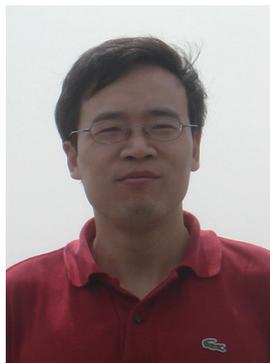


DOI: 10.13376/j.cblls/2016071

文章编号: 1004-0374(2016)05-0551-06



金勇丰, 浙江大学求是特聘教授。国家杰出青年基金获得者, 国家“万人计划”中青年科技领军人才, 教育部“新世纪优秀人才支持计划”获得者, 《中国科学: 生命科学》杂志编委。获国家技术发明奖二等奖和省部科技进步奖多项, 主持和完成国家自然科学基金杰出青年项目和重点项目等课题。主要从事 RNA 生物学研究, 重点在 RNA 可变剪接和编辑及非编码 RNA 等方面。近年在 *Nat Struct Mol Biol*、*Nat Commun* 等国内外著名学术期刊发表学术论文 30 余篇。

动物编码和非编码RNA A至I编辑研究进展

杨 赟, 金勇丰*

(浙江大学生命科学学院, 杭州 310058)

摘要: RNA 编辑是增加基因转录和功能多样性的重要形式。A 至 I RNA 编辑是 ADAR 酶作用于双链 RNA 使腺苷脱氨基变成肌苷形成的。高通量测序技术的发展使得规模化鉴定 RNA 编辑位点成为可能, 目前已在人和其他动物发现了大量的 A 至 I RNA 编辑位点, 其中多数位于非编码 RNA 中。RNA 编辑在体内具有重要生理功能, 编辑异常可能导致一些疾病的发生发展。主要从 ADAR 介导的 RNA A 至 I 编辑的鉴定、分子机理、生理作用以及相关疾病等方面进行阐述。

关键词: A 至 I RNA 编辑; ADAR; RNA 二级结构

中图分类号: Q522

文献标志码: A

A-to-I RNA editing in animal coding and noncoding RNAs

YANG Yun, JIN Yong-Feng*

(School of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract: RNA editing is an important means to increase transcriptome complexity and functional diversity. Adenosine to inosine (A-to-I) RNA editing is a common form of RNA editing in animals, which converts adenosine to inosine in double-stranded RNA regions by the adenosine deaminase acting on RNA (ADAR) proteins. Recently, the development of high throughput sequencing technology makes genome-wide identification of RNA editing sites possible. A large number of A-to-I RNA editing sites have been discovered in transcriptome of human and other animals, and most of them are located in noncoding RNAs. Recent studies show that A-to-I RNA editing plays an important role in physiological functions, and dysregulated RNA editing may be involved in several pathological processes. This review focuses on the identification, molecular mechanism and function of ADAR-mediated RNA editing in coding and noncoding RNAs.

Key words: A-to-I RNA editing; ADAR; RNA secondary structure

收稿日期: 2016-03-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(31125011, 31270844)

