

A 至 I RNA 编辑: 遗传信息修饰的新机制

王海芳 罗晓星*

(第四军医大学药理教研室, 西安 710032. * 联系人, E-mail: xxluo3@fmmu.edu.cn)

摘要 A 至 I RNA 编辑(A-to-I RNA editing)是一种遗传信息修饰机制, 是基因调控在转录后水平发生的另一重要事件, 也是对分子生物学理论的重要补充. A 至 I RNA 编辑酶可催化转录初产物 RNA 前体(pre-RNA)中特定部位的腺苷转变成肌苷, 从而产生新的遗传密码, 是蛋白质分子多样性发生的重要机制之一. 研究发现, 哺乳动物体内已知的几种 A 至 I RNA 编辑底物均编码具有重要功能的蛋白质, 其编辑变化可引发相应疾病, 提示 A 至 I RNA 编辑缺陷可能与多种疾病的发生相关. 由于目前明确的 A 至 I RNA 编辑的底物较少且均局限于中枢神经系统, 寻找更多新的受 ADARs 调控的下游基因, 并对其功能进行研究, 将有助于阐明 A 至 I RNA 编辑的生理和病理意义, 并将对分子生物学理论作出重要补充.

关键词 A 至 I RNA 编辑 作用于 RNA 的腺苷脱氨酶 RNA 编辑酶

1991 年, Sommer 等人^[1]在研究中偶然发现, 编码谷氨酸受体的 mRNA 中的一个精氨酸的密码子 CGG, 在基因组序列的相应位置却是编码谷氨酰胺的密码子 CAG, 这种由 CAG 向 CGG 的转变, 对于维持谷氨酸受体门控型通道的功能至关重要. 后来阐明这是由于其 mRNA 前体经历了一种“新”的转录后遗传信息修饰 A 至 I RNA 编辑, 它改变了原基因序列中的个别核苷酸, 导致“通用”密码子不再“通用”. A 至 I RNA 编辑是一个从低等生物到哺乳类动物普遍存在的基本生命现象, 不仅对于生成结构和功能正确的蛋白质必不可少, 而且也是通过基因修饰产生生物分子多样性和复杂性的重要机制之一. 近年来越来越多的研究发现, 在哺乳动物体内, 许多维持生命活动的重要功能蛋白质都受到 A 至 I RNA 编辑的调控, 使其结构和功能以及信号传导通路受到影响. 2000 年 Keegan 等人^[2]指出: Survival is impossible without an editor.

1 A 至 I RNA 编辑和 A 至 I RNA 编辑酶

A 至 I RNA 编辑指在特异性 A 至 I RNA 编辑酶的作用下, 转录初产物 RNA 前体中特定部位的 A (adenosine, 腺苷)中的腺嘌呤 C₆ 位氨基水解脱氨, 转变为次黄嘌呤^[3], 结果在 mRNA 分子中生成了原基因序列中没有的新核苷——I (inosine, 肌苷). 由于次黄嘌呤在碱基配对时被识别为鸟嘌呤, 因而此作用相当于将 mRNA 中的一个 A 转变成 G (guanosine, 鸟苷), 一方面可以改变原有翻译密码子; 另一方面还可能导 mRNA 前体中原有剪接位点改变^[4], 最终都将导致翻译出的蛋白质一级结构和功能发生

变化.

A 至 I RNA 编辑作用对内源性底物具有高度的位点选择性, 只有位于特殊双链结构中特殊位点的 A 才接受编辑^[5,6]. 这时编辑作用是很“谨慎”的, 仅仅对遗传信息起“微调”作用, 而并非质的改变, 有利于保持物种的“纯度”; 然而可以修正遗传信息复制过程中发生的偶然错误, 对于生成某些具有正确功能的蛋白质非常重要. 而对于病毒 RNA, 则多达 40% 的腺苷被转变成肌苷, 这种作用称为超突变 (hypermutation)^[7], 研究提示可能与机体的免疫功能有关.

A 至 I RNA 编辑酶, 因其中心作用为脱氨基反应, 被称为作用于 RNA 的腺苷脱氨酶 (adenosine deaminases acting on RNA, ADARs) 家族. ADARs 最早发现于非洲爪蟾卵细胞中^[8], 后来在从细菌、酵母、低等动物 (乌贼、果蝇) 到哺乳动物 (大鼠、小鼠、牛、人等) 的不同组织和细胞系中都发现了 ADARs^[9~13], 显示出其在物种生存、繁衍和进化中可能具有重要意义.

在哺乳类, 已克隆到 4 种 ADARs, 即 ADAR1, ADAR2, ADAR3 和 ADATs (或为 TADAR)^[11~13]. 它们都具有相似的催化结构域. ADAR1 和 ADAR2 的 N 末端具有能与双链 RNA (dsRNA) 结合的结构域, 在功能上也具有相似性, 能够识别 mRNA 前体中的特殊双链结构 (而非特殊序列), 催化特定部位的 A 转变为 I. 体内外研究发现, ADAR1 和 ADAR2 在催化 A 至 I 编辑反应时对底物有选择性, 功能仅有部分交叉, 它们的催化结构域在底物选择中起关键作用^[5,14]. ADAR2 还具有自我编辑功能, 导致其 mRNA 前体发生可变

剪切^[4]. ADAR3 兼具双链和单链 RNA 结合区域, 仅分布在脑中, 功能尚不清楚, 体外实验发现其可以抑制 ADARs 家族其他成员的催化活性, 提示可能对 RNA 编辑起调控作用^[12]. ADATs 即 tRNA 特异性腺苷酸脱氨酶, 组织分布也极为广泛, 具有与 ADAR1 和 ADAR2 类似的酶活性区, 但缺乏 dsRNA 结合区域, 因此对 dsRNA 和 mRNA 前体无编辑作用, ADAT1 的作用主要是将真核生物和人体内丙氨酸 tRNA 反密码环上的 37 位 A 转变为 I, 而 ADAT2 和 ADAT3 的作用则是将 tRNA 的 34 位 A 催化成 I^[13].

2 A 至 I RNA 编辑底物

2.1 内源性底物

哺乳动物体内, ADAR1 和 ADAR2 广泛分布于全身各组织, 而以中枢神经系统最为丰富, 在脑皮层、海马、嗅球和纹状体等部位均可检测到 ADAR1 和 ADAR2. 同时 A 至 I RNA 编辑的产物——含有 I 的 RNA 在分布上与 ADARs 表现出一定的相似性: 也在体内广泛存在, 在脑中最为丰富^[9]. 这提示, A 至 I RNA 编辑这种基因修饰并非偶然现象, ADARs 普遍存在, 并可能对细胞功能起着重要的调节作用. 然而到目前为止, 已阐明的 A 至 I RNA 编辑内源性底物为数很少, 主要是位于中枢神经系统中、编码配体或电压门控型离子通道或 G 蛋白偶联受体的 mRNA 前体^[15,16].

5-HT₂CR(5-HT₂C 受体)的第二细胞内袢是该受体与 G 蛋白偶联的重要结构, 编码该区域的 mRNA 中有 5 个位点(A, B, C, D, E)经历了 A 至 I RNA 编辑. 其中 A, B, C 三个位点主要由 ADAR1 编辑, 经过编辑后受体的第二细胞内袢的氨基酸序列和优势空间构象发生变化, 从而导致 5-HT₂CR 与 G 蛋白的偶联效率降低 10~15 倍, 细胞内第二信使分子 IP₃ 生成减少, 受体的基础活性降低, 但在激动剂作用下仍可达到最大效应^[17]. 此外, 由于各编辑位点的编辑效率以及编辑组合不同, 至少可以产生 10 种 5-HT₂CR 异构体. RNA 编辑调节 5-HT₂CR 信号传递的生理意义, 以及各种编辑后 5-HT₂CR 异构体的功能如何, 目前还不清楚. 然而这一发现揭示了一种调控 5-HT₂CR 细胞内信号转导的新机制, 同时提示其他 G 蛋白偶联受体家族成员也可能受到 A 至 I RNA 编辑酶的调控.

AMPA(受体门控型谷氨酸受体 AMPA 亚型)的 mRNA 也是 ADAR1 作用的重要底物. AMPAR 由

GluR-1, GluR-2, GluR-3 和 GluR-4 四个亚基共同组成通道型受体, 每个亚基具有 4 个跨膜区域(M1, M2, M3, M4). 位于 GluR-2, GluR-3 和 GluR-4 亚基的 M3 与 M4 之间的是配体相互作用结构域, ADAR1 将编码该区域 mRNA 前体序列中的精氨酸 R 密码子(AGA)编辑转变为甘氨酸 G 密码子(IGA), 因而该编辑位点又称为 R/G 位点. 被编辑后的 AMPAR 通道生物电学特性发生变化, 通道由失活态复活的速率加快, 因而 R/G 位点是决定 AMPA 通道复活时程的关键位点. 对大鼠研究的资料显示 R/G 位点的编辑效率受大脑发育的调控, 随着胚胎发育, 编辑效率逐渐增加, 出生后编辑效率达最高^[18]. 由于 RNA 编辑发生在剪接效应之前, R/G 位点的编辑还将导致 GluR-2, GluR-3, GluR-4 亚基产生 Flip 和 Flop 型异构体. R/G 位点编辑的生理意义仍不清楚.

GluR-2 第二跨膜区还存在 ADAR2 的特异编辑位点, ADAR2 将谷氨酰胺 Q 密码子(CAG)转变为精氨酸 R 密码子(CIG), 故称为 Q/R 位点. 该位点的编辑主要决定 AMPA 受体的钙离子通透性和电导特性, 也控制 GluR-2 向细胞膜转移以聚合形成 AMPARs, 与受体的表达密切相关, 这一位点的编辑丧失时, 神经细胞膜 GluR-2 表达迅速增加^[19]. Higuchi 等人^[20]将小鼠 ADAR2 基因敲除(knock-out)后, 发现携带无效等位基因的胚胎干细胞可发育成形态正常的小鼠, 但在断乳后很快死亡, 并且这种小鼠易发生惊厥, 其组织中 GluR-2 为未编辑状态; 如采用基因敲入(knock-in)策略, 使小鼠 GluR-2 中的 Q 表达为 R, 则小鼠的症状可完全消失. 这说明 ADAR2 的主要编辑底物是中枢的 GluR-2, 而且 ADAR1 并不能代替 ADAR2 对该位点的编辑.

Morse 等人^[21]报道, 在人脑 mRNA 中的 3' NCR、内含子和非编码 RNA 中发现了大量的 RNA 编辑现象, 且大部分位于重复元件中, 没有位点特异性. 这些编辑现象的意义还不清楚. 我们认为, RNA 编辑可能影响机体的许多重要生理过程, 真核细胞 mRNA 的 A 至 I 编辑也许只是个别现象, 但是在蛋白质的多样性中却起着重要的作用.

在低等生物中也存在 A 至 I RNA 编辑现象. Patton 等人^[22]将从乌贼视叶中克隆的钾通道 cDNA 和基因组 DNA 进行比较后, 发现该基因在 17 个位点上经历了 A 至 I 编辑, 其中有两个位点被编辑后, 直接影响钾通道的门控特性, 即改变了钾通道关闭和

失活速率, 这表明 RNA 编辑对乌贼神经元的动作电位复极化有重要的调节作用. 另外, 通道的功能性表达也受到调控^[23].

Palladino 等人^[10]克隆出果蝇 RNA 编辑酶 (*Drosophila* pre-mRNA adenosine deaminase, dADAR), 并发现仅在成熟个体的脑内表达, 具有和哺乳动物 ADARs 相似的催化结构域, 对钠通道、钙通道和谷氨酸受体 GluR-1 亚基氯通道的 mRNA 前体发挥编辑作用. 将 dADAR 基因敲除后, 3 种离子通道共 25 个编辑位点均丧失编辑, 果蝇形态和寿命虽仍可维持正常, 但出现温度敏感性麻痹、运动失调和随年龄增加而加重的震颤、神经系统退化, 同时对外环境变化如高温和缺氧的适应性降低^[10,24,25]. 最近发现果蝇的烟碱样胆碱能受体 α 亚型的 $D\alpha_5$, $D\alpha_6$ 和 $D\alpha_7$ 亚基也是 dADAR 的编辑底物, 而且 $D\alpha_6$ 亚基的胞外受体结合区域的 7 个被编辑的 A 中有 4 个是迄今为止发现的最具进化保守性的无脊椎动物 RNA 编辑底物^[26].

目前所发现的 A 至 I 编辑酶作用的底物, 都是编码对细胞基本生理功能起重要作用的蛋白质的 mRNA 前体. Paul 等人^[9]的研究表明, 在大鼠和小鼠的多种组织中存在含肌苷的 mRNA, 而且在这些组织中均存在 ADARs. 据估算每 11 个大鼠脑 mRNA, 每 22 个大鼠肺或心脏 mRNA, 每 40 个胸腺 mRNA, 每 100 个骨骼肌 mRNA 中含有 1 个肌苷. 虽然在乌贼和果蝇体内发现的受 A 至 I RNA 编辑调控的钾通道和钠通道尚未在哺乳动物中发现, 但是 A 至 I RNA 编辑酶的基因结构和作用方式的相似性提示, 人的细胞内可能还有更多尚未被发现的底物.

2.2 外源性底物

机体对病毒 RNA 的缺乏位点特异性的“超突变”作用被认为可能是一种天然的抵抗病毒感染的机制. Scadden 等人^[27]曾报道过 I-RNase 的发现, 其对 I-RNA 的亲和力是对正常 RNA 的 300 倍, 具有 3'→5' 外切酶活性, 其作用是降解 I-RNA. 可能在 ADARs 将双链 RNA 中的 A 转变为 I 后, I-RNase 发挥降解作用. 干扰素和内毒素可诱导组织中 ADARs 表达和活性增高, 以及 I-mRNA 含量增加都支持这一观点^[28~30]. 另外, 我们在体外实验中发现, 用 IL-2/ConA 刺激淋巴细胞增殖时, 可检测到细胞中 ADAR1 的活性升高, 也提示 ADAR1 在淋巴细胞功能方面可能具有重要作用^[31].

3 A 至 I RNA 编辑缺陷与疾病

A 至 I RNA 编辑这种转录后修饰机制, 致使同一基因编码出多种功能相关然而又有绝对差别的蛋白质, 一方面显示出进化过程中机体调节的精确化, 如在中枢神经系统, 可能对某些神经递质受体的生理和药理学特性起“微调”作用; 另一方面当 A 至 I RNA 编辑异常时, 则引起疾病的发生.

研究发现, 在自杀死亡的抑郁症患者的额叶前部皮质中, 5-HT₂CR 的 mRNA 前体的 5 个 A 至 I RNA 编辑位点中的 A 位点和 E 位点编辑效率显著增高, D 位点的编辑则明显下降, C 位点显示有编辑作用增强的倾向. 给予模型小鼠抗抑郁药氟西汀 (fluoxetine) 后, 这些位点的编辑情况逆转. RNA 编辑效率和模式的变化还会导致 5-HT₂C R 对五羟色胺能药物的反应性改变^[32,33]. 另外在精神分裂症患者的前叶皮质, 非编辑状态的 5-HT₂CR 表达增多, 可能由于 RNA 编辑酶的活性降低所致. 非编辑态 5-HT₂CR 与 G 蛋白的偶联效率高于编辑态, 导致 5-HT₂CR 介导的效应增强, 可能与精神分裂症的发病或症状有关^[34].

Kortenbruck 等人^[35]发现颞叶癫痫耐药患者颞叶皮层谷氨酸受体 KA 受体亚型的 GluR-5 和 GluR-6 编辑效率明显升高. 这可望避免过多的 Ca²⁺ 内流, 可能是机体的一种适应性变化. 对小鼠的研究表明, ADAR2 表达或活性的异常造成了 GluR-2 的编辑不足, 而使小鼠易发生癫痫症状; 如采用基因疗法使小鼠表达编辑正常的 GluR-2, 则小鼠的症状可完全消失. 这很有可能帮助我们破解癫痫的发病之谜并最终解决这一难题^[36]. 肌萎缩性脊髓侧索硬化症的发病可能也与 GluR-2 编辑缺陷有关^[37].

2002 年初, 麻省理工学院的研究人员发现, 在人多形性成神经胶质细胞瘤 (GBM) 组织中存在大量未经编辑的 RNA, 同时 ADAR2 的表达和活性都大大降低^[38]. 这是人类首次发现 RNA 编辑与肿瘤相关, 提示 RNA 编辑的错误很可能与肿瘤的发生有重要联系. 肿瘤生长涉及到复杂的细胞学变化, 这些变化又与细胞生长增殖的各种信号途径息息相关, 参与这种信号途径的每一个蛋白的变化都可能引起肿瘤的发生与增殖. 然而 RNA 编辑的缺陷是否是肿瘤发生的始动因素、或是由肿瘤相关基因的调控改变所导致都有待阐明.

最近有文献报道^[39], 人内皮素 B 型 (EBT) 受体可

能也受 A 至 I RNA 编辑. 先天性巨结肠病是一种遗传性疾病, 与 EBT 受体基因突变有关. 在某些患者的 EBT 基因转录物中, 与第 4 外显子相对应的核酸序列中第 950 位 A 被转变成 G, 结果蛋白质中该位置的谷氨酰胺(Q)变成了精氨酸(R). 因基因组 DNA 中缺乏相应序列, 故推测是受到了 A 至 I RNA 编辑.

上述证据表明, A 至 I RNA 编辑缺陷与许多疾病具有密切关系. 已知的几种 A 至 I RNA 编辑底物都被发现在某些疾病的发生中起到关键作用, 更证明了这种编辑方式的重要性. 一旦阐明了 RNA 编辑缺陷与疾病的关系, 就可以通过修复突变的 RNA 或通过改变 RNA 编辑状况来进行基因治疗, 与基因替代疗法相比具有更明显的针对性, 因为决定蛋白质的最终结构和功能的是成熟的 RNA 而非 DNA.

4 展望

基于 ADARs 及其产物 I-RNA 在体内的广泛分布, 并可随机体状态不同而发生变化, 推测在中枢和外周组织中应存在大量的 RNA 编辑现象, 对基因表达起着重要的调控作用, 从而影响机体的病理生理过程. 然而目前所明确的 A 至 I RNA 编辑底物均位于中枢神经系统, 且皆为偶然发现, 导致 A 至 I RNA 编辑的研究局限于中枢, 而含 I-mRNA 丰富的众多外周组织中 A 至 I RNA 编辑情况还是一个谜. 因此, 在外周组织考查疾病模型中 RNA 编辑的变化情况, 寻找新的受 ADARs 编辑调控的下游基因, 并开展对其功能的研究, 将有助于阐明 RNA 编辑的生理病理意义及在生物多样性中所占的地位, 并对基因表达调控理论作出重要补充.

目前对 ADARs 功能的研究多采用基因敲除或瞬时转染方法. Wang 等人^[40]的研究显示, 将 ADAR1 基因敲除后, 带无效等位基因的胚胎干细胞多数死亡, 无法发育成嵌合小鼠; 绝大多数 ADAR1^{+/-}嵌合胚胎也于胚胎第 14 天死亡, 并且该胚胎出现造血细胞分化异常, 说明 ADAR1 对于胚胎发育、细胞分化具有非常重要的作用. 同时说明 ADAR1 属致死基因, 采用基因敲除策略研究其下游基因难以奏效. 瞬时转染方法用于研究 ADAR1 对下游基因的调控, 在功能影响方面不是理想模型, 因此建立一种全新的可靠的研究策略已成为当务之急.

人类基因组计划的完成揭示, 人类基因数目为 3~5 万个, 而蛋白质却多达 25 万种, 表明机体通过种

种基因修饰方式造成了蛋白质的多样性. A 至 I RNA 编辑可在转录后水平“改写”基因组中密码子并影响可变剪切, 在蛋白质多样性的形成中扮演着重要的角色.

参 考 文 献

- 1 Sommer B, Kohler M, Sprengel R, et al. RNA editing in brain controls a determinant of ion flow in glutamate-gated channels. *Cell*, 1991, 67: 11~19
- 2 Keegan L P, Gallo A, O'Connell M A. Survival is impossible without an editor. *Science*, 2000, 290(5497): 1707~1709
- 3 Polson A G, Crain P F, Pomerantz S C, et al. The mechanism of adenosine to inosine conversion by the double-stranded RNA unwinding/modifying activity: a high-performance liquid chromatography-mass spectrometry analysis. *Biochemistry*, 1991, 30(49): 11507~11514
- 4 Rueter S M, Dawson T R, Emeson R B. Regulation of alternative splicing by RNA editing. *Nature*, 1999, 399(6731): 75~80
- 5 Wong S K, Sato S, Lazinski D W. Substrate recognition by ADAR1 and ADAR2. *RNA*, 2001, 7(6): 846~858
- 6 Lai F, Chen C X, Carter K C, et al. Editing of glutamate receptor B subunit ion channel RNAs by four alternatively spliced DRADA2 double-stranded RNA adenosine deaminases. *Mol Cell Biol*, 1997, 17(5): 2413~2424
- 7 Bass B L. RNA editing and hypermutation by adenosine deamination. *Trends Biochem Sci*, 1997, 22(5): 157~162
- 8 Bass B L, Weintraub H. An unwinding activity that covalently modifies its double-stranded RNA substrate. *Cell*, 1988, 55: 1089~1098
- 9 Paul M S, Bass B L. Inosine exists in mRNA at tissue-specific levels and is most abundant in brain mRNA. *EMBO J*, 1998, 17(4): 1120~1127
- 10 Palladino M J, Keegan L P, O'Connell M A, et al. A-to-I pre-mRNA editing in *Drosophila* is primarily involved in adult nervous system function and integrity. *Cell*, 2000, 102(4): 437~449
- 11 O'Connell M A, Krause S, Higuchi M, et al. Cloning of cDNAs encoding mammalian double-stranded RNA-specific adenosine deaminase. *Mol Cell Biol*, 1995, 15(3): 1389~1397
- 12 Chen C X, Cho D S, 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. *RNA*, 2000, 6(5): 755~767
- 13 Schaub M, Keller W. RNA editing by adenosine deaminases generates RNA and protein diversity. *Biochimie*, 2002, 84(8): 791~803
- 14 Lehmann K A, Bass B L. Double-stranded RNA adenosine deaminases ADAR1 and ADAR2 have overlapping specificities. *Biochemistry*, 2000, 39(42): 12875~12884
- 15 Seeburg P H, Single F, Kuner T, et al. Genetic manipulation of key determinants of ion flow in glutamate receptor channels in the

