

| 生 | 命 | 科 | 学 | 前 | 沿 |

MicroRNA

——从基础科学到疾病生物学

〔美〕K. 阿帕萨尼 主编
陈月琴 屈良鹄 等 译

〔翻译版〕

MicroRNAs

From Basic Science to Disease Biology



科学出版社
www.sciencep.com

生命科学前沿

MicroRNAs: From Basic Science to Disease Biology

MicroRNA

——从基础科学到疾病生物学

〔美〕 K. 阿帕萨尼 主编

陈月琴 屈良鹄 等 译

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书是一本全面而详尽地反映当前国际上 microRNA (miRNA) 研究进展的专著, 全书共分 6 篇 38 章, 主要讲述关于 miRNA 的发现及其在疾病诊断和药物研发领域中的应用。内容包括: 各种模式生物中 miRNA 的发现, miRNA 定量、定性检测的方法与应用, 高通量 miRNA 分析的计算机 RNA 组学, miRNA 的功能及 RNAi 介导的途径, 干细胞发育过程中的 miRNA, 疾病生物学中的 miRNA 调控等 miRNA 研究的现状、存在的问题和应用前景。本书的特点是将 miRNA 的基础生物学研究和疾病诊断与药物研发整合为一体呈递给读者。

本书可供细胞生物学、分子生物学、功能基因组学、RNA 组学、基础与临床医学、生物技术、药学以及农牧等方面的科研教学人员、研究生、临床医生和生物医药公司的研发决策者参考使用。

MicroRNAs: From Basic Science to Disease Biology ISBN 978-0-521-86598-2 by Krishnarao Appasani first published by Cambridge University Press 2008

All rights reserved.

This simplified Chinese edition for the People's Republic of China is published by arrangement with the Press Syndicate of the University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.

© Cambridge University Press & Science Press 2010

This book is in copyright. No reproduction of any part may take place without the written permission of Cambridge University Press or Science Press.

This edition is for sale in the mainland of China only, excluding Hong Kong SAR, Macao SAR and Taiwan, and may not be bought for export therefrom.

此版本仅限中华人民共和国境内销售, 不包括香港、澳门特别行政区及中国台湾。不得出口。

图书在版编目(CIP)数据

MicroRNA: 从基础科学到疾病生物学/(美)阿帕萨尼(Appasani, K.)
主编; 陈月琴, 屈良鸽等译. —北京: 科学出版社, 2010
(生命科学前沿)
ISBN 978-7-03-028689-5

I. ①M… II. ①阿…②陈… III. ①核糖核酸-生物技术-研究
IV. ①Q522

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 161677 号

责任编辑: 莫结胜 刘 晶 / 责任校对: 张凤琴
责任印制: 钱玉芬 / 封面设计: 耕者设计工作室

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010 年 9 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16
2010 年 9 月第一次印刷 印张: 29 1/2 插页: 8
印数: 1—2 500 字数: 700 000

定价: 98.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

MicroRNA

microRNA (miRNA) 是一种进化保守的 RNA 分子，它能调节基因的表达。近年来，microRNA 的发现对基础生物医学研究和药物开发已产生了革命性的影响。由于 microRNA 在不同的组织和发育阶段中表现出不同的表达水平，因此，我们有可能通过分析 microRNA 的表达谱，来鉴定众多不同的生物反应过程中的调节点。目前，来自学术界以及产业界的首席专家们所发表的一系列关于 microRNA 的研究论文和相关资料，为那些希望将 microRNA 技术应用到他们的研究中的科研人员（包括研究生、博士后、科研机构的研究员，以及那些在生物技术公司和制药公司研发部门工作并需要了解这项新兴技术的研究者）提供了宝贵的资源。本书回顾了从 microRNA 的发现到功能研究，以及 microRNA 在疾病发生发展中作用的研究历程，有机地结合了基础科学和应用科学，包括药物认证、诊断学和治疗策略的发展。

Krishnarao Appasani 是“基因表达系统”（一家基因鉴定公司，专注于功能基因组的肿瘤研究）的创建人和首席执行官。他也是《RNA 干涉：从基础科学到药物开发》（2005）一书的编者。

编者

Hatim T. Allawi

Third Wave Technologies, Inc.
502 S. Rosa Rd
Madison, WI 53719-1256, USA

Sidney Altman

Department of Molecular, Cell and Developmental
Biology
Yale University
New Haven, CT 06520, USA

Ines Alvarez-Garcia

The Wellcome Trust/Cancer Research UK
Gurdon Institute and Department of Biochemistry
The Henry Wellcome Building of Cancer and De-
velopmental Biology
University of Cambridge
Tennis Court Road
Cambridge CB2 1QN, United Kingdom

Victor R. Ambros

Department of Genetics
Dartmouth Medical School
Maynard Street
Hanover, NH 03755, USA

Parker B. Antin

Department of Cell Biology and Anatomy
University of Arizona
PO Box 245044
Life Sciences North 462
1501 N. Campbell Avenue
Tucson, AZ 85724-5044, USA

Krishnarao Appasani

GeneExpression Systems, Inc.
PO Box 540170

Waltham, MA 02454, USA

Norio Asou

Department of Hematology
Kumamoto University School of Medicine
1-1-1 Honjo
Kumamoto 860-8556, Japan

John Barnes

Department of Human Genetics
Emory University
615 Michael Street
Atlanta, GA 30322, USA

Ergin Beyret

Department of Cell Biology and Yale Stem Cell
Center
Yale University School of Medicine
333 Cedar Street, SHM I-213
New Haven, CT 06511, USA

Graham J. Brock

Ordway Research Institute
150 New Scotland Avenue
Albany, NY 12208, USA

George Adrian Calin

Center for Human Cancer Genetics
The Ohio State University Comprehensive Cancer
Center
385L Comprehensive Cancer Center
410 West 10th Avenue
Columbus, OH 43210, USA

Jinhong Chang

Fox Chase Cancer Center
333 Cottman Avenue

Philadelphia, PA 19111, USA

Yue-Qin Chen

Biotechnology Research Center

Key Laboratory of Gene Engineering of the Ministry of Education

Zhongshan University

Guangzhou, 510275, People's Republic of China

Caifu Chen

Research & Development

Applied Biosystems

850 Lincoln Centre Drive

Foster City, CA 94404, USA

Silvia Anna Ciafrè

Experimental Medicine and Biochemical Sciences

University of Rome

Via Montpellier 1, Rome 00133, Italy

Amelia Cimmino

Center for Human Cancer Genetics

The Ohio State University Comprehensive Cancer Center

385L Comprehensive Cancer Center

410 West 10th Avenue

Columbus, OH 43210, USA

Carlo Maria Croce

Center for Human Cancer Genetics

The Ohio State University Comprehensive Cancer Center

385L Comprehensive Cancer Center

410 West 10th Avenue

Columbus, OH 43210, USA

Dean J. Danner (deceased)

Department of Human Genetics

Emory University

615 Michael Street, Room 305C

Atlanta, GA 30322, USA

Diana K. Darnell

Department of Cell Biology and Anatomy

University of Arizona

PO Box 245044

Life Sciences North 462

1501 N. Campbell Avenue

Tucson, AZ 85724-5044, USA

Sean Davey

Department of Cell Biology and Anatomy

University of Arizona

PO Box 245044

Life Sciences North 462

1501 N. Campbell Avenue

Tucson, AZ 85724-5044, USA

Matthias Eder

Hanover Medical School

Center for Internal Medicine

Department of Hematology and Oncology

Carl-Neuberg Strasse 1

D-30623 Hanover, Germany

Anton J. Enright

Computational and Functional Genomics

The Wellcome Trust Sanger Institute

Wellcome Trust Genome Campus

Hinxton, Cambridge CB10 1SA, United Kingdom

Muller Fabbri

Center for Human Cancer Genetics

The Ohio State University Comprehensive Cancer Center

385L Comprehensive Cancer Center

410 West 10th Avenue

Columbus, OH 43210, USA

Yoichi R. Fujii

Molecular Biology and Retroviral Genetics Group

Division of Nutritional Sciences

Graduate School of Pharmaceutical Sciences

Nagoya City University
Nagoya 467-8603, Japan

Michael Gallo

Epic Therapeutics, Inc.
220 Norwood Park
Norwood, MA 02062, USA

Joanne Garver

US Genomics, Inc.
12 Gill Street, Suite 4700
Woburn, MA 01801, USA

Ramiro Garzon

Center for Human Cancer Genetics
The Ohio State University Comprehensive Cancer
Center
385L Comprehensive Cancer Center
410 West 10th Avenue
Columbus, OH 43210, USA

Michael Greenberg

Department of Neurobiology
Children's Hospital, 300 Longwood Avenue
Harvard Medical School
Boston, MA 02115, USA

Finn Grey

Vaccine & Gene Therapy Institute
Oregon Health & Sciences University
Portland, OR 97201, USA

Dominic Grün

Center for Functional Comparative Genomics
Department of Biology, NYU, 1009 Main Building
100 Washington Square East
New York, NY 10003-6688, USA

Sam Griffiths-Jones

Computational and Functional Genomics
The Wellcome Trust Sanger Institute
Wellcome Trust Genome Campus
Hinxton, Cambridge CB10 1SA, United Kingdom

Steven R. Gullans

RxGen, Inc.
New Haven, CT, USA

Maria Hackett

Novartis Institutes for Biomedical Research
250 Massachusetts Avenue
Cambridge, MA 02139, USA

Joshua W. Hagen

Memorial Sloan-Kettering Institute
Department of Developmental Biology
521 Rockefeller Research Labs
1275 York Avenue, Box 252
New York, NY 10021, USA

Annick Harel-Bellan

Laboratoire Oncogenese, Differentiation et Trans-
duction du Signal
CNRS UPR 9079
Institut Andre Lwoff,
Batiment B, 1er Etage
7 rue Guy Moquet
94800 Villejuif, France

Brian D. Harfe

Department of Molecular Genetics & Microbiology
University of Florida College of Medicine
1600 SW Archer Road
Gainesville, FL 32610-0266, USA

John Harris

US Genomics, Inc.
12 Gill Street, Suite 4700
Woburn, MA 01801, USA

Artemis G. Hatzigeorgiou

University of Pennsylvania
Center for Bioinformatics
1407 Blockley Hall/6021
Philadelphia, PA 19104-6021, USA

Alec J. Hirsch

Vaccine & Gene Therapy Institute
Oregon Health & Sciences University
Portland, OR 97201, USA

Hristo B. Houbaviy

Department of Cell Biology
University of Medicine & Dentistry of New Jersey
Two Medical Center Drive
Stratford, NJ 08084-1489, USA

David T. Humphreys

Molecular Genetics Program
Victor Chang Cardiac Research Institute
384 Victoria Street, Darlinghurst
Sidney, NSW 2010 Australia

Gregory J. Hurteau

Ordway Research Institute
150 New Scotland Avenue
Albany, NY 12208, USA

Tyler Jacks

Massachusetts Institute of Technology
Department of Biology and Center for Cancer Research
40 Ames Street, E17-518
Cambridge, 02139 MA, USA

Peng Jin

Department of Human Genetics
Emory University School of Medicine
615 Michael Street, Room 325.1
Atlanta, GA 30322, USA

Sakari Kauppinen

Wilhelm Johannsen Centre for Functional Genome Research
Institute of Medical Biochemistry and Genetics
University of Copenhagen
Blegdamsvej 3
DK-2200 Copenhagen North, Denmark
and

Santaris Pharma

Boge Alle 3
Horshol DK-2970, Denmark

Simran Kaur

Department of Cell Biology and Anatomy
University of Arizona
PO Box 245044
Life Sciences North 462
1501 N. Campbell Avenue
Tucson, AZ 85724-5044, USA

