

·综述·

腺苷脱氨酶 1 在感染性疾病中的作用机制

卢焱¹ 薛云婷² 徐建国¹ 杨亚冬¹ 杨灿¹¹杭州医学院检验医学院、生物工程学院, 杭州 311399; ²杭州医学院存济口腔学院, 杭州 311399

通信作者: 杨灿, Email: 2020000235@hmc.edu.cn

【摘要】 腺苷脱氨酶 1 作为一种 RNA 编辑酶,通过催化 RNA 分子中腺苷(A)到肌苷(I)的脱氨反应,修饰基因产物的生成,具有选择性和非选择性活性。这种编辑过程发生在编码或非编码区域,对于纠正致病突变以及调节哺乳动物的基因表达和蛋白质功能至关重要,但也可能激活导致疾病发病的异常信号通路。腺苷脱氨酶 1 除在肿瘤、自身免疫性疾病、神经系统疾病及神经退行性疾病中起作用之外,还在各种病原体的感染中发挥着不同的作用。本文综述了腺苷脱氨酶 1 在感染性疾病中的作用及其分子机制。

【关键词】 腺苷脱氨酶;感染性疾病;作用机制;基因编辑

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划(202413023012)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20250323-00030

The role of adenosine deaminase acting on RNA 1 in infectious diseases

Lu Xuan¹, Xue Yunting², Xu Jianguo¹, Yang Yadong¹, Yang Can¹¹School of Laboratory Medicine and Bioengineering, Hangzhou Medical College, Hangzhou 311399, China; ²Cunji School of Stomatology, Hangzhou Medical College, Hangzhou 311399, China

Corresponding author: Yang Can, Email: 2020000235@hmc.edu.cn

【Abstract】 Adenosine deaminase acting on RNA (ADAR)1, as an RNA editing enzyme, catalyzes the deamination of adenosine (A) to inosine (I) in RNA molecules, thereby modifying the production of gene products through both selective and non-selective activities. This editing process occurs in coding or non-coding regions, and plays a critical role in correcting pathogenic mutations as well as regulating gene expression and protein function in mammals. However, it may also activate aberrant signaling pathways that contributes to disease pathogenesis. ADAR1 exerts diverse roles not only in tumors, autoimmune diseases, neurological disorders, and neurodegenerative disorders, but also in infections caused by various pathogens. This review summarizes the role of ADAR1 in infectious diseases and its underlying molecular mechanisms.

【Key words】 Adenosine deaminase; Infectious Diseases; Mechanism; Gene editing

Fund program: National College Student Innovation and Entrepreneurship Training Program (202413023012)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20250323-00030

RNA 编辑过程是 RNA 加工过程中的一种转录后修饰机制,可诱导基因内编码 RNA 的核苷酸序列发生改变,这一复杂过程包括核苷酸插入或缺失,以及核碱基的脱氨^[1-2]。其中,腺苷到肌苷(A-to-I)的 RNA 编辑代表了表观遗传修饰的重要机制,是哺乳动物中观察到的最普遍的 RNA 修饰类型^[3]。催化过程涉及腺苷脱氨酶(adenosine deaminase acting on RNA, ADAR)对双链 RNA(dsRNA)的作用,这些 dsRNA 可以

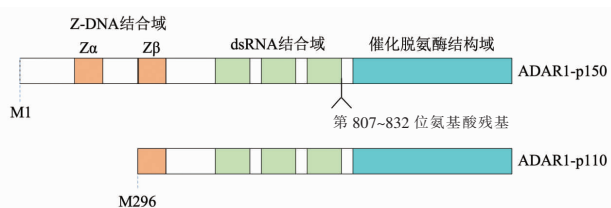
被一类称为 ADAR 的酶家族特异性识别。在哺乳动物中,ADAR 家族主要包括 3 个成员:ADAR1、ADAR2 和 ADAR3。ADAR1 和 ADAR2 广泛存在于多种组织中,具有明确的催化活性,而 ADAR3 仅在大脑中表达,其功能尚不明确^[4]。ADAR1 因其独特的双亚型特性与免疫调控功能,目前已成为众多疾病研究的关键靶点。深入理解 ADAR1 的结构特征与功能机制,对于揭示其如何在生理和病理状态下精确执行 RNA 编