*通信作者: E-mail: jinyf@zju.edu.cn

DNA 序列拼凑出了制造各种 RNA 和蛋白质的指令, 但是 RNA 和蛋白质的制造却不总是按照这些密码来进行。如果将基因组 DNA 看作是只读的遗传密码拷贝, 那么 RNA 则可以看成是可改写的工作拷贝——在转录后加工成熟过程中, 在特异的修饰酶作用下对 RNA 进行修饰。至今, 已经鉴定了 100 多种不同的 RNA 核苷酸修饰。复杂的 RNA 修饰要求多重修饰或是由多步生物合成途径进行的, 而简单的 RNA 修饰(如甲基化、硫化、脱氨化等)一般是由单个酶催化进行的。脱氨化修饰的底物靶点主要有腺苷和胞苷, 其中前者更引人注目, 因为修饰生成了原 RNA 序列中没有的新核苷——I (次黄嘌呤核苷, 肌苷)。腺苷脱氨化在古生菌、细菌和真核生物的 tRNA 均有发生, 由 tRNA 腺苷脱氨酶 (ADAT) 催化。腺苷脱氨化是动物界最普遍的 mRNA 编辑, 由作用于 RNA 的腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase acting on RNA, ADAR) 催化, 该酶还催化非编码 RNA (如 siRNA、miRNA) A 至 I 的修饰^[1]。值得注意的是, 由于次黄嘌呤在碱基配对时被识别为鸟嘌呤, 因而此修饰作用相当于将 mRNA 中的一个 A 转变成为 G (鸟苷), 不仅改变原有翻译密码子^[2], 而且因为改变碱基配对而影响了 siRNA 和 miRNA 等的生理调控作用和性状表型, 因此这种 RNA 修饰方式被称为 A 至 I RNA 编辑^[3]。最近, 研究人员利用分生孢子、菌丝和子囊壳研究发现, A 至 I RNA 编辑特异性地发生在有性生殖过程中, 主要在丝状子囊菌的编码区, 但是涉及不同于动物 ADAR 的腺苷脱氨酶机制^[4]。即使是很简单的 RNA 编辑都会影响最终形成的蛋白质的功能, RNA 编辑缺失将导致癫痫等疾病的发生。阐明 A 至 I RNA 编辑的生物学功能和分子调控机制, 将是后基因组时代一个很有意义的挑战。本文主要对动物 ADAR 介导的 RNA A 至 I 编辑的鉴定、生理作用以及相关疾病等方面进行阐述。

1 RNA编辑的鉴定

由于 RNA 编辑具有明显的组织特异性, 所以在很多情况下需要对不同组织的已知编辑位点进行分析。编辑位点的鉴定有如下方法: (1) 单克隆测序法; (2) 酶切法; (3) 定量 PCR 法; (4) 高通量测序技术。这四种方法各有优缺点: 酶切法最为方便, 但是灵敏度较低; 定量 PCR 法灵敏度较高。新的 RNA 编辑位点鉴定需要测序才能确认。在高通量 RNA 测

序开展以前, RNA 编辑的发现大多是在偶然的情况下发生的, 所以被报道的 RNA 编辑位点一直不多。随着高通量测序技术的普及, 大量新的 RNA 编辑位点在人类、线虫、果蝇、猕猴等不同物种中被发现^[5-8]。由于 RNA 编辑位点通常都是单个核苷酸的变化, 容易与基因组中单核苷酸多态性 (SNP) 混淆, 所以, 在鉴定新的 RNA 编辑位点时, 通常需要将 RNA 序列和基因组序列进行比较, 以此区分 RNA 编辑和单核苷酸多态性。因而, 绝大部分转录组水平的 RNA 编辑位点研究都同时进行了转录组和基因组测序, 这使鉴定 RNA 编辑位点的成本大大提高^[5-6]。为了减少测序成本, 获得更多可靠的编辑位点数据, 研究人员开始采用新的计算方法分析 RNA-seq 的数据来预测新的 RNA 编辑位点^[9]。最近, 研究人员开发出了一种新的计算方法——GIREMI, 该方法通过连锁效应区分 RNA 编辑和单核苷酸多态性。RNA 编辑是转录后加工的结果, 通常是随机的, 所以两个编辑位点不会发生连锁效应; 而单核苷酸多态性是基因组水平的差异, 因而两个单核苷酸多态性通常是连锁的。利用这一差异, 只需要进行 RNA 测序就能准确地区分 RNA 编辑位点和单核苷酸多态性^[10]。

2 RNA编辑机制

ADAR 酶通过水解脱氨作用将腺苷 (A) 上的氨基脱去, 使之变成肌苷 (I)^[11]。由于肌苷在碱基配对时被识别为鸟苷, 因而此编辑作用相当于将 mRNA 中的一个 A 转变成为 G。研究显示, ADAR 酶广泛存在于动物界, 但未在植物、真菌和古生菌中发现其同源蛋白^[12]。最近发现, 真菌 mRNA 的 A-I RNA 编辑涉及不同于动物 ADAR 的腺苷脱氨酶机制^[4]。在动物, ADAR 基因的数量各不相同。在果蝇中, 只有 1 个 *dADAR* 基因^[13]; 在线虫中, 有 2 个 ADAR 基因, 分别为 *CeADAR1* 和 *CeADAR2*^[14]; 在脊椎动物中, 存在 3 个 ADAR 基因, 分别为 *ADAR1*、*ADAR2* 和 *ADAR3*, 但 ADAR3 目前没有发现编辑活性。

