

试论次要剪接体 snRNA 是中西医基础

研究难题突破口

邱忠鹏¹ 刘亮^{2*}

1 (石河子大学第一附属医院 石河子 832099)

2 (瑞谨生物科技(深圳)有限公司 深圳 518024)

【摘要】背景 关于次要剪接体 snRNA、含 U12 型内含子基因表达,有许多实验异常发现至今机制不明,困扰学术界多年没有突破。**目的** 系统检索研究次要剪接体 snRNA 实验论文,提出并验证假说:在体内环境中,神经元、心肌细胞等的次要剪接体 snRNA 并非自身细胞核转录产生,而是由肾小管上皮细胞以外泌体形式分泌,经体液循环跨细胞供给。为次要剪接体 snRNA 实验异常发现、重大疾病共病机制、衰老及中医肾气科学内涵提供统一解释。**方法** 检索 1999–2026 年体内/体外次要剪接体 snRNA 定位、母体补偿、肾脏特异性及衰老相关研究 32 项,建立“异常发现”证据链。预实验:以 HK-2 人肾小管上皮细胞为模型,超速离心分离外泌体, qPCR 双内参法定量 U11、U12、U4atac、U6atac snRNA 丰度。**结果** 文献整合显示体内环境中细胞的次要剪接体 snRNA 可能来自肾小管上皮细胞外泌体而非自身核内转录产生;预实验:HK-2 外泌体中可检出 U11、U12、U4atac,其中 U12 相对丰度最高,U6atac 因半衰期极短几乎未检出。**局限** 尚未完成体内示踪实验证明肾脏来源次要剪接体 snRNA 外泌体的靶器官摄取、肾小管特异性 snRNA 敲除动物模型验证远端组织表型、次要剪接体外泌体 snRNA 功能性剪接重建实验。**结论** 综合次要剪接体 snRNA 实验全球意外发现、演化生物学的广谱抗病毒逻辑、初步实验证据等,说明“肾小管上皮细胞外泌体—次要剪接体 snRNA”轴可能是维持全身 U12 型内含子基因稳态的关键跨细胞供给通路。

【关键词】: 次要剪接体 snRNA; U12 型内含子; 肾小管上皮细胞; 外泌体; 肾气
分类号: R346

Exploring the minor spliceosome snRNA as a Breakthrough Point for Basic Research Integrating Chinese and Western Medicine

Qiu Zhongpeng¹, Liu Liang^{2*}

1 (First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi, 832099, China)

2 (Ruijin Biotechnology (Shenzhen) Co., Ltd., Shenzhen, 518024, China)

[Abstract]**Background** Numerous unexplained experimental anomalies regarding the expression of minor spliceosome snRNAs and U12-type intron-containing genes have persisted for years, posing a long-standing challenge to the scientific community without a breakthrough.**Objective** To systematically review the literature on minor spliceosome snRNAs and propose/validate the hypothesis that in vivo, minor spliceosome snRNAs in neurons, cardiomyocytes, and other cells are not transcribed

endogenously within the nucleus, but are instead secreted by renal tubular epithelial cells via exosomes and supplied to distant cells through systemic circulation. This study aims to provide a unified explanation for experimental anomalies in minor spliceosome snRNAs, the mechanisms underlying comorbidities of major diseases, aging, and the scientific essence of "Kidney Qi" in Traditional Chinese Medicine.

Methods A systematic retrieval was conducted on 32 studies (1999–2026) concerning the localization, maternal compensation, kidney specificity, and aging of minor spliceosome snRNAs in vivo and in vitro, establishing an evidence chain for these "anomalous findings." In pilot experiments, HK-2 human renal tubular epithelial cells were used as a model; exosomes were isolated via ultracentrifugation, and the abundance of U11, U12, U4atac, and U6atac snRNAs was quantified using qPCR with dual internal controls. **Results** Literature integration suggests that cellular minor spliceosome snRNAs in vivo likely originate from exosomes secreted by renal tubular epithelial cells rather than from endogenous nuclear transcription. Pilot experiments confirmed the detection of U11, U12, and U4atac within HK-2-derived exosomes, with U12 showing the highest relative abundance. U6atac was nearly undetectable, presumably due to its extremely short half-life. **Limitations** This study has not yet completed in vivo tracing experiments to demonstrate the uptake of kidney-derived exosomal snRNAs by target organs. Furthermore, validation using renal tubule-specific snRNA knockout animal models to observe distal tissue phenotypes and functional splicing reconstitution assays remains to be performed. **Conclusion** Integrating global unexpected findings on minor spliceosome snRNAs, the broad-spectrum antiviral logic of evolutionary biology, and preliminary experimental evidence, we propose that the "Renal Tubular Epithelial Cell Exosome–Minor Spliceosome snRNA" axis may represent a key trans-cellular supply pathway essential for maintaining the homeostasis of U12-type intron-containing genes throughout the body.

[Keywords]: minor spliceosome snRNA; U12-type intron; renal tubular epithelial cell; exosome; Kidney Qi

1 引言：重大疾病的共同靶点与被忽视的剪接之谜

生命科学的核心基石是中心法则“DNA 转录—pre-mRNA 剪接—mRNA 翻译”。RNA 剪接是真核生物基因表达调控过程中不可或缺的关键环节，也是连接基因组信息与蛋白质功能的重要分子枢纽。在高等真核生物中，pre-mRNA 剪接由主要剪接体和次要剪接体两套进化保守的核糖核蛋白复合体协同完成。其中，在人类基因组中，主要剪接体负责加工约 99.6% 的 U2 型内含子，而次要剪接体则专门识别并切除约 0.4% 的 U12 型内含子。前者由 U1、U2、U4、U5 和 U6 snRNA 组成，后者则由 U11、U12、U4atac、U5 和 U6atac snRNA 组成。

尽管 U12 型内含子仅占人类基因组内含子总数的约 0.4%，但其宿主基因 (minor intron-containing genes, MIGs) 显著富集于细胞周期调控、DNA 修复、电压门控离子通道及神经发育等关键生物学过程，提示次要剪接体可能在维持复杂生命系统稳态中发挥远超其数量占比的生物学作用。对重大疾病（特别是神经系

统疾病) 关键靶基因的分析揭示了一个惊人现象: 这些关键靶基因或其上游关键调控基因都是含有 U12 型内含子、表达依赖次要剪接体 U12 型剪接的基因, 详见表 1。这些基因的表达异常与众多人类重大疾病的发生发展密切相关。

