

· REVIEWS ·

· 综述 ·



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.08.014
www.csmed.org/xbwk/fileup/PDF/201808904.pdf

RNA特异性腺苷脱氨酶的生物学作用及其与人类疾病的关系

陈柯竹, 麻茹则, 王芳

(中南大学湘雅三医院内分泌科, 长沙 410013)

[摘要] RNA编辑(尤其是A-to-I RNA编辑)是哺乳动物常见的转录后修饰方式。RNA特异性腺苷脱氨酶(adenosine deaminase acting on RNA, ADAR)是A-to-I编辑的关键蛋白, 它通过脱氨基作用使双链RNA中的腺苷基团转化为肌酐基团, 从而导致核苷酸序列改变。目前已发现的ADARs共有3类(ADAR1, ADAR2, ADAR3), 它们的异常与众多人类疾病密切相关, 如病毒感染、代谢性疾病、神经系统疾病、肿瘤等。

[关键词] RNA编辑; RNA特异性腺苷脱氨酶; 生物学作用; 疾病

Biological roles of adenosine deaminase acting on RNA and their relationship with human diseases

CHEN Kezhu, MA Ruze, WANG Fang

(Department of Endocrinology, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT

RNA editing, especially A-to-I RNA editing, is a common post-transcriptional modification in mammals. Adenosine deaminase acting on RNA (ADAR) is a key protein for A-to-I editing, which converts the adenine group of a double-stranded RNA to creatinine group by deaminating it, resulting in a change of nucleotide sequence. There are 3 types of ADARs (ADAR1, ADAR2, ADAR3) that have been found in recent years. The abnormalities of ADARs are closely related to many human diseases such as viral infections, metabolic diseases, nervous system diseases, and tumors.

KEY WORDS

RNA editing; adenosine deaminase acting on RNA; biological role; diseases

收稿日期(Date of reception): 2018-02-27

第一作者(First author): 陈柯竹, Email: 1525484740@qq.com, ORCID: 0000-0001-9710-708x

通信作者(Corresponding author): 王芳, Email: 285154425@qq.com, ORCID: 0000-0002-9715-1838

基金项目(Foundation item): 中南大学湘雅三医院“新湘雅人才工程”(JY201718)。This work was supported by the New Xiangya Talent Project from the Third Xiangya Hospital of Central South University (JY201718), China.

细胞内有多种RNA分子，它们在发挥生物学作用时受到严格的修饰调控，目前已经发现的RNA修饰方式超过150种^[1]。在众多的RNA修饰方式中，腺苷脱氨酶依赖的RNA编辑是最常见的一种转录后修饰方式。通过RNA特异性腺苷脱氨酶(adenosine deaminase acting on RNA, ADAR)的脱氨基作用，RNA分子中的腺苷(adenosine, A)基团转化为肌酐(inosine, I)基团，这一过程被称为A-to-I RNA编辑。催化A-to-I编辑过程的ADAR最初被定义为一种RNA解旋酶，随后的研究^[2]发现它具有编辑双链RNA(double-stranded RNA, dsRNA)的功能。从它被发现至今，众多的研究初步阐明了它的结构和它在RNA编辑中的作用机制，越来越多的疾病也被发现与ADAR的异常表达有关。

1 A-to-I编辑的机制

ADARs作用于dsRNA，通过催化腺苷基团C6位上的水解反应，使腺苷脱去氨基转变为肌酐。在细胞的分子识别机制中，腺苷会被识别为鸟苷(guanosine, G)，因此A-to-I编辑在功能上是一种A-to-G的转换，这会导致一系列的潜在效应^[3]。核苷酸的替换不仅会改变RNA分子内部的碱基配对，影响RNA的结构稳定性，同时当这种转变发生在mRNA的编码区域时，核苷酸序列的变化可引起密码子改变，从而产生新的氨基酸序列。A-to-I编辑也能导致剪切位点的插入或消失、终止密码子的前进或后退，最终使蛋白质的结构和功能发生变化。尽管RNA编辑被认为是低概率的事件，但是Bazak等^[4]的研究发现数亿的基因位点都可能被编辑过，ADARs的作用也因此被重新认识。

2 ADARs家族简介

人类的ADARs家族的类型目前有ADAR1，ADAR2和ADAR3，3种ADARs具有相似的功能结构域^[5]，它们都有N端的双链RNA结合结构域(double-stranded RNA binding domains, dsRBDs)，同时具有C端的催化底物反应的脱氨基酶结构域。其中，在人体中表达最广泛的是ADAR1^[5]，它具有其他ADARs不具备的Z-DNA(即左旋DNA)结合结构域。由于翻译起点不同，ADAR1有两种异构体，一种是组成性表达的ADAR1p110，一种是干扰素诱导表达的ADAR1p150^[6]。两种异构体都含有3个dsRBDs，在靠近C端的dsRBD中有一段氨基酸序列被称为核定位信

