

· 科技事件 ·

# RNAi 重大发现遭挑战

长期以来,生物学家们一直对哺乳动物是否与植物、昆虫和其他无脊椎动物一样拥有对抗病毒感染的精妙系统持有争论。2013年,来自加州大学河滨分校的研究团队在 *Science* 杂志发表研究论文证明,哺乳动物的确与植物和无脊椎动物一样利用 RNA 干扰(RNA interference,简称 RNAi)过程来消灭其自身细胞中的病毒。不过,最近来自西奈山 Icahn 医学院的研究人员却在即将发表于 *Cell Reports* 杂志上的一项研究中提出相反结论:哺乳动物并非采用 RNAi 杀死病毒。面对“挑战”,前者回应称,后者所做的试验完全不能支持他们的结论。

## “RNAi 的重大发现”

2013年10月,由加州大学河滨分校微生物学教授、植物病理学家丁守伟带领的研究团队在 *Science* 杂志上报告了一项关于 RNAi 的重大发现:与植物和无脊椎动物一样,哺乳动物利用 RNAi 过程来消灭它们自身细胞中的病毒,从而为科学家们提供了一种有前景的、对抗致命性人类病毒的新方法。

RNAi 指的是双链 RNA 对基因表达的阻断作用。此前,科学家们还无法证明哺乳动物是否利用 RNAi 来杀死病毒,丁守伟等人通过 20 年来对于植物、线虫和果蝇的研究找到了答案:病毒通过一些蛋白质来抵御哺乳动物的杀毒机制,只要除去病毒中抑制 RNAi 过程的蛋白, RNAi 就能帮助动物机体快速清除病毒。

在他们针对年轻小鼠所做的研究中,受试动物在感染野田村病毒(Nodamura virus)时均死亡,但当研究人员除去小鼠中病毒的抑制蛋白 B2 时,感染小鼠开始生成大量的攻击病毒 siRNAs (短干涉 RNA, short interfering RNAs),并存活下来,不受致命性感染的影响。

丁守伟团队的研究突破关键在于使用了感染野田村病毒小鼠试验模型,他曾指出,其他科学家一直在研究更为众所周知的人类病毒,但很难发现 siRNAs。野田村病毒鲜为人知,而他们的团队早已了解该病毒以及其中的 B2 蛋白。

据报道称,丁守伟 20 世纪 80 年代末在澳大利亚国立大学做研究生时便了解到感染植物和动物的病毒基因组非常相似。与他的导师——澳大利亚科学院院

士、病毒分子进化专家 Adrian Gibbs 深入地探讨,使得丁守伟认为在植物和动物中一定存在一种共同的抗病毒机制让它们体内的病毒保持相似。

此后,丁守伟在与澳大利亚南部 Waite 研究所的 Bob Symons 合作研究黄瓜花叶病毒时,生成了支持这一假说的第 1 个证据。丁守伟在该病毒中发现一个小基因,他命名其为 2b,并证实它在帮助病毒在宿主植物内传播发挥关键作用。基于此,以及他对于兽棚病毒(一种昆虫病毒)B2 蛋白的研究,丁守伟 1995 年提出 2b 和 B2 蛋白是通过抑制宿主的 RNAi 过程来发挥作用的。

1996 年丁守伟与 RNAi 专家 David Baulcombe 领导的一个英国研究小组发现,2b 蛋白确实抑制了植物的 RNAi 抗病毒特性。进一步,该研究小组发现相关病毒的 2b 蛋白都具有抑制活性。

2000 年丁守伟加入加州大学河滨分校,对他假说的另一半进行了验证:兽棚病毒 B2 蛋白是否在其动物宿主中抑制了 RNAi? 接下来的 5 年,丁守伟发现果蝇和线虫具有与植物相同的 RNAi 杀病毒机制,但病毒中的 B2 阻止了宿主 RNAi 防御发挥作用。只要除去 B2,宿主即生成大量 siRNAs 并快速消灭病毒。

这些研究发现被选为 2002 年一期 *Science* 杂志的封面文章,证实 RNAi 是植物、昆虫和线虫中一种共同的抗病毒防御。它还使得丁守伟更深入其基本假说中——“如果植物、昆虫和线虫经历数亿年的独立进化仍将 RNAi 作为一种有效的抗病毒预防,为什么不会在哺乳动物中继续发挥作用?”

为了解答这一问题,丁守伟决定利用兽棚病毒的近亲——野田村病毒展开研究,并取得喜人成果。与丁守伟合作的瑞士联邦技术研究院 Olivier Voinnet 实验室 2013 年在 *Science* 同期发表一篇论文也验证了丁守伟的假说。

丁守伟对 RNAi 寄予厚望,他曾对媒体说:或许这是在了解人类对抗病毒感染机制中遗漏的一块。机体具有许多不同的抗病毒机制,但 RNAi 功能有可能是最重要的病毒防御机制。

## 来自另一个实验组的质疑

丁守伟研究组成果发表不到 1 年,西

奈山 Icahn 医学院医学系和微生物学系教授 Benjamin tenOever 团队即将发表的研究结果对丁守伟等提出挑战,哺乳动物并没有采用无脊椎动物所利用的防御系统——RNAi。不仅如此,哺乳动物更广为人知的是利用以干扰素为基础的系统来抵御病毒,免疫系统通过生成干扰素信号蛋白来放大机体对入侵物的攻击。该研究组不仅认为哺乳动物并不利用 RNAi 来对抗病毒,而且认为基于 RNAi 的药物可能会干扰哺乳动物体内现有的干扰素杀毒机制。

研究小组利用了一种在牛、猪中引起口腔病变的病毒,除去病毒的致病部分,使它变得无害,并对 RNAi 和干扰素敏感。随后他们赋予这一无害的病毒阻断干扰素或 RNAi 的能力。

在小鼠实验中,研究人员发现当病毒被设计阻断干扰素时,没有免疫防御发生,病毒生长旺盛。与之相反,病毒被设计阻断 RNAi 时,动物启动了一种强有力的基于干扰素的防御,并进一步削弱了这些 RNAi 阻断病毒。当将阻断 RNAi 的病毒导入到不生成干扰素的基因工程小鼠体内时也发生了相同情况。TenOever 对媒体说:如果哺乳动物利用 RNAi 来对抗病毒,那么被设计阻断 RNAi 的病毒会在这种环境下旺盛生长,但是他们没有看到这样的结果。“这是最强有力的数据反驳。”

丁守伟认为哺乳动物的细胞机器能够生成 RNAi 来对抗病毒,但 tenOever 认为它实际上只是帮助生成了不同的小 RNA 产物,即非抗病毒的 microRNAs。

获得正确的答案至关重要,因为一些研究人员正将 RNAi 当做治疗血友病、 $\beta$ -地中海贫血和许多病毒感染的新药物的潜在基础来开展研究。

针对 tenOever 等人提出的不同的研究结果,《科技导报》电子邮件联系了丁守伟,他表示,tenOever 等人的试验完全不能支持他们的结论,近期他将会针对 tenOever 等人的研究结果撰写一篇详细的评论提供给科学界。

一场关于 RNAi 的争论已经拉开帷幕。

(本文综合生物通网站 2013—2014 年报道,特此致谢)

文/李娜

(责任编辑 汤锡芳)