表 1: 重大疾病的细胞、关键靶基因 ^{[1][2]}				
疾病	细胞	MIG		
2 型糖尿病	胰岛β细胞	<i>PTEN</i> , <i>PDPK1</i> (PTEN-PDPK1-Akt 轴, 胰岛素代谢信号的核心效应通路), <i>CACNA1C</i> , <i>CACNA1D</i> (钙触发分泌, 胰岛素分泌关键钙通道), <i>CRTC2</i> (转录代偿能力)		
高血压	血管平滑肌细胞、血管内皮细胞	<i>CACNA1C</i> , <i>MYH11</i> (血管收缩), <i>CACNA1D</i> , <i>CACNA1H</i> (肾上腺-醛固酮轴), <i>MAPK14</i> , <i>MAPK1</i> , <i>PTEN</i> , <i>DOCK5</i> (血管重构)		
先天性心脏病、心律失常、心力衰竭等	心肌细胞	<i>SCN5A</i> (最核心的心律失常基因), <i>CACNA1C</i> (最重要的钙通道致病基因), <i>SCN10A</i> (调控传导速度), <i>CACNA1D</i> (调控起搏自律性), <i>SUMO1</i> (SERCA2a 调控), <i>RAF1</i> , <i>SPEG</i> , <i>OBSCN</i> , <i>MYH10</i>		
肿瘤	干细胞、祖细胞等	<i>PARP1</i> , <i>MSH3</i> , <i>XPG</i> , <i>ERCC5</i> (DNA 损伤修复关键基因); <i>SMYD2</i> , <i>HINT1</i> , <i>MDM4</i> , <i>MTBP</i> , <i>USP2</i> , <i>USP10</i> , <i>USP21</i> (p53 抑制); <i>PTEN</i> (继 TP53 之后最重要的肿瘤抑制基因), <i>BRAF</i> , <i>RAF1</i> , <i>STK11</i> ; <i>PRMT1</i> (关键调控 DNA 修复过程); <i>E2F1/2/3/4/5/6</i> (细胞周期)		
年龄相关性视网膜黄斑变性	视网膜色素上皮细胞	<i>DRAM2</i> , <i>MYO7A</i> , <i>PCARE</i> , <i>CACN1F</i> , <i>CACNA2D4</i> , <i>PDE6D</i>		
耳聋/年龄相关性听力损失	内耳细胞	<i>CACNA1D</i> , <i>MYO7A</i> , <i>MYH14</i> , <i>DIAPH1</i> , <i>DIAPH2</i> , <i>DIAPH3</i> , <i>ACTL6B</i> , <i>IFT74</i>		
骨质疏松、软骨疾病	骨髓间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞	<i>WLS</i> (Wnt 配体分泌调控, 成骨细胞分化和骨形成的核心), <i>TGFBR3</i> (TGF-β信号调控), <i>CLCN7</i> (核心破骨细胞功能基因, 破骨细胞酸化功能), <i>MAPK14</i> (p38 MAPK 介导成骨细胞分化), <i>PTEN</i> (<i>PI3K-AKT</i> 信号抑制), <i>MATN3</i> (软骨基质蛋白, 间接影响骨骼健康), <i>DIAPH1</i> (细胞骨架调控, 影响破骨细胞迁移和成骨细胞活性), <i>DOCK5</i> (Rac1 信号, 骨代谢)		
骨髓增生异常综合征		<i>LZTR1</i> , <i>PLCB1</i> , <i>EED</i>		
神经退行性疾病	阿尔茨海默病	Aβ: <i>PRMT1</i> (PRMT1 通过精氨酸甲基化 hnRNP A1 间接参与 APP 可变剪接的调控, 剪接异常产生的 APP-751/APP-695 比例升高促进毒性 Aβ寡聚体和淀粉样斑块沉积) Tau 病理-MAPT 剪接: <i>SRPK1/SRPK2</i> (SRPK1/SRPK2 通过磷酸化 SRSF1/SRSF2 调控 MAPT 外显子 10 的选择性剪接, 影响 3R-tau/4R-tau 平衡, 4R-Tau 更易过度磷酸化并聚集成神经原纤维缠结) Tau 病理-Tau 过度磷酸化: <i>CACNA1C</i> + <i>CACNA1A</i> + <i>CAPN1/2</i> + <i>CDK5</i> (Ca ²⁺ 失衡→CAPN1/CAPN2 编码的 Calpain 激活→p35-p25→CDK5 异常激活→Tau 过度磷酸化→PHF→NFT) Tau 病理-自噬: <i>ATG9A</i> , <i>VPS35</i> , <i>VAC14</i> , <i>FIG4</i> , <i>ATP6V1A</i> 【自噬清除异常导致 NFT 累积: ATG9A 和 VPS35 主要保障自噬体形成及内体-自噬物流通; VAC14/FIG4 维持 PI(3,5)P ₂ 依赖的溶酶体稳态与自噬体-溶酶体融合; ATP6V1A 确保溶酶体酸化与底物 (Aβ/p-Tau) 降解——五者任一功能受损都会在 AD 背景下导致自噬流阻滞, 促进 Tau 病理和/或加重 Aβ累积】 最高的 AD 诊断价值: <i>PLCB1</i> 线粒体功能: <i>PHB2</i> , <i>SLC25A14</i> 突触可塑性: <i>STXBPL</i> , <i>CRTC1</i> 神经炎症: <i>IL1RAP</i> , <i>MAPK14</i> , <i>MAPK8</i> 脑源性神经营养因子 BDNF 轴突运输: <i>HTT</i> miRNA 生成: <i>NCBP1</i> , <i>NCBP2</i>		
		帕金森病	多巴胺能神经元	<i>PRKN</i> , <i>CDK5</i> , <i>VPS35</i> , <i>FIG4</i> , <i>CAPN1</i> , <i>SUMO1</i> , <i>ATP6V1A</i> , <i>TMEM41B</i> , <i>ATG3ATG9A</i> , <i>MAPK14</i> , <i>TXNRD2</i> , <i>MAPK9</i> , <i>PLCB1</i> , <i>RAB6B</i> , <i>SLC96A</i> +SNCA pre-mRNA 剪接异常产生高聚集性 α-syn 亚型累积干扰突触囊泡运输 (“PRMT1→RBMX;TDP-43;SRPK1/2→SRSF 磷酸化”→SNCA 剪接)
		额颞叶痴呆	皮层锥体神经元等	<i>TARDBP</i> (编码 TDP-43)
		肌萎缩侧索硬化	运动神经元	<i>TARDBP</i> , <i>PRMT1</i> , <i>MAPK14</i> , <i>TMEM41B</i> , <i>GARS1</i>
		亨廷顿病	中型多棘神经元	<i>HTT</i>
	神经功能性疾病	抑郁症	杏仁核神经元	<i>CACNA1C</i> , <i>CACNA1D</i> , <i>CACNA1H</i> , <i>CACNA1I</i> , <i>PLCB1</i> , <i>PDE4D</i> , <i>CRTC1</i> , <i>MAPK14</i> , <i>RAPGEF4</i> , <i>DISC1</i> , <i>SETD1A</i> , <i>ARL2</i>
自闭症		皮层神经元	<i>CACNA1D</i> , <i>SCN2A</i> , <i>CACNA1H</i> , <i>CACNA2D3</i> , <i>TRAPPC9</i> , <i>SETD1B</i>	
癫痫		中枢/外周神经元轴突	<i>SCN1A</i> , <i>SCN2A</i> , <i>SCN3A</i> , <i>SCN8A</i> , <i>CACNA1E</i>	
疼痛		周围神经系统感觉神经元	<i>SCN10A</i>	
焦虑		杏仁核神经元	<i>CACNA1C</i> , <i>PDE4D</i> , <i>MAPK1</i> , <i>MAPK8</i> , <i>CRTC1</i> , <i>RASGRP1</i> , <i>IL1RAP</i>	
精神分裂症		前额叶皮层/海马神经元	<i>CACNA1C</i> , <i>CACNA1I</i> , <i>SETD1A</i> , <i>ZDHHC8</i> , <i>DISC1</i>	
慢性阻塞性肺疾病	肺上皮细胞	<i>CYBA</i> , <i>MAPK14</i> , <i>AOX1</i> , <i>MAPK3</i> , <i>MAPK8</i> , <i>MAPK1</i> , <i>TGFBR3</i> , <i>TXNRD2</i> , <i>IL1RAP</i> , <i>PLCB1</i> , <i>ATG9A</i>		
代谢功能障碍相关脂肪性肝病	肝细胞	<i>INSIG1</i> , <i>INSIG2</i>		
男性不育症	精子	<i>PLCZ1</i> , <i>ADAM2</i> , <i>CATSPER1</i> , <i>CATSPER2</i> , <i>CFAP46</i> , <i>CFAP69</i> , <i>CFAP74</i>		
女性不孕症	卵巢	<i>HFMI</i> , <i>SPO11</i> , <i>PTEN</i> , <i>ERCC5</i> , <i>XRCC5</i> , <i>HNRNPL</i>		
头发	毛囊干细胞	<i>WLS</i> (直接调控 Wnt→HFSC 激活), <i>TGFBR3</i> (调控静息期/激活周期), <i>RAF1</i> (调控 HFSC 增殖和毛囊周期), <i>PDPK1</i> (PI3K-AKT 信号调节 HFSC 存活/增殖)		
牙齿	成牙细胞	<i>WLS</i> , <i>TGFBR3</i> , <i>MAPK1</i> , <i>MAPK14</i> , <i>PLCB1</i> , <i>CACNA1C</i> , <i>CACNA1D</i> , <i>CACNA1H</i> , <i>PTEN</i> , <i>EED</i> , <i>CHD4</i>		
系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征等自身免疫疾病	免疫细胞	抗次要剪接体 snRNA 抗体、 抗 Rab6A/Rab6B 等抗 MIGs 编码蛋白抗体 <i>IL1RAP</i> , <i>RFX5</i> , <i>RASGRP1</i> , <i>DOCK2</i> , <i>MAGT1</i> , <i>OCRL</i> , <i>GBP1/2/3/4/5/6/7</i> , <i>SETD1A</i> , <i>CHD4</i> , <i>EED</i> , <i>PPP2R2A/B/C/D</i> , <i>PLCB2</i> , <i>RAPGEF1</i> , <i>RAPGEF3</i> , <i>RAPGEF4</i>		
参考: MIGs 数据库 https://midb.pnb.uconn.edu				