Jay H. Konieczka

Department of Cell Biology and Anatomy
University of Arizona
PO Box 245044
Life Sciences North 462
1501 N. Campbell Avenue
Tucson, AZ 85724-5044, USA

Tomoko Kozu

Division of Cancer Treatment
Research Institute for Clinical Oncology
Saitama Cancer Center
818 Komuro, Ina, Saitama 362-0806, Japan

Madhu S. Kumar

Massachusetts Institute of Technology
Department of Biology and Center for Cancer Research
40 Ames Street, E17-518
Cambridge, 02139 MA, USA

Eric C. Lai

Memorial Sloan-Kettering Institute
Department of Developmental Biology
521 Rockefeller Research Labs
1275 York Avenue, Box 252
New York, NY 10021, USA

Kaiqin Lao

Advanced Research Technology
Applied Biosystems

850 Lincoln Center Drive
Foster City, CA 94404, USA

Yu Liang

Research & Development
Applied Biosystems
850 Lincoln Centre Drive
Foster City, CA 94404, USA

Bing Lim

Stem Cell and Developmental Biology
Genome Institute of Singapore
60 Biopolis Street, #02-01, Genome
Singapore 138672

Haifan Lin

Department of Cell Biology and Yale Stem Cell
Center
Yale University School of Medicine
333 Cedar Street, SHM I-213
New Haven, CT 06511, USA

Shi-Lung Lin

Department of Cell and Neurobiology
Keck School of Medicine
University of Southern California
1333 San Pablo Street, BMT-403
Los Angeles, CA 90033-9112, USA

Yu-Chun Luo

Biotechnology Research Center
Key Laboratory of Gene Engineering of the Minis-
try of Education
Zhongshan University
Guangzhou, 510275, People's Republic of China

Victor I. Lyamichev

Third Wave Technologies, Inc.
502 S. Rosa Rd
Madison, WI 53719-1256, USA

Danielle M. Maatouk

Department of Molecular Genetics & Microbiology

University of Florida College of Medicine
1600 SW Archer Road
Gainesville, FL 32610-0266, USA

David I. K. Martin

Molecular Genetics Program
Victor Chang Cardiac Research Institute
384 Victoria Street, Darlinghurst
Sidney, NSW 2010, Australia

Stephen McLaughlin

US Genomics, Inc.
12 Gill Street, Suite 4700
Woburn, MA 01801, USA

Joshua T. Mendell

Program in Human Genetics and Molecular Biology
Institute of Genetic Medicine
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, MD 21205, USA

Molly Megraw

University of Pennsylvania
Center for Bioinformatics
1407 Blockley Hall/6021
Philadelphia, PA 19104-6021, USA

Benjamin Mersey

Department of Human Genetics
Emory University
615 Michael Street
Atlanta, GA 30322, USA

Joseph D. Miller

Department of Cell and Neurobiology
Keck School of Medicine
University of Southern California
1333 San Pablo Street, BMT-403
Los Angeles, CA 90033-9112, USA

Eric A. Miska

The Wellcome Trust/Cancer Research UK
Gurdon Institute and Department of Biochemistry

The Henry Wellcome Building of Cancer and Developmental Biology
University of Cambridge
Tennis Court Road
Cambridge CB2 1QN, United Kingdom

Mark Nadel

US Genomics, Inc.
12 Gill Street, Suite 4700
Woburn, MA 01801, USA

Irina Naguibneva

Laboratoire Oncogenese, Differentiation et Transduction du Signal
CNRS UPR 9079
Institut Andre Lwoff,
Batiment B, 1er Etage
7 rue Guy Moquet
94800 Villejuif, France

Lori A. Neely

Technology & Pre-Development
Millipore Corp.
80 Ashby Rd.
Bedford, MA 01730, USA

Jay A. Nelson

Vaccine & Gene Therapy Institute
Oregon Health & Sciences University
Portland, OR 97201, USA