辑任务至关重要。

一、ADAR1 的结构特征与功能

1. ADAR1 的结构特征

ADAR1 基因通过选择性剪接和不同的启动子使用,产生两种主要的亚型:p150(相对分子质量为 150 000)和 p110(相对分子质量为 110 000)。诱导型 ADAR1-p150 的翻译起始于 M1, 包含第 807~832 位氨基酸残基;组成型 ADAR1-p110 的翻译起始于 M296, 并因可变转录剪接作用而缺失第 807~832 位的氨基酸残基^[5]。从 C 端开始,ADAR1 包含以下结构域(图1):催化脱氨酶结构域(deaminase domain),负责催化 dsRNA 中腺苷的脱氨反应;3 个 dsRNA 结合结构域(dsRNA binding domain, dsRBD),用于结合双链 RNA;Z-DNA 结合域,p110 包含一个 Z β 结构域,而 p150 除了 Z β 外,还包含一个额外的 Z α 结构域。Z α 结构域可结合左手 Z 型 dsDNA 和 dsRNA,其所处的 p150 蛋白包含核输出序列(NES),使其能够在细胞核和细胞质之间穿梭。p110 主要局限于细胞核,而 p150 的表达可被 IFN 诱导,且主要定位于细胞质^[6]。



注:dsRNA:双链 RNA;ADAR1:腺苷脱氨酶 1

图 1 ADAR1 不同亚型结构

2. ADAR1 的功能

(1) ADAR1 介导的 RNA 编辑功能

ADAR1 介导的 RNA 编辑功能有两种类型:①高度选择性编辑:脱氨发生在转录本内的特定位点,例如谷氨酸受体亚基 GRIA2 的 Q/R 位点,这种位点选择性编辑与转录本重编码最为相关,其编辑会导致蛋白质序列和后续功能的改变^[7];②非选择性超编辑:一次编辑多个 A,表现为在同一转录本中编辑大量或过量彼此靠近的腺苷,这类编辑主要与重复序列区域有关,其中反向重复的碱基配对会产生高水平的同源性,导致在几百个碱基对的短区域中编辑高比例的腺苷,这种类型的编辑主要发生在内含子区域和 3'UTR 以及 Alu 元件和其他类型重复区域中^[8]。总的来说,这两种类型的编辑对于宿主细胞的转录后调控和转录组多样化都很重要。在选择性编辑的情况下,少数单个密码子的微小变化可能会导致目标蛋白质(如神经受体和转运蛋白)的重大变化,包括电生理特性、稳定性、特定识别位点和其他重要特征,这种编辑(或在某些情况下缺乏编辑)会导致一系列下游神经生理变化,包括神经发育缺陷、增殖减少和神经元死亡^[9]。经常发

生的非选择性过度编辑也会对机体的功能和适应性产生重大影响,不加区分地引入的核苷酸变化会导致错义和无义突变以及 dsRNA 稳定性的变化,最终影响宿主蛋白的功能及 RNA 稳定性^[10]。

(2) ADAR1 介导的 RNA 非编辑功能

虽然 ADAR1 的主要功能是 RNA 编辑,但近年来研究发现,ADAR1 还通过与其他蛋白质包括蛋白激酶 R(protein kinase R,PKR)、核因子 90(nuclear factor 90,NF90)、人抗原 R(human antigen R,HuR)、细胞周期依赖性蛋白激酶 2(cyclin-dependent kinase 2,CDK2)等相互作用表现出非编辑功能,尤其是在调控 miRNA(微小 RNA)的生物合成和功能方面^[11]。在 miRNA 的成熟过程中,ADAR1 可以与 DICER 形成异二聚体,加速 pre-miRNA 的切割并促进 miRNA 诱导的沉默复合物(miRISC)加载到靶 mRNA 的 3'UTR 上,从而调控靶基因的表达^[12]。此外,除了与 miRNA 加工中的一些关键蛋白的相互作用外,ADAR1 还可以作为一种 RNA 结合蛋白直接结合 pri-miRNA,从而调节 miRNA 的成熟^[13]。ADAR1 非编辑功能的发现凸显了其自身的多功能性,为开发靶向 ADAR1 的疾病治疗策略提供了新方向。

二、ADAR1 在感染性疾病中的作用

在感染过程中,先天免疫受体会识别保守的分子模式,例如微生物表面分子、感染过程中产生的代谢物或微生物基因组的核酸,从而激活宿主防御程序,启动先天免疫应答^[14]。研究表明,ADAR1 在先天免疫中发挥着核心和关键作用。ADAR1 可以区分病毒感染过程中内源性和外源性 dsRNA 的产生,由于某些病毒在转录和复制过程中会产生 dsRNA,因此 ADAR1 会对这些 dsRNA 进行 A-to-I 编辑,从而影响病毒本身在体内的传播^[15]。但另一方面,部分病毒也借助 ADAR1 的 A-to-I 编辑功能从而逃脱宿主的免疫防御。但是,对于非病毒性的其他类型病原体感染,ADAR1 的作用尚不明确。由于细菌、真菌及寄生虫感染主要通过其细胞壁成分激活相关的模式识别受体启动免疫应答,且作用于 RNA 编辑的负责酶分别是 TadA(tRNA 特异性腺苷脱氨酶)和 ADAT2/3(作用于 tRNA 的腺苷脱氨酶)而非 ADAR1^[16-17],这可能限制了 ADAR1 在细菌、真菌等其他病原体感染中的作用。

1. 细菌性感染

脓毒血症是一种多由细菌感染引起的致死性全身炎症性疾病,病死率为 25%~30%。Liu 等^[18]发现,在基于多种微生物感染构造的脓毒症模型中,随着脓毒症的进展,ADAR1 的表达呈现先升高后降低的趋势。对于脓毒症诱发的肝损伤加重、枯否细胞凋亡增加的情况,通过过表达 ADAR1 可大大缓

解这一现象,其机制是 ADAR1 直接与 pre-miR-122 结合,调控 miR-122 的生物合成,通过 miR-122/BCL2A1 信号通路减少脓毒症小鼠的巨噬细胞凋亡,从而保护小鼠免受脓毒症引起的肝损伤。对于脓毒症引发的肺损伤,Zhao 等^[19]通过过表达 ADAR1 发现,过表达 ADAR1 可显著减轻盲肠结扎穿刺诱导的肺损伤及其相关的 NLRP3 炎症小体的激活,提示 ADAR1 可作为诊断、预测预后的有前景的标志物,或在未来的研究中作为脓毒症患者的潜在治疗靶点。

另有研究表明,ADAR1 的缺失会增加秀丽隐杆线虫感染铜绿假单胞菌,金黄色葡萄球菌和沙门菌的易感性,其机制是 ADAR1 通过调节胶原蛋白 col-7 和角质层形态,缺失后胶原蛋白合成减少,造成表皮缺陷导致对多种病原体感染的易感性增加^[20]。也有研究报道在感染沙门菌后,ADAR1 的表达急剧上调,是由于 TLR4 激活后产生 IFN- β ,从而刺激 RNA 编辑酶 ADAR1 的表达增加,但 ADAR1 本身的表达水平变化并不影响沙门菌的感染^[21]。

2. 病毒性感染

(1) 呼吸道病毒感染

呼吸道感染是最常见的疾病之一。研究表明,在不同的病毒感染中,ADAR1 既具有抗病毒作用,又具有促病毒感染作用,这取决于 ADAR1 的编辑依赖性和编辑独立性功能(例如 PKR 拮抗作用)对病毒与宿主相互作用的影响^[22]。Jin 等^[23]观察到,SARS-CoV-2 感染会改变体内的 A-to-I RNA 编辑水平,ADAR1 可以通过编辑宿主 RNA 来调节免疫应答并作用于 SARS-CoV-2 的负链 RNA,在宿主的抗病毒活性中发挥关键作用。此外,在 COVID-19 疫苗接种期间,ADAR1 的表达和 A-to-I RNA 编辑的平均水平随着剂量的增加而增加,提示 ADAR1 同时也影响着 COVID-19 疫苗接种后的免疫应答水平。而在流感病毒的感染中,ADAR1 的表现具有多样性。Cao 等^[24]发现 ADAR1 在 H1N1 和 H3N2 感染中表达上调,在 H7N9 感染中表达下调,但在 H5N1 感染中未发生变化。不同的 ADAR1 亚型也发挥着不同的作用,位于细胞质中的 ADAR1-p150 可以持续抑制 IFN- β 和 RIG-I 样受体信号传导,限制 dsRNA 介导的免疫应答,为流感病毒的复制提供了有效保护。相反,位于细胞核中的 ADAR1-p110 可以编辑病毒 RNA,并且单独降低 ADAR1-p110 的表达会导致病毒复制增加,表明 ADAR1-p110 异构体具有潜在的抗病毒作用^[25]。另外,流感病毒的非结构蛋白 1(non-structural protein 1, NS1)通过与细胞核中的 ADAR1-p110 相互作用,降低 p110 的抗病毒活性,从而促进流感病毒的复制^[26]。

不同于其他呼吸道病毒,在感染腺病毒期间,ADAR1 可以通过宿主的泛素连接酶促进自身 RNA 的有效剪接来阻止

dsRNA 的形成,从而避免激活宿主的先天免疫系统^[27]。目前尚不清楚腺病毒的 mRNA 转录本是否由 ADAR1 编辑,但有研究发现细胞 RNA 聚合酶 III 转录的腺病毒相关 RNA-I (VAI-RNA)是 ADAR1 介导的 A-to-I(G)编辑活性的强效抑制剂,并且在 IFN 处理的人骨肉瘤细胞提取物中的内源性 ADAR1 或在猴肾细胞中异位表达 ADAR1-p150 和 p110 可以被 VAI-RNA 所抑制,提示 ADAR1 可能在腺病毒感染中发挥着抗病毒作用,但具体的作用仍有待验证^[28]。

目前 ADAR1 在呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)感染中的作用仍存在争议,对来自人类感染 RSV 早期感染的临床样本进行测序分析发现,样本中存在大量的由 ADAR1 介导产生的有缺陷的病毒基因组,提示 RSV 似乎通过 ADAR1 完成了免疫逃逸变体的形式改变,从而逃脱免疫系统的攻击,利于病毒自身的传播^[29]。但体外细胞感染模型研究显示,RSV 负向 ssRNA 由 RNA 依赖性 RNA 聚合酶转录为 dsRNA,然后 dsRNA 由 ADAR1 编辑并被 Toll 样受体识别,从而触发抗病毒细胞因子的产生(例如 IL-6、IFN- β 和 TNF- α),提示 ADAR1 在 RSV 感染中又发挥抗病毒作用^[29]。

(2) 肠道病毒感染

肠道病毒是一类通过消化道感染和传播感染的病毒,感染可累及胃肠道及全身组织。已报道该目中几种成员存在 ADAR1 编辑的证据,包括脊髓灰质炎病毒和诺如病毒。具体而言,在疫苗衍生的 PV 和 NoV 序列中均观察到了在 A-to-G 和 U-to-C 过度编辑的现象,且已证明是由 ADAR1 表达升高介导的^[30-31]。通过对从多次疫情中分离的 NoV 部分衣壳序列中的可变位点和保守位点分布进行分析,发现在含有 A 的位点中,易感位点(具有 5'A、U 或 C 的位点,易被 ADAR1 编辑)显著多于抗性位点(A 周围碱基为 5'G 的位点,不易被 ADAR 编辑),这种易受 ADAR1 编辑影响的多态性 A 过剩的现象类似于先前报道的果蝇 Sigma 病毒(Sigma virus, DMelSV)中报道的模式,提示 ADAR1 可能在这些病毒的适应性进化中发挥作用^[32]。体内试验表明,在柯萨奇病毒 B3(coxsackievirus B3, CVB3)感染过程中,ADAR1 早期表达下调可以改善病毒性心肌炎,但在中晚期则通过 PKR 和 NF- κ B 信号通路介导炎症反应加剧疾病进展^[33]。在 EV 感染后,ADAR1-p110 从细胞核迁移到细胞质,通过抑制 PKR 和真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α)的磷酸化从而促进 EV 的复制。对 ADAR1 的脱氨酶结构域活性位点进行突变,ADAR1-p110 则失去了其促进病毒复制的能力,表明 ADAR1-p110 促进 EV 复制依赖于其脱氨酶结构域和双链 RNA 结合位点(double-stranded RNA-binding domain, dsRBD)^[34]。

(3) 肝炎病毒感染

目前发现 ADAR1 与 HBV、HCV、HDV 感染有关, HAV 和 HEV 尚未见有报道。研究表明, ADAR 可通过不同途径影响 HBV 复制: 首先, ADAR1 与 HBV 的 RNA 相互作用并使腺苷(A)脱氨生成肌苷(I), 从而破坏宿主的免疫识别促进 HBV 复制; 其次, ADAR1 通过调控 miR-122 的生成来抑制 Huh7(1 种肝细胞系)细胞中的 HBV 复制^[35]。此外, ADAR1 还可通过人类抗原 R(HuR)介导的转录后调控抑制 MAVS(线粒体抗病毒信号蛋白)表达从而促进 HBV 的复制^[36]。值得注意的是, HBV 的 X 蛋白(HBx)转录促进 ADAR1 的表达, 从而提高触发内在免疫激活所需的阈值, 增强 HBV 逃避免疫识别的能力, 导致持续感染。补充 ADAR1 抑制剂可有效增强肝脏免疫激活, 促进体内和体外 HBV 的清除^[37]。

与 HBV 恰恰相反, ADAR1 在 HCV 感染中主要发挥抗病毒作用。起初认为 ADAR1 主要依赖其 RNA 编辑功能发挥抗病毒作用, 但最新的研究表明除了由于序列编辑而产生的抗病毒影响之外, ADAR1 还通过抑制 PKR 激活, 以编辑独立的方式控制 HCV 的复制^[38]。经典的病毒复制周期中, PKR 活性增强会抑制病毒复制, 因为 PKR 介导的翻译停滞会选择性地阻断 5' 帽依赖性翻译, 但 HCV 的复制却不受此影响, 因此, ADAR1 通过抑制 PKR 反而产生了奇妙的抗病毒作用^[39]。

HDV 的 dsRNA 是第一个被确定为 ADAR1 编辑的病毒底物, 具有特定的编辑位点。在 HDV 感染过程中, ADAR1 介导的 RNA 编辑主要负责将病毒从 RNA 复制转换为病毒体包装和分泌, HDV 的 A~I 编辑主要通过 ADAR1-p110 在细胞核内的反基因组 RNA 上发生, 其介导的高度位点选择性 HDV RNA 编辑使终止密码子(UAG)变为色氨酸密码子(UGG)。在没有编辑的情况下, HDAg-L 蛋白无法合成, HDV 基因组 RNA 也就无法包装分泌^[40-41]。

(4) 皮肤及性病毒感染

麻疹病毒(MeV)基因组中的过度编辑是 ADAR 编辑研究最早的例子之一, 甚至在 ADAR 酶被描述之前, 就已经有研究从分离的持续性 MeV 感染样本中发现了聚集的 A-to-G 突变^[42]。后来证实这种聚集性的突变是由于 ADAR-p150 异构体编辑所致。持续慢性感染的 MeV 本质上是一种缺损型麻疹病毒, 与正常的 MeV 相比, 其编码 M 蛋白的 M 基因由于存在大量的 U-to-C 和 A-to-G 的突变导致 M 蛋白(系非糖化蛋白, 位于囊膜脂质双层内, 与病毒装配、芽生、维持病毒颗粒完整性有关)无法转录翻译, 表明 ADAR1 可以通过 RNA 编辑功能产生新的序列变体促进病毒逃逸, 从而实现持续感染^[43]。此外, ADAR1 还可以通过抵消 PKR 激活、应激颗粒形成、细胞凋亡和 I 型 IFN 产生成为急性 MeV 感染的促病毒剂^[44]。

在 HIV 感染中, ADAR1 同样可以通过抑制 PKR 来增强病毒自身的复制^[45]。除此之外, ADAR1 能与 HIV-1p55Gag 蛋白(未成熟病毒衣壳的主要结构蛋白)相互作用, 并且内源性 ADAR1 可以被整合到从原代 HIV-1 感染 CD4⁺T 淋巴细胞上清液中纯化的病毒体中, 也有助于支持病毒体从未成熟的 Gag 组装到基因组 gRNA 上进行后续包装^[46]。

先前有研究显示在单纯疱疹病毒感染后 ADAR1 表达上调, 但过表达 ADAR1 对 HSV 的复制并无影响, 提示 ADAR1 在 HSV-1 感染中不起作用^[47]。最新的研究表明, ADAR1 的表达在 HSV-1 感染及复制周期中不会增加, 之前观察到的表达增加可能是 ADAR1-p110 异构体从细胞核转移到细胞质所致^[48]。但在 VSV、KSHV 的转录本中, 均发现了非常高的 A 到 G 替换, 且证实了 ADAR1 通过编辑 miR-K12-10 进而影响 KSHV 的感染^[49]。

(5) 虫媒病毒感染

在裂谷热、马尔堡病毒和埃博拉病毒序列中, 目前均观察到了 ADAR1 特征性的 A-to-G 或者 U-to-C 超编辑累积现象, 虽然目前并不清楚 ADAR1 在这些病毒感染中的具体作用, 但这些编辑序列的变化可能会为病毒的后续传播提供了潜在的免疫逃逸能力^[50-51]。此外, 登革病毒(dengue virus, DENV)的 NS3 蛋白与 ADAR1 的结合似乎会促进 ADAR1 编辑活性和病毒复制, 类似于 ADAR1 与流感病毒的 NS1 之间的相互作用, 但 ADAR1 缺失的细胞早期不太容易受到 DENV 感染, 而在后期时间点, ADAR1 缺失的每个细胞感染的病毒颗粒数量要远高于未缺失 ADAR1 的细胞。这表明 ADAR1 在 DENV 感染过程中的作用可能在不同的时间段发生变化, 从早期的促病毒作用转变为后期的抗病毒作用^[52]。

3. 其他病原体感染

(1) 真菌性感染

目前 ADAR1 在真菌性感染中的研究很少。Huang 等^[53]通过在体外使用 2 种白念珠菌菌株 WO1/SC5314 感染人类内皮细胞以及口腔上皮细胞, 同时对血源性播散性念珠菌病小鼠模型体内组织进行测序分析发现, 在白念珠菌感染过程中, ADAR1 的表达水平未发生显著变化, 但感染白念珠菌后的细胞 RNA 的编辑活性增加, 提示白念珠菌感染人类上皮细胞和内皮细胞会通过一种不依赖于 ADAR1 介导的途径上调 A-to-I 编辑活性。同时, Xu 等^[54]在曲霉菌感染研究中也得到了相似的结果, 即曲霉感染后 ADAR1 表达没有发生显著的变化。

(2) 寄生虫感染

Quin 等^[55]对生活在恶性疟原虫流行地区的不同人群在获得天然疟疾保护过程中的研究分析表明, 接触疟原虫导致

受保护个体中 ADAR1-p110 的整体编辑水平降低,而易感个体中主要由 IFN 诱导的 ADAR1-p150 进行的编辑率增加,提示 ADAR1 介导的 A-to-I 编辑与免受疟疾侵害有关。为了进一步确认 ADAR1 活性是否有助于在疟疾期间提供保护,Quin 等^[55]进一步使用 *P.yoelii* 17XNL 非致死啮齿动物疟原虫感染 ADAR1 杂合突变小鼠发现,ADAR1 的缺失使得小鼠在疟原虫感染期间受到显著保护,甚至避免了疟原虫血症的发生。从机制上讲,ADAR1 介导的 A-to-I 编辑水平的降低会激活 RIG-I 样受体通路,从而保护机体免受疟原虫血症的侵害。因此,靶向 ADAR1 可诱导建立针对疟疾的无菌保护的关键反应,包括 I 型 IFN 信号传导和细胞毒性 CD8⁺T 细胞杀伤^[56]。

(3) 支原体感染

Jin 等^[57]通过对 MPP 患者重度侧和对侧的支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid,BALF)样本进行表观转录组分析发现,相比对侧,重度侧样本中 ADAR1 表达显著增加,且 A-to-I 的编辑水平和并发症的发生有关。

(4) 豚原体感染

Nakamura 等^[58]研究发现,在微小豚原体引起的绒毛膜羊膜炎和脐带炎组织中,ADAR1(尤其是 ADAR1p150 异构体)的表达显著升高,且表达水平与疾病严重程度呈正相关。豚原体感染后,优先激活 ADAR1-p150,并抑制 I 型 IFN 信号传导,介导了宫内感染的炎症反应。这些结果表明 ADAR1-p150 可能调节免疫应答并成为胎盘防御感染的一个组成部分。一项 ADAR1 表达与绒毛膜羊膜炎和脐带炎严重程度的相关性研究表明,ADAR1 不仅可以作为宫内感染患者潜在的诊断目标,还可以作为疾病进展的标志。

三、总结与展望

ADAR1 在感染性疾病中的作用错综复杂,对于不同的病原体感染,ADAR1 表现出了不同的变化及作用。ADAR1 的不同亚型,病原体的种类及感染时间都是影响 ADAR1 发挥不同作用的因素之一。ADAR1 发挥促感染或者抗感染作用依赖其本身的 RNA 编辑功能,也可以通过非编辑的方式发挥作用。ADAR1 在感染性疾病中的功能可视为宿主-病原体共进化形成的动态平衡系统,解析其多模态作用机制,不仅为阐明天然免疫的“分子开关”理论提供新视角,更为开发基于 RNA 编辑调控的广谱抗感染疗法(如设计 ADAR1 活性动态调节剂)奠定理论基础。深入研究 ADAR1 在不同感染性疾病中的作用,对于更好地理解宿主-微生物之间的相互作用以及为未来的抗感染治疗和预防提供了新的可能性。未来研究需整合单细胞测序、空间转录组及人工智能预测模型,系统性地阐述 ADAR1 在感染微环境中的多维调控作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Gan WL, Ng L, Ng B, et al. Recent Advances in adenosine-to-inosine RNA editing in cancer[J]. *Cancer Treat Res*, 2023, 190:143-179. DOI: 10.1007/978-3-031-45654-1_5.
- [2] Zhang D, Zhu L, Gao Y, et al. RNA editing enzymes: Structure, biological functions and applications[J]. *Cell Biosci*, 2024, 14(1): 34. DOI: 10.1186/s13578-024-01216-6.
- [3] Mendez Ruiz S, Chalk AM, Goradia A, et al. Over-expression of ADAR1 in mice does not initiate or accelerate cancer formation *in vivo*[J]. 2023, 5(2):zcad023. DOI: 10.1093/narcan/zcad023.
- [4] Jimeno S, Prados-Carvajal R, Fernández-Ávila MJ, et al. ADAR-mediated RNA editing of DNA:RNA hybrids is required for DNA double strand break repair[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5512. DOI: 10.1038/s41467-021-25790-2.
- [5] Ashley CN, Broni E, Miller WA 3rd. ADAR family proteins: A structural review[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(5): 3919-3945. DOI: 10.3390/cimb46050243.
- [6] Wang Z, Zhang D, Qiu X, et al. Structurally specific Z-DNA proteolysis targeting chimera enables targeted degradation of adenosine deaminase acting on RNA 1[J]. *J Am Chem Soc*, 2024, 146(11): 7584-7593. DOI: 10.1021/jacs.3c13646.
- [7] Mboukou A, Rajendra V, Messmer S, et al. Dimerization of ADAR1 modulates site-specificity of RNA editing[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):10051. DOI: 10.1038/s41467-024-53777-2.
- [8] Jiao Y, Xu Y, Liu C, et al. The role of ADAR1 through and beyond its editing activity in cancer[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 42. DOI: 10.1186/s12964-023-01465-x.
- [9] Li JB, Walkley CR. Leveraging genetics to understand ADAR1-mediated RNA editing in health and disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2025, 26(8): 532-546. DOI: 10.1038/s41576-025-00830-5.
- [10] Ali T, Cao Q. An overview of ADAR inhibitors: Mechanisms, applications, and future directions[J]. *Serican J Med*, 2025, 2(2): 1-17. DOI:10.17161/sjm.v2i2.23353.
- [11] Licht K, Jantsch MF. The other face of an editor: ADAR1 functions in editing-independent ways[J]. *Bioessays*, 2017, 39(11). DOI: 10.1002/bies.201700129.
- [12] Xu H, Li W, