年, 加里·鲁夫昆在野生型*C. elegans*体内发现lin-14蛋白在幼虫L1期高水平表达, 在L2或晚期微量表达, 而lin-4基因突变体幼虫L1至L2阶段没有lin-14蛋白下降这种变化, 且突变体幼虫在L2阶段仍具有L1阶段的特征, 便怀疑lin-14蛋白与*C. elegans*幼虫的发育进程有关, 而lin-4是lin-14蛋白的负调控因子, 同一时期维克多·安布罗斯实验室发现lin-4编码一条miRNA^[10-12]。两位科学家通过交流, 最终得出一个创新性结论: lin-4 miRNA通过与lin-14 mRNA互补结合, 抑制lin-14 mRNA翻译, 阻止lin-14蛋白的产生。他们于1993年在同一期《细胞》(*Cell*) 杂志以“背靠背”的方式发表了相关论文^[2-3], 阐释了一种全新

的基因表达调控机制, 并开辟了miRNA研究这一新的领域。

虽然这是一个历史性的发现, 但由于lin-4 miRNA仅存在于线虫体内, 所以一度被认为是个特例。因此, miRNA的研究沉寂了7年, 直到2000年let-7 miRNA的发现, 研究者们才将目光重新聚焦在miRNA领域。鲁夫昆及其研究团队在多种动物包括人体内检测出let-7 miRNA序列的存在, 并发现let-7主要控制动物发育过程中晚期的分化^[7], 而近期研究也证实let-7在衰老过程和衰老相关疾病中发挥着巨大作用^[13]。let-7的发现表明miRNA序列在不同物种中高度保守, 并掀起了研究miRNA的热潮, 为基因表达调控研究提供了一个全新的方向。随后研究者们相继在从病毒到人类的多种生物中都发现了miRNA的存在, 例如2004年, Pfeffer等^[14]首次发现EB病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 可以编码miRNA分子, 同时他们发现病毒的miRNA可以通过RNA干扰 (RNAi) 的方式调控宿主 (人类) 或病毒自身的基因表达^[15], 但是与宿主细胞的miRNA相比, 病毒miRNA可能具有更高的多样性和更低的保守性^[16-18]。据miRBase数据库统计, 目前已在271个物种中发现超48 000种成熟miRNA, 其中人类基因组至少可以编码1 917种成熟miRNAs。

2 miRNA的表达加工过程及其作用机制

2.1 miRNA的表达加工过程

2.1.1 经典途径——Drosha途径

位于细胞核内的miRNA基因在RNA聚合酶II (RNA Pol II, RNAPII) 的作用下合成初级miRNA (primary miRNA, pri-miRNA)。pri-miRNA通常由几百到上千个核苷酸组成, 含茎环结构, 经过加帽和多聚腺苷酸化 (与mRNA极其相似)^[19]。pri-miRNA经过由Drosha、DGCR8和Pasha构成的微处理器复合体 (microprocessor complex) 处理后, 形成约70 nt的具有发夹结构的前体miRNA (precursor miRNA, pre-miRNA), 这种pre-miRNA的3'端有2 nt的突出^[20-23]。然后Exportin-5与pre-miRNA 3'端的2 nt突出序列结合, 促使pre-miRNA从Drosha-DGCR8复合体中释放, 并与Exportin-5结合, 转运至细胞质^[24-25]。这一过程受RanGTP浓度的调控。在细胞核内, RanGTP的浓度高, 促使Exportin-5与pre-miRNA结合, 从Drosha-DGCR8复合体中释放, 便于转运出核; 而

在细胞质中, RanGTP 的浓度低, Exportin-5 与 pre-miRNA 的结合不稳定, 释放 pre-miRNA, 方便其进行下一步的剪切^[26-27] (图1)。

pre-miRNA 进入胞质后, 双链部分被严格依赖 ATP^[28] 的 Dicer 酶识别并剪切, 最终生成 5'端磷酸化、3'端有 2 nt 突出的不完全配对的双链 RNA。该双链 RNA 呈 miRNA/miRNA*^[29] 双螺旋结构, 经解旋酶解旋, 双螺旋结构被破坏, 其中一条链形成长度约为 21~25 个核苷酸的小型 ncRNA, 即成熟 miRNA, 另一条未发挥生物学功能的单链大多被降解^[30]。成熟 miRNA 与 Argonaute (AGO) 结合形成 RNA 诱导沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RISC) 的核心成分, RISC 通过剪切, 降解靶 mRNA 或抑制其翻译, 从而沉默互补的 mRNA, 调节基因表达^[31] (图1)。目前研究发现, 大多数 RISC 可以沉默互补的 mRNA, 但有部分特殊的 RNA (trigger RNA) 与 miRNA 结合后, 可以诱发 RISC 中的 AGO 蛋白通过蛋白酶体途径降解, miRNA 从 RISC 中释放出来, 进而被核酸内切酶降解^[32]。

2.1.2 旁路途径——mirtron途径

旁路途径生成的 miRNA 的编码基因来源于内含子序列, 该类内含子序列称为 mirtron。mirtron 与正常的编码基因一起由 RNA 聚合酶 II 剪切, 形成含有 mirtron 的 mRNA 前体。该 mRNA 前体缺失 pri-miRNA 典型的下游茎结构, 所以不能被 Drosha-DGCR8 复合体识别剪切。但这类 mRNA 前体的发夹结构末端含有 GU-AG 剪接位点, 可利用此剪接位点产生 3'端 2 nt 的突出, 同时采用套索脱支酶, 去分支形成模拟 pre-miRNA 的分子, 最终与 Exportin-5 结合, 完成接下来与经典合成途径重合的过程, 形成成熟的 miRNA, 成熟的 miRNA 参与组成 RISC, 诱导靶 mRNA 降解或抑制其翻译^[33-34] (图1)。

近期有研究发现, miRNA 在不同物种之间可以通过饮食方式跨物种传递^[35]。miRNA 的来源不一定由自身合成, 还可能来源于其他物种, 这种被称为外源 RNA (xenomiR)。xenomiR 经过胃肠道吸收后, 可能也会调节机体内细胞的生物学功能, 例如食物来源的外源植物 MIR168a 经胃肠道吸收后, 可进入肝脏, 抑制低密度脂蛋白受体衔接蛋白 1 的表达, 从而抑制血浆中低密度脂蛋白的代谢^[36]。但是 xenomiR 假说目前处于早期阶段, 还没有充分的证据证明该假说可以成立, 同时具体机制仍需继

续探索。

2.2 miRNA可降解靶mRNA

降解靶 mRNA 是 miRNA 调控基因表达最重要的机制之一。在细胞质中, 单链成熟的 miRNA 与相关 AGO 蛋白结合, 形成 RISC, 而 AGO 蛋白的 PIWI 结构域具有核酸内切酶的功能, miRNA 在其中作为引导链, 与靶 mRNA 序列的 3'UTR 互补序列配对, 诱导 RISC 对靶 mRNA 进行切割, 使之脱腺苷化、脱帽和降解, 进而抑制相关基因表达 (图1)。值得注意的是, miRNA 第 2~7 或 8 个碱基被称为 miRNA 的“种子”序列, 只有 mRNA 的 3'UTR 区与 miRNA 的“种子”序列完全互补配对才会被剪切降解, 这种基因调控机制大多发生在植物的遗传信息调控中^[37]。另外研究发现, miRNA 的互补结合位点可以位于靶基因的整个转录区, 而不是局限于 3'UTR 区^[38]。