Kathryn A. O'Donnell

Program in Human Genetics and Molecular Biology
Institute of Genetic Medicine
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, MD 21205, USA

Javier F. Palatnik

Molecular Biology Division
IBR-Institute of Molecular and Cellular Biology of Rosario
Suipacha 531
2000 Rosario, Argentina

Sonal Patel

US Genomics, Inc.
12 Gill Street, Suite 4700
Woburn, MA 01801, USA

Anna Polesskaya

Laboratoire Oncogenese, Differentiation et Transduction du Signal
CNRS UPR 9079
Institut Andre Lwoff,
Batiment B, 1er Etage
7 rue Guy Moquet
94800 Villejuif, France

Thomas Preiss

Molecular Genetics Program
Victor Chang Cardiac Research Institute
384 Victoria Street, Darlinghurst
Sidney, NSW 2010, Australia

Liang-Hu Qu

Biotechnology Research Center
Key Laboratory of Gene Engineering of the Ministry of Education
Zhongshan University
Guangzhou, 510275, People's Republic of China

Nikolaus Rajewsky

Assistant Prof. of Biology and Mathematics
New York University
Center for Functional Comparative Genomics
Department of Biology, NYU, 1009 Main Building
100 Washington Square East
New York, NY 10003-6688, USA
and
MDC/Charite Medical University
Max Delbrück Centrum for Molecular Medicine
Berlin-Buch
13092 Berlin, Germany

Marc Rehmsmeier

Universität Bielefeld

Center for Biotechnology (CeBiTec)
33594 Bielefeld, Germany

Jason R. Rock

Department of Molecular Genetics & Microbiology
University of Florida College of Medicine
1600 SW Archer Road
Gainesville, FL 32610-0266, USA

Ramiro E. Rodriguez

Molecular Biology Division
IBR-Institute of Molecular and Cellular Biology of
Rosario
Suipacha 531
2000 Rosario, Argentina

Pål Sætrum

Interagon AS
Laboratoriesenteret
Medisinsk Teknisk Senter
NO-7489 Trondheim, Norway

Michaela Scherr

Hanover Medical School
Center for Internal Medicine
Department of Hematology and Oncology
Carl-Neuberg Strasse 1
D-30623, Hanover, Germany

Carla Schommer

Department of Molecular Biology
Max Plank Institute for Developmental Biology
Tubingen 72076, Germany

Gerhard Schratt

University of Heidelberg
Interdisciplinary Center for Neurosciences
Im Neuenheimer Feld 345, Room 160
D-69120 Heidelberg, Germany

Praveen Sethupathy

University of Pennsylvania

Center for Bioinformatics
1407 Blockley Hall/6021
Philadelphia, PA 19104-6021, USA

Neil R. Smalheiser

University of Illinois at Chicago
Psychiatric Institute
1601 W. Taylor Street
Chicago, IL 60612, USA

Ola Snøve Jr.

Interagon AS
Laboratoriesenteret
Medisinsk Teknisk Senter
NO-7489 Trondheim, Norway

Takashi Sonoki

Department of Hematology and Oncology
Wakayama Medical University
Kimi-idera 811-1
Wakayama 641-8510, Japan

Simon D. Spivack

Human Toxicology & Molecular Epidemiology
Wadsworth Center
NYS Department of Health
Albany, NY 12201, USA

Stacey Stanislaw

Department of Cell Biology and Anatomy
University of Arizona
PO Box 245044
Life Sciences North 462
1501 N. Campbell Avenue
Tucson, AZ 85724-5044, USA

M. Azim Surani

The Wellcome Trust/Cancer Research UK
Gurdon Institute of Cancer and Developmental Biology
University of Cambridge
Tennis Court Road
Cambridge CB2 1QR, United Kingdom

Keith Szulwach

Department of Human Genetics
Emory University School of Medicine
615 Michael Street, Room 325.1
Atlanta, GA 30322, USA