号，这是两种异构体都能在细胞核中找到的原因。ADAR1p150的N端有两个Z-DNA结合结构域，即Z α 和Z β 结构域，其中仅Z α 结构域具有Z-DNA结合能力，且Z α 结构域与ADAR1参与I型干扰素反应密切相关^[7]。ADAR1p150的结构中还包含一段核输出信号(nuclear export signal, NES)，它位于靠近N端的Z-DNA结合结构域中^[8]，介导ADAR1p150向细胞质转移，ADAR1p110不含NES，因此p110异构体几乎只存在于细胞核中。ADAR2广泛存在于多种人体组织中，且在脑组织中表达最多^[9]，而ADAR3只存在于脑组织中，并且不具有催化脱氨基反应的活性^[10]，但它对ADAR1和ADAR2的编辑作用都具有抑制效应^[11]，这说明ADAR3可能是编辑作用的调节因子。

3 ADARs的生物学作用

3.1 ADARs催化A-to-I编辑

ADARs催化的A-to-I编辑过程可以分为位点选择性编辑和非选择性编辑^[12]。选择性编辑的对象是短链dsRNA，这种编辑作用导致开放阅读框重新编码，继而mRNA模板再编码，最终产生新的翻译产物。非选择性编辑的对象是长链dsRNA，多位点编辑是它的一大特点，据估计长链dsRNA中多达50%的腺苷基团可被编辑^[13]。当A-to-I编辑作用发生在A-U碱基对中时，双链互补配对关系被打破，新产生的I-U碱基对会使dsRNA结构稳定性下降，反之当其发生在错配的A-C碱基对中时，dsRNA稳定性会上升。这种非选择性的编辑作用多发生在内含子、3'非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)等非编码区域^[14]，编辑后的dsRNA可发挥显著的生物学作用，如Alu序列是一种含限制性核酸内切酶识别序列的DNA重复序列，对其进行编辑可调节转录效率。ADARs的作用底物是十分丰富的，从内源性的dsRNA到外源性的病毒RNA^[15]，A-to-I编辑都十分常见。

值得注意的是，ADAR1对微小RNA(microRNA, miRNA)的作用是多方面的，一方面，ADAR1能对miRNA及其前体pre-miRNA进行编辑，越来越多的疾病特别是癌症被发现与miRNA及其前体的编辑作用有关^[16]。另一方面，ADAR1可以通过非RNA编辑途径对miRNA产生作用，pre-miRNA成熟的过程需要2种核糖核酸内切酶Drosha和Dicer参与剪切，ADAR1可通过与Dicer结合，促进miRNA产生^[17]，也可以通过抑制Drosha与靶RNA结合来减少miRNA生成^[18]。miRNA参与众多基因表达的调节，因此ADAR1对细胞及个体生命活动的调节作用得以成倍放大。

3.2 ADARs调节细胞受体

细胞受体依靠其离子通透性、酶促反应等调控着细胞生命活动, ADARs可对细胞受体进行调节, 在这里主要对两种最常见的ADARs调节的受体进行介绍。

3.2.1 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体

α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体是中枢神经系统的离子通道受体, 在兴奋性神经递质谷氨酸的激活下可引起突触后膜上 Na^+ 和 Ca^{2+} 内流^[19]。AMPA受体由4个亚基组成, 分别为GluA1, GluA2, GluA3和GluA4, 其中编码GluA2亚基的mRNA可被ADAR2编辑^[20], 编辑导致GluA2亚基氨基酸序列中原有的一个谷氨酰胺(glutamine, Q)残基会被精氨酸(arginine, R)残基替代, 精氨酸残基较大的分子量和带正电的特性使得AMPA受体对 Ca^{2+} 的通透性下降。在人脑组织中, 几乎所有GluA2 mRNA都在上述Q/R位点进行过编辑^[21], 这也是ADAR2与神经系统疾病密切相关的原因。

3.2.2 血清素受体

血清素又称为5-羟色胺, 血清素受体是一类与心理行为及精神疾病有关的受体家族, 其中5-羟色胺2C型受体(5-hydroxytryptamine subtype 2C receptor, 5-HT₂CR)可被ADARs编辑^[22]。作为一种广泛存在于中枢神经系统的G蛋白偶联受体, 5-HT₂CR在多巴胺调节、食欲、抑郁和精神分裂症等生理和病理过程中发挥了重要作用^[23]。5-HT₂CR pre-mRNA中有5个位点(A~E位点)可被ADARs编辑^[24], A位点和B位点主要被ADAR1编辑, D位点只被ADAR2编辑, C位点和E位点可同时被ADAR1和ADAR2编辑。上述5个位点的编辑造成5-HT₂CR氨基酸序列发生变化, 进而形成结构与功能各异的异构体, 编辑所产生的异构体在与5-羟色胺结合和G蛋白偶联上都有所减弱^[25], 意味着编辑造成了受体敏感性下调。