- mouse. *Brain Res*, 2001, 907(1~2): 233~243
- 16 Berg K A, Cropper J D, Niswender C M, et al. RNA-editing of the 5-HT₂C receptor alters agonist-receptor-effector coupling specificity. *Br J Pharmacol*, 2001, 134(2): 386~392
- 17 Visiers I, Hassan S A, Weinstein H. Differences in conformational properties of the second intracellular loop (IL2) in 5-HT₂C receptors modified by RNA editing can account for G protein coupling efficiency. *Protein Eng*, 2001, 14(6): 409~414
- 18 Krampfl K, Schlesinger F, Zorner A, et al. Control of kinetic properties of GluR-2 flop AMPA-type channels: impact of R/G nuclear editing. *Eur J Neurosci*, 2002, 15(1): 51~62
- 19 Greger I H, Khatri L, Ziff E B. RNA editing at arg 607 controls AMPA receptor exit from the endoplasmic reticulum. *Neuron*, 2002, 34(5): 759~772
- 20 Higuchi M, Maas S, Single F N, et al. Point mutation in an AMPA receptor gene rescues lethality in mice deficient in the RNA-editing enzyme ADAR2. *Nature*, 2000, 406(6791): 78~81
- 21 Morse D P, Aruscavage P J, Bass B L. RNA hairpins in noncoding regions of human brain and *Caenorhabditis elegans* mRNA are edited by adenosine deaminases that act on RNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(12): 7906~7911
- 22 Patton D E, Silva T, Bezanilla F. RNA editing generates a diverse array of transcripts encoding squid Kv2 K⁺ channels with altered functional properties. *Neuron*, 1997, 19: 711~722
- 23 Rosenthal J J, Bezanilla F. Extensive editing of mRNAs for the squid delayed rectifier K(+) channel regulates subunit tetramerization. *Neuron*, 30, 34(5): 743~757
- 24 Palladino M J, Keegan L P, O'Connell M A, et al. dADAR, a *Drosophila* double-stranded RNA-specific adenosine deaminase is highly developmentally regulated and is itself a target for RNA editing. *RNA*, 2000, 6(7): 1004~1018
- 25 Ma E, Gu X Q, Wu X, et al. Mutation in pre-mRNA adenosine deaminase markedly attenuates neuronal tolerance to O₂ deprivation in *Drosophila melanogaster*. *J Clin Invest*, 2001, 107(6): 685~693
- 26 Grauso M, Reenan R A, Culetto E, et al. Novel putative nicotinic acetylcholine receptor subunit genes, $\alpha 5$, $\alpha 6$ and $\alpha 7$, in *Drosophila melanogaster* identify a new and highly conserved target of adenosine deaminase acting on RNA-mediated A-to-I pre-mRNA editing. *Genetics*, 2002, 160(4): 1519~1533
- 27 Scadden A D, Smith C W. A ribonuclease specific for inosine-containing RNA: a potential role in antiviral defence? *EMBO J*, 1997, 16(8): 2140~2149
- 28 Rabinovici R, Kabir K, Chen M, et al. ADAR1 is involved in the development of microvascular lung injury. *Circ Res*, 2001, 88(10): 1066~1071
- 29 罗晓星, 杨静华, Rabinovici R. 内毒素对小鼠多种组织内 A 至 I RNA 编辑酶活性和 mRNA 中肌苷的诱导. *科学通报*, 2002, 47(20): 1556~1560
- 30 Jayan G C, Casey J L. Increased RNA editing and inhibition of hepatitis delta virus replication by high-level expression of ADAR1 and ADAR2. *J Virol*, 2002, 76(8): 3819~3827
- 31 赵青川, 张德新, 罗晓星, 等. 小鼠原代淋巴细胞增殖过程中 RNA 编辑酶 ADAR₁ 的变化. *细胞与分子免疫学杂志*, 2002, 18(3): 208 ~ 210
- 32 Gurevich I, Tamir H, Arango V, et al. Altered editing of serotonin 2C receptor pre-mRNA in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Neuron*, 2002, 34(3): 349~356
- 33 Niswender C M, Dilley G E, Melter H Y, et al. RNA editing of the human serotonin 5-HT₂C receptor alterations in suicide and implications for serotonergic pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 24(5): 478~491
- 34 Sodhi M S, Burnet P W, Makoff A J, et al. RNA editing of the 5-HT₂C receptor is reduced in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 2001, 6(4): 373~379
- 35 Kortenbruck G, Berger E, Speckmann E J, et al. RNA editing at the Q/R site for the glutamate receptor subunits GluR-2, GluR-5, and GluR-6 in hippocampus and temporal cortex from epileptic patients. *Neurobiol Dis*, 2001, 8(3): 459~468
- 36 Sprengel R, Higuchi M, Monyer H, et al. Glutamate receptor channels: a possible link between RNA editing in the brain and epilepsy. *Adv Neurol*, 1999, 79: 525~534
- 37 Takuma H, Kwak S, Yoshizawa T, et al. Reduction of GluR-2 RNA editing, a molecular change that increases calcium influx through AMPA receptors, selective in the spinal ventral gray of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 1999, 46(6): 806~815
- 38 Maas S, Patt P, Schrey M, et al. Underediting of glutamate receptor GluR-B mRNA in malignant gliomas. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 14687~14692
- 39 Tanoue A, Koshimizu TA, Tsuchiya M, et al. Two novel transcripts for human endothelin B receptor produced by RNA editing/alternative splicing from a single gene. *J Biol Chem*, 2002, 277(36): 33205~33212
- 40 Wang Q, Khillan J, Gadue P, et al. Requirement of the RNA editing deaminase ADAR1 gene for embryonic erythropoiesis. *Science*, 2000, 290(5497): 1765~1768

(2003-01-08 收稿, 2003-04-03 收修改稿)