2.3 miRNA抑制靶mRNA翻译

在人类和动物体内, miRNA 与其靶 mRNA 的结合并不是在全序列范围内严格互补, miRNA 的种子序列通常与靶 mRNA 序列完全互补, 这是靶向结合的关键, 而在种子序列之外的区域 (例如第 9 位碱基之后) 可能出现碱基错配、空缺或不稳定的配对, 这种配对方式抑制了 mRNA 的降解, 上调其稳定性, 但会抑制其翻译^[37-38]。其大致机制为: 在翻译起始阶段, miRNA 与 AGO 蛋白家族以及 HSP90^[39]、NF90^[40] 等蛋白质共同组成 RISC, 靶向 EIF5A2^[41]、EIF2A、EIF4A1^[42] 等真核翻译起始因子, 抑制翻译起始复合物的形成或修饰 m7GpppN 帽结构, 抑制翻译起始位点的识别^[43], 从而抑制其翻译 (图1)。在植物中 miRNA 也有类似功能, 例如在拟南芥中研究发现, 结合在 5'UTR 或开放阅读框 (open reading frame, ORF) 中的 AGO1-miRNA-RISC 可以在空间上阻断核糖体的募集或移动, 从而抑制靶基因翻译^[37]。目前 miRNA 抑制靶 mRNA 翻译的详细机制尚不透彻, miRNA 与多种功能蛋白质表达之间的密切联系仍值得进一步探索。

2.4 miRNA可上调靶基因表达

随着研究的不断深入, 研究者们发现, miRNA 除了负调控基因表达, 还可增强靶基因的转录或激活靶 mRNA 翻译, 上调靶基因表达, 发挥正调控效应。miRNA 可以在转录水平上与靶基因的启动子或增强子序列直接结合, 促进靶基因的表达^[44-45]; miRNA 也可特异性靶向部分基因的启

动子序列,抑制启动子序列转录的ncRNA表达,从而诱导下游靶基因的表达^[45](图1)。除此之外,研究发现,位于mRNA 3'UTR区的保守序列中的富含AU元件(AU-rich element, AREs)和miRNA靶点可被miRNA-AGO2-FXR1复合体识别并结合,上调靶mRNA翻译水平^[46-47],表明miRNA可以在转录后上调靶基因的表达。虽然已有很多研究证明miRNA可上调靶基因的表达水平,但调控的详细机制目前并不透彻,仍需不断地探索。

2.5 miRNA可调控遗传物质的复制

最初研究发现,miRNA可调节*C. elegans*的生长发育,影响细胞分化。随着研究不断深入,miRNA逐渐遍布各个生物学领域,在肿瘤细胞中,miRNA可以抑制DNA双链的复制,阻止肿瘤细胞分裂,抑制肿瘤组织生长。其机制是小染色体维持蛋白复合物(MCM2-7)是复制前复合物(pre-

replication-complex, pre-RC)的组成部分,与其他蛋白质一起构成DNA双链解旋酶的核心成分,在S期使DNA双链解旋,启动DNA的复制。目前已有研究发现,miR-214^[48]、miR-107^[49]等可抑制MCM2-7复合体的形成,阻止DNA双链解旋,从而抑制DNA复制和细胞分裂(图1)。miRNA也可控制病毒的遗传物质RNA的复制,影响病毒侵袭^[50-51]。

2.6 miRNA与表观遗传修饰

表观遗传修饰包括DNA甲基化,组蛋白修饰,染色质重塑,ncRNA及其修饰等,其中发生在miRNA核苷酸上的修饰,例如m6A RNA甲基化、2'-O-甲基化、A-to-I RNA编辑等可通过改变miRNA对靶mRNA的特异性来影响miRNA的活性,从而帮助实现一个miRNA对应多个靶mRNA^[52],其中RNA甲基化是miRNA最常见的表观遗传修饰形式^[53-55]。在Cajal小体中研究发现,

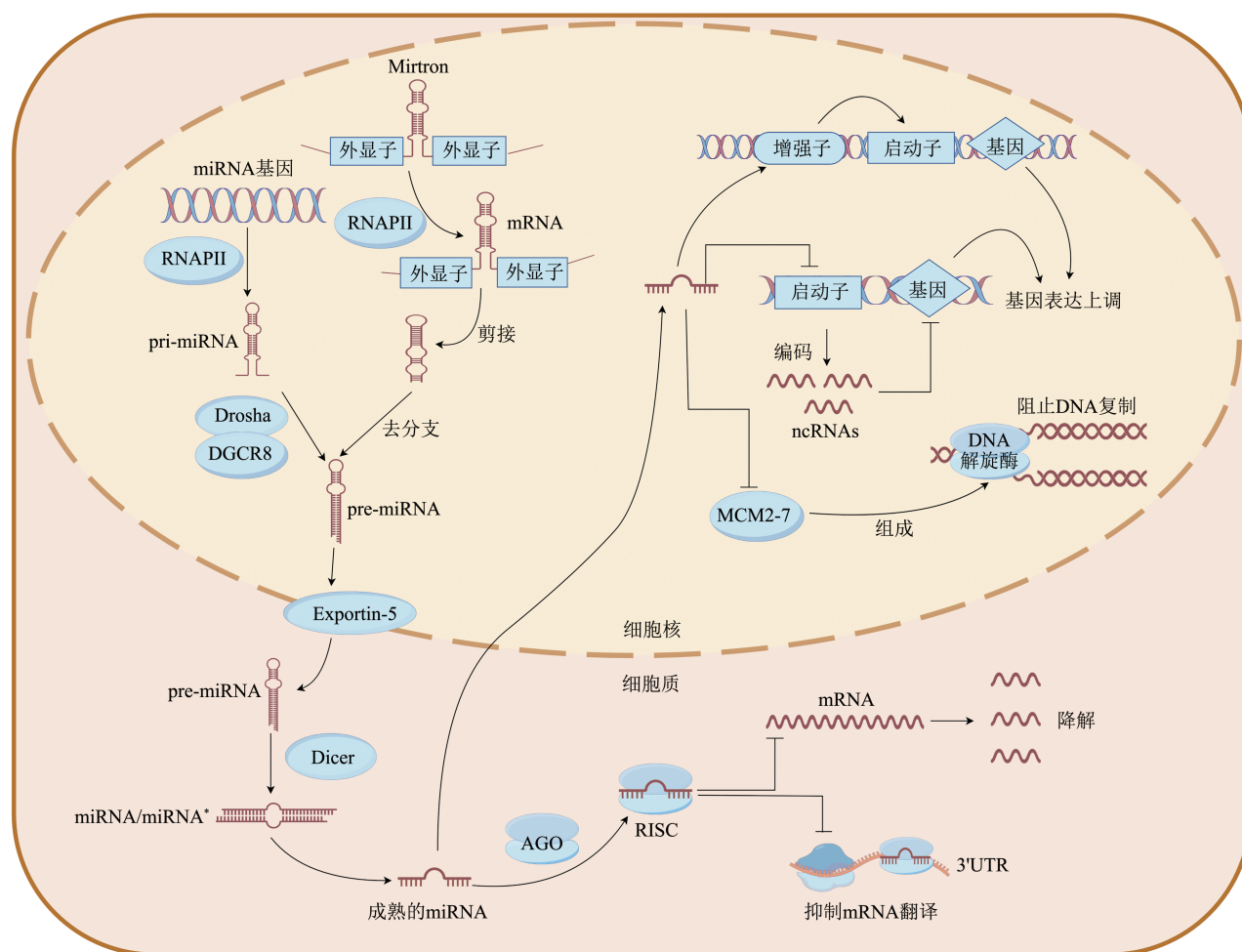


Fig. 1 Generation and biological function of miRNA

图1 miRNA的生成与生物学功能

miRNA可通过经典途径和旁路途径合成,一部分在细胞质与AGO蛋白结合生成RISC,诱导靶mRNA降解或抑制其翻译,另一部分则进入细胞核上调基因表达或阻止DNA复制。本图使用Figdraw (www.figdraw.com)提供的绘图素材(ID: YRUOT2f42b)自行绘制。