3.3 ADARs调节免疫反应

ADAR1与固有免疫关系密切, 免疫细胞受到炎症刺激后可启动ADAR1编辑, 这一过程可被外源性刺激如病毒引发, 也可被内源性刺激引发^[26], 而后者可导致自身免疫性疾病。有研究^[27]已经证实了ADARs在病毒感染中的作用, 并且不同病毒感染细胞后ADARs的反应有很大差异, 胞质病毒的RNA可被ADAR1p150编辑, 胞核病毒的RNA则被ADAR1p110或ADAR2编辑, 同时RNA被ADARs编辑后既可以抑制也可以促进病毒的复制。在固有免疫过程中, 维甲酸激活基因I(retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)样受体(RIG-I like receptors, RLRs)参与了细胞质抗原RNA

的监控识别。RLRs家族由黑色素瘤分化相关蛋白5(melanoma differentiation-associated protein 5, MDAS)和RIG-I组成, 在dsRNA刺激下, RLRs与线粒体活化信号通路蛋白(mitochondrial activation signaling protein, MAVS)相互作用, 这使得干扰素调节因子3和INF- κ B等转录因子移位, 并引发干扰素(interferon, IFN)相关基因和其他抗病毒基因的表达^[28-29]。有研究^[30]表明, ADAR1与dsRNA的结合可以影响RIG-I与底物dsRNA的结合能力。另有研究^[31]认为仅MDAS参与了ADAR1对dsRNA的编辑作用, 即ADAR1通过调控MDAS-MAVS通路来调节免疫反应。针对MDAS-MAVS通路, 有学者^[32]提出了一种可能的机制, 即基因编辑作用产生的I-U碱基对可以阻止MDAS低聚反应及后续的激活。因此, 编辑作用将特定的RNA标记为自体RNA以区别于外源RNA, 并可抑制IFN的产生, 减少自身免疫反应。

3.4 ADARs调节代谢活动

ADAR2在具有胰岛素抵抗的小鼠胰岛细胞中表达水平明显提高, 与此同时, 在一定浓度的血糖刺激下, ADAR2表达上升, 胰岛细胞中离子型谷氨酸盐受体亚单位的编辑作用显著增强^[33]。葡萄糖是胰岛素合成与释放的始动因素, 它可以引起c-Jun氨基酸末端激酶(c-Jun amino-terminal kinase, JNK)的活化^[34]。作为丝裂原活化蛋白激酶家族的一员, JNK介导的信号通路参与了众多细胞信号的整合、分化和凋亡等细胞活动的调节, 还与代谢异常如肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病有关^[35], 而JNK家族中的JNK1是葡萄糖反应性ADAR2上调的关键因子^[36]。因此, 葡萄糖代谢通过JNK与ADAR2编辑作用紧密联系起来。除了调节胰岛素的释放, ADAR2还与众多激素与神经递质的释放过程有关^[37], 并以此影响着多种代谢途径。ADAR2对代谢的调节作用也可以通过行为调节来实现, Singh等^[38]发现小鼠表达无脱氨基活性的ADAR2后表现出过度摄食的行为, 进而发生肥胖、高脂血症、高血糖, 这种肥胖排除了代谢因素的影响, 与下丘脑摄食中枢的功能改变有很大关系。另外, 有研究^[39]发现在抗动脉粥样硬化治疗过程中组织蛋白酶S的减少与ADAR1编辑作用下调有关^[39], 提示ADAR1在脂质代谢中发挥着一定作用。

3.5 ADARs与生长发育

研究^[40]表明ADAR1基因缺陷的个体将因造血受阻及广泛的细胞凋亡而难以成活, 肝是胚胎早期主要的造血器官, 而ADAR1是胚胎肝发育的关键蛋白, 与此同时, ADAR1基因缺陷的造血干细胞将不能正常分化且凋亡增加, 故ADAR1的正常表达是胚

胎造血不可或缺的因素。ADAR1对IFN的表达有重要调控作用，通过下调IFN表达来抑制炎症和免疫反应是胚胎发育中的一种自我保护机制，ADAR1缺陷的胚胎会因为IFN表达过多和肝严重损伤而死亡^[41]。另外，Liddicoat等^[42]还发现ADAR1正常的编辑功能对维持成体造血也具有重要的作用。

4 ADARs的相关疾病

4.1 遗传性对称性色素异常症

遗传性对称性色素异常症(*dyschromatosis symmetrica hereditaria*, DSH)以手背、足背等处出现雀斑样色素沉着或色素减退斑为特点，伴有面部雀斑样斑疹^[43]。对DSH候选基因的单链构象多态性分析发现：每一个患者都具有ADAR1编码基因的杂合子突变^[44]，在ADAR1序列中已发现有130个以上突变与DSH有关，这些突变不集中于ADAR1的某些高频位点，而是散在地分布于整个编码序列上。DSH通常在婴幼儿时期发病，但也有报道^[45]称ADAD1的突变可导致患者出生时即有DSH病变，且这类患者常伴有先天性心脏病和血管瘤。

4.2 肌萎缩侧索硬化

肌萎缩侧索硬化(*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS)是一种致命的神经退变疾病，它以进行性运动神经元退变为特征^[46]，病人最终可因呼吸衰竭而死亡。约90%的ALS病例都是散发的，只有少部分具有家族遗传性。对于散发型ALS，有学者提出了AMPA介导的兴奋性毒性作用假说，即ALS病人运动神经元中GluA2 mRNA水平是正常的，但GluA2 Q/R位点的RNA编辑水平却明显不足^[47]，其结果是AMPA对Ca²⁺的通透性异常升高，细胞内高浓度的Ca²⁺将对细胞产生毒性作用^[48]。GluA2 编辑不足与ADAR2下调有关，有动物实验^[49]证实了运动神经元的死亡与ADAR2介导的编辑作用间的联系，且ADAR2表达恢复正常后运动神经元的损伤可被阻断。

4.3 精神失常

到目前为止，众多精神疾病的发病机制尚未完全明了，有学者^[23]认为焦虑、抑郁、双相型障碍、精神分裂症等与5-HT₂CR编辑有关。有研究^[50]发现：虽然精神分裂症或抑郁个体与正常个体相比5-HT₂CR的编辑作用并没有明显区别，但5-HT₂CR过度编辑却与自杀行为有着明显关联。此外，精神病人自杀的风险与ADAR2基因突变有一定关系^[51]。当给予抗抑郁药物治疗后，小鼠表现出的5-HT₂CR编辑模式与在自杀者中观察到的完全相反^[52]。这些研究揭示了自

杀与5-HT₂CR编辑间的联系，但ADARs对5-HT₂CR的编辑作用是否与更多精神疾病的发生有关，还需要深入的研究。

4.4 Prader-Willi综合征

Prader-Willi综合征(Prader-Willi syndrome, PWS)由染色体15q11~q13片段缺失或突变引起，以严重肥胖和发育障碍为特征^[53]。以往研究^[54]发现：PWS与5-HT₂CR编辑上调有关，表达充分编辑过的5-HT₂CR的小鼠表现出过度摄食和肌张力减退等PWS症状。但当提高5-HT₂CR编辑水平时，也可观察到小鼠能量消耗增加及体重下降^[55]，这说明5-HT₂CR编辑水平的改变可能只是众多导致PWS的因素之一。

4.5 Aicardi-Goutieres综合征

Aicardi-Goutieres综合征(Aicardi-Goutieres syndrome, AGS)是一种与自身免疫有关的疾病，其特征为脑组织和皮肤严重的1型IFN介导的慢性炎症反应^[56]。作为一种可遗传的疾病，AGS的发生与TREX1, SAMHD1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C和IFIH1(MDAS)等基因的突变有关^[56]。通过对AGS患者进行基因测序发现：部分个体上述AGS相关基因正常，但ADAR1有不同种类的突变^[57]，考虑到ADAR1抑制1型IFN反应的作用，ADAR1的突变极有可能与AGS的发生有关，其可能的机制是核酸过度堆积引发固有免疫反应，造成了自身组织的损伤^[58]。此外，最近有研究^[59]发现：ADAR2突变造成底物结合和催化功能异常也与AGS有一定的关系。

4.6 糖尿病

2型糖尿病是一种胰岛素分泌不足或机体对其敏感性下降所致的代谢性疾病，胰岛β细胞对血糖浓度升高的反应不足是2型糖尿病发病的重要环节^[60]。葡萄糖可刺激ADAR2表达上调，ADAR2可通过影响细胞胞吐效率来调节胰岛素的释放，因此ADAR2表达不足可能是糖尿病发生的一个中间环节。有研究^[37]表明：在ADAR2基因敲除的动物模型中，胰岛素分泌受到限制，但胰岛素的合成并没有明显变化，当ADAR2的活性恢复后，胰岛素的分泌也随之增加。进一步的研究发现：ADAR2编辑作用不足可使ATP敏感性钾离子通道功能异常，进而使细胞分泌活动受到影响，同时ADAR2缺陷的胰岛β细胞内突触囊泡融合蛋白Munc18-1和突触结合蛋白-7的表达水平下降，这两种物质都与胞吐作用调节相关，因此ADAR2缺失或活性不足可使胰岛素分泌受阻。此外，胰岛素的分泌需要胞内Ca²⁺浓度达到一定水平^[60]，ADAR2对Ca²⁺通道mRNA的编辑也可能是它对胰岛素分泌调控

的一种机制。

4.7 肿瘤

ADARs通过对遗传物质的编辑影响着生命活动和生长发育,某些异常的核酸改变可能会使细胞生长发育障碍甚至演变成肿瘤。现有的研究^[61]发现肿瘤组织中A-to-I编辑水平与正常组织相比有明显改变,在一部分肿瘤中这种编辑是上调的,而在某些肿瘤中却是下调的。