然而, 针对上述含 U12 型内含子基因的探索揭示了一个长期悬而未决的核心难题: 尽管这些靶基因在重大疾病中的功能已得到深入解析, 但其表达下调或功能异常及 pre-mRNA 剪接异常的始动因素与上游共同通路仍迷雾重重。这一关键机制的缺失, 直接制约了药物研发的成功率与临床疗效。例如, 阿尔茨海默病中靶向 Aβ或 Tau 的策略屡次受挫, 无法逆转患者认知、阻断疾病进程; 在肌萎

缩侧索硬化症 (ALS) 中, 针对 TDP-43 蛋白 (MIG *TARDBP* 编码) 异常聚集的干预同样未能有效遏制病情恶化; 肿瘤免疫治疗在预防复发方面仍面临瓶颈。这些反复出现的临床困境强烈提示: 现有研究可能忽略了更为上游的全局性剪接调控机制, 即存在尚未被识别的、能够系统性破坏基因表达稳定性的核心驱动因素。

现有证据表明, 次要剪接体的功能失调是至少四种重大疾病的潜在驱动因素, 涵盖心力衰竭^[3]、恶性肿瘤^[4]、自身免疫性疾病^[5]及代谢功能障碍相关脂肪性肝病^[6]。值得注意的是, 在心力衰竭、肿瘤及自身免疫组织样本中, 均观察到次要剪接体 snRNA 的表达异常。这些发现提示, 次要剪接体 snRNA 有望成为揭示上述疾病底层病理机制的关键切入点。

2 颠覆性实验证据与核心科学假说的提出

在人类基础科学研究史上, 杨振宁与李政道提出、并经吴健雄实验验证的“弱相互作用中, 宇称不守恒”定律, 彻底颠覆了物理学界长期坚信的“宇称守恒”思维定势。这一里程碑式的发现表明: 在基础科学领域, 自然规律完全可能突破学术界的默认共识和思维定势。类似的现象或许同样存在于生命科学及神经退行性疾病研究领域——长期以来, 该领域药物研究屡遭挫折、进展缓慢, 或许正是因为某些核心机制超出了当前的主流认知范式。

当前体外剪接研究高度依赖 HeLa、SH-SY5Y 等永生化细胞系模型, 这些细胞系中次要剪接体 snRNA 可自身合成并正常行使功能。这种研究范式的“思维定势”, 导致学界普遍默认“所有体细胞内的次要剪接体 snRNA 均源于自身核内转录”, 从而忽视了对体内真实环境下其来源和调控机制进行批判性检验的必要性, 使得大量在体内环境中发现的、与细胞系模型迥异的次要剪接体 snRNA 相关现象被归为“意外发现”而机制不明, 从而阻碍了对疾病本质的洞察。

近年来, 多项高质量研究报道了无法用“自身合成”范式解释的异常现象 (表 2、表 3), 强烈暗示体内次要剪接体 snRNA 存在一种非自主性的、跨细胞的供给模式:

表 2: 机制至今不明的次要剪接体 snRNA、含 U12 型内含子基因表达的实验意外发现

国家及科研机构	意外发现	参考文献
美国: 耶鲁大学细胞生物学系	母体将其自身的野生型 U6atac snRNA 供应 U6atac 突变体卵细胞, U6atac 突变体胚胎得以利用这些储备的 snRNA 完成早期发育	[7]
法国: 里昂神经科学研究中心, 法国国家科学研究中心	作者惊讶发现: ①通常内含子滞留(IR)会触发转录本降解, 但主成分分析却未显示胎儿与对照在整体基因表达水平上存在差异。在 U4atac 突变纯合子的两种关键细胞类型 (成纤维细胞和羊膜细胞) 中, 突变并未导致 U12 基因表达水平的全局性变化 ②U4atac 突变会导致 U12 型内含子滞留, 且伴随 U2 型内含子滞留→该现象的唯一可能性解释: 胎儿期细胞内的正确序列 snRNA U4atac 来自胞外无 U4atac 纯合子突变的健康母体供应	[8]
美国: 得克萨斯大学西南医学中心	CDAGS 患者的双等位基因 <i>RNU12</i> 罕见变异, 无法产生有功能的 U12 snRNA; U12 snRNA 双等位基因突变患者可以完成胎儿发育、出生存活一定时间→该现象的唯一可能性解释: 胎儿期患者细胞内的功能性的、正确序列的 snRNA U12 来自胞外无 U12 纯合子突变的健康母体供应	[9]

美国：耶鲁大学霍华德·休斯医学研究所	次要剪接体 snRNA 水平在肾脏的变化异常：肾脏是唯一一个次要剪接体 snRNA 水平和含 U12 型内含子基因表达不受 SMN 敲低影响的器官	[10]
巴西：里约热内卢联邦大学	囊性纤维化 (CF) 患者的肾组织内高表达一种肾脏特异性的、U11/U12 snRNA 依赖性的、功能性的截短剪接变体—TNR-CFTR，其它组织细胞内需要 TNR-CFTR 但尚未被发现或表达水平极低，机制至今不明。	[11] [12]
日本：东京大学尖端科学技术研究中心	血清中的次要剪接体 snRNA 水平与肾脏（肾小管）损伤有显著相关性	[13]
美国：耶鲁大学霍华德·休斯医学研究所	次要剪接反应只发生在细胞核	[14]
德国：卡尔斯鲁厄研究中心有限公司，毒理学与遗传学研究所	次要剪接反应只发生在细胞核，但是发现次要剪接体 snRNA 在斑马鱼、小鼠体内环境中的细胞质和细胞间质定位，且排除细胞核泄露，出乎意料	[15]
芬兰：赫尔辛基大学生物技术研究所	次要剪接体 snRNA 在脑神经元中有细胞质和细胞核定位，但在 HeLa 细胞之中只有核定位	[16]
美国：耶鲁大学霍华德·休斯医学研究所	次要剪接体 snRNA 细胞质定位意外发现的争议悬而未决，机制至今不明	[17]
英国：利兹大学生物科学学院	含 U12 型内含子基因表达随着衰老缺失：成年豚鼠心肌的 L 型钙通道 Cav1. 2 缺失面积，随着衰老逐渐增加	[18]
荷兰：阿姆斯特丹大学医学中心	比较了 100 个健康心脏与 128 个扩张型心肌病 (DCM) 心脏中的表达情况，U4A TAC 显著下调	[19]
综合	干细胞和体外单独培养的内皮细胞、神经元、骨髓间充质干细胞，出现缺失含 U12 型内含子基因的表达、U12/U2 型内含子滞留。	[20]
		[21]
		[22]
		[23]
综合	血液、组织液中发现次要剪接体 snRNA	[24]
		[25]
		[26]

表 3：总结表 2——体内环境细胞与 HeLa 细胞的次要剪接体 snRNA 有关对比		
对 比	体内环境细胞	HeLa 细胞
次要剪接体 snRNA 染色位置发现	细胞质、细胞间质、细胞核、血清	只有细胞核定位
次要剪接体 snRNA 基因突变/敲除后	突变纯合子发现有胞外的母体野生型供给	无
体外培养是否有含 U12 型内含子基因表达缺失和次要剪接体组分减少	有	无
组织随衰老逐渐缺失含 U12 型内含子基因表达和次要剪接体 snRNA	有	无
神经元中的 U2 型剪接和 U12 剪接的竞争性识别冲突	有脑神经网络，有冲突，U2-U12 型剪接分时间段交替进行避免冲突	无神经网络，无冲突
肾脏组织的次要剪接体 snRNA 表达特异性	有	无

细胞定位异常：在体内环境的原位细胞中，次要剪接体 snRNA 被发现存在于细胞质乃至细胞间质中，而非仅限于剪接发生的细胞核内，这与永生化细胞中观察到的严格核定位形成鲜明对比。这提示次要剪接体 snRNA 可能存在胞内储存或胞外来源的运输过程。

母体补偿现象：在 *RNU6ATAC* (编码 U6atac snRNA) 或 *RNU12* (编码 U12 snRNA) 纯合突变的人类患儿或果蝇模型中，突变胚胎能够完成早期发育并存活一定时间，其体内功能正常的次要剪接体 snRNA 只可能来源于健康的母体。这直接证明了次要剪接体 snRNA 可进行跨细胞、跨代际的功能性补给。

肾脏特异性：研究发现，肾脏是唯一一个其次要剪接体 snRNA 水平和 U12 型基因表达对运动神经元存活蛋白 (SMN) 敲低不敏感的器官。此外，血清中次要剪接体 snRNA 水平与肾脏损伤显著相关，且肾脏特异性高表达某些 U12 型内含子依赖的剪接变体。这些线索将次要剪接体 snRNA 的来源稳态维持焦点指向了肾脏。

体外培养衰减：原代培养的神经元、内皮细胞、间充质干细胞等，均出现含 U12 型内含子基因表达下降或剪接缺陷，暗示脱离体内环境后，次要剪接体 snRNA 的供给可能中断或不足。

综合上述“异常”证据，我们提出一个大胆而严谨的科学假说：在生命体内稳态下，维持细胞 (特别是高电兴奋性细胞) 正常功能所必需的次要剪接体 snRNA，其来源不是自身细胞核而是肾脏 (尤其是代谢活跃的肾小管上皮细胞) 合成后，通过外泌体等囊泡形式分泌至循环系统，再经由血液-组织液递送，被靶细胞摄取后进入细胞核参与 U12 型 pre-mRNA 的剪接。其运输路径可概括为：肾小管上皮细胞合成并包装次要剪接体 snRNA 入外泌体 → 释放入血 → 扩散至组织液 → 靶细胞胞吞 → 胞内运输至细胞核 → 次要剪接体 snRNA 参与 U12 型剪接。

3 假说若成立：对中西医基础研究的革命性意义

若此假说被最终证实，将对生命科学和医学研究产生范式级别的冲击，并为中西医结合提供坚实的理论基础。

3.1 为众多重大疾病提供共通的底层机制解释

多种看似不相关的重大慢性病，可能共享一个上游的“次要剪接体 snRNA 供给失衡”病理环节。随着衰老、疾病或环境因素导致肾单位及肾小管上皮细胞减少、肾脏功能 (特别是肾小管上皮细胞的外泌体分泌功能) 减退，或次要剪接体 snRNA 体液循环通路受阻，不同组织靶细胞获取的次要剪接体 snRNA 总量减少。由于含 U12 型内含子基因多编码关键功能蛋白，其剪接效率下降和表达量降低，将率先影响功能最为精细、对 MIGs 稳态最敏感的细胞 (如胰岛β细胞、血管细胞、心肌细胞、神经元等)，从而表现为不同组织特异性的疾病表型 (如代谢失调、高血压、心律失常、认知障碍等)。

尽管 U12 型内含子基因在基因组中占比极低，但 MIG *PRMT1*、*SRSF10*、*SRSF12*、*HNRNPL*、*HNRNPLL*、*HNRNPM*、*SRPK1*、*SRPK2* 等间接调控主要剪接体 U2 型剪接，剪接调控呈现出显著的层级性。这表明次要剪接体并非孤立执

行功能，而是处于全局剪接调控网络的顶层枢纽位置。这一机制不仅重塑了对剪接调控架构的认知，更为开发“靶向次要剪接体 snRNA 供给系统、以修复全局剪接异常”的广谱性早期干预策略，提供了坚实的理论依据。

3.2 为中医“肾”本质和“肾气”理论提供现代生物学诠释

中医理论的核心命题——“肾气为先天之本、经络处生死决百病”，涵盖了肾主骨生髓、肾主生殖、肾气通于耳、督脉通脑、肾主齿及肾其华在发等诸多生理机能。令人瞩目的是，这一宏观功能谱系与本假说所提出的“肾脏来源次要剪接体 snRNA”所调控的 U12 型内含子基因 (MIGs) 功能谱呈现出高度精密契合。据此提出：“肾气”在分子生物学层面，可对应于肾小管上皮细胞分泌并携带功能性次要剪接体 snRNA 的细胞外囊泡 (外泌体)。这一物质载体解释了中医“肾气”的系统调控作用，详见表 4。

表 4: 肾小管上皮细胞分泌的含次要剪接体 snRNA 外泌体可精准、圆满阐明中医现代化“国家重点研发计划”课题
肾脏→肾小管上皮细胞→肾气: 含次要剪接体 snRNA 外泌体→多组织 MIGs 表达

国家重点研发计划课题	细胞/代表 MIG
【肾主骨生髓】肾生骨髓。——《素问·阴阳应象大论》 肾主身之骨髓。——《素问·痿论》 肾藏骨髓之气也。——《素问·平人氣象论》	骨髓间充质干细胞、成骨细胞 <i>CACNA1C</i> 、 <i>WLS</i> 等 ^{[27][28][29][30][31]}
【肾主生殖】女子二七而天癸至，任脉通，太冲脉盛，月事以时下，故有子。丈夫二八肾气盛，天癸至，精气溢泻，阴阳和，故能有子。——《素问·上古天真论》	生殖细胞 <i>ADAM2</i> 、 <i>HNRNPL</i> 等 ^{[32][33][34]}
【肾主耳、肾气通于耳】肾主耳。——《素问·阴阳应象大论》 肾气通于耳，肾和则耳能闻五音矣。——《灵枢·脉度篇》	内耳细胞 <i>CACNA1D</i> 、 <i>MYO7A</i> 等 ^{[35][36]}
【肾华在发、肾主齿】肾者主蛰，其华在发。——《素问·六节藏象论》 肾气盛，齿更生长。 三八肾气平均，故真牙生而长极。五八肾气衰，发堕齿槁。——《素问·上古天真论》	牙乳头 / 牙囊干细胞 <i>CACNL1A1</i> ^{[37][38][39]} 等 毛囊干细胞 <i>WLS</i>
【针灸得气理论的物质基础】《灵枢·九针十二原》“刺之要，气至而有效”；《难经·第八难》：诸十二经脉者，皆系于生气之原。所谓生气之原者，谓十二经之根本也，谓肾间动气也。《难经·第六十六难》：脐下肾间动气者，人之生命也，十二经之根本也，故名曰原。	神经肌肉接头 <i>CACNL1A4</i> ^[40] 外周感觉神经元 <i>SCN10A</i>

•肾主骨生髓：骨骼发育与稳态受多个 MIG 协同调控，WLS 是 Wnt 配体分泌的关键调节因子，主导成骨细胞分化与骨形成；CLCN7 作为破骨细胞酸化功能的核心基因，决定骨吸收效率；PTEN 和 MAPK14 分别通过 PI3K-AKT 抑制与 p38 MAPK 激活，调控成骨细胞活性。TGFB3 介导的 TGF-β信号及 MATN3 构成的软骨基质结构，分别从旁分泌微环境和细胞外基质层面间接影响骨骼健康。此外，DIAPH1 与 DOCK5 通过调控细胞骨架（影响破骨细胞迁移）及 Rac1 信号通路，参与骨代谢的精细调节。含 U12 型内含子基因 *CACNA1C* 编码的 Cav1.2 α亚基是调控骨髓间充质干细胞成骨分化的关键因子，其介导的 Ca²⁺内流可激活 Ca²⁺/CaMKI 等信号通路，并通过调节 BMP/Smad、Wnt/β-catenin 及 MAPKs 通路影响成骨分化过程。在成熟成骨细胞中条件性敲除 *Wls* 会导致显著骨量下降、成骨/矿化相关基因表达下降，提示 *WLS/Wls* 对骨稳态关键。*RNU4ATAC* 基因突变

患者表现为骨骼发育不良^[41]。

•肾气通于耳：内耳听觉功能密切依赖 *CACNA1D* 编码核心亚基的 Cav1.3 通道，Cav1.3 功能丧失可导致人类先天性耳聋；动物模型中缺失或显著减少 MYO7A 蛋白会导致毛细胞结构功能缺陷和听力下降。

•肾主生殖：卵巢、子宫内膜功能及精子发生相关基因（如 *ADAM2*）富含 U12 型内含子。雌性：含 U12 型内含子基因 *CACNA1C*（人电压门控钙通道 α 1 亚基）、*CACNLB3*（人电压门控钙通道 β 3 亚基），在子宫内膜、卵巢等处的表达量较高，HNRNPL 对原始卵泡形成至关重要^[42]；抑制次要剪接因子，小鼠卵母细胞发生阻滞于次级卵泡阶段^[43]。雄性：含 U12 型内含子基因 *ADAM2*、*Actr10* 等，表达于睾丸，产生精子膜融合蛋白等生殖功能关键蛋白。*RNU12* 基因突变患者表现为生殖系统发育不良^[44]。

•肾主齿华发：Wntless (*MIG WLS/GPR177*) 编码 Wnt 配体分泌所必需的分选蛋白，在毛囊上皮及隆凸区毛囊干细胞中表达。上皮特异性敲除 Wls 导致 Wnt 配体分泌障碍及经典 Wnt/ β -catenin 信号抑制，使毛囊干细胞滞留于休止期、无法启动生长期转化，表明 WLS 介导的 Wnt 信号自分泌/旁分泌是毛囊干细胞激活及毛周期再生的关键上游环节^{[45][46][47]}；同时，L 型钙离子通道 Cav1.2（核心亚基由 *CACNA1C* 编码）已被证实在根尖牙乳头干细胞的成牙向分化过程中发挥重要作用。

至此，中医整体观下的“肾气-经络”系统功能，可在“肾脏（器官）→肾小管上皮细胞（执行单元）→外泌体次要剪接体 snRNA（物质载体）→U12 型基因表达（功能实现）”这一链条上得到精准、贯通、全面的现代科学阐释。

中医“肾气”的盛衰，在分子层面可能直接对应着肾脏分泌含次要剪接体 snRNA 外泌体的能力以及体循环中次要剪接体 snRNA 的丰度；“肾气”通过经络输布周身，滋养脏腑，则可对应于次要剪接体 snRNA 外泌体通过体液循环系统靶向调节各组织细胞含 U12 型内含子基因表达的功能。这将使中医“肾气”的抽象功能概念获得具象的物质基础（次要剪接体 snRNA 外泌体）和分子通路（U12 型基因剪接与表达），实现中西医在基础理论层面的深度对话与融合。

3.3 为理解衰老提供新视角

肾单位数量随衰老呈不可逆性减少。据此推测：肾脏次要剪接体 snRNA 的外泌体分泌随增龄而下调，导致全身细胞 U12 型内含子基因的表达进行性衰减。这可能是衰老进程中器官功能衰退及衰老相关疾病发生的核心机制之一，即通过诱发可变剪接失调与剪接错误累积，驱动系统性生理功能退化^[48]。近期年轻血浆外泌体改善老年鼠海马、心脏、骨骼等多组织功能、延长寿命 22% 的研究^[49]，其关键有效成分可能即包含次要剪接体 snRNA 的外泌体。

4 预实验验证：HK-2 细胞来源外泌体中次要剪接体 snRNA 的表达量鉴定

实验材料：HK-2 细胞

实验步骤：含 10% 无外泌体血清培养基培养 HK-2 细胞 24hr 后，超高速离心法

离心分离收集 HK-2 细胞来源外泌体，柱式分离外泌体来源总 RNA，荧光定量 PCR 检测外泌体中 snRNA 的相对表达情况，选用内源性和外源性的内参同时进行定量分析，并用阴性对照实验证实除 U6ATAC 外均为特异性扩增。

实验结果：

	内源性内参	外源性内参
U11	0.00289	0.00119
U12	0.2204	0.3115
U4ATAC	0.00926	0.00879
U6ATAC	0.000000152	0.000000336
注：U6atac 体外不稳定（半衰期<2 小时） ^[50]		

5 讨论：次要剪接体 snRNA 胞外来源的演化生物学基础

“肾源次要剪接体 snRNA 供给轴”模型看似增加了生命系统的复杂性，但其具有深刻的演化合理性——该机制符合“生命安全性优先”的演化策略。

5.1 广谱抗病毒防御的安全性：多个 MIGs 被证实为病毒复制必需基因。例如 TMEM41B 被广泛认为是多种正链 RNA 病毒的重要宿主依赖因子（host dependency factor, HDF），包括严重急性呼吸综合征冠状病毒 2（SARS-CoV-2）、丙型肝炎病毒（HCV）及多种黄病毒。研究表明，TMEM41B 通过调控内质网膜重塑、自噬相关膜动态以及病毒复制细胞器（replication organelles）的形成，促进病毒基因组复制和增殖。SPCS2 和 SPCS3 是信号肽酶复合体（signal peptidase complex, SPC）的组成亚基，参与黄病毒多聚蛋白的共翻译加工与成熟，对病毒蛋白正确切割及病毒生命周期维持具有重要作用。CCNT1 编码正向转录延伸因子 b 复合体中的 Cyclin T1 亚基，通过与 HIV Tat 蛋白协同作用促进 RNA 聚合酶 II 依赖的转录延伸，从而增强病毒基因表达。DCAF1 是 HIV-1 辅助蛋白 Vpr 的重要结合因子，可作为 CRL4-DCAF1 E3 泛素连接酶复合体的底物识别适配子，参与宿主蛋白泛素化降解、G2/M 期细胞周期阻滞以及宿主抗病毒免疫调控，从而为病毒复制创造有利条件。

MIGs 编码蛋白（MIG-Ps）在多种正义 RNA 病毒的蛋白质-蛋白质相互作用组及宿主因子中显著富集，提示其构成一个稳定且进化上保守的核心骨架，病毒可能利用该骨架侵入宿主细胞并完成复制^[51]。

病毒并非直接依赖单个宿主基因，而是依赖由大量 MIG 构成的膜运输、自噬、RNA 加工和细胞信号转导网络。因此，次要剪接体功能下降可能通过破坏 MIG 网络完整性，从系统层面影响病毒复制效率，形成一种潜在的天然广谱抗病毒机制。因此，通过抑制次要剪接体功能来“关闭”MIG-Ps 表达，可能成为一种广谱的抗病毒策略，而沉默次要剪接体 snRNA 基因(沉默 *RNU11*、*RNU12*、*RNU4ATAC*、*RNU6ATAC*，不含 *RNU5*，U5 为主要剪接体已有)则是实现该策略最高效的路径。

实验证据表明，抑制 MIG *TARDBP* 编码的 TDP-43（其剪接依赖次要剪接体）可降低 HSV-1 在 HD10.6 神经元中的复制效率^[52]。在干燥综合征（SS）、类风湿关节炎（RA）及系统性红斑狼疮（SLE）患者血清中均可检测到抗次要剪接体 snRNA 或抗 MIGs 编码蛋白的自身抗体^[53]。这些现象提示患者体内可能存在持续的病毒抗原刺激，促使免疫系统为清除病毒而抑制次要剪接体 snRNA 或病毒复制相关 MIGs 的功能。

体内环境中，神经元、心肌细胞等特化细胞所需的次要剪接体 snRNA 可能来源于细胞外部，而非自身细胞核转录。该机制可在维持 MIGs 表达必要“可塑性”的同时，最大限度地降低病毒利用宿主剪接系统的风险。通过“关闭”大多数体内细胞自主合成次要剪接体 snRNA 的能力，并转而依赖集中的肾脏外泌体供给，宿主能在病毒感染早期剥夺病毒复制所必需的剪接平台（通过抗次要剪接体 snRNA 抗体），从而广谱抑制病毒复制。这一演化策略本质上将“生物安全性”置于“合成效率”之上。此外，作为次要剪接体 snRNA 供给源的肾小管上皮细胞位于滤过界面，感染后病毒颗粒可随尿液快速排出，这进一步缩短了病毒基因组与宿主基因组的潜在接触时间，为宿主提供了额外的防御优势。