ADAR 酶的作用底物为双链 RNA, 而且 ADAR 酶的编辑活性需要其同源二聚化后才能发挥^[15-16]。ADAR 酶编辑双链 RNA 时, 不依赖于序列特异性。在完全配对的双链 RNA 分子中, 50%~60% 的 A 都能被编辑^[2]。而当 RNA 二级结构中存在环、突起和未配对的情况时, 只有特定位点的 A 能够被编辑^[2]。目前为止, ADAR 酶如何保证编辑位点的特

异性之谜仍未解开。研究显示, ADAR 酶编辑位点的特异性与编辑底物 RNA 的二级结构相关, 同时与 RNA 的空间结构密切相关^[17-19]。

在生物体内, 常见的 ADAR 酶编辑底物有三类。第一类是 mRNA 编码区中特定的编辑位点。该类编辑位点通过与附近的外显子序列或者下游的内含子序列形成具有突起和未配对的 RNA 颈环结构实现特定位点的编辑^[20-21]。目前, 只发现少数基因存在该类编辑^[18]。mRNA 编码区中的 A 至 I RNA 编辑能够改变 mRNA 编码的蛋白质序列, 最终影响蛋白质的活性和功能。第二类是前体小 RNA。由于前体小 RNA 需要形成双链结构才能被加工成熟, 因而其是潜在的 ADAR 酶作用底物。研究显示, 人类所有的前体 miRNA 中有 16% 是 ADAR 酶的作用底物^[22]。前体 miRNA 的 A 至 I RNA 编辑能够影响 miRNA 的成熟和靶点的识别^[1, 23]。第三类是转录本中的重复序列。在人类基因组中存在着大量的重复序列, 例如 Alu 序列^[18]。这些重复序列的正负链之间能够形成双链 RNA, 并发生非特异性的大量 A 至 I RNA 编辑, 高度编辑的 mRNA 会被滞留在细胞核内^[24]。

3 细胞核A至I mRNA编辑的功能

A 至 I RNA 编辑可在转录后水平“改写”基因组中的密码子, 在蛋白质多样性的形成中扮演着重要的角色, 与神经、免疫功能等密切相关。动物体内已知的几种 A 至 I RNA 编辑底物基本上编码具有重要功能的蛋白质, 其编辑变化可引发相应疾病发生。谷氨酸受体 mRNA 经过编辑后, 其钙离子通道的通透性可发生改变^[25]。小鼠谷氨酸受体 B 基因若发生编辑缺失, 将诱发癫痫发作或于出生后死亡^[26], 暗示 A 至 I RNA 编辑缺陷可能与多种疾病的发生相关, 是疾病遗传机制的候选改变位点。将果蝇 ADAR 基因敲除后导致编辑位点丧失, 果蝇形态和寿命虽仍可维持正常, 但出现温度敏感性麻痹、运动失调以及随年龄增加而加重的震颤和神经系统退化, 同时对外界环境变化如高温和缺氧的适应性降低^[13]; 线虫和小鼠 ADAR 缺失突变体也表现出神经功能缺陷表型^[14, 27-28]。基因敲除分析表明, ADAR1 还是造血干细胞的必需调控因子, 通过抑制干扰素信号途径和阻断过早的细胞凋亡进行调节^[29]。越来越多的实验证据表明, A 至 I RNA 编辑是基因表达转录后调控的十分重要的手段, 可影响机体的许多重要生理过程。

4 非编码RNA的编辑研究

先前所明确的 A 至 I RNA 编辑底物大多位于神经系统, 且皆为偶然发现。但是, mRNA 中 I 数值的测定表明, 编辑影响了更大数量的转录产物, 平均每 17 000 个核苷酸中就有 1 个 I^[30], 而人类每 2 000 个核苷酸中就有 1 个 I, 表明真核生物转录组中存在许多未知 mRNA 编辑位点。目前已发现至少 2 000 个人类基因的 10 000 个位点发生 A 至 I RNA 编辑^[31]。令人吃惊的是, 最近研究表明, 大部分人 mRNA 编辑位点位于非编码区, 暗示 RNA 编辑不仅导致蛋白质氨基酸的变化, 而且也是产生生物多样性和复杂性的重要机制之一。5' 或 3' RNA 非编码区的双链体的去稳定能调节 mRNA 稳定性、运输和翻译^[32]。最近, Walkley 课题组证实, ADAR1 介导对 3' 非翻译区内长 dsRNA 的 A 至 I 编辑, 由此避免 MDA5 识别内源性 dsRNA, 揭示了免疫系统区别自我和非我 dsRNA 的一个新机制^[33]。此外, RNA 编辑还能导致 mRNA 前体中原有剪接位点改变, 最终将导致翻译出的蛋白质一级结构和功能发生变化^[34]。RNA 编辑还能促进内含子进化为外显子^[35]。线虫 ADAR 的缺失能导致转基因沉默, 暗示 RNA 编辑和 RNA 干涉途径相互作用^[36], 抑制 RNA 干涉途径能拯救 ADAR 缺失功能也支持这一观点^[37]。因为 RNA 编辑和 RNA 干涉均以 dsRNA 分子为作用靶点, RNA 编辑通过阻止 siRNA 的形成而抑制基因沉默^[20]。最近研究还表明, RNA 编辑在一些 miRNA 形成和表达中发挥重要作用, A 至 I RNA 编辑抑制 miRNA 前体的加工^[1]; 更为有趣的是, 编辑后的 miRNA 能沉默与编辑前的 miRNA 不同的靶基因从而影响生理活动^[23, 38]。类似地, 3' RNA 非编码区 RNA 编辑也将改变 miRNA 沉默基因的效果^[39]。综上所述, 以前发现的 RNA 编辑位点仅仅是“冰山一角”, RNA 编辑的作用以前显然是被低估了, 必须重新认识 RNA 编辑在传递和控制遗传信息的功能及其生物功能多样性中的重要意义(图 1)。

5 RNA编辑的进化意义

研究表明, A 至 I mRNA 编辑位点具有种属的进化保守性, 同时几乎所有 A 至 I mRNA 编辑位点的周边序列也具有种属的高度保守性^[40]。值得注意的是, 参与编辑靶点的 RNA 双链体结构的内含子部分序列也高度保守, 内含子序列突变能显著甚至

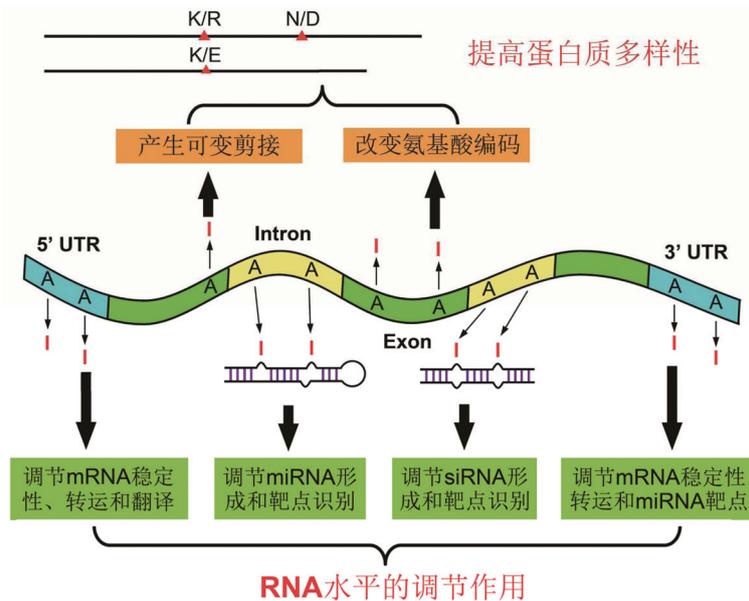


图1 A至I RNA编辑对基因表达调控示意图

完全抑制 A 至 I mRNA 编辑的发生, 表明该内含子序列对 A 至 I mRNA 编辑是不可缺少的^[41]。果蝇烟碱型乙酰胆碱受体 Da6 第 5 个外显子有 4 处位点发生 A 至 I mRNA 编辑^[42], 而在与果蝇同为双翅目昆虫的疟蚊中则未能检测到编辑位点, 但鳞翅目昆虫的家蚕却在与果蝇相同的 4 处位点发生 A 至 I mRNA 编辑。有趣的是, 果蝇与疟蚊第 5 个外显子核苷酸同源性大于果蝇与家蚕, 差别来自第 5 个内含子序列的长度和结构: 疟蚊的该内含子只有 94 bp, 难以形成 RNA 双链体结构; 而果蝇和家蚕该内含子均大于 1 kb, 并且有部分的保守区, 该部分保守区与部分外显子序列形成 RNA 双链体结构, 该结构信号与编辑酶相互协作发生 A 至 I mRNA 编辑^[43]。这些发现还表明, 内含子序列在这些 RNA 编辑和调控中具有重要作用。

传统观点认为: “RNA 编辑在 DNA 序列不变的情况下增加了蛋白质的多样性, 通常改变了蛋白质中高度保守的密码子。”最近, 通过对果蝇、蚊子、家蚕、蜜蜂(进化距离超过 3 亿年)等几十个物种的大量实验数据分析, 研究人员获得了与传统观点不同的结果, 发现 A 至 I RNA 编辑大多改变了高度保守的蛋白质区域中的较不保守的密码子, 从而提出了 RNA 编辑具有产生蛋白质多样性和维持进化保守性的双重功能的新观点^[44]。研究还发现了通过无义突变来“逃避”RNA 编辑的机制, 表明密码子的无义突变可以通过 RNA 编辑导致氨基酸的

变化, 这种物种特异性的无义突变很可能是来“逃避”有害 RNA 编辑的一种机制。此外, 研究还显示, 基因组 DNA 转录后的 A 至 I 编辑可以修正 DNA 水平上 G 到 A 的突变, 与此同时, 被编辑的 I(G) 也可以“牢固嵌入”基因组 DNA, 导致 A 到 G 的突变^[44-45]。这暗示了细胞核 RNA 编辑与 DNA 水平上的变异的关系, 说明 A 至 I RNA 编辑可在遗传变异中充当一个进化媒介。

6 RNA编辑与疾病

mRNA 的编辑能够改变氨基酸的编码, 最终影响蛋白质的功能。因而, RNA 编辑的改变往往会疾病的发生。由于先前发现的 RNA 编辑位点比较少, 而且主要集中在神经系统中, 所以目前大部分研究都集中在 RNA 编辑与神经系统疾病的相关性上。例如, 哺乳动物 AMPA 受体的 RNA 编辑与肌萎缩性脊髓侧索硬化症 (ALS)^[46]、脑肿瘤^[47] 和短暂性脑缺血^[48] 密切相关。5-羟色胺受体的 RNA 编辑与 Prader-Willi 综合征^[22] 和精神疾病^[49] 相关。RNA 编辑还与肿瘤^[50]、肥胖症诱发的糖尿病^[51]、阿尔茨海默症^[52] 和狼疮^[53] 等疾病的发生有密切关系。此外, 非编码 RNA 的编辑能够改变基因表达调控, 从而影响生理活动和疾病的发生^[38, 54]。阐明 RNA 编辑与疾病的关系将极大地提高人们对疾病机理的认识, 同时可以为相关疾病的治疗提供可能的靶点。

此外, 尤其令人感兴趣的是不仅分子内 RNA 双链成为 ADAR 编辑靶点, 果蝇、线虫不同 RNA 分子间形成的 RNA 双链也会发生 RNA 编辑。而且, 病毒正义 RNA 双链发生 RNA 编辑已是普遍现象。如果这种编辑方式不是例外的话, 那么完全可以人工设计 RNA 分子, 与靶 RNA 分子形成 RNA 双链体 (不一定完全互补), 在 ADAR 作用下人为特异性改变靶 RNA 序列, 甚至改变氨基酸密码子。最近, 研究人员通过将重组 ADAR 蛋白 (用 λ 噬菌体 N 蛋白替换双链 RNA 结合蛋白结构域) 和引导 RNA (靶点互补序列和 λ 噬菌体 N 蛋白结构域 boxB) 共转染到细胞内, 能够特异性地编辑提前终止密码子^[55]。该技术可以人为在 RNA 水平修正基因点突变, 在生物学和临床上具有潜在的应用价值。

7 结论与展望

果蝇、小鼠、人等真核生物全基因组序列图谱绘制的完成, 特别是高通量测序技术转录组测序的发展, 为真核生物 mRNA 编辑的鉴定和分子机制研究提供了契机。以前将许多编辑位点归咎于测序错误或 SNP, 如今已被证明是 RNA 编辑位点。越来越多的物种的 RNA 编辑位点的鉴定将为 RNA 编辑研究提供新的信息。最近, Joshua Rosenthal 及其同事在乌贼中有神经和细胞骨架功能的基因中发现了广泛的 RNA 编辑^[56]。此外, 研究人员在真菌 mRNA 编码区发现大量 A 至 I RNA 编辑, 但不同于动物 ADAR 的腺苷脱氨酶机制^[4]。这些新发现还将极大地提高人们解开基因组中编码信息的能力, 如果 RNA 编辑以前被认为是例外而不是常规, 那么这些结果无疑是对中心法则的重要补充。

虽然目前 RNA 编辑的生物学意义还不十分清楚, 但是前人对染色质中组蛋白和 DNA 修饰等遗传信息传递模式和功能的研究为此提供了线索。在哺乳动物生殖细胞的成熟过程中, 有一系列可遗传的表观遗传修饰, 它们通过染色质和组蛋白修饰 (甲基化、磷酸化、乙酰化、泛素化等) 及 DNA 甲基化来控制基因表达; 另外, 在线虫的 RNA 干涉实验中则观察到通过双链 RNA 遗传的基因沉默现象, 说明双链 RNA 也能独立地传递遗传信息。类似地, A 至 I RNA 编辑揭示了一种新类型的遗传密码 (空间密码), 是一种遗传信息的空间传递模式。特别是在非编码 RNA 序列中发现了大量编辑位点, 但是其生物学功能并不清楚。今后的一大挑战是进一步阐明 RNA 编辑在生理和病理发生中的作用。

[参 考 文 献]

- [1] Yang W, Chendrimada TP, Wang Q, et al. Modulation of microRNA processing and expression through RNA editing by ADAR deaminases. *Nat Struct Mol Biol*, 2006, 13: 13-21
- [2] Nishikura K. Functions and regulation of RNA editing by ADAR deaminases. *Annu Rev Biochem*, 2010, 79: 321-49
- [3] Brennicke A, Marchfelder A, Binder S. RNA editing. *FEMS Microbiol Rev*, 1999, 23: 297-316
- [4] Liu H, Wang Q, He Y, et al. Genome-wide A-to-I RNA editing in fungi independent of ADAR enzymes. *Genome Res*, 2016, 26: 499-509
- [5] Li B, Levanon EY, Yoon JK, et al. Genome-wide identification of human RNA editing sites by parallel DNA capturing and sequencing. *Science*, 2009, 324: 1210-3
- [6] Li M, Wang IX, Li Y, et al. Widespread RNA and DNA sequence differences in the human transcriptome. *Science*, 2011, 333: 53-8
- [7] Zhao HQ, Zhang P, Gao H, et al. Profiling the RNA editomes of wild-type *C. elegans* and ADAR mutants. *Genome Res*, 2015, 25: 66-75
- [8] Chen JY, Peng Z, Zhang R, et al. RNA editome in rhesus macaque shaped by purifying selection. *PLoS Genet*, 2014, 10: e1004274
- [9] Zhu S, Xiang JF, Chen T, et al. Prediction of constitutive A-to-I editing sites from human transcriptomes in the absence of genomic sequences. *BMC Genomics*, 2013, 14: 206
- [10] Zhang Q, Xiao X. Genome sequence-independent identification of RNA editing sites. *Nat Methods*, 2015, 12: 347-50
- [11] Bass BL, Weintraub H. An unwinding activity that covalently modifies its double-stranded RNA substrate. *Cell*, 1988, 55: 1089-98
- [12] Jin Y, Zhang W, Li Q. Origins and evolution of ADAR-mediated RNA editing. *IUBMB Life*, 2009, 61: 572-8
- [13] Palladino MJ, Keegan LP, O'Connell MA, et al. A-to-I pre-mRNA editing in *Drosophila* is primarily involved in adult nervous system function and integrity. *Cell*, 2000, 102: 437-49
- [14] Tonkin LA, Saccomanno L, Morse DP, et al. RNA editing by ADARs is important for normal behavior in *Caenorhabditis elegans*. *EMBO J*, 2002, 21: 6025-35
- [15] Cho DS, Yang W, Lee JT, et al. Requirement of dimerization for RNA editing activity of adenosine deaminases acting on RNA. *J Biol Chem*, 2003, 278: 17093-102
- [16] Gallo A, Keegan LP, Ring GM, et al. An ADAR that edits transcripts encoding ion channel subunits functions as a dimer. *EMBO J*, 2003, 22: 3421-30
- [17] Tian N, Yang Y, Sachsenmaier N, et al. A structural determinant required for RNA editing. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39: 5669-81
- [18] Maas S. Posttranscriptional recoding by RNA editing. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2012, 86: 193-224
- [19] Rieder LE, Staber CJ, Hoopengardner B, et al. Tertiary structural elements determine the extent and specificity of messenger RNA editing. *Nat Commun*, 2013, 4: 2232

- [20] Nishikura K. Editor meets silencer: crosstalk between RNA editing and RNA interference. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7: 919-31
- [21] Ohlson J, Pedersen JS, Haussler D, et al. Editing modifies the GABA(A) receptor subunit $\alpha 3$. *RNA*, 2007, 13: 698-703
- [22] Kawahara Y, Megraw M, Kreider E, et al. Frequency and fate of microRNA editing in human brain. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36: 5270-80
- [23] Kawahara Y, Zinshteyn B, Sethupathy P, et al. Redirection of silencing targets by adenosine-to-inosine editing of miRNAs. *Science*, 2007, 315: 1137-40
- [24] Chen LL, Carmichael GG. Altered nuclear retention of mRNAs containing inverted repeats in human embryonic stem cells: functional role of a nuclear noncoding RNA. *Mol Cell*, 2009, 35: 467-78
- [25] Seeburg PH, Higuchi M, Sprengel R. RNA editing of brain glutamate receptor channels: mechanism and physiology. *Brain Res Brain Res Rev*, 1998, 26: 217-29
- [26] 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: 525-34
- [27] Higuchi M, Maas S, Single FN, et al. Point mutation in an AMPA receptor gene rescues lethality in mice deficient in the RNA-editing enzyme ADAR2. *Nature*, 2000, 406: 78-81
- [28] Wang Q, Khillan J, Gadue P, et al. Requirement of the RNA editing deaminase ADAR1 gene for embryonic erythropoiesis. *Science*, 2000, 290: 1765-8
- [29] Hartner JC, Walkley CR, Lu J, et al. ADAR1 is essential for the maintenance of hematopoiesis and suppression of interferon signaling. *Nat Immunol*, 2009, 10: 109-15
- [30] Paul MS, Bass BL. Inosine exists in mRNA at tissue-specific levels and is most abundant in brain mRNA. *EMBO J*, 1998, 17: 1120-7
- [31] Athanasiadis A, Rich A, Maas S. Widespread A-to-I RNA editing of Alu-containing mRNAs in the human transcriptome. *PLoS Biol*, 2004, 2: e391
- [32] Prasanth KV, Prasanth SG, Xuan Z, et al. Regulating gene expression through RNA nuclear retention. *Cell*, 2005, 123: 249-63
- [33] Liddicoat BJ, Piskol R, Chalk AM, et al. RNA editing by ADAR1 prevents MDA5 sensing of endogenous dsRNA as nonself. *Science*, 2015, 349: 1115-20
- [34] Rueter SM, Dawson TR, Emeson RB. Regulation of alternative splicing by RNA editing. *Nature*, 1999, 399: 75-80
- [35] Lev-Maor G, Sorek R, Levanon EY, et al. RNA-editing-mediated exon evolution. *Genome Biol*, 2007, 8: R29
- [36] Knight SW, Bass BL. The role of RNA editing by ADARs in RNAi. *Mol Cell*, 2002, 10: 809-17
- [37] Tonkin LA, Bass BL. Mutations in RNAi rescue aberrant chemotaxis of ADAR mutants. *Science*, 2003, 302: 1725
- [38] Shoshan E, Mobley AK, Braeuer RR, et al. Reduced adenosine-to-inosine miR-455-5p editing promotes melanoma growth and metastasis. *Nat Cell Biol*, 2015, 17: 311-21
- [39] Liang H, Landweber LF. Hypothesis: RNA editing of microRNA target sites in humans? *RNA*, 2007, 13: 463-7