pri-miRNA 可以发生 m⁶A RNA 甲基化修饰, 其由 hnRNP A2B1 识别并由 METTL3 催化发生, 而甲基化的 pri-miRNA 无法经 Drosha-DGCR8 复合体剪切形成 pre-miRNA, 造成 pri-miRNA 的累积和 miRNA 的减少, 其中 coilin 蛋白就是通过促进 METTL3-METTL14-WTAP 复合体的形成, 来抑制 miRNA 的生成, 调控基因表达^[53]。除受表观遗传机制调控外, miRNA 还可通过靶向 DNA 甲基转移酶来抑制 DNA 的甲基化^[56]。miR-17 可靶向 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 的 3'UTR 区, 抑制 DNMT1 的表达, 降低帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 神经细胞的异常甲基化水平^[57]。miRNA 与表观遗传修饰有着密切联系, 两者相互制约, 相互协调, 但详细机制尚未研究清楚。

3 miRNA与竞争性内源RNA调控网络

miRNA 可以直接调控靶基因表达, 也能通过竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 调控网络, 参与基因表达调控。ceRNA 是 Pandolfi 教授在 2001 年提出的一种概念, 代表竞争性内源 RNA, 是一种全新的基因表达调控模式^[58]。其他 ncRNA (包括 lncRNA, circRNA)、假基因转录本以及 mRNA 等都可以通过 miRNA 反应元件 (microRNA response elements, MREs) 竞争性结合 miRNA, 从而作为 miRNA 海绵, 解除 miRNA 对靶基因的抑制作用, 从而间接调控靶基因的表达水平^[59-61]。通常一个转录本上含有多个 MREs, 而一个 miRNA 又可与多个转录本结合, 彼此之间形成复杂的调控关系。因此, miRNA 开启了 ncRNA 调控基因表达的大门。

lncRNA 可以作为海绵竞争性结合 miRNA, 从而减缓或者阻止 miRNA 对靶基因的抑制作用, 间接调控靶基因表达水平^[62-63]。lncRNA 上有多个 MREs, 可结合多个 miRNA, 同时调控多个生命活动。研究发现, 在非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型中, lncRNA MIR22HG 可竞争性结合 miR-9-3p, 显著增加 IGF1 表达, 降低 ALT、AST、IL-6 和 TNF- α 的血清水平, 减少肝细胞损伤和炎症^[64]。lncRNA 还可通过调控细胞周期和凋亡来影响肿瘤的发生和发展, lncRNA TUG1 序列中存在多个 miR-1-3p 结合位点, 可竞争性结合 miR-1-3p, 从而使位于 G2/M 期肝细胞比例显著增高, 肝细胞增殖周期显著加快, 肝细胞凋亡率降低^[65]。此外, 研究发现, lncRNA 可调节机体免疫反应。在模式生物鸡中,

lncRNA-XLOC_098131 竞争性结合 miR-548s, 上调 Fos 原癌基因, AP-1 转录因子亚基 (FOS) 的表达, 增强巨噬细胞活性, 增加血液中性粒细胞和单核细胞含量, 提高机体免疫能力^[66]。

circRNA 分子也富含 MREs, 可与 miRNA 结合, 发挥 miRNA 海绵的作用^[67]。与 lncRNA 相比, circRNA 在生物体细胞内极其稳定, 不易被降解, 便于其持续性发挥作用, 因此, circRNA 可持续地与 miRNA 结合, 从而有效调控靶基因表达水平^[68]。例如, circRNA06209 竞争性结合 miR-6848-5p, 上调 ALOX15 表达, 在体外实验中可促进人晶状体上皮细胞增殖并抑制其凋亡, 在白内障大鼠模型中可抑制亚硫酸退化, 从而抑制白内障发展^[69]。circRNA 分子的异常表达也会影响肿瘤的发生、迁移和侵袭, 为癌症提供新的治疗靶点。hsa_circRNA_104348 竞争性结合 miR-187-3p, 上调 RTKN2 表达, 促进肝细胞癌细胞的迁移和侵袭^[70]。circPVT1 可以通过竞争性吸附 miR-24-3p 和 let-7a-5p, 上调肌动蛋白结合蛋白 1 (fascin actin-bundling protein 1, FSCN1) 的表达, 从而促进鼻咽癌细胞的侵袭迁移^[71]。circRNA 分子还可以影响机体的免疫功能。有研究发现, B 细胞的生物发育过程中, circRNA 呈高度阶段特异性表达, 与不同 B 细胞亚群的特殊特征有关^[72]。

假基因是一类具有与其功能基因序列相似, 但通常情况下不编码蛋白质的基因。随着研究的深入, 假基因转录本也被发现可通过竞争性结合 miRNA, 减弱 miRNA 对其同源基因转录本的抑制作用, 提高同源基因的表达水平^[61]。假基因 UBDP1 转录本, 可竞争性结合 miR-6072, 阻碍其与 UBD 转录本的相互作用, 促进神经胶质瘤细胞迁移, 有助于神经胶质瘤的恶性进展^[73]。类似于 UBDP1-UBD 二元系统的调控基因, 和 BNIP3P1-BNIP3^[74]、PPIAP22-PPIA^[75]、RACGAP1P-RACGAP1^[76]等, 它们调控正常基因表达, 从而影响机体的生物学功能。假基因转录本还可影响细胞的增殖、分化、凋亡等过程。在三阴乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 细胞系中, 葡萄糖醛酸酶 β 假基因 11 (glucuronidase beta pseudogene 11, GUSBP11) 转录本竞争性结合 miR-579-3p, 正向调节鞘脂转运体 2 (sphingolipid transporter 2, SPNS2) 表达, 抑制 TNBC 细胞系的迁移、侵袭和干性, 从而抑制 TNBC 细胞系的发育^[77]。

mRNA 之间也会竞争性结合 miRNA, 从而调

控基因表达。在胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 中, CRMP5 可竞争性结合 miR-155-5p, 上调 Notch 跨膜配体-DLL4 的表达, 激活 Notch 信号通路, 促进 GBM 细胞的增殖, 降低患者的生存率^[78]。众多研究表明, 其他 ncRNA (包括 lncRNA, circRNA)、假基因转录本以及 mRNA 作为 miRNA 海绵形成了一个复杂的 ceRNA 调控网络, 共同维持细胞的稳态和生物体的正常生理功能, 但是在各种疾病发展过程中, 它们所参与的具体生物学机制仍需不断挖掘。

4 一个基因可能同时生成 miRNA 和其他 ncRNA

miRNA 与其他 ncRNA 之间存在复杂的相互作用调控网络, 它们也可能由相同的基因剪接生成, 这些基因具有复杂的转录本, 能够同时生成多种 ncRNA, 包括 miRNA、lncRNA、circRNA 等, 参与多种生物学过程^[79]。有些 miRNA 的编码基因位于 lncRNA 的编码基因上, miRNA 随着其宿主同源基因 lncRNA 的转录而转录, 有些 miRNA 则来源于 lncRNA 的衍生, 例如, 位于染色体 8q24 上的浆细胞瘤可变易位基因 1 (plasmacytoma variant translocation 1, PVT1) 最初被认为是致瘤易位和逆转录病毒插入的部位^[80], 但随着研究的深入, 研究者们发现, PVT1 可以编码 lncRNA 和 circRNA, 还可以编码 miRNA, 其编码的 lncRNA-PVT1 可以与 miR-497 相互作用抑制其表达, 促进非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 细胞侵袭和抑制凋亡^[81]。circPVT1 由 PVT1 的第 2 个外显子反向拼接形成, circPVT1 通过与 β -TrCP (一种 E3 泛素连接酶) 结合来竞争性抑制 c-Myc 的泛素化, 促进鼻咽癌细胞的侵袭和转移^[82], circPVT1 也能够通过海绵作用结合 miR-1208 降低 NSCLC 细胞的放射敏感性并促进其侵袭^[83]。通过剪接 *PVT1* 基因还可以产生一组由 6 种注释的 miRNA 组成的簇: miR-1204、miR-1205、miR-1206、miR-1207-3p、miR-1207-5p 和 miR-1208^[84]。研究表明, 柔红霉素处理人结肠癌 HCT116 细胞引起 miR-1204、miR-1206、miR-1207-3p 和 miR-1208 表达上调, 特别是成熟 miR-1204 的表达显著增加, miR-1204 的异位表达导致 p53 水平增加, 并以部分 p53 依赖性方式导致细胞死亡^[85]。另外 lncRNA-H19 能够在胃癌细胞中竞争性结合 miR-let-7a, 促进涂层蛋白复合物亚基 β 2 (COPB2) 表达, 抑制胃癌细胞的凋亡^[86],

而 lncRNA-H19 也能通过产生 miR-675-5p^[87], 在绒毛外滋养层细胞中靶向 GATA2, 加速绒毛外滋养层细胞侵袭^[88]。

在一些研究中通常被认为是 miRNA 的宿主基因也被发现具有 lncRNA 的功能特性。例如, miR-100 的宿主基因 *MIR100HG*, 可以与 hnRNPA2 B1 相互作用, 上调 TCF7L2 mRNA 稳定性^[89]。*MIR155HG* 是 miR-155 的宿主基因, 位于染色体 21q21 上, miR-155 已被证实能够促进肿瘤生长^[90]。近年有研究发现, lncRNA MIR155HG 可通过激活 GC 细胞中的 NF- κ B 和 STAT3 通路来增强增殖和迁移^[91]。此外, *MIR155HG* 还编码一种长度为 17 个氨基酸的微肽 miPEP155, 因而具有潜在抗炎功能^[92], 提示 miRNA 与其他 ncRNA 在基因来源、功能发挥上存在非常复杂的联系, 这些基因通过不同类型的转录产物在基因表达调控中扮演重要角色。

5 展 望

维克多·安布罗斯和加里·鲁夫昆团队对 miRNA 的发现及其转录后调控机制的探索, 开创了 ncRNA 领域的新方向, 为更多 ncRNA 调控机制的研究提供了坚实的基础。随着近年来 miRNA 研究的不断开展和深入, miRNA 已成为生物化学领域重要的研究热点。如前文所述, 人类体内已发现 1 917 种 miRNA, 而 miRNA 又往往能作用于多个 mRNA, 这意味着 miRNA 控制着人类体内成千上万个基因的表达, 而 miRNA 与其他 ncRNA 或 mRNA 之间的 ceRNA 调控网络更丰富了基因表达调节机制。miRNA 领域获得诺贝尔生理学或医学奖意味着 miRNA 的发现不仅是一项科学突破, 更是对分子生物学和医学的一次深刻革新, 它是科学研究中的一个重要里程碑, 为基因表达调控机制提供了全新的视角, 在未来, 随着这张以 miRNA 为中心的调控网络的逐渐清晰, 将帮助人们更深入地理解生物生长发育、细胞分化、疾病发生发展的本质, 进一步推动基础研究与临床应用的结合, 为复杂疾病的诊治提供新思路。

大量研究证明, miRNA 在多疾病的关键基因表达中发挥着重要作用, 尤其是在肿瘤、心血管疾病、神经退行性疾病等方面, 提示着 miRNA 作为药物靶标的可能性。以肿瘤为例, 最新的研究显示, miRNA 是影响肿瘤细胞耐药性^[93]、放射敏感性^[94]和免疫逃逸^[95]等的关键因素, 因此, miRNA 药物可能在肿瘤的化疗、放疗、免疫疗法

等方面为现有的治疗手段提供新的帮助和思路。目前，miRNA 药物中已有 Miravirsen、MRG-201这两款药物进入 2 期临床试验，MRG-110、RGLS4326、RGLS8429、AZD4076、TargomiRs 共 5 款药物进入 1 期临床试验（表 1）。但相比于同样基于 RNA 干扰技术的小干扰 RNA 药物，miRNA 药物的研发进度不甚理想，尚未有任何一款 miRNA 药物通过美国食品药品监督管理局（FDA）审批，而小干扰 RNA 药物已有 4 种获批上市。原因可能在于 miRNA 作为内源性 RNA，通常以一对多、部分互补结合靶

基因的方式进行调控，而小干扰 RNA 作为外源性 RNA 可与靶基因完全互补，相较之下，miRNA 递送效果不够精准，作用功能更为复杂且难以预测，安全性难以得到保证。但 miRNA 药物的未来依然值得期待，随着 miRNA 相关机制研究的深入，将有望通过递送系统开发、miRNA 修饰等手段克服 miRNA 药物安全性、精准性上的困难，将劣势转为优势，充分利用 miRNA 在复杂调控网络上特性，为肿瘤治疗提供新的可能。

Table 1 Development of miRNA-based drugs
表1 miRNA药物研发进度

药物名称	靶标miRNA	临床试验阶段	适应证	研发公司
Miravirsen	miR-122	2	丙型肝炎	Santaris Pharma A/S
Remlarsen (MRG-201)	miR-29	2	瘢痕疙瘩	miRagen Therapeutics, Inc.
MRG-110	miR-92a	1	健康志愿者	miRagen Therapeutics, Inc.
RGLS4326	miR-17	1	多囊肾	Regulus Therapeutics Inc.
RGLS8429	miR-17	1	多囊肾	Regulus Therapeutics Inc.
AZD4076	miR-103/107	1	2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病	AstraZeneca
TargomiRs	miR-16	1	恶性胸膜间皮瘤；非小细胞肺癌	Asbestos Diseases Research Foundation
MRX34	miR-34a	2（撤回）	黑色素瘤	Mirna Therapeutics, Inc.
Cobomarsen (MRG-106)	miR-155	2（终止）	皮肤T细胞淋巴瘤；蕈样肉芽肿	miRagen Therapeutics, Inc.
INT-1B3	miR-193a-3p	1（终止）	实体肿瘤	InteRNA
Lademirsen (SAR339375)	miR-21	2（终止）	Alport综合症	Genzyme

miRNA 作为肿瘤标志物的潜力也不可忽视。现已证实，miRNA 可作为抑癌基因或致癌基因在肿瘤细胞的增殖、分化、迁移侵袭中发挥重要的调控作用 [2, 96-98]，而 miRNA 有组织、时序、疾病特异性，且对核糖核酸酶的分解有较强的抵抗力，在体液中的存在较为稳定，这些特点使 miRNA 成为潜在的肿瘤标志物 [99]。近年针对 miRNA 肿瘤标志物的检测，已有红外光谱 [100]、qPCR [101]、单分子荧光成像 [102]、无扩增检测 [103] 等技术被提出并验证，根据来自于 ClinicalTrials.gov 的信息，目前已有几项检测 miRNA 肿瘤标志物的临床试验得到完成，例如以血浆 miRNA 作为肺癌标志物 (ClinicalTrials.gov ID: NCT02247453)。另外多种检测技术和多个 miRNA 联合检测，其检测效率和准确度将进一步提升，使 miRNA 在液体活检方面前景广阔，可能成为肿瘤早期诊断、预后评估、疗效监测的全新手段。然而 miRNA 在作为肿瘤标志物方面仍有一些阻碍，例如，部分 miRNA 存在选择性保留与释放，这意味着组织中的 miRNA 丰度可能与体液中 miRNA 的丰度互相独立，这一点将成为

miRNA 肿瘤标志物检测时的重要影响因素 [104]。

miRNA 的研究在全球范围内如火如荼，近年来取得了许多重要进展，其与多种疾病的发生和发展密切相关，其作为疾病早期诊断和预后标志物的研究也被广泛开展。miRNA 不仅在基因表达调控中扮演重要角色，还影响细胞的能量平衡和代谢网络，调节免疫功能等。随着 miRNA 研究的深入，针对 miRNA 的治疗策略也得到了关注，通过设计 miRNA 的抑制剂或模拟 miRNA (miRNA mimic) 来调节特定 miRNA 的表达，可能治疗某些疾病具有重大潜力，但是目前 miRNA 疗法也存在很多问题和挑战，miRNA 调控网络高度复杂，数量众多的 miRNA 的作用机制及影响因素也尚不明确，这都值得研究者们不断探索 [105]。总而言之，miRNA 的研究不仅增进了对基因调控机制的理解，也为临床诊断和治疗提供了新的视角，随着 miRNA 的各类功能被不断发掘和探明，未来它将成为疾病的诊断、治疗和预后的重要靶标，对人类的健康具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 肖子怡, 吴晓敏, 关凡, 等. mRNA疫苗: 战胜新型冠状病毒感染的重要突破. 生物化学与生物物理进展, 2023, **50**(12): 2779-2790
Xiao Z Y, Wu X M, Guan F, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2023, **50**(12): 2779-2790
- [2] Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *Lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *Lin-14*. Cell, 1993, **75**(5): 843-854
- [3] Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *Lin-14* by *Lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. Cell, 1993, **75**(5): 855-862
- [4] Zhang X, Sai B, Wang F, *et al.* Hypoxic BMSC-derived exosomal miRNAs promote metastasis of lung cancer cells via STAT3-induced EMT. Mol Cancer, 2019, **18**(1): 40
- [5] Li C, Zhou T, Chen J, *et al.* The role of exosomal miRNAs in cancer. J Transl Med, 2022, **20**(1): 6
- [6] 陈博, 姚训文, 张华, 等. 毛囊形态发生、周期性发育和分子调控机制研究进展. 华夏医学, 2024, **37**(4): 20-26
Chen B, Yao X W, Zhang H, *et al.* Acta Med Sin, 2024, **37**(4): 20-26
- [7] Pasquinelli A E, Reinhart B J, Slack F, *et al.* Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. Nature, 2000, **408**(6808): 86-89
- [8] Ruvkun G. Glimpses of a tiny RNA world. Science, 2001, **294**: 797-799
- [9] Lee R C, Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*. Science, 2001, **294**(5543): 862-864
- [10] Ambros V. A hierarchy of regulatory genes controls a larva-to-adult developmental switch in *C. elegans*. Cell, 1989, **57**(1): 49-57
- [11] Ruvkun G, Ambros V, Coulson A, *et al.* Molecular genetics of the *Caenorhabditis elegans* heterochronic gene *Lin-14*. Genetics, 1989, **121**(3): 501-516
- [12] Ruvkun G, Giusto J. The *Caenorhabditis elegans* heterochronic gene *Lin-14* encodes a nuclear protein that forms a temporal developmental switch. Nature, 1989, **338**(6213): 313-319
- [13] Wang Y, Zhao J, Chen S, *et al.* *Let-7* as a promising target in aging and aging-related diseases: a promise or a pledge. Biomolecules, 2022, **12**(8): 1070
- [14] Pfeffer S, Zavolan M, Grässer F A, *et al.* Identification of virus-encoded microRNAs. Science, 2004, **304**(5671): 734-736
- [15] Wang J, Ge J, Wang Y, *et al.* EBV miRNAs BART11 and BART17-3p promote immune escape through the enhancer-mediated transcription of PD-L1. Nat Commun, 2022, **13**(1): 866
- [16] Pfeffer S, Sewer A, Lagos-Quintana M, *et al.* Identification of microRNAs of the herpesvirus family. Nat Methods, 2005, **2**(4): 269-276
- [17] Li D, Chen S, Zhang W, *et al.* MicroRNA-628-5p facilitates enterovirus 71 infection by suppressing TRAF3 signaling. Cell Mol Immunol, 2021, **18**(5): 1320-1322
- [18] Yang X, Liang Y, Bamunuarachchi G, *et al.* MiR-29a is a negative regulator of influenza virus infection through targeting of the frizzled 5 receptor. Arch Virol, 2021, **166**(2): 363-373
- [19] Cai X, Hagedorn C H, Cullen B R. Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs. RNA, 2004, **10**(12): 1957-1966
- [20] Lee Y, Ahn C, Han J, *et al.* The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. Nature, 2003, **425**(6956): 415-419
- [21] Han J, Lee Y, Yeom K H, *et al.* The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing. Genes Dev, 2004, **18**(24): 3016-3027
- [22] Denli A M, Tops B B J, Plasterk R H A, *et al.* Processing of primary microRNAs by the microprocessor complex. Nature, 2004, **432**(7014): 231-235
- [23] 鲍八虎, 刘维英, 叶育才, 等. miRNA与哮喘气道炎症及内型的研究进展. 中国临床药理学与治疗学, 2024, **29**(10): 1194-1200
Bao B H, Liu W Y, Ye Y C, *et al.* Chin J Clin Pharmacol Ther, 2024, **29**(10): 1194-1200
- [24] Quesnelle D C, Bendena W G, Chin-Sang I D. A compilation of the diverse miRNA functions in *Caenorhabditis elegans* and *Drosophila melanogaster* development. Int J Mol Sci, 2023, **24**(8): 6963
- [25] Nadri P, Nadri T, Gholami D, *et al.* Role of miRNAs in assisted reproductive technology. Gene, 2024, **927**: 148703
- [26] Bohnsack M T, Czaplinski K, Gorlich D. Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs. RNA, 2004, **10**(2): 185-191
- [27] Izaurralde E, Kutay U, von Kobbe C, *et al.* The asymmetric distribution of the constituents of the Ran system is essential for transport into and out of the nucleus. EMBO J, 1997, **16**(21): 6535-6547
- [28] Hutvagner G, McLachlan J, Pasquinelli A E, *et al.* A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the *let-7* small temporal RNA. Science, 2001, **293**(5531): 834-838
- [29] Zhang H, Li F. Structural determinants in the miRNA/miRNA* duplex and the DCL1 PAZ domain for precise and efficient plant miRNA processing. Plant J, 2024, **120**(1): 109-122
- [30] 赖学倩, 刘俊宏, 王森蕾, 等. miRNA在肠易激综合征中的作用及其潜在性应用研究进展. 中医临床研究, 2024, **16**(25): 139-144
Lai X Q, Liu Jun H, Wang M L, *et al.* Clin J Chin Med, 2024, **16**(25): 139-144
- [31] Ferreira T, da Costa R M G, Dias F, *et al.* Exploring the role of microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers in canine mammary tumors. Geroscience, 2024, **46**(6): 6641-6657
- [32] Buhagiar A F, Kleaveland B. To kill a microRNA: emerging concepts in target-directed microRNA degradation. Nucleic Acids Res, 2024, **52**(4): 1558-1574
- [33] Salim U, Kumar A, Kulshreshtha R, *et al.* Biogenesis, characterization, and functions of mirtrons. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2022, **13**(1): e1680
- [34] Mohanta A, Chakrabarti K. Dbr1 functions in mRNA processing, intron turnover and human diseases. Biochimie, 2021, **180**: 134-142
- [35] Norouzi M, Bakhtiarizadeh M R, Salehi A. Investigation of the transability of dietary small non-coding RNAs to animals. Front Genet, 2022, **13**: 933709
- [36] Zhang L, Hou D, Chen X, *et al.* Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-Kingdom regulation by microRNA. Cell Res, 2012, **22**(1): 107-126
- [37] Iwakawa H O, Tomari Y. Molecular insights into microRNA-