总之，体内环境中，次要剪接体 snRNA 的“胞外供给-胞内受限”模式代表了一种演化保守的抗病毒策略：通过牺牲局部剪接效率，换取对 MIGs 依赖性病毒复制的广谱抑制。

值得特别关注的是，MIGs 在雄性生殖组织中的表达水平显著高于机体其他组织，其进化意义可能在于通过 MIGs 的高表达促进物种延续。在个体发育早期，肾脏尚未发育成熟，所供给的次要剪接体 snRNA 总量有限，难以满足生殖组织细胞高表达 MIGs 的需求；为此，生殖组织细胞内的次要剪接体 snRNA 基因维持转录活性，以确保生殖器官发育对 MIGs 的表达需求^[54]。待肾脏发育成熟并具备足量次要剪接体 snRNA 供给能力后，生殖组织细胞内的次要剪接体 snRNA 基因表达转为沉默，精子发生过程所需的次要剪接体 snRNA 转由胞外供给。这一调控机制可有效防止生殖组织细胞遭受病毒感染与分子劫持，从而实现广谱抗病毒防御。该机制体现了物种在生殖繁衍与生存安全之间实现最优平衡的进化策略：发育早期以安全性为代价确保繁殖能力，发育后期则以牺牲次要剪接体 snRNA 自主性为代价换取抗病毒防御能力的提升。

5.2 确保剪接的高保真度：神经元中部分 pre-mRNA 同时含有 U2 型与 U12 型内含子^[55]，若主要剪接体与次要剪接体长期处于同步高度活化状态，可能因识别位点相近或共享辅助因子而发生底物竞争或相互干扰，从而增加异常剪接风险。值得注意的是，绝大多数次要内含子以单一形式散在于富含 U2 型内含子的基因中^[56]，其正确剪接依赖于 U2 型与 U12 型剪接体的协同作用^[57]；当同一转录本上的两类内含子面临双剪接体共激活时，更易出现剪接抉择冲突^[58]。

本研究所提出的理论模型认为，神经元可通过沉默次要剪接体 snRNA (U11, U12, U4atac, U6atac) 的胞内转录，在源头降低次要剪接体的本底组装概率，从而避免其与主要剪接体发生潜在底物竞争。进一步推测，在生理状态下，大脑中主要剪接体与次要剪接体的活性可能受睡眠-觉醒周期调控而呈现时空特异性：于深度睡眠期，主要剪接体全局活性相对受抑，与此同时外源性次要剪接体 snRNA 经胞外摄取、核输入并组装为功能性次要剪接体，优先完成 U12 型内含子的剪接，保障 MIGs 的表达与关键神经蛋白的合成储备；U12 型内含子剪接完毕后，次要剪接体 snRNA 可被导出核外参与循环再利用。觉醒期则抑制次要剪接体活性，使主要剪接体持续高效运行以满足神经网络活动对海量 U2 型内含子基因精确剪接的需求。

该时空特异性调控具有双重生物学意义：①通过两种剪接系统的交替激活有效规避相互干扰与错误剪接；②在觉醒阶段集中资源保障主要剪接体功能，适应神经元高强度的转录与可变剪接负荷。因此，神经元中次要剪接体 snRNA 采取“周期性、细胞外源性供给”模式，有助于提升 pre-mRNA 剪接保真度，从而维持

神经系统的功能稳定性与运行安全。

5.3 机体发育协同：肾脏在协调机体整体发育过程中扮演关键角色。生命活动依赖于液态内环境稳态，而在 U2 型与含 U12 型内含子基因组发生内共生融合后，MIGs 编码的电压门控离子通道 α 亚基及突触可塑性相关基因的表达，显著增强了神经系统功能，并大幅提升了新陈代谢强度与电解质波动水平。为维持机体稳态，肾脏可能通过调控次要剪接体 snRNA 的生成，以限制全身 MIGs 的表达水平。该机制有助于确保神经系统功能提升与肾脏维持酸碱平衡、电解质稳定及代谢废物排泄的能力相协调。换言之，MIGs 的表达上限，实质上受到肾脏维持内环境稳态能力阈值的制约——即机体在神经活动增强时所引发的酸碱、电解质及代谢废物波动，必须始终低于肾脏能够有效调节并排出的生理上限。

肾小管上皮细胞具有：较高线粒体密度、强大 RNA 合成能力、与体液循环直接接触，因此其适合作为系统性次要剪接体 snRNA 分发节点。

综上，除发育期生殖细胞外，生命体在大多数生理阶段及各类体细胞中，功能性次要剪接体 snRNA (U11、U12、U4atac、U6atac 等) 主要依赖肾小管上皮来源的外泌体实现跨细胞转运，而非细胞自主转录。这一“远端合成-循环供给”模式，构成了广谱抗病毒防御、生殖繁衍保障及 pre-mRNA 剪接的高保真度维持的演化基石。

在正常体细胞癌变过程中，次要剪接体 snRNA 基因由相对沉默状态转变为活跃转录状态，从而增强次要剪接体介导的剪接效率。由于大量参与细胞周期调控、信号转导、DNA 损伤修复及细胞存活的关键基因属于含次要内含子基因，因此次要剪接体活性的上调有助于维持肿瘤细胞对这些核心生物学通路的依赖，并促进肿瘤进展和适应性演化。

6 研究展望与挑战：生物医药

正如“弱相互作用下，宇称不守恒”打破了物理学的对称铁律，本文提出的假说挑战了生命科学领域长期以来的核心范式。这一理论框架要求研究者必须摒弃以永生化细胞系为绝对模型的思维惯性、超越以永生化细胞系为绝对模型的简化局限，从还原论转向系统论，重新评估体内环境的复杂动态与整体调控逻辑。

验证并深化本文假说，核心科学问题：①体细胞功能性次要剪接体 snRNA 是否存在系统性跨细胞来源？②肾小管上皮细胞是否构成维持全身 pre-mRNA 剪接稳态的次要剪接体 snRNA 供给中心？③次要剪接体 snRNA 供给系统失调是否是衰老及多种重大疾病的共同上游机制？需开展以下核心研究：

(1) 直接证据获取：证实肾小管上皮细胞外泌体中富含功能性次要剪接体 snRNA，并排除细胞核污染。

(2) 体内示踪研究：在模式动物中示踪肾脏来源的标记次要剪接体 snRNA 外泌体的体内动态分布与细胞摄取，通过动物模型示踪次要剪接体 snRNA 外泌体从肾脏到靶器官（如脑、心）的运输路径。

(3) 功能验证：构建肾脏特异性敲低次要剪接体 snRNA 基因的动物模型，观察远端组织（脑、心脏等）的 MIG 剪接、表达及生理功能变化。建立肾脏肾小管上皮细胞功能损伤与远端组织 MIG 表达及功能衰退的因果关系。

(4) 临床关联分析：检测不同疾病人群及衰老过程中血清次要剪接体 snRNA 水平变化，及其与疾病严重程度、中医“肾虚”证候的相关性。

(5) 干预策略探索：探索基于补充次要剪接体 snRNA 或保护/增强肾脏次要剪接体 snRNA 分泌功能的新型治疗策略，如工程化外泌体递送次要剪接体 snRNA 用于阿尔茨海默病、心衰、骨质疏松症等年龄相关性疾病的治疗——阿尔茨海默病的治疗策略不应局限于单一认知症状的改善。鉴于 AD 患者常伴随多种与年龄相关的共病，且病理机制涉及全身性的系统老化，开发具有多效性的干预措施，以同步对抗多种衰老表型，已成为 AD 治疗领域的迫切需求。在此背景下，靶向多组织的工程化次要剪接体 snRNA 外泌体，凭借其对全身剪接稳态的系统调控能力，展现出成为突破性治疗手段的巨大潜力；如 AAV 等载体递送次要剪接体 snRNA 基因用于 ALS 的治疗。