- [40] Hoopengardner B, Bhalla T, Staber C, et al. Nervous system targets of RNA editing identified by comparative genomics. *Science*, 2003, 301: 832-6
- [41] Reenan RA. Molecular determinants and guided evolution of species-specific RNA editing. *Nature*, 2005, 434: 409-13
- [42] Grauso M, Reenan RA, Culetto E, et al. Novel putative nicotinic acetylcholine receptor subunit genes, *Da5*, *Da6* and *Da7*, 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: 1519-33
- [43] Jin Y, Tian N, Cao J, et al. RNA editing and alternative splicing of the insect nAChR subunit $\alpha 6$ transcript: evolutionary conservation, divergence and regulation. *BMC Evol Biol*, 2007, 7: 1-12
- [44] Yang Y, Lv J, Gui B, et al. A-to-I RNA editing alters less-conserved residues of highly conserved coding regions: implications for dual functions in evolution. *RNA*, 2008, 14: 1516-25
- [45] Tian N, Wu X, Zhang Y, et al. A-to-I editing sites are a genomically encoded G: implications for the evolutionary significance and identification of novel editing sites. *RNA*, 2008, 14: 211-6
- [46] Hideyama T, Yamashita T, Suzuki T, et al. Induced loss of ADAR2 engenders slow death of motor neurons from Q/R site-unedited GluR2. *J Neurosci*, 2010, 30: 11917-25
- [47] Maas S, Patt S, Schrey M, et al. Underediting of glutamate receptor GluR-B mRNA in malignant gliomas. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 14687-92
- [48] Peng PL, Zhong X, Tu W, et al. ADAR2-dependent RNA editing of AMPA receptor subunit GluR2 determines vulnerability of neurons in forebrain ischemia. *Neuron*, 2006, 49: 719-33
- [49] Dracheva S, Patel N, Woo DA, et al. Increased serotonin 2C receptor mRNA editing: a possible risk factor for suicide. *Mol Psychiatry*, 2008, 13: 1001-10
- [50] Chen L, Li Y, Lin CH, et al. Recoding RNA editing of AZIN1 predisposes to hepatocellular carcinoma. *Nat Med*, 2013, 19: 209-16
- [51] Gan Z, Zhao L, Yang L, et al. RNA editing by ADAR2 is metabolically regulated in pancreatic islets and β -cells. *J Biol Chem*, 2006, 281: 33386-94
- [52] Gaisler-Salomon I, Kravitz E, Feiler Y, et al. Hippocampus-specific deficiency in RNA editing of GluA2 in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2014, 35: 1785-91
- [53] Lamoureux JL, Watson LC, Cherrier M, et al. Reduced receptor editing in lupus-prone MRL/lpr mice. *J Exp Med*, 2007, 204: 2853-64
- [54] Nishikura K. A-to-I editing of coding and non-coding RNAs by ADARs. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17: 83-96
- [55] Montiel-Gonzalez MF, Vallecillo-Viejo I, Yudowski GA, et al. Correction of mutations within the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator by site-directed RNA editing. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 18285-90
- [56] Alon S, Garrett SC, Levanon EY, et al. The majority of transcripts in the squid nervous system are extensively recoded by A-to-I RNA editing. *Elife*, 2015, 4: e05198