- mediated translational repression in plants. *Mol Cell*, 2013, **52**(4): 591-601
- [38] Iwakawa H O, Tomari Y. Life of RISC: formation, action, and degradation of RNA-induced silencing complex. *Mol Cell*, 2022, **82**(1): 30-43
- [39] Bajczyk M, Jarmolowski A, Jozwiak M, *et al.* Recent insights into plant miRNA biogenesis: multiple layers of miRNA level regulation. *Plants (Basel)*, 2023, **12**(2): 342
- [40] Grasso G, Akkawi C, Franckhauser C, *et al.* NF90 interacts with components of RISC and modulates association of Ago2 with mRNA. *BMC Biol*, 2022, **20**(1): 194
- [41] Wu R, Zhong Q, Liu H, *et al.* MicroRNA-577/EIF5A2 axis suppressed the proliferation of DDP-resistant nasopharyngeal carcinoma cells by blocking TGF- β signaling pathway. *Chem Biol Drug Des*, 2023, **102**(4): 815-827
- [42] Behringer A, Stoimenovski D, Porsch M, *et al.* Relationship of micro-RNA mRNA and eIF expression in tamoxifen-adapted MCF-7 breast cancer cells: impact of miR-1972 on gene expression, proliferation and migration. *Biomolecules*, 2022, **12**(7): 916
- [43] Zdanowicz A, Thermann R, Kowalska J, *et al.* *Drosophila* miR2 primarily targets the m7GppN cap structure for translational repression. *Mol Cell*, 2009, **35**(6): 881-888
- [44] Tang F, Zhang Y, Huang Q Q, *et al.* Genome-wide identification and analysis of enhancer-regulated microRNAs across 31 human cancers. *Front Genet*, 2020, **11**: 644
- [45] Place R F, Li L C, Pookot D, *et al.* MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(5): 1608-1613
- [46] Vasudevan S, Steitz J A. AU-rich-element-mediated upregulation of translation by FXR1 and Argonaute 2. *Cell*, 2007, **128**(6): 1105-1118
- [47] Vasudevan S, Tong Y, Steitz J A. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science*, 2007, **318**(5858): 1931-1934
- [48] Wang J, Amin A, Cheung M H, *et al.* Targeted inhibition of the expression of both MCM5 and MCM7 by miRNA-214 impedes DNA replication and tumorigenesis in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett*, 2022, **539**: 215677
- [49] Zhao M, Wang Y, Jiang C, *et al.* MiR-107 regulates the effect of MCM7 on the proliferation and apoptosis of colorectal cancer via the PAK2 pathway. *Biochem Pharmacol*, 2021, **190**: 114610
- [50] Alshahrani S H, Alameri A A, Kahar F, *et al.* Overview of the role and action mechanism of microRNA-128 in viral infections. *Microb Pathog*, 2023, **176**: 106020
- [51] Kimura M, Kothari S, Gohir W, *et al.* MicroRNAs in infectious diseases: potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets. *Clin Microbiol Rev*, 2023, **36**(4): e0001523
- [52] Del Valle-Morales D, Le P, Saviana M, *et al.* The epitranscriptome in miRNAs: crosstalk, detection, and function in cancer. *Genes*, 2022, **13**(7): 1289
- [53] McLaurin D M, Tucker S K, Hebert M D. Coilin mediates m6A RNA methylation through phosphorylation of METTL3. *Biol Open*, 2023, **12**(12): bio060116
- [54] Pandolfini L, Barbieri I, Bannister A J, *et al.* METTL1 promotes let-7 microRNA processing via m7G methylation. *Mol Cell*, 2019, **74**(6): 1278-1290.e9
- [55] Jayasree P J, Dutta S, Karemore P, *et al.* Crosstalk between m6A RNA methylation and miRNA biogenesis in cancer: an unholy nexus. *Mol Biotechnol*, 2024, **66**(11): 3042-3058
- [56] Dai R, Wang Z, Ahmed S A. Epigenetic contribution and genomic imprinting Dlk1-Dio3 miRNAs in systemic lupus erythematosus. *Genes*, 2021, **12**(5): 680
- [57] Zhang H Q, Wang J Y, Li Z F, *et al.* DNA methyltransferase 1 is dysregulated in Parkinson's disease via mediation of miR-17. *Mol Neurobiol*, 2021, **58**(6): 2620-2633
- [58] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, *et al.* A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language?. *Cell*, 2011, **146**(3): 353-358
- [59] Smillie C L, Sirey T, Ponting C P. Complexities of post-transcriptional regulation and the modeling of ceRNA crosstalk. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2018, **53**(3): 231-245
- [60] Yang S, Wang X, Zhou X, *et al.* ncRNA-mediated ceRNA regulatory network: transcriptomic insights into breast cancer progression and treatment strategies. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, **162**: 114698
- [61] An Y, Furber K L, Ji S. Pseudogenes regulate parental gene expression via ceRNA network. *J Cell Mol Med*, 2017, **21**(1): 185-192
- [62] 范晓美, 栗铭钊, 牛牧田, 等. 基于 GEO 数据库的银屑病 lncRNA 筛选与 ceRNA 网络构建. *华夏医学*, 2023, **36**(2): 85-92
- Fan X M, Li M Z, Niu M T, *et al.* *Acta Med Sin*, 2023, **36**(2): 85-92
- [63] Lian Y, Xiong F, Yang L, *et al.* Long noncoding RNA AFAP1-AS1 acts as a competing endogenous RNA of miR-423-5p to facilitate nasopharyngeal carcinoma metastasis through regulating the Rho/Rac pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, **37**(1): 253
- [64] Chen X, Zhou S, Chen Y, *et al.* LncRNA MIR22HG/microRNA-9-3p/IGF1 in nonalcoholic steatohepatitis, the ceRNA network increases fibrosis by inhibiting autophagy and promoting pyroptosis. *Clin Nutr*, 2024, **43**(1): 52-64
- [65] Tang K, Lv D, Miao L, *et al.* LncRNA TUG1 functions as a ceRNA for miR-1-3p to promote cell proliferation in hepatic carcinogenesis. *J Clin Lab Anal*, 2022, **36**(5): e24415
- [66] Fan H, Lv Z, Gan L, *et al.* A novel lncRNA regulates the toll-like receptor signaling pathway and related immune function by stabilizing FOS mRNA as a competitive endogenous RNA. *Front Immunol*, 2019, **10**: 838
- [67] Tang L, Xiong W, Zhang L, *et al.* circSETD3 regulates MAPRE1 through miR-615-5p and miR-1538 sponges to promote migration and invasion in nasopharyngeal carcinoma. *Oncogene*, 2021, **40**(2): 307-321
- [68] Wang D, Tang L, Chen M, *et al.* Nanocarriers targeting circular RNA ADARB1 boost radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma through synergically promoting ferroptosis. *ACS Nano*, 2024, **18**(45): 31055-31075
- [69] Fang R, Li J H, Li H L, *et al.* CircRNA 06209 inhibits cataract development by sponging miR-6848-5p and regulating ALOX15 expression. *Exp Eye Res*, 2023, **235**: 109640
- [70] Huang G, Liang M, Liu H, *et al.* CircRNA hsa_circRNA_104348 promotes hepatocellular carcinoma progression through modulating miR-187-3p/RTKN2 axis and activating Wnt/ β -catenin pathway. *Cell Death Dis*, 2020, **11**(12): 1065
- [71] 莫勇真, 王裕民, 范春梅, 等. circPVT1 通过 miR-24-3p/let-7a-5p/FSCN1 轴促进鼻咽癌细胞侵袭迁移. *生物化学与生物物理*

