

致病基因“猎手”——RNA干扰技术在分子生物学中的教学设计

王淑敏^{1#}, 高雪彦^{2#}, 刘东升³, 高蕾¹, 高丽君¹, 郭淼^{1*}

(¹山东第一医科大学/山东省医学科学院生命科学院, 泰安 271016; ²山东第一医科大学/山东省医学科学院医学科技创新中心, 济南 250000; ³山东第一医科大学/山东省医学科学院通识教育部, 泰安 271016)

摘要: 分子生物学是生命科学类本科学学生重要的专业课程, 在人类疾病的诊断、治疗以及药物研发领域扮演着重要角色。本节课程以“发现问题, 解决问题”的探索式授课方式讲授了RNA干扰(RNA interference, RNAi)技术的作用机制及其在疾病治疗中的重要应用, 通过微课与翻转课堂相结合, 动态展示RNAi亚单位的组装过程及最终的基因沉默机制, 由“静”到“动”, 帮助学生理解和掌握核心知识点, 引发学生对RNAi在疾病治疗中扮演的重要角色的思考。本文旨在利用数字媒体技术将分子生物学课程知识点的可视化教学与微课程相结合, 强化学生对复杂知识的理解能力, 提高学生的科研素养。

关键词: RNA干扰; 分子生物学; 疾病治疗; 微课; 翻转课堂

Teaching design of pathogenic gene “hunter”——RNA interference technology in Molecular Biology

WANG Shumin^{1#}, GAO Xueyan^{2#}, LIU Dongsheng³, GAO Lei¹, GAO Lijun¹, GUO Miao^{1*}

(¹School of Life Science, Shandong First Medical University/Shandong Academy of Medical Sciences, Taian 271016, China; ²Medical Science and Technology Innovation Center, Shandong First Medical University/Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250000, China; ³Department of General Education, Shandong First Medical University/Shandong Academy of Medical Sciences, Taian 271016, China)

Abstract: Molecular Biology is an important professional course for undergraduate students of life science and plays an important role in the diagnosis, treatment and drug development of human diseases. In this course, an exploratory way of finding and solving problems is used to teach the mechanism of RNA interference (RNAi) technology and its important application in disease treatment. Through the combination of micro-lecture and flipped classroom, the dynamic assembly process of RNAi subunits and the final gene silencing mechanism are dynamically displayed. The “static” to “dynamic” teaching method helps students understand and master the core knowledge points, and triggers students to think about the important role of RNAi in disease treatment. In this study, digital media technology is used in the Molecular Biology course to combine the visual teaching with micro-lecture, strengthen students’ understanding of complex knowledge and improve students’ ability in scientific research.

Key Words: RNA interference; Molecular Biology; disease treatment; micro-lecture; flipped classroom

收稿日期: 2022-05-08

基金项目: 国家自然科学基金项目(32000477); 山东省教育科学规划创新素养专项课题(2022CYB243); 泰安市科技创新发展项目(2021NS385);

#共同第一作者: 王淑敏, E-mail: wshmfly@163.com; 高雪彦, E-mail: gaoxueyan@sdfmu.edu.cn

*通信作者: E-mail: sdtgm@163.com

随着计算机技术的发展及互联网和电子设备的普及,新型学习模式如无纸化电子设备学习及网络视频课程学习被越来越多的学习者采用^[1]。不断进步的个性化学习模式打破了传统学习教学模式中教师和学生必须在特定的时间及地点完成学习的局限性,使学习过程在时间与空间上更加自由,电子设备及不同学习模式的协作运行使学习效率显著提高^[2]。尤其是2020年新冠疫情爆发初期,多数高校停课采取慕课(massive open online courses, MOOCs)及小规模在线课程(small private online courses, SPOCs)的线上授课方式完成教学计划,推进了高校各类专业在线课程建设及新型混合教学模式的发展,尤其是翻转课堂教学模式的应用^[3,4]。

在翻转课堂中,学生在正式上课之前提前获得学习资料,包括已录制好的微视频、相关参考文献和电子书籍等内容^[5],使学生在正式上课之前能够完成自主学习及独立思考过程,对自己感兴趣的内容进行更深入的研究与了解,提前为即将学习的课堂知识做好预习准备^[5,6],这种学习模式提高了学生的参与度与学习积极性,学生带着预习时的疑惑与问题来到课堂,参与课堂讨论,学习过程更加高效。新冠疫情爆发以后,随着MOOC及SPOC的普及化,越来越多学科采取翻转课堂的混合式教学模式来完成授课^[7,8]。课堂成功翻转的重要前提是学生在课前通过微课的学习引发兴趣,提高学习积极性、主观能动性,并对正式课堂进行了充分准备^[9]。

分子生物学课程作为生命科学领域的前沿学科^[10,11],在本科学生专业素养的培育及科研兴趣培养方面具有重要的引导作用,新医科背景下教、学、研三位一体化发展的新时代,以医学前沿成果相结合的微课导入,能够循序渐进引导学生根据疾病发生的分子机制,思考疾病治疗药物的药理机制,培养学生的专业素养,更能提起学生的学习兴趣,提高学生专业知识学习的获得感,培养学生运用知识、独立思考和解决问题的能力,提高学生的健康素养及“全民健康”理念,适应健康中国背景下的“新医科”发展战略。RNA干扰(RNA interference, RNAi)作为一种转录后水平的基因表达调控技术,能够使与之同源的靶基因

mRNA特异性降解或翻译受阻,从而达到基因沉默的效果^[12]。因此,利用RNAi技术能够特异性阻止致病蛋白的表达,从而达到治疗疾病的效果^[13,14]。因其在疾病治疗方面的巨大前景,2004年,RNAi技术被《Science》列为“全球十大科学成就之首”,这项技术的发现者Andrew Z. Fire和Craig C. Mello也因此获得了2006年诺贝尔生理学或医学奖^[15]。自RNAi技术发现以来,研究热度一直未减。近年来,RNAi技术在药物递送及靶向研究方面取得重大突破,全球首例RNAi药物Onpattro已于2018年获得美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准上市,通过使致病基因“沉默”,从根本上治愈遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性^[16]。2021年,全球第三款RNAi药物Oxlumo再次获得美国FDA批准,用于治疗原发性高草酸尿症I型,这也是全球首个被批准用于治疗该疾病的药物^[17,18]。

新冠疫情全球爆发以来,各个国家都在积极寻找应对新冠疫情的疫苗和特效药物。作为一项作用于RNA的转录后水平基因沉默技术,RNAi技术在应对新冠病毒这类RNA病毒方面具有巨大潜力^[19],已有科研机构开始利用RNAi技术寻求应对新冠病毒感染的有效方法^[20]。RNAi技术是“转录后水平基因表达调控”章节的重要知识点,学生所学的理论知识应与最新的科技前沿及社会需要联系,而RNAi技术恰恰是利用分子生物学技术从分子机制上解决和攻克疾病的典型代表。学生在学习RNAi技术的原理及应用时能感受到所学知识 with 疾病治疗前沿进展的密切联系,学有所用,感受到生命科学的意义与价值所在,提升学生对所学知识的兴趣,在掌握知识的同时,激发学生们利用所学知识探索该领域最新研究进展的学习热情。因此,我们面向生物专业本科学生设计了致病基因“猎手”——RNA干扰技术这节课。让学生们掌握非编码RNA在基因表达调控中的作用原理,在学习知识的同时,鼓励学生利用所学知识查阅文献,思考RNAi技术在疾病治疗中的作用机制并跟踪学习RNAi技术的最新研究进展。

本节课充分利用微课和翻转课堂,以早期花色改造研究实例中的偶然发现引入问题,首先从概念入手,介绍RNAi的基本原理及生物学意义,

进而引入siRNA(small interfering RNA, siRNA)介导的RNAi作用机制, RNAi对细胞基因表达的调控是一个动态过程, 因此, 将RNAi过程中每个单元模式图单独导入课件, 动态展示每个亚单位的组装过程及最终的基因沉默机制, 由“静”到“动”, 将复杂的作用机制以动态可视化的形式展现出来, 帮助学生理解和掌握核心知识点。随后, 引入微RNA(microRNA, miRNA)介导的RNAi机制, 并对siRNA与miRNA进行比较介绍, 通过RNAi动画视频, 帮助学生加深知识理解。结合翻转课堂, 引导学生自主阅读文献; 讲述所学内容, 建立学生“跟踪研究热点”的自主学习能力。

1 主要教学内容和教学策略

1.1 主要教学内容

生物遗传信息储存在DNA中, 依据生物遗传信息传递的中心法则, DNA转录为信使RNA(mRNA), 进而翻译为蛋白质, 来执行生物体内的各项生理功能^[21]。生物体内基因表达受到严格的调控, 这也是生物体维持正常的生命活动所必须的。当体内存在与mRNA同源的双链RNA(double strand RNA, dsRNA)时, 它会诱导与其同源的靶基因mRNA特异性降解或阻止mRNA翻译, 从而产生基因沉默。RNAi是一种转录后水平的基因沉默, 它是生物机体演化产生的用以对付内源异常RNA及外源基因入侵的自我保护机制, 同时, 对生物体细胞的基因表达调控起着不可或缺的作用。

本课程的教学内容包括以下内容。(1)生物体内RNAi过程的两个阶段: 第一阶段, RNAi的启动阶段; 第二阶段, RNAi的效应阶段。(2) siRNA的概念及其介导的RNAi机制。(3) miRNA的概念及其介导的RNAi机制。(4) siRNA与miRNA介导RNAi的区别。(5) RNAi在疾病治疗中的应用与最新研究进展。(6) RNAi动画视频及思考题。

本课程的重难点分析: 重点是RNAi技术的效应阶段, 即RNA诱导沉默复合物的组成及其诱导靶基因沉默的作用机制。难点是掌握siRNA和miRNA作用机制的区别, 及其在生物体内的功能差异。

1.2 授课策略

RNA干扰是分子生物学课程中的重点和难点, 同时也是近年来科研工作者广泛研究和关注的热点。本课程通过生活实例引入教学的主题——RNA干扰技术, 利用微课建立学生对RNA干扰技术概念和原理的初步认知和思考, 进一步通过翻转课堂的形式调动学生的积极主动性, 引导学生关注生命科学领域的前沿技术, 提高学生的自主学习能力。微课视频与翻转课堂的有效结合提高了教学质量, 加深了学生对本节课程的理解和认知。

1.2.1 教学切入点

早在1990年, 研究人员为了让矮牵牛花(*Petunia hybrida*)的颜色更加鲜艳, 将与花瓣紫色色素产生相关的查尔酮酶基因转染入牵牛花, 希望通过查尔酮合成酶过量表达, 来加深花瓣的颜色^[22]。但是, 实验并没有向预想的方向发展, 不但没有增强紫色的表达, 反而使原来的紫色褪去了。但“塞翁失马焉知非福?” 尽管没有得到预期的结果, 研究人员却得出了新的结论, 他们把这种导入外源基因之后所导致的与之同源的基因表达被抑制的现象, 称为协同抑制现象。其实, 这就是最早发现的RNAi。

在本节教学设计的课程导入环节, 以“鲜花”的花色为课程导入点, 用生活中无处不在的鲜花举例, 引入花色稀有的转基因玫瑰, 提出利用分子生物学手段解决生命科学问题的研究思路。很多重大的科学发现都是实验过程中的偶然发现, 从早期研究人员对紫色牵牛花的花色基因改造实验引入RNAi的概念, 带动学生的思考及学习兴趣, 并对RNAi的生物学功能进行介绍, 详细阐述siRNA介导的RNAi作用机制。随后, 通过对比学习, 引入miRNA介导的RNAi机制, 并对两者进行比较介绍, 在学生掌握siRNA与miRNA的作用机制之后, 通过一个RNAi动画视频, 帮助学生加深知识理解, 并引发学生对RNAi在疾病治疗中所扮演的重要角色的思考。

1.2.2 微课简介

微课(micro-lecture)是指利用信息技术, 如视频课程、课件等, 呈现碎片化的学习内容^[10]。微课教学具有许多优点, 如较短的教学时间和较强

的针对性。使用微课教学方法向学生传递RNA干扰技术的相关知识,有效调动了学生的学习兴趣 and 主动性,可以反复学习、多次观看,对于基础薄弱学生以及深奥难懂的知识点传授都有很好的效果。

1.2.3 翻转课堂简介

与以教师为中心将知识被动传递给学生的传统课堂不同,翻转课堂以学习者为中心,包括基于个人或团队的协作学习^[23]。翻转课堂将大部分的信息传输教学移出课堂^[24],如RNA干扰的原理等内容通过视频微课和配套课件在课堂外传递给学生,由学生自主学习,进而利用课堂时间进行高阶学习认知。这意味着结合在线和面对面交流的元素,翻转课堂可以克服与完全传统或纯在线教学相关的缺点。

2 致病基因“猎手”——RNA干扰技术微课教学设计

致病基因“猎手”——RNA干扰技术微课教学已上传到网上(<https://weike.enetedu.com/play.asp?vodid=203824&e=39>),并在实际教学中运用了多年,获得了2020年全国高校生命科学类微课教学比赛二等奖。微课的教学设计首先运用现象引入法引入RNAi技术,再从概念入手,通过讲授法介绍RNAi的基本原理,详细介绍RNAi的分子机制,然后通过直观演示法配合动态课件展示RNAi过程,由“静”到“动”,帮助学生理解和掌握核心知识点。最后,通过视频和探究教学法总结本节内容,将课堂知识延伸到本领域最新研究前沿。

2.1 课程导入

从蓝色玫瑰的转基因培育,引入矮牵牛花的花色改造实验,指出研究人员原本是想通过导入外源基因,使紫色色素合成相关的查尔酮合成酶基因过量表达,来加深花瓣的颜色,但并没有得到预期的结果,却意外发现了RNAi现象,以“发现问题,解决问题”的科学研究实例展开教学。

2.2 概念引出

以生物遗传的中心法则引入转录后水平的基因沉默方式——RNAi,配合从转录、翻译到基因沉默的动态模式图,引入RNAi的概念及生物学意

义,强调RNAi是一种转录后水平的基因表达调控方式。

2.3 主体内容

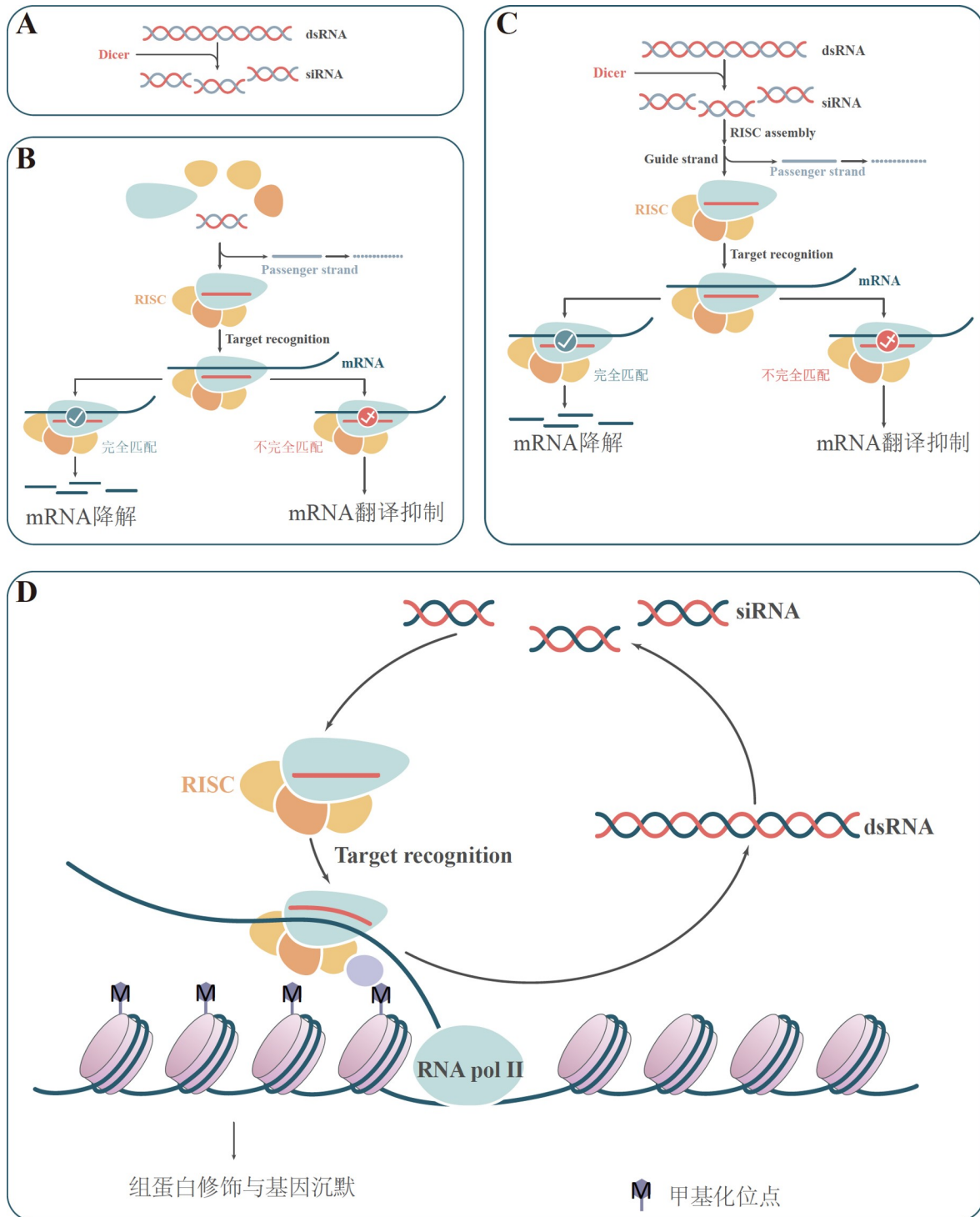
RNAi的作用机制通过三种途径来抑制同源靶基因的表达:第一种是触发基因编码的mRNA的降解;第二种是抑制mRNA的翻译;第三种是对靶基因所在染色质进行修饰而沉默其转录。总过程分为两个阶段^[12,17],第一个阶段是RNAi的启动阶段。较长的dsRNA被切割成短双链RNA,即siRNA,这是一个动态的切割过程,因此该过程的讲授配合动态课件的直观展示(图1A)。第二个阶段是RNAi的效应阶段,siRNA激发细胞中几种蛋白质聚合和组装成RNA诱导的沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)(图1B)。RISC中的亚单位分别具有识别和结合siRNA的能力,以及解旋酶和内切核酸酶活性。成熟的带有单链siRNA的RISC与靶mRNA结合行使基因表达沉默过程,RISC组装过程及与靶mRNA结合过程的每个元素单独导入课件,动态展示每个亚单位的组装过程及最终的基因沉默机制(图1C、图1D)。此后,引入细胞中另外一种能够介导RNAi机制的小分子非编码RNA——miRNA(图2)。最后,通过比较法教学,对比讲授两种小分子RNA在RNAi机制中的区别(图3),巩固学生对RNAi分子机制的理解。

2.4 总结启发

通过一段RNAi技术动画短视频(已邮件获取Alnylam授权,视频来自<https://www.alnylam.com/>)总结本节课的核心知识点,引导学生思考RNAi在人类疾病治疗中的作用机制。2019年底,新冠疫情爆发以来,研究人员一直在寻求针对新冠病毒的有效治疗方法,RNAi疗法再次走入人类视野,相关研究已经开展,通过动画视频的导入及总结,引导学生将所学知识与其在疾病治疗领域最新研究进展相联系(用时2 min)。

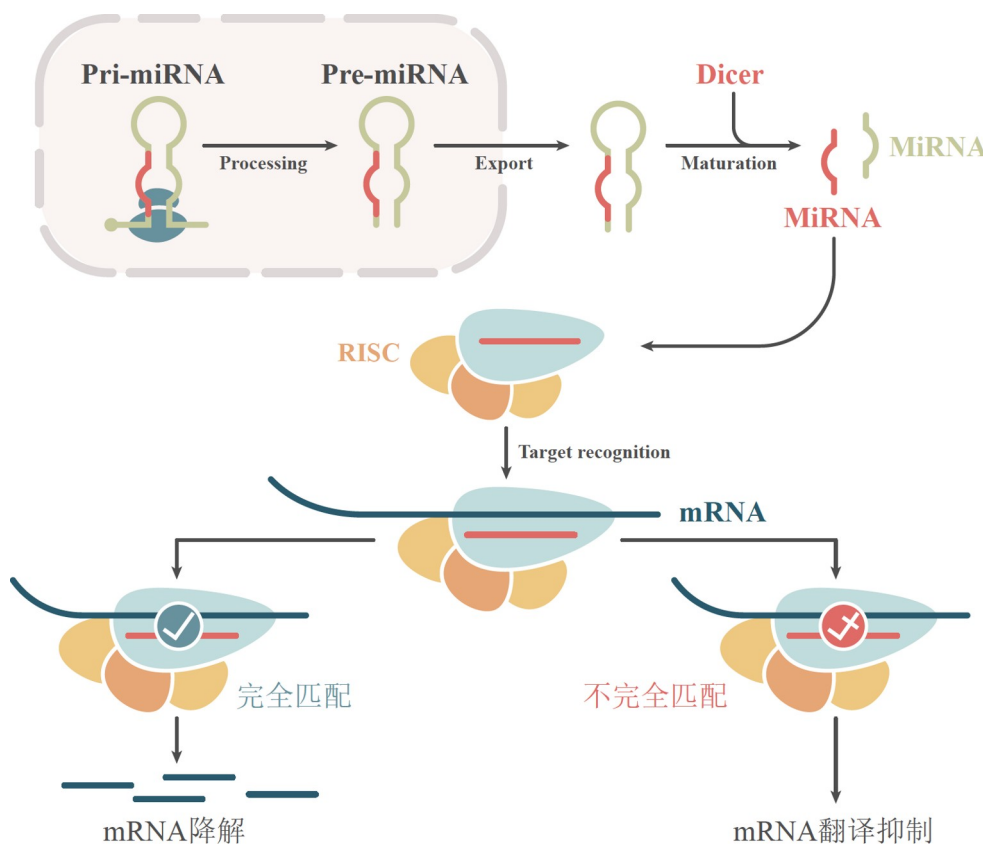
2.5 课后习题

RNAi疗法在近几年的药物研发领域取得了突破性的进展,2019年11月19日,又一款RNAi药物Oxlumo(lumasiran)获得了美国FDA批准^[17],用以治疗原发性I型高草酸尿症,这也是世界首例针对该疾病的有效药物。本节微课根据RNAi最新研究进展,提出课后思考习题,要求学生查阅资料和



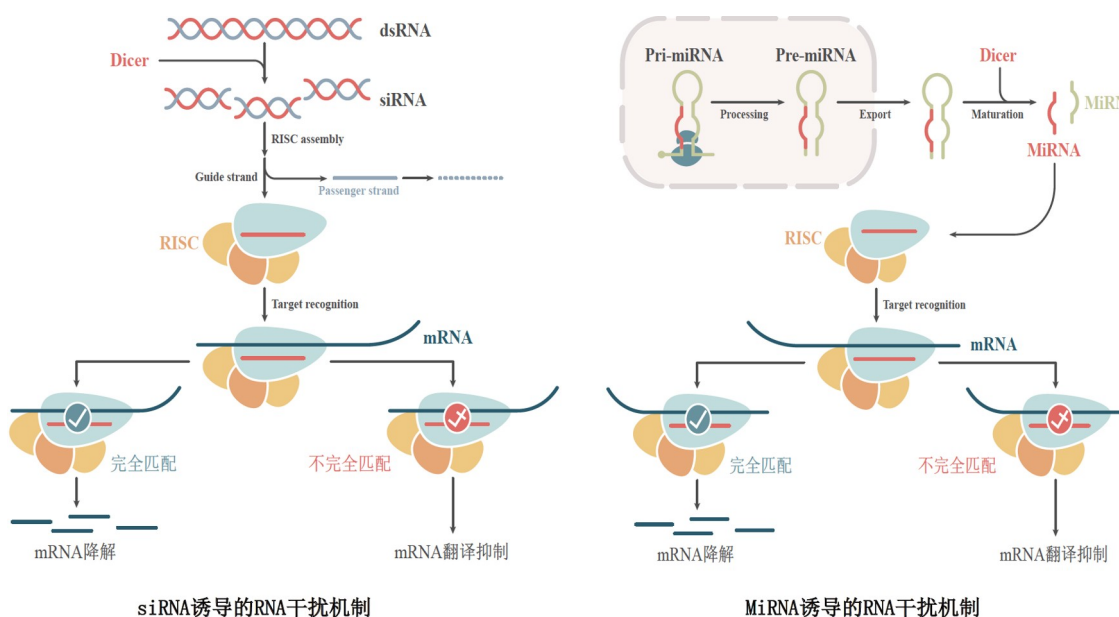
A: RNAi的启动阶段, dsRNA进入细胞后, 由ATP依赖的Dicer核酸酶切割成21~25个核苷酸长的短双链RNA, 即siRNA; **B:** RNAi的效应阶段, siRNA激发细胞中的相关蛋白质聚合及组装成一种核复合物, 称为RISC(RNA-induced silencing complex)。RISC具有识别siRNA的能力, 同时具有内切核酸酶及解旋酶活性, 使siRNA解旋成单链, 有利于RISC与靶mRNA结合; **C:** siRNA的前两种作用途径中, 当siRNA与靶mRNA完全匹配时, 靶mRNA被切割, 随后被降解; 当siRNA与靶mRNA不完全匹配时, 靶mRNA翻译过程受到抑制从而达到基因沉默效果; **D:** siRNA的第三种作用途径, siRNA对靶基因所在染色质进行修饰而使基因沉默, 通过RNA-蛋白质、蛋白质-蛋白质相互作用, 将组蛋白甲基转移酶募集到染色质特定区域, 介导组蛋白甲基化, 导致该区域异染色质化进而使基因沉默。此外, RISC通过靶向新生mRNA, 建立了siRNA和异染色质之间的物理连接, 并形成了一种siRNA的产生与染色质修饰相结合的反馈机制

图1 siRNA诱导的RNA干扰动态机制图



细胞自身转录出的初级miRNA分子，在细胞核内经过一系列加工，运出细胞核，被Dicer酶切割形成成熟的单链miRNA，经过RNAi的启动阶段及效应阶段实现转录后基因沉默

图2 MiRNA诱导的RNA干扰机制图



siRNA诱导的RNA干扰机制

MiRNA诱导的RNA干扰机制

成熟miRNA以单链形式存在，siRNA一般是双链RNA分子；Dicer酶对前体miRNA进行的是不对称加工，产生的miRNA来自具有发夹结构前体miRNA的一侧臂，而对siRNA是对称加工，siRNA对称来源于dsRNA的两侧臂；miRNA参与正常情况下的生长发育基因调控并具有保守性、时序性和组织特异性，而siRNA只在病毒或dsRNA诱导情况下才产生

图3 siRNA与miRNA诱导的RNA干扰机制的差异对比分析

文献, 增加学生的课后自主学习能力, 提高学生的学习兴趣及学习积极性, 为翻转课堂奠定基础(用时0.5 min)。

3 致病基因“猎手”——RNA干扰技术翻转课堂教学设计

翻转课堂旨在调动学生主动学习的积极性和能力。在上课前借助学院微信公众号、微信群等渠道将微课视频及配套的教材范围、课件、学习任务卡发布给学生(包括自主学习微课、教材、课件; 查阅文献资料; 完成课后思考题; 并根据自主学习内容制作成5 min的演示文稿或讲稿; 提出2~3个问题)。

第一次课堂上由教师分组, 3~5人一组。课堂分为两个阶段, 第一个阶段是互惠共享, 请同学们在组内分享自己的查阅资料或文献的PPT文稿或讲稿, 内容可以是RNA干扰技术的发展史、一种新型的RNA干扰药物、一篇RNA干扰技术的研究论文或综述类论文。分享的具体内容紧跟RNA干扰技术主题, 发散学生思维, 通过分享每位同学可以获得多篇论文或者药物研发的知识。

第二阶段为答疑解惑, 组内互相讨论解答组员之间的问题。每个小组提出至少1个问题, 由其他组回答, 教师根据学生回答问题的情况主持课堂, 整个过程中教师起到引导和聆听的作用, 通过引导学生查缺补漏和纠错, 保证每个问题都得到完整的答复。

第三阶段是课后思考, 课堂结束后请同学们整理本节课组内讨论纪要, 将通过组员分享获得的知识点落实在作业上, 并梳理讨论的问题和解答, 完成课后测试题。教师根据学生课堂表现和作业及测试题的完成情况进行打分。

4 教学反思

本节课程以早期科学研究实例中的偶然发现引入问题, 不仅提高了学生学习兴趣, 还能引发学生对科学研究和创新创造过程的思考。生命科学技术是在不断发展的, 一些早期的研究瓶颈在科技发展的同时正在不断被突破, 而生物技术发展的一个应用重点便是疾病的治疗。近年来, RNAi技术在攻克人类罕见病的研究领域不断取得

突破, 作为一种针对RNA的转录后水平基因沉默方式, 在此次新冠疫情的药物研发中, RNAi再次受到研究人员的广泛关注。

在知识点讲授过程中, 配合动态课件演示。在生命科学及医学领域, 生物医学可视化作为一个新兴学科渐渐走入人们的视野, 同时, 也是学生未来科研之路的重要科研工具之一, 生物医学可视化将信息时代的数字媒体技术、生物分子插画及科普动画等元素与专业知识结合在一起, 利用微课将复杂的生命科学问题以动态可视化的形式展现出来, 生命科学及医学领域抽象的分子机制可以通过医学插画得到形象生动的阐述, 多元的配色能够调动学生的学习积极性, 激发学生的科研绘图兴趣, 提前培养其科研绘图素养。在微课授课阶段, 根据RNAi作用机制, 我们利用Adobe Illustrator软件单独制作了RNAi过程中各个分子的图片单元, 并利用课件中的“动画”插件达到作用机制的动态模拟演示效果, 配合跟踪讲解, 帮助学生迅速把握知识要点, 掌握RNAi机制的动态作用机理; 利用科普动画帮助学生回顾整节课的核心知识点, 形象生动; 根据RNAi技术原理中心思想, 针对本次微课程设计原创标志一枚(图4), 放在课件最后, 展示RNAi的核心思想。