4.7.1 肝癌

在肝癌组织中可观察到抗酶抑制因子(antizyme inhibitor 1, AZIN1)基因所编码的前体mRNA的基因编辑水平较正常者升高,而抗酶是一种具有肿瘤抑制活性的蛋白,故AZIN1具有潜在的促肿瘤发生的效果,因此肝癌组织中ADAR1对AZIN1 mRNA的高水平编辑会促进细胞增殖^[62],诱导肿瘤发生。同时,ADAR2也可能在肝癌的发生中起到一定作用,有研究^[63]发现ADAR1过表达和ADAR2表达下调的个体远期患肝硬化的风险增加,且肝癌术后更容易复发。

4.7.2 前列腺癌

前列腺癌抗原3(prostate cancer antigen 3, PCA3)是前列腺癌的特异性生物标志物,它是一种反义内含子长链非编码RNA,具有与PRUNE2基因转录形成的mRNA配对结合而形成PRUNE2/PCA3双链RNA复合物的能力,PCA3可能具有促癌效应,PRUNE2也可能具有抑癌效应^[64]。PRUNE2/PCA3复合物可被ADARs编辑,且这种编辑作用在肿瘤组织中是可调节的^[64],因此,使PRUNE2/PCA3复合物的编辑作用维持在合适水平是前列腺癌治疗的潜在途径。

4.7.3 慢性髓系白血病

慢性髓系白血病也被称为慢性粒细胞白血病,这是一种与染色体易位相关的骨髓增生性疾病。Jiang等^[65]研究发现:在慢性粒细胞白血病的发病过程中,ADAR1 p150呈现过表达状态,且这样的过表达与髓细胞转录因子PU.1的表达上调直接相关。同时,Zipeto等^[66]研究发现ADAR1的活化可促进白血病干细胞自我更新,这一过程可通过抑制miRNA let-7的合成实现。此外,一项动物模型研究^[67]发现ADAR1基因敲除可逆转白细胞增多现象,使白血病肿瘤细胞减少。这些研究表明ADAR1可能是慢性髓系白血病治疗的一个分子靶点。

4.7.4 胶质母细胞瘤

有研究^[68]表明ADAR2的编辑活性在胶质母细胞瘤组织中是下降的,而当ADAR2活性恢复以后肿瘤细胞的增殖和迁移都将受到抑制,磷酸酶细胞分裂周期蛋白14B(cell division cycle 14B, CDC14B)是与胶质母细胞瘤生长相关的物质,编码它的mRNA

是ADAR2的靶分子,对CDC14B mRNA的编辑是ADAR2能抑制肿瘤的原因。此外,ADAR2能作用于多种miRNA或其相关前体(如miR-376a-5p和pre-mir-411^[69,70]),它们都参与肿瘤迁移、侵袭过程,且未经编辑时表现为促肿瘤效应。最近Oakes等^[11]还发现ADAR3的过表达与胶质母细胞瘤发生相关,据推测这是由于ADAR3与底物结合后竞争性抑制ADAR2的编辑作用引起的。

5 结语

近年来随着对非编码序列研究的进展及基因测序技术的发展,众多ADARs编辑作用的靶分子被发现,这对ADARs的生物学作用、致病机制的认识和疾病治疗提供了新思路,如ADAR1过表达与某些肿瘤发生有关,对这类肿瘤或许可通过调节ADAR1表达来控制肿瘤发展。然而,有关ADARs仍有许多疑惑,如ADARs的整体结构是怎样的? ADARs怎样准确识别核酸序列中特定的碱基位点进行编辑,是否有相关的协同作用因子? ADARs究竟是机体的保护因子还是破坏因子? ADARs是胚胎正常发育的保障,可参与和维持正常的激素分泌,调节固有免疫;而ADARs在某些肿瘤发生和进展中又起到了促进作用,因此ADARs是一把双刃剑,如何避免ADARs的不利影响,发挥它的正面作用,还有待深入的研究。

参考文献

- [1] Boccaletto P, Machnicka MA, Purta E, et al. MODOMICS: a database of RNA modification pathways. 2017 update[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(Database issue): D303-D307.
- [2] Bass BL, Weintraub H. An unwinding activity that covalently modifies its double-stranded RNA substrate[J]. Cell, 1988, 55(6): 1089-1098.
- [3] Savva YA, Rieder LE, Reenan RA. The ADAR protein family[J]. Genome Biol, 2012, 13(12): 252.
- [4] Bazak L, Haviv A, Barak M, et al. A-to-I RNA editing occurs at over a hundred million genomic sites, located in a majority of human genes[J]. Genome Res, 2014, 24(3): 365-376.
- [5] Kim U, Wang Y, Sanford T, et al. Molecular cloning of cDNA for double-stranded RNA adenosine deaminase, a candidate enzyme for nuclear RNA editing[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(24): 11457-11461.
- [6] Patterson JB, Samuel CE. Expression and regulation by interferon of a double-stranded-RNA-specific adenosine deaminase from human cells: evidence for two forms of the deaminase[J]. Mol Cell Biol,

- 1995, 15(10): 5376-5388.
- [7] Athanasiadis A, Placido D, Maas S, et al. The crystal structure of the Z β domain of the RNA-editing enzyme ADAR1 reveals distinct conserved surfaces among Z-domains[J]. *J Mol Biol*, 2005, 351(3): 496-507.
- [8] Strehblow A, Hallegger M, Jantsch MF. Nucleocytoplasmic distribution of human RNA- editing enzyme ADAR1 is modulated by double- stranded RNA-binding domains, a leucine-rich export signal, and a putative dimerization domain[J]. *Mol Biol Cell*, 2002, 13(11): 3822-3835.
- [9] Melcher T, Maas S, Herb A, et al. A mammalian RNA editing enzyme[J]. *Nature*, 1996, 379(6564): 460-464.
- [10] Chen CX, Cho DS, Wang Q, et al. A third member of the RNA-specific adenosine deaminase gene family, ADAR3, contains both single- and double-stranded RNA binding domains[J]. *RNA*, 2000, 6(5): 755-767.
- [11] Oakes E, Anderson A, Cohen-Gadol A, et al. Adenosine deaminase that acts on RNA 3 (ADAR3) binding to glutamate receptor subunit B pre-mRNA inhibits RNA editing in glioblastoma[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(10): 4326-4335.
- [12] Mannion N, Arieti F, Gallo A, et al. New insights into the biological role of mammalian ADARs; the RNA editing proteins[J]. *Biomolecules*, 2015, 5(4): 2338-2362.
- [13] Nishikura K, Yoo C, Kim U, et al. Substrate specificity of the dsRNA unwinding/modifying activity[J]. *EMBO J*, 1991, 10(11): 3523-3532.
- [14] Levanon EY, Eisenberg E, Yelin R, et al. Systematic identification of abundant A-to-I editing sites in the human transcriptome[J]. *Nat Biotechnol*, 2004, 22(8): 1001-1005.
- [15] Song C, Sakurai M, Shiromoto Y, et al. Functions of the RNA editing enzyme ADAR1 and their relevance to human diseases[J]. *Genes (Basel)*, 2016, 7(12): 129.
- [16] Wang Y, Liang H. When microRNAs meet rna editing in cancer: A nucleotide change can make a difference[J]. *Bioessays*, 2018, 40(2): 1700188.
- [17] Ota H, Sakurai M, Gupta R, et al. ADAR1 forms a complex with Dicer to promote microRNA processing and RNA-induced gene silencing[J]. *Cell*, 2013, 153(3): 575-589.
- [18] Chen T, Xiang JF, Zhu S, et al. ADAR1 is required for differentiation and neural induction by regulating microRNA processing in a catalytically independent manner[J]. *Cell Res*, 2015, 25(4): 459-476.
- [19] Wright A, Vissel B. The essential role of AMPA receptor GluR2 subunit RNA editing in the normal and diseased brain[J]. *Front Mol Neurosci*, 2012, 5: 34.
- [20] Sommer B, Kohler M, Sprengel R, et al. RNA editing in brain controls a determinant of ion flow in glutamate-gated channels[J]. *Cell*, 1991, 67(1): 11-19.
- [21] Kwak S, Hideyama T, Yamashita T, et al. AMPA receptor-mediated neuronal death in sporadic ALS[J]. *Neuropathology*, 2010, 30(2): 182-188.
- [22] Hood JL, Emeson RB. Editing of neurotransmitter receptor and ion channel RNAs in the nervous system[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2012, 353: 61-90.
- [23] Palacios JM, Pazos A, Hoyer D. A short history of the 5-HT2C receptor: from the choroid plexus to depression, obesity and addiction treatment[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2017, 234(9/10): 1395-1418.
- [24] Slotkin W, Nishikura K. Adenosine-to-inosine RNA editing and human disease[J]. *Genome Med*, 2013, 5(11): 105.
- [25] Niswender CM, Copeland SC, Herrick-Davis K, et al. RNA editing of the human serotonin 5-hydroxytryptamine 2C receptor silences constitutive activity[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(14): 9472-9478.
- [26] Wang Q, Li X, Qi R, et al. RNA editing, ADAR1, and the innate immune response[J]. *Genes (Basel)*, 2017, 8(1): 41.
- [27] Tomaselli S, Galeano F, Locatelli F, et al. ADARs and the balance game between virus infection and innate immune cell response[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2015, 17: 37-52.
- [28] Liddicoat BJ, Chalk AM, Walkley CR. ADAR1, inosine and the immune sensing system: distinguishing self from non-self[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2016, 7(2): 157-172.
- [29] Sato M, Suemori H, Hata N, et al. Distinct and essential roles of transcription factors IRF-3 and IRF-7 in response to viruses for IFN-alpha/beta gene induction[J]. *Immunity*, 2000, 13(4): 539-548.
- [30] Yang S, Deng P, Zhu Z, et al. Adenosine deaminase acting on RNA 1 limits RIG-I RNA detection and suppresses IFN production responding to viral and endogenous RNAs[J]. *J Immunol*, 2014, 193(7): 3436-3445.
- [31] Pestal K, Funk CC, Snyder JM, et al. Isoforms of RNA-editing enzyme ADAR1 independently control nucleic acid sensor MDA5-driven autoimmunity and multi-organ development[J]. *Immunity*, 2015, 43(5): 933-944.
- [32] Liddicoat BJ, Piskol R, Chalk AM, et al. RNA editing by ADAR1 prevents MDA5 sensing of endogenous dsRNA as nonself[J]. *Science*, 2015, 349(6252): 1115-1120.
- [33] Gan Z, Zhao L, Yang L, et al. RNA editing by ADAR2 is metabolically regulated in pancreatic islets and beta-cells[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(44): 33386-33394.
- [34] Maedler K, Schulthess FT, Bielman C, et al. Glucose and leptin induce apoptosis in human beta-cells and impair glucose-stimulated insulin secretion through activation of c-Jun N-terminal kinases[J]. *FASEB J*, 2008, 22(6): 1905-1913.
- [35] Solinas G, Becattini B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response[J]. *Mol Metab*, 2017, 6(2): 174-

- 184.
- [36] Yang L, Huang P, Li F, et al. c-Jun amino-terminal kinase-1 mediates glucose-responsive upregulation of the RNA editing enzyme ADAR2 in pancreatic beta-cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48611.
- [37] Yang L, Zhao L, Gan Z, et al. Deficiency in RNA editing enzyme ADAR2 impairs regulated exocytosis[J]. *FASEB J*, 2010, 24(10): 3720-3732.
- [38] Singh M, Kesterson RA, Jacobs MM, et al. Hyperphagia-mediated obesity in transgenic mice misexpressing the RNA-editing enzyme ADAR2[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(31): 22448-22459.
- [39] Li J, Zhu Z, Shu C. Treatment with oxLDL antibody reduces cathepsin S expression in atherosclerosis via down-regulating ADAR1-mediated RNA editing[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 229: 7.
- [40] Wang Q, Khillan J, Gadue P, et al. Requirement of the RNA editing deaminase ADAR1 gene for embryonic erythropoiesis[J]. *Science*, 2000, 290(5497): 1765-1768.
- [41] Wang G, Wang H, Singh S, et al. ADAR1 prevents liver injury from inflammation and suppresses interferon production in hepatocytes[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(12): 3224-3237.
- [42] Liddicoat BJ, Hartner JC, Piskol R, et al. Adenosine-to-inosine RNA editing by ADAR1 is essential for normal murine erythropoiesis[J]. *Exp Hematol*, 2016, 44(10): 947-963.
- [43] Hayashi M, Suzuki T. Dyschromatosis symmetrica hereditaria[J]. *J Dermatol*, 2013, 40(5): 336-343.
- [44] Miyamura Y, Suzuki T, Kono M, et al. Mutations of the RNA-specific adenosine deaminase gene (DSRAD) are involved in dyschromatosis symmetrica hereditaria[J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 73(3): 693-699.
- [45] Zhou Q, Zhang L, Zhang Y, et al. Two novel ADAR1 gene mutations in two patients with dyschromatosis symmetrical hereditaria from birth[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 3715-3718.
- [46] Rothstein JD. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65 (Suppl 1): S3-S9.
- [47] Hideyama T, Kwak S. When does ALS start? ADAR2-GluA2 hypothesis for the etiology of sporadic ALS[J]. *Front Mol Neurosci*, 2011, 4: 33.
- [48] Yamashita T, Akamatsu M, Kwak S. Altered intracellular milieu of ADAR2-deficient motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Genes (Basel)*, 2017, 8(2): 60.
- [49] Yamashita T, Chai HL, Teramoto S, et al. Rescue of amyotrophic lateral sclerosis phenotype in a mouse model by intravenous AAV9-ADAR2 delivery to motor neurons[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(11): 1710-1719.
- [50] Niswender CM, Herrick-Davis K, Dilley GE, et al. RNA editing of the human serotonin 5-HT2C receptor. alterations in suicide and implications for serotonergic pharmacotherapy[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 24(5): 478-491.
- [51] Karanovic J, Ivkovic M, Jovanovic VM, et al. Effect of childhood general traumas on suicide attempt depends on TPH2 and ADARB1 variants in psychiatric patients[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017, 124(5): 621-629.
- [52] Gurevich I, Tamir H, Arango V, et al. Altered editing of serotonin 2C receptor pre-mRNA in the prefrontal cortex of depressed suicide victims[J]. *Neuron*, 2002, 34(3): 349-356.
- [53] Okuno H, Nakabayashi K, Abe K, et al. Changeability of the fully methylated status of the 15q11.2 region in induced pluripotent stem cells derived from a patient with Prader-Willi syndrome[J]. *Congenit Anom (Kyoto)*, 2017, 57(4): 96-103.
- [54] Morabito MV, Abbas AI, Hood JL, et al. Mice with altered serotonin 2C receptor RNA editing display characteristics of Prader-Willi syndrome[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 39(2): 169-180.
- [55] Kawahara Y, Grimberg A, Teegarden S, et al. Dysregulated editing of serotonin 2C receptor mRNAs results in energy dissipation and loss of fat mass[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(48): 12834-12844.
- [56] Crow YJ. Aicardi-Goutieres syndrome[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 113: 1629-1635.
- [57] Rice GI, Kasher PR, Forte GM, et al. Mutations in ADAR1 cause Aicardi-Goutieres syndrome associated with a Type I interferon signature[J]. *Nature Genetics*, 2012, 44(11): 1243.
- [58] Crow YJ, Rehwinkel J. Aicardi-Goutieres syndrome and related phenotypes: linking nucleic acid metabolism with autoimmunity[J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(R2): R130-R136.
- [59] Fisher AJ, Beal PA. Effects of Aicardi-Goutieres syndrome mutations predicted from ADAR-RNA structures[J]. *RNA Biol*, 2017, 14(2): 164-170.
- [60] Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years[J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1160-1171.
- [61] Baysal BE, Sharma S, Hashemikhbir S, et al. RNA editing in pathogenesis of cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(14): 3733-3739.
- [62] Chen L, Li Y, Lin CH, et al. Recoding RNA editing of AZIN1 predisposes to hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Med*, 2013, 19(2): 209-216.
- [63] Chan TH, Lin CH, Qi L, et al. A disrupted RNA editing balance mediated by ADARs (Adenosine DeAminases that act on RNA) in human hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2014, 63(5): 832-843.
- [64] Salameh A, Lee AK, Cardo-Vila M, et al. PRUNE2 is a human prostate cancer suppressor regulated by the intronic long noncoding RNA PCA3[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(27): 8403-8408.
- [65] Jiang Q, Crews LA, Barrett CL, et al. ADAR1 promotes malignant progenitor reprogramming in chronic myeloid leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(3): 1041-1046.
- [66] Zipeto MA, Court AC, Sadarangani A, et al. ADAR1 activation drives leukemia stem cell self-renewal by impairing Let-7 biogenesis[J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(2): 177-191.