- 进展, 2023, **50**(8): 1946-1958
- Mo Y Z, Wang Y M, Fan C M, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2023, **50**(8): 1946-1958
- [72] Pan J, Hu S, Ren X, *et al.* Whole-transcriptome profiling and circRNA-miRNA-mRNA regulatory networks in B-cell development. Front Immunol, 2022, **13**: 812924
- [73] Hong F, Gong Z, Chen C, *et al.* UBDP1 pseudogene and UBD network competitively bind miR-6072 to promote glioma progression. Int J Oncol, 2024, **64**(3): 29
- [74] Zheng H, Shi M, Chi Z, *et al.* Dysregulated pseudogene BNIP3P1 inhibited cell proliferation and promoted cell apoptosis in preeclampsia by acting as a competing endogenous RNA for BNIP3. Environ Toxicol, 2022, **37**(5): 971-982
- [75] Gu Y, Wang C, Chen S, *et al.* A critical role of peptidylprolyl isomerase A pseudogene 22/microRNA-197-3p/peptidylprolyl isomerase A axis in hepatocellular carcinoma. Front Genet, 2021, **12**: 604461
- [76] Wang M Y, Chen D P, Qi B, *et al.* Pseudogene RACGAP1P activates RACGAP1/Rho/ERK signalling axis as a competing endogenous RNA to promote hepatocellular carcinoma early recurrence. Cell Death Dis, 2019, **10**(6): 426
- [77] Wu G, Sun P, Qin C. *GUSBP11* inhibited the progression of triple negative breast cancer *via* targeting the *miR-579-3p/SPNS2* axis. Cell J, 2022, **24**(5): 230-238
- [78] Xu J, Li Y, Lu J, *et al.* The mRNA related ceRNA-ceRNA landscape and significance across 20 major cancer types. Nucleic Acids Res, 2015, **43**(17): 8169-8182
- [79] Dhir A, Dhir S, Proudfoot N J, *et al.* Microprocessor mediates transcriptional termination of long noncoding RNA transcripts hosting microRNAs. Nat Struct Mol Biol, 2015, **22**(4): 319-327
- [80] Beck-Engeser G B, Lum A M, Huppi K, *et al.* Pvt1-encoded microRNAs in oncogenesis. Retrovirology, 2008, **5**: 4
- [81] Guo D, Wang Y, Ren K, *et al.* Knockdown of lncRNA PVT1 inhibits tumorigenesis in non-small-cell lung cancer by regulating miR-497 expression. Exp Cell Res, 2018, **362**(1): 172-179
- [82] Mo Y, Wang Y, Wang Y, *et al.* Circular RNA circPVT1 promotes nasopharyngeal carcinoma metastasis *via* the β -TrCP/c-Myc/SRSF1 positive feedback loop. Mol Cancer, 2022, **21**(1): 192
- [83] Huang M, Li T, Wang Q, *et al.* Silencing circPVT1 enhances radiosensitivity in non-small cell lung cancer by sponging microRNA-1208. Cancer Biomark, 2021, **31**(3): 263-279
- [84] Huppi K, Volfovsky N, Runfola T, *et al.* The identification of microRNAs in a genomically unstable region of human chromosome 8q24. Mol Cancer Res, 2008, **6**(2): 212-221
- [85] Barsotti A M, Beckerman R, Laptenko O, *et al.* p53-Dependent induction of PVT1 and miR-1204. J Biol Chem, 2012, **287**(4): 2509-2519
- [86] Chen L, Li Q, Jiang Z, *et al.* Chrysin induced cell apoptosis through *H19/let-7a/COPB2* axis in gastric cancer cells and inhibited tumor growth. Front Oncol, 2021, **11**: 651644
- [87] Cai X, Cullen B R. The imprinted H19 noncoding RNA is a primary microRNA precursor. RNA, 2007, **13**(3): 313-316
- [88] Ogoyama M, Ohkuchi A, Takahashi H, *et al.* LncRNA *H19*-derived *miR-675-5p* accelerates the invasion of extravillous trophoblast cells by inhibiting *GATA2* and subsequently activating matrix metalloproteinases. Int J Mol Sci, 2021, **22**(3): 1237
- [89] Liu H, Li D, Sun L, *et al.* Interaction of lncRNA MIR100HG with hnRNP2B1 facilitates m⁶A-dependent stabilization of TCF7L2 mRNA and colorectal cancer progression. Mol Cancer, 2022, **21**(1): 74
- [90] Chen S, Wang L, Fan J, *et al.* Host miR155 promotes tumor growth through a myeloid-derived suppressor cell-dependent mechanism. Cancer Res, 2015, **75**(3): 519-531
- [91] Lin H, Ni R, Li D, *et al.* LncRNA MIR155HG overexpression promotes proliferation, migration, and chemoresistance in gastric cancer cells. Int J Med Sci, 2023, **20**(7): 933-942
- [92] Niu L, Lou F, Sun Y, *et al.* A micropeptide encoded by lncRNA MIR155HG suppresses autoimmune inflammation *via* modulating antigen presentation. Sci Adv, 2020, **6**(21): eaaz2059
- [93] Qi R, Bai Y, Li K, *et al.* Cancer-associated fibroblasts suppress ferroptosis and induce gemcitabine resistance in pancreatic cancer cells by secreting exosome-derived ACSL4-targeting miRNAs. Drug Resist Updat, 2023, **68**: 100960
- [94] Hu G, Che P, Deng L, *et al.* MiR-378a-5p exerts a radiosensitizing effect on CRC through LRP8/ β -catenin axis. Cancer Biol Ther, 2024, **25**(1): 2308165
- [95] Miao Z, Li J, Wang Y, *et al.* Hsa_circ_0136666 stimulates gastric cancer progression and tumor immune escape by regulating the miR-375/PRKDC axis and PD-L1 phosphorylation. Mol Cancer, 2023, **22**(1): 205
- [96] Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, *et al.* MicroRNA-21 regulates expression of the *PTEN* tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. Gastroenterology, 2007, **133**(2): 647-658
- [97] Kumar M S, Lu J, Mercer K L, *et al.* Impaired microRNA processing enhances cellular transformation and tumorigenesis. Nat Genet, 2007, **39**(5): 673-677
- [98] 聂倩茹, 赵海东, 杨小丽. 肾癌相关 miRNAs 及靶基因对肾癌预后的评估价值. 华夏医学, 2024, **37**(2): 111-119
- Nie Q R, Zhao H D, Yang X L. Acta Med Sin, 2024, **37**(2): 111-119
- [99] You L, Wang H, Yang G, *et al.* Gemcitabine exhibits a suppressive effect on pancreatic cancer cell growth by regulating processing of PVT1 to miR1207. Mol Oncol, 2018, **12**(12): 2147-2164
- [100] Zhang S, Wu Q Y S, Chen Y F, *et al.* Label-free detection of MiRNA biomarkers using broadband multi-resonant infrared metasurfaces for early breast cancer diagnosis. Nanoscale, 2023, **15**(23): 10057-10066
- [101] Xue Y, Wang K, Jiang Y, *et al.* An ultrasensitive and multiplexed miRNA one-step real time RT-qPCR detection system and its application in esophageal cancer serum. Biosens Bioelectron, 2024, **247**: 115927
- [102] Kim J, Kang C, Shin S, *et al.* Rapid quantification of miRNAs using dynamic FRET-FISH. Commun Biol, 2022, **5**(1): 1072
- [103] Zhao S, Zhang Q, Luo R, *et al.* Amplification-free miRNA detection with CRISPR/Cas12a system based on fragment complementary activation strategy. Chem Sci, 2024, **15**(44): 18347-18354
- [104] Pigati L, Yaddanapudi S C, Iyengar R, *et al.* Selective release of microRNA species from normal and malignant mammary epithelial cells. PLoS One, 2010, **5**(10): e13515
- [105] Wang D, Zuo S, Ge J, *et al.* circTP63-N suppresses the proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma *via* engaging with HSP90AB1 to modulate the YAP1/Hippo signaling pathway. Sci China Life Sci, 2025, **68**(1). DOI: 10.1007/s11427-023-2737-2