挑战在于次要剪接体 snRNA 检测灵敏度、外泌体分离纯度、以及建立能准确模拟体内复杂微环境的实验体系。这需要跨学科合作，整合分子生物学、细胞生物学、模式动物、临床医学及生物信息学等多领域技术。

7 研究展望与挑战：连接生命科学与人工智能科学

如果未来研究能够严格证实以下三个关键命题：

- ①高级神经功能所依赖的大部分核心基因均属于次要内含子基因；
- ②MIG 的表达与剪接效率能够系统性调控神经网络状态及智识水平；
- ③MIG 网络的组织复杂度与智识复杂度之间存在可量化、可预测的对应关系。

那么，这将意味着生命科学领域首次建立起一条从基因组层面到智识现象层面的连续解释链条，即：基因组 (Genome) → RNA 剪接网络 (Splicing Network) → 神经网络 (Neural Network) → 智识 (Intellectualism)

在这一框架下，MIG 网络可能构成连接遗传信息、脑网络结构与智识表型的关键中介层，从而成为解释高级认知功能形成机制的重要理论桥梁。

这一发现的意义将远超传统分子生物学范畴。长期以来，基因调控、神经网络活动与智识现象分别由不同学科体系研究，缺乏统一的理论框架。如果 MIG 网络被证明承担上述功能，则有望推动形成一种跨尺度的整合模型，将分子遗传学、系统神经科学与智识科学纳入同一理论体系之中。

进一步地，这一理论框架可能对人工智能的发展方向产生深远影响。目前主流人工智能系统主要通过模拟神经元连接、突触权重调整以及网络拓扑结构来实现智能行为，其本质上是在神经网络层面进行建模。然而，如果智识与高级智能的产生依赖于 MIG 网络所构建的动态基因调控体系，那么未来人工智能研究可能需要超越单纯的神经元模拟，转向构建更高层次的“生物调控网络模拟”。

换言之，未来人工智能的发展重点或许不再是单纯模拟神经元，而是模拟如下连续过程：MIG 调控网络 → 神经系统发育程序 → 神经网络自组织 → 智能形成 → 智识涌现

在这一范式下，人工智能模型不仅需要模拟信息处理过程，还需要模拟产生信息处理系统本身的发育与组织原则。由此可能催生一种新的研究方向——“发育型人工智能 (Developmental AI)”或“基因调控驱动人工智能 (Gene-Regulatory AI)”，其核心目标不再是复制成熟神经网络，而是重建产生复杂智识的生物学生成机制。

因此，如果未来研究证实 MIG 网络在高级神经功能、认知能力及意识状态形成中具有核心作用，那么其科学意义将超越传统疾病机制研究的范畴。MIG

网络不仅可能构成连接基因组信息、神经网络活动与复杂智能表型的关键分子层级，还可能为揭示生物智能的涌现机制提供新的理论基础。在这一框架下，对 MIG 网络组织规律及其动态调控机制的研究，有望推动生命科学与人工智能科学的深度融合。

8 总结

除发育期的生殖细胞外，生命体在绝大多数生理阶段及各类体细胞中，功能性次要剪接体 snRNA (U11、U12、U4atac、U6atac 等) 主要依赖肾小管上皮来源的外泌体实现跨细胞转运，而非细胞自主转录。这一科学假说，为阐明重大疾病的底层共性发病机制、揭示衰老本质以及阐释中医“肾气”理论的科学内涵，提供了一个极具潜力的统一框架。

攻克这一瓶颈，不仅有望破解长期悬而未决的次要剪接体 snRNA 及含 U12 型内含子基因表达的“实验谜题”，更能从生命科学最基础的分子层面，为众多重大疾病的防治开辟全新视角与靶点，催生颠覆性的疾病诊疗范式，加速神经退行性疾病的突破性治疗药物研发策略创新，并架起连通古老中医智慧与现代分子生物学的桥梁，推动中西医在分子层面实现真正的深度融合与原始创新，为构建具有生物学启发的新型智能系统提供重要理论参考。鉴于其较大的科学价值与临床转化潜力，这正是一个能够引领未来基础研究方向的战略突破口，亟需投入重量级科研资源进行重点攻关。

参考文献

- [1] Olthof AM, Hyatt KC, Kanadia RN. Minor intron splicing revisited: identification of new minor intron-containing genes and tissue-dependent retention and alternative splicing of minor introns. *BMC Genomics*. 2019 Aug 30;20(1):686.
- [2] Wu Q, Krainer AR. AT-AC pre-mRNA splicing mechanism and conservation of minor introns in voltage-gated ion channel genes. *J. Mol Cell Biol*, 1999, 19(5):3225-3236.
- [3] Montañés, et al. Inhibition of minor intron splicing reduces Na⁺ and Ca²⁺ channel expression and function in cardiomyocytes. *J Cell Sci*. 2022 Jan ;135(1):jcs259191.
- [4] Inoue D, et al. Minor intron retention drives clonal hematopoietic disorders and diverse cancer predisposition. *Nat Genet*. 2021 May;53(5):707-718.
- [5] Blanco LP, et al. Dysregulation of U12-type splicing in lupus neutrophils. *Arthritis Rheumatol*. 2026;78(5):567-578.
- [6] Fu Y, et al. Disrupted minor intron splicing activates reductive carboxylation-mediated lipogenesis to drive metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease progression. *J Clin Invest*. 2025 Mar 18;135(10):e186478.
- [7] Otake LR, Scamborova P, Hashimoto C, Steitz JA. The divergent U12-type spliceosome is required for pre-mRNA splicing and is essential for development in *Drosophila*. *Mol Cell*. 2002 Feb;9(2):439-46.
- [8] Cologne A et al. New insights into minor splicing—a transcriptomic analysis of cells derived from TALS patients. *RNA*. 2019 Sep;25(9):1130-1149.
- [9] Xing C et al. Biallelic variants in RNU12 cause CDAGS syndrome. *Hum Mutat*. 2021 Aug;42(8):1042-1052.
- [10] Zhang Z et al. SMN deficiency causes tissue-specific perturbations in the repertoire of snRNAs and widespread defects in splicing. *Cell*. 2008 May 16;133(4):585-600.
- [11] Souza-Menezes J et al. Small Nuclear RNAs U11 and U12 Modulate Expression of TNR-CFTR mRNA in Mammalian Kidneys. *J. Cellular Physiology & Biochemistry*, 2008, 22(1-4)
- [12] Souza-Menezes J, da Silva Feltran G, Morales MM. CFTR and TNR-CFTR expression and function in the kidney. *Biophys Rev*. 2014 Jun;6(2):227-236.
- [13] Negishi H, et al. Identification of U11snRNA as an endogenous agonist of TLR7-mediated immune pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Nov 19;116(47):23653-23661.
- [14] Friend K, Kolev NG, Shu MD, et al. Minor-class splicing occurs in the nucleus of the *Xenopus* oocyte. *J. RNA*, 2008, 14(8): 1459-1462.
- [15] König, et al. Splicing segregation: the minor spliceosome acts outside the nucleus and controls cell