- [67] Steinman RA, Yang Q, Gasparetto M, et al. Deletion of the RNA-editing enzyme ADAR1 causes regression of established chronic myelogenous leukemia in mice[J]. Int J Cancer, 2013, 132(8): 1741-1750.
- [68] Galeano F, Rossetti C, Tomaselli S, et al. ADAR2-editing activity inhibits glioblastoma growth through the modulation of the CDC14B/Skp2/p21/p27 axis[J]. Oncogene, 2013, 32(8): 998-1009.
- [69] Choudhury Y, Tay FC, Lam DH, et al. Attenuated adenosine-to-inosine editing of microRNA-376a* promotes invasiveness of glioblastoma cells[J]. J Clin Invest, 2012, 122(11): 4059-4076.
- [70] Paul D, Sinha AN, Ray A, et al. A-to-I editing in human miRNAs is enriched in seed sequence, influenced by sequence contexts and significantly hypoedited in glioblastoma multiforme[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2466.

(本文编辑 傅希文)

本文引用: 陈柯竹, 麻茹则, 王芳. RNA特异性腺苷脱氨酶的生物学作用及其与人类疾病的关系[J]. 中南大学学报(医学版), 2018, 43(8): 904-911. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.08.014

Cite this article as: CHEN Kezhu, MA Ruze, WANG Fang. Biological roles of adenosine deaminase acting on RNA and their relationship with human diseases[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2018, 43(8): 904-911. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.08.014

欢迎订阅 2019 年《中南大学学报(医学版)》

《中南大学学报(医学版)》原名《湖南医科大学学报》，创刊于 1958 年，为教育部主管、中南大学主办的医药卫生类综合性学术期刊。该刊已被美国医学文献分析和联机检索系统 (Medline, PubMed) 及其《医学索引》(IM)、荷兰《医学文摘》(EM)、美国《化学文摘》(CA)、WHO 西太平洋地区医学索引 (WPRIM)、中国科学引文数据库(核心库)(CSCD)等国内外多家重要数据库和权威文摘期刊收录；是中国科技论文统计源期刊、中文核心期刊及中国期刊方阵“双效”期刊；为中国高校百佳科技期刊、中国精品科技期刊、RCCSE 中国权威学术期刊(A+) 和湖南省十佳科技期刊。

本刊为月刊，国际标准开本(A4幅面)，每月月末出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷，图片彩色印刷。定价 45 元 / 册，全年 540 元。国内外公开发行。国内统一刊号：CN43-1427/R，国际标准刊号：ISSN 1672-7347；国内邮发代号：42-10，国外邮发代号：BM422；欢迎新老用户向当地邮局(所)订阅，漏订或需增订者也可直接与本刊编辑部联系订阅。

欢迎投稿

欢迎订阅

地址：湖南省长沙市湘雅路 110 号湘雅医学院 75 号信箱

邮编：410078

电话：0731-84805495, 0731-84805496

Email: xyxb2005@vip.163.com; xyxb2005@126.com

Http://www.csuemed.org; www.csuemed.com; www.csuemed.net