Ruoying Tan

Research & Development
Applied Biosystems
850 Lincoln Centre Drive
Foster City, CA 94404, USA

Fuchou Tang

The Wellcome Trust/Cancer Research UK
Gurdon Institute of Cancer and Developmental Biology
University of Cambridge
Tennis Court Road
Cambridge CB2 1QR, United Kingdom

Yvonne Tay

Stem Cell and Developmental Biology
Genome Institute of Singapore
60 Biopolis Street, #02-01, Genome
Singapore 138672

John M. Taylor

Fox Chase Cancer Center
333 Cottman Avenue
Philadelphia, PA 19111, USA

Andrew M. Thomson

Stem Cell and Developmental Biology
Genome Institute of Singapore
60 Biopolis Street, #02-01, Genome
Singapore 138672

Vette I. Torvik

University of Illinois at Chicago
Psychiatric Institute
1601 W. Taylor Street
Chicago, IL 60612, USA

Andrea Ventura

Massachusetts Institute of Technology
Department of Biology and Center for Cancer Research
40 Ames Street, E17-518
Cambridge, 02139 MA, USA

Jia-Fu Wang

Biotechnology Research Center
Key Laboratory of Gene Engineering of the Ministry of Education
Zhongshan University
Guangzhou, 510275, People's Republic of China

Belinda J. Westman

Molecular Genetics Program
Victor Chang Cardiac Research Institute
384 Victoria Street, Darlinghurst
Sydney, NSW 2010 Australia

Duncan Whitney

US Genomics, Inc.
12 Gill Street, Suite 4700
Woburn, MA 01801, USA

Linda Wong

Research & Development
Applied Biosystems
850 Lincoln Centre Drive
Foster City, CA 94404, USA

Tatiana A. Yatskievych

Department of Cell Biology and Anatomy
University of Arizona
PO Box 245044
Life Sciences North 462
1501 N. Campbell Avenue
Tucson, AZ 85724-5044, USA

Shao-Yao Ying

Department of Cell and Neurobiology
Keck School of Medicine
University of Southern California

1333 San Pablo Street, BMT-403
Los Angeles, CA 90033-9112, USA

Hui Zhou

Biotechnology Research Center
Key Laboratory of Gene Engineering of the Ministry of Education
Zhongshan University
Guangzhou, 510275, People's Republic of China

译者序

近年来, RNA 科学和技术在前沿研究中受到前所未有的关注。2004 年 *Science* 杂志评选的十大科技突破以“隐蔽的 DNA 宝藏”为题, 指出在占人类基因组 90% 以上的所谓“垃圾 DNA”中存在大量非编码 RNA 基因。2006 年的诺贝尔生理学或医学奖授予了发现“双链 RNA 引发基因沉默”的 Andrew Fire 和 Craig Mello。非编码 RNA 的研究已成为后基因组时代的科学前沿和功能基因组研究的重要内容, 它不仅将揭示一个全新的由 RNA 介导的遗传信息表达调控网络, 从不同于蛋白质编码基因的角度来注释和阐明生命体的遗传、进化和疾病发生发展的本质, 而且将从基因调控水平来阐明细胞分化和疾病发生的本质, 为人类重要疾病的研究和治疗提供新的技术和思路。

microRNA (缩写为 miRNA, 译为微 RNA) 是一类长度在 21 个核苷酸左右的微小 RNA, 也是细胞中重要的调控型非编码 RNA。近期的研究已揭示, miRNA 在基因转录和转录后加工、细胞分化和个体发育、遗传和表观遗传等几乎所有的重要生命活动中发挥重要作用。目前已发现很多复杂的疾病与 miRNA 有关, 如一些 miRNA 起癌性基因或抑癌基因作用, 其变异将导致细胞发育异常或产生癌变。这些发现引起了全世界的关注, 对 miRNA 的鉴定挖掘及对其功能的探索已成为生命科学研究的热点和前沿。

虽然 miRNA 的研究在世界各国都已得到不同程度的发展, 在中国也引起了极大的关注, 但目前我国仍然没有这方面研究的专门书籍出版, 所以通过该书系统而详尽地向国人介绍该领域的进展就显得非常重要。该书由诺贝尔奖获得者 Sidney Altman 博士和发现第一个 miRNA *lin-4* 的 Victor R. Ambros 作序, 由 12 个国家的 100 位此领域的专家和学者执笔, 从 microRNA 生物学的主要概念、在疾病的多种形式中起到的关键作用, 以及在诊断学和药物开发中的应用等方面, 多层次、全方位地讲述了该领域的研究进展和发展趋势。而且, 书中大多数章节是由最初的发现者或他们的合作者撰写的。全书由中山大学生命科学学院陈月琴教授和我国第一个以“非编码 RNA”为题的“973”项目首席科学家屈良鹄教授主持翻译, 一些老师和研究生也参与了翻译工作, 他们是邵鹏、余春红、廖建友、周爱东、徐辉、肖振东、杨建华、何洁华、张华等。最后, 由陈月琴教授进行了统一审校。希望此书能为中国非编码 RNA 的探索, 特别是调控型小分子非编码 RNA 的研究起到促进作用。

由于时间和水平有限, 书中难免有疏漏之处, 敬请读者批评指正。

陈月琴 屈良鹄

2009 年 12 月于中山大学康乐园

序 一

25 年前，人们已经能预测到将会发现更多的 RNA：其中一部分 RNA 具有催化功能，另一部分没有催化功能但是能够发挥其他作用。这些预测被证实是完全正确的。该书介绍了其中一类新型 RNA——microRNA。我们现在的任务就是要阐明这些新型 RNA 的自然特性和功能。

该书概括了 microRNA 的分析方法，包括生物信息学和传统的实验操作方法，并安排了多个章节介绍 microRNA 的细胞内功能，以及 microRNA 在发育过程和疾病发生中的作用。初学者可以充分使用这本简易的书籍，将其作为参考书或教学用书。迄今为止，尚未有一本能够对 microRNA 进行如此详尽而完整介绍的书籍出版。我希望该书提出的问题能够继续得到认真的研究解决，并为建立一个综合各种 RNA 作为真核生物重要调控基因的新理论铺平道路。

Sidney Altman

美国康涅狄格州纽黑文 耶鲁大学

序 二

经过一段相当长时间的积累和酝酿,自 2001 年以来, microRNA 研究进入了一个惊人的快速发展阶段。关于小分子 RNA 能够通过和信使 RNA 的碱基配对来调节基因表达的观点可以追溯到 45 年前。1961 年,一篇发表在 *Journal of Molecular Biology* 的文章中, Jacob 和 Monod 利用遗传学的方法阐明了 *lac* 抑制子与操纵子的相互作用,并对此提出了一种反义 RNA 碱基配对模型。后来发现, *lac* 抑制子是一种蛋白质,但是针对细菌中一些真实存在的反义调节 RNA 的研究,使得反义 RNA 调节基因表达的研究得到持续稳定的发展。在 1993 年, *lin-4* microRNA 及其反义调节的靶标 *lin-14* 的发现并没有引起人们对真核生物中反义基因调节的极大兴趣,主要是因为 *lin-4* 在线虫类以外的物种中没有呈现出明显的保守性(尽管现在我们知道 *lin-4* 与脊椎动物中的 *mir-125* 同源,但是在过去人们尚未获得基因组序列之前, *lin-4* 和 *mir-125* 的序列相似性还不够,以致利用当时的技术手段无法检测到两者的保守性)。即使到了 2000 年,在秀丽隐杆线虫中发现了第二种 microRNA——*let-7*, 仍然没有立即使生物学家们认识到这些特殊的小分子 RNA 所呈现的一个普遍的现象。我必须承认,我是持怀疑态度的大多数人之一。

Ruvkun 的实验室于 2000 年发表在 *Nature* 的一篇文章中指出, *let-7* microRNA 的 21 个核苷酸的序列在从 4 亿年前的由两侧对称动物祖先起源的生物中基本上是完全保守的,这一发现标志着现代 microRNA 生物学的诞生。值得注意的是,就在关于 *let-7* 保守性的文章发表之前,1999 年 Baulcombe 的实验室已经在植物中鉴定出类似的与基因沉默相关的 22 个核苷酸的 RNA。Ruvkun 和 Baulcombe 两个实验室的这些具有相似意义的研究成果确实引起了大家的注意,而且非常肯定地证明了 *lin-4* 和 *let-7* RNA 参与了一系列与小分子 RNA 相关的、普遍存在而久远的基因调节现象。认识到一定还存在着很多与 *lin-4* 和 *let-7* 类似的小分子 RNA 后,一些实验室受到启发,立即尝试鉴定真核生物基因组中其他 microRNA。

在发现秀丽隐杆线虫 *let-7* 之后的 1~2 年内,人们从果蝇、线虫、脊椎动物和植物中鉴定出了许多种新的 microRNA,包括许多像 *let-7* 那样高度保守的 microRNA。随后的几年里,人们对 microRNA 多样性的了解,以及对 microRNA 的进化、生物合成、表达模式、生物学功能和分子机制的研究取得了显著的进步。现在, microRNA 仍以多种出人意料的方式使我们感到惊讶和欣喜。这种小的调节分子似乎参与了多细胞生物的所有生物学过程,调节着各种各样的生物反应,包括病毒复制、细胞命运的调控、形态发生、分化、生理及疾病。该书归纳了截至 2008 年 microRNA 的研究现状,并通过多个不同系列的主题阐明了 microRNA 的功能多样性。这些章节涵盖了 microRNA 在生物体内的鉴定和发现、mRNA 与 microRNA 相互作用的计算机分析,以及 microRNA 调节基因表达的分子机制。此外,该书安排了大量篇幅来介绍 microRNA 在发育和人类疾病中的遗传学和分子研究——这是当今一个相当热门的研究领域。在这一

研究的早期阶段，我们很难预测出在人类疾病中 microRNA 所参与的全部领域，但是从发表的文章中已经可以很清楚地看出，microRNA 对研究许多疾病的分子病理学具有重要的意义。

该书记录了目前（大约截至 2008 年）microRNA 领域的研究现状，但是我们确信在未来的研究中将会出现更多重大的惊人发现，并提出更多重要的原理法则。这是很显然的，因为这里所总结的文章中已经提出了许多关于 microRNA 的问题。这里的每一章都提出了一些重要的基础问题，这样做让我们可以更好地了解到我们所面对的还没解决的问题和技术挑战。为了完全地了解某些特殊的 microRNA 在发育和生理上的作用，我们还需要进行更多的研究。例如，利用模式生物进行遗传学研究，对了解保守的 microRNA 在人体内的功能到底有多大作用呢？的确，我们不清楚整个 21~22 个核苷酸的 microRNA（如 *let-7*）是怎样在如此漫长的进化岁月里仍然保持高度的保守性，选择压力又是如何在这么漫长的时间里迫使 RNA 的每一个核苷酸保持一致。另外，microRNA 基因也能通过重新合成或基因复制以快速进化，因此，microRNA 及其靶标的进化是如何影响人类的种群多样性和疾病易感性的呢？最后，microRNA 检测技术和计算机方法的进步将毋庸置疑地带领着我们发现许多重要的新型 microRNA 基因，以及 microRNA 与靶标的相互作用，特别是针对罕有的细胞系和干细胞的微环境。在过去 6 年左右的时间里，有关 microRNA 研究的发展快速而惊人，我们确信，microRNA 的发现将以更快的加速度向前发展，我们将获得大量激动人心的新的生物学见解和多方面的人类医疗应用。

Victor R. Ambros

美国新罕布什尔州汉诺威 达特默斯医学院