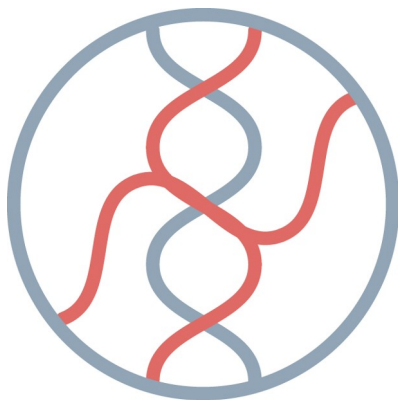


图4 基于RNA干扰机制的课程标志图

在翻转课堂阶段, 学生在课堂中所学的专业知识延伸到课堂之外, 紧跟研究前沿, 将理论知识与其在疾病的诊断和治疗中的重要作用相结合, 做到学以致用, 用以促学, 学用相长。与最新研究进展相结合, 由作用机制到临床应用, 层层递进, 深入浅出, 引导学生的自主学习能力。

参考文献

- [1] Seoane RC, Jiménez JE. Effectiveness of online and blended delivery methods on preservice teachers' knowledge and beliefs for writing instruction. *J Education Teaching*, 2022, 48(2): 178-196
- [2] Vallée A, Blacher J, Cariou A, et al. Blended learning compared to traditional learning in medical education: systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res*, 2020, 22(8): e16504
- [3] Bordes SJ, Walker D, Modica LJ, et al. Towards the optimal use of video recordings to support the flipped classroom in medical school basic sciences education. *Med Education Online*, 2021, 26(1): 1841406
- [4] Sandhu P, de Wolf M. The impact of COVID-19 on the undergraduate medical curriculum. *Med Education Online*, 2020, 25(1): 1764740
- [5] 祝智庭. 智慧教育新发展: 从翻转课堂到智慧课堂及智慧学习空间. *开放教育研究*, 2016, 22(1): 18-26
- [6] Hew KF, Lo CK. Flipped classroom improves student learning in health professions education: a meta-analysis. *BMC Med Educ*, 2018, 18(1): 38
- [7] Vanka A, Vanka S, Wali O. Flipped classroom in dental education: a scoping review. *Eur J Dent Educ*, 2020, 24(2): 213-226
- [8] 冯晓英, 孙雨薇, 曹洁婷. “互联网+”时代的混合式学习: 学习理论与教学法基础. *中国远程教育*, 2019(2): 7-16
- [9] 孟祥增, 刘瑞梅, 王广新. 微课设计与制作的理论与实践. *教育科学文摘*, 2014, 32(6): 24-32
- [10] Kong F, Li Z, Su X, et al. Assessment of a flipped classroom model based on microlectures in a medical molecular biology course. *J Biol Education*, 2020. doi: 10.1080/00219266.2020.1808513
- [11] Hunt L, Koenders A, Gynnild V. Assessing practical laboratory skills in undergraduate molecular biology courses. *Assess Eval High Edu*, 2012, 37(7): 861-874
- [12] Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*, 2009, 136(4): 642-655
- [13] Kuehn BM. RNAi rollercoaster begins to reap therapies. *JAMA*, 2018, 320(19): 1963-1965
- [14] Wu SY, Lopez-Berestein G, Calin GA, et al. RNAi therapies: drugging the undruggable. *Sci Transl Med*, 2014, 6(240): 240ps247
- [15] Urits I, Swanson D, Swett MC, et al. A review of patisiran (ONPATRO®) for the treatment of polyneuropathy in people with hereditary transthyretin amyloidosis. *Neurol Ther*, 2021, 10(1): 407
- [16] Jorgensen R. Plants, RNAi, and the nobel prize. *Science*, 2006, 314(5803): 1242-1243
- [17] Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, et al. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1. *N Engl J Med*, 2021, 384(13): 1216-1226
- [18] Sas DJ, Magen D, Hayes W, et al. Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: a new RNAi therapeutic in infants and young children. *Genet Med*, 2022, 24(3): 654-662
- [19] Uluda H, Parent K, Aliabadi HM, et al. Prospects for RNAi therapy of COVID-19. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 916
- [20] Sajid MI, Moazzam M, Cho Y, et al. siRNA therapeutics for the therapy of COVID-19 and other coronaviruses. *Mol Pharm*, 2021, 18(6): 2105-2121
- [21] Li JJ, Biggin MD. Statistics requantitates the central dogma. *Science*, 2015, 347(6226): 1066-1067
- [22] van der Krol AR, Mur LA, Beld M, et al. Flavonoid genes in petunia: addition of a limited number of gene copies may lead to a suppression of gene expression. *Plant Cell*, 1990, 2(4): 291-299
- [23] Altemueller L, Lindquist C. Flipped classroom instruction for inclusive learning. *Birt J Spec Education*, 2017, 44(3): 341-358
- [24] 冯晓英, 王瑞雪, 吴怡君. 国内外混合式教学研究现状述评—基于混合式教学的分析框架. *远程教育杂志*, 2018, 36(3): 13-24