The Discovery of microRNA and Its Significance: The Enlightenment of The Nobel Prize in Physiology or Medicine of 2024*

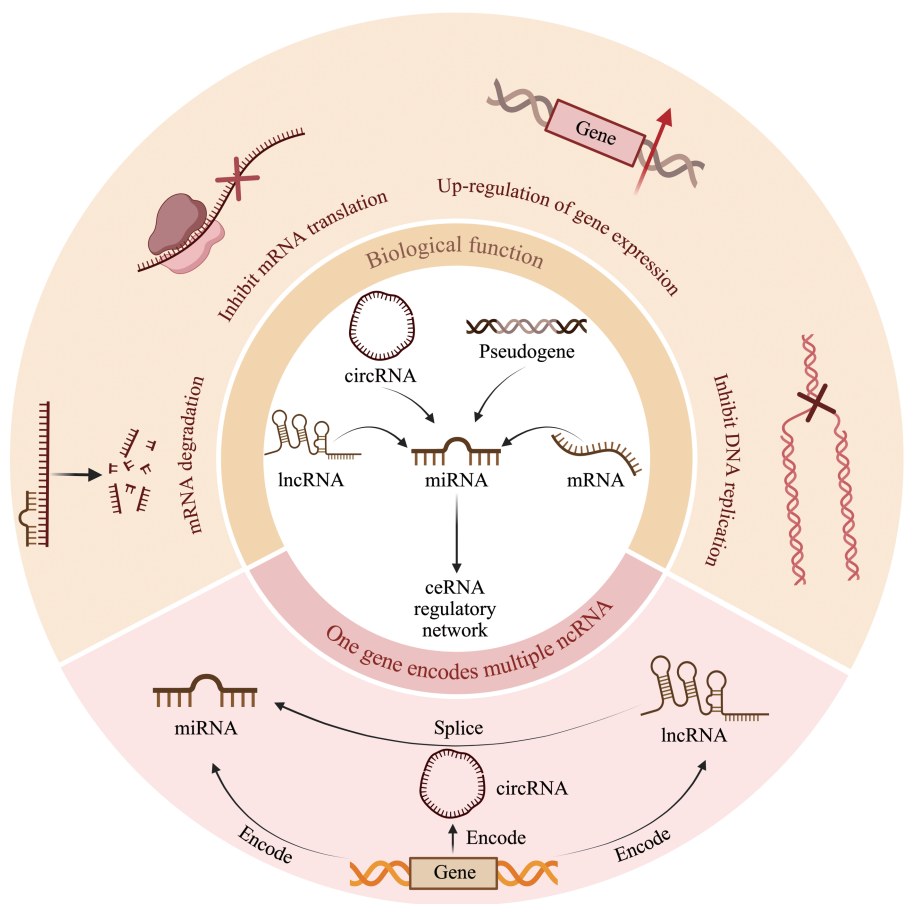
LI Wen-Chao^{1)**}, XIAO Cheng-Feng^{2)**}, ZENG Zhao-Yang³⁾, XIONG Wei³⁾, QU Hong-Ke^{1,3)***}

⁽¹⁾School of Basic Medical Science, Central South University, Changsha 410013, China;

⁽²⁾Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China;

⁽³⁾NHC Key Laboratory of Carcinogenesis and Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion of the Chinese Ministry of Education, Cancer Research Institute, Central South University, Changsha 410078, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (U21A20382) and the Key R&D Program of Hunan Province (2023SK2004).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-731-84805446, E-mail: quhongke@csu.edu.cn

Received: November 13, 2024 Accepted: December 12, 2024

Abstract The 2024 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to American scientists Victor Ambros and Gary Ruvkun in recognition of their discovery of microRNA (miRNA) and its role in regulating gene expression at the post-transcriptional level. miRNA is a type of small non-coding RNA (ncRNA) that regulates gene expression by binding to messenger RNA (mRNA). It exists not only in model organisms such as *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) but also plays an important role in multicellular organisms, including humans, participating in regulating key life activities such as the cell cycle, cell death, and tissue differentiation. miRNAs have also been found in viruses, where they are involved in the process of viral infection. The discovery of miRNA has not only opened up a new research field in ncRNA but also challenged the classic “central dogma” of molecular biology. This dogma traditionally transcribes the linear transmission of genetic information: from DNA to mRNA, then translated into proteins, which ultimately carry out biological functions. However, due to the competitive binding of miRNAs with mRNA and other ncRNAs in cells, such as long non-coding RNA (lncRNA) and circular RNA (circRNA), a vast and complex gene expression regulatory network, known as the competing endogenous RNA (ceRNA) network, has emerged. The complexity and sophistication of the ceRNA regulatory network offer new perspectives for transcriptome research, aid in the exploration of gene functions and regulatory mechanisms at a deeper level, and then enable a more comprehensive understanding of various biological phenomena. Moreover, a complex interaction and regulatory network exists between miRNA and other ncRNAs. miRNA and other ncRNAs may also be generated through the splicing of the same genes, which have complex transcripts capable of simultaneously producing multiple types of ncRNAs, including miRNA, lncRNA, circRNA, *etc.*, all of which are involved in a variety of biological processes. Meanwhile, miRNA itself is encoded by genes in the genome, and its expression is also regulated by other coding or ncRNAs. Together with mRNA and other ncRNAs, miRNA finely regulates the life activities of cells and affects the physiological and pathological functions of the body. The dysregulation of miRNA expression is closely linked to the onset and progression of many diseases, particularly cancers, cardiovascular diseases, and neurodegenerative disorders. Furthermore, miRNA provides new molecular markers and targets for the diagnosis and treatment of these diseases. In terms of disease diagnosis, miRNA can stably exist in body fluids and serve as a biomarker for many diseases. The research and development of miRNA drugs is currently advancing rapidly. At present, the research and development of miRNA drugs mainly includes endogenous miRNA analogs and inhibitors targeting endogenous miRNA. Although challenges such as stability, immunogenicity, and permeability remain, advances in chemical modification and delivery technologies are gradually overcoming these obstacles, promoting the clinical translation of miRNA-based drugs. This article summarizes the discovery, mechanism of action, and biological functions of miRNAs, as well as their interaction networks with other ncRNAs, and explores the future prospects of miRNA applications.

Key words microRNA, competing endogenous RNA, long non-coding RNA, circular RNA

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0471