- proliferation. *Cell*. 2007 Nov 16;131(4):718-29.
- [16] Pessa HK, et al. Minor spliceosome components are predominantly localized in the nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jun 24;105(25):8655-60.
- [17] Steitz JA et al. Where in the cell is the minor spliceosome? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jun 24;105(25):8485-6.
- [18] Jones SA, et al. Declining into failure: the age-dependent loss of the L-type calcium channel within the sinoatrial node. *Circulation*. 2007 Mar 13;115(10):1183-90.
- [19] Montañés, et al. Inhibition of minor intron splicing reduces Na⁺ and Ca²⁺ channel expression and function in cardiomyocytes. *J Cell Sci*. 2022 Jan ;135(1):jcs259191.
- [20] Lijuan Yue, et al. Dek Modulates Global Intron Retention during Muscle Stem Cells Quiescence Exit. *Developmental Cell*. 2020;53(6):661 – 676.e6.
- [21] 李双君,潘君,崔玉红.内皮细胞电压门控钙离子通道及其功能研究进展[J].生物化学与生物物理进展,2022,49(6):1061-1074.
- [22] Braunschweig U et al. Widespread intron retention in mammals functionally tunes transcriptomes. *Genome Res*. 2014 Nov;24(11):1774-86.
- [23] Zahanich I et al. Molecular and functional expression of voltage-operated calcium channels during osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *J Bone Miner Res*. 2005 Sep;20(9):1637-46.
- [24] Negishi, et al. Identification of U11snRNA as an endogenous agonist of TLR7-mediated immune pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Nov 19;116(47):23653-23661.
- [25] Fertig, et al. Anti-U11/U12 RNP Antibodies in Systemic Sclerosis: A New Serologic Marker Associated With Pulmonary Fibrosis[J]. *Arthritis Care & Research*, 2010, 61(7):958-965.
- [26] McMahan, et al. Anti-RNPC-3 (U11/U12) Antibodies in Systemic Sclerosis in Patients With Moderate-to-Severe Gastrointestinal Dysmotility[J]. *Arthritis Care & Research*, 2019, 71(9).
- [27] Zhong Z., et al. Wntless functions in mature osteoblasts to regulate bone mass. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012 Aug;109(33):E2197-204.
- [28] Zhang D, et al. Genetic association study identified a 20 kb regulatory element in WLS associated with osteoporosis and bone mineral density in Han Chinese. *Sci Rep*. 2017 Oct 20;7(1):13668.
- [29] Barradas AM et al. A calcium-induced signaling cascade leading to osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(11):3205-3215.
- [30] Wen L, Wang Y, Wang H, Kong L, Zhang L, Chen X, Ding Y. L-type calcium channels play a crucial role in the proliferation and osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Aug 3;424(3):439-45.
- [31] 杨春梅. L 型钙通道 Cav1.2 对 BMP9 诱导间充质干细胞成骨分化的影响[D].重庆医科大学,2022.
- [32] Gómez et al. Zrsr2 and functional U12-dependent spliceosome are necessary for follicular development. *iScience*. 2022 Feb 2;25(2):103860.
- [33] 李妍,侯丽辉,吴效科.钙离子在卵母细胞成熟过程中的作用[J].国外医学(计划生育/生殖健康分册),2007,(04):188-191.
- [34] 庄建平.不育症与人精子膜蛋白 ADAM 基因表达、克隆和转基因细胞构建的研究[D].苏州大学,2006.
- [35] 褚汉启,周小琴,宋海涛等.L 型电压门控钙通道 $\alpha 1D$ 亚型在小鼠听力平衡及心脏起搏传导中的意义[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007(10):468-472.
- [36] Underhill A, et al. MYO7A is required for the functional integrity of the mechanoelectrical transduction complex in hair cells of the adult cochlea. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2025 Jan 7;122(1):e2414707122.
- [37] Xu Z, Chen D, Hu Y, et al. Anatomically distinct fibroblast sub-sets determine skin autoimmune patterns[J]. *Nature*. 2022, 601(7891):118-124.
- [38] 杨晶晶,左东川,谢沂航,等.T 型钙通道对人牙囊细胞成骨分化的影响[J].口腔医学研究,2021,37(10):900-905.
- [39] 高倩倩,葛剑平,琚燕琴等.L 型钙离子通道 Cav 1.2 在大鼠根尖牙乳头干细胞成牙向分化中的作用[J].同济大学学报(医学版),2015,36(02):24-28.
- [40] 周晨,刘群,辛娟娟,等.基于神经肌肉接头兴奋传递研究得气针感调控机制的思路探讨[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(10):1658-1663.
- [41] He H, et al. Mutations in U4atac snRNA, a component of the minor spliceosome, in the developmental disorder MOPD I. *Science*. 2011;332(6026):238 – 40.
- [42] Hu FJ, Chen SY, Chen X, Qi H, Fan WH, Jiang LY, Mi JQ, Jiang Q, Li ZY, Zhao C, Li QD, Xiao MH, Wang XX, Lin XD, Jiang Y, Fan HY, Xu J, Cai J, Dai XX. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L orchestrates alternative splicing critical for primordial follicle formation. *J Adv Res*. 2026 Feb 19:S2090-1232(26)00179-7.
- [43] Gómez et al. Zrsr2 and functional U12-dependent spliceosome are necessary for follicular development. *iScience*. 2022 Feb 2;25(2):103860.
- [44] Xing C, et al. Biallelic variants in RNU12 cause CDAGS syndrome. *Hum Mutat*. 2021 Aug;42(8):1042-1052.
- [45] Lei MX, Chuong CM, Wideltz RB. Tuning Wnt signals for more or fewer hairs. *J Invest Dermatol*. 2013 Jan;133(1):7-9.
- [46] Myung PS, Takeo M, Ito M, Atit RP. Epithelial Wnt ligand secretion is required for adult hair follicle growth and regeneration. *J Invest Dermatol*. 2013 Jan;133(1):31-41.
- [47] Choi YS, Zhang Y, Xu M, Yang Y, Ito M, Peng T, Cui Z, Nagy A, Hadjantonakis AK, Lang RA, Cotsarelis G,

- Andl T, Morrisey EE, Millar SE. Distinct functions for Wnt/ β -catenin in hair follicle stem cell proliferation and survival and interfollicular epidermal homeostasis. *Cell Stem Cell*. 2013 Dec 5;13(6):720-33.
- [48] García, et al. Splicing accuracy varies across human introns, tissues, age and disease. *NatCommun*. 2025 Jan 27;16(1):1068.
- [49] Chen X, et al. Small extracellular vesicles from young plasma reverse age-related functional declines by improving mitochondrial energy metabolism. *Nat Aging*. 2024 Jun;4(6):814-838.
- [50] Younis I, Dittmar K, Wang W, Foley SW, Berg MG, et al. Minor introns are embedded molecular switches regulated by highly unstable U6atac snRNA. *Elife*. 2013 Jul 30;2:e00780.
- [51] Wuchty S, White AK, Olthof AM, Drake K, Hume AJ, Olejnik J, Aguiar-Pulido V, Mühlberger E, Kanadia RN. Minor intron-containing genes as an ancient backbone for viral infection? *PNAS Nexus*. 2024 Jan 18;3(1):pgad479.
- [52] Braspenning SE, Ohnezeit D, DeGulis OA, Wilson AC, Mohr IJ. TDP-43 promotes efficient HSV-1 replication in human DRG-derived neurons. *J Virol*. 2025 Dec 23;99(12):e0091525.
- [53] Guo L, et al. Autoantibody against the Rab6A/Rab6B in primary autoimmune cerebellar ataxia associated with Sjogren's syndrome: A case report. *J Neuroimmunol*. 2021 Oct15;359:57767.
- [54] Takemoto K, Girardini KN, Boria A, Rosado J, Konakanchi T, Vachhani S, Springer S, Kanadia RN. Minor spliceosome inhibition via ablation of its U11 snRNA gene results in multiple defects in murine spermatogenesis. *Nucleic Acids Res*. 2026 Feb 24;54(5):gkag159.
- [55] Akinyi MV, Frilander MJ. At the Intersection of Major and Minor Spliceosomes: Crosstalk Mechanisms and Their Impact on Gene Expression. *Front Genet*. 2021 Jul 20;12:700744.
- [56] Janice J, Jąkowski M, Makołowski W. Surprisingly high number of Twintrons in vertebrates. *Biol Direct*. 2013 Jan28;8:4.
- [57] Baumgartner M, Drake K, Kanadia RN. An Integrated Model of Minor Intron Emergence and Conservation. *Front Genet*. 2019 Nov 13;10:1113.
- [58] Li L, Ding Z, Pang TL, et al. Defective minor spliceosomes induce SMA-associated phenotypes through sensitive introncontaining neural genes in *Drosophila*[J]. *Nat Commun*, 2020, 11, (1):5608.

(通讯作者: 刘亮 学术交流 E-mail:matrix2059@126.com MP: 13007131370)

作者贡献声明:

刘亮: 提出科学假设模型, 梳理逻辑链, 设计实验方案, 论文最终版本修订;

邱忠鹏: 检索参考文献, 采集、分析数据, 论文起草;

实验: 湖南省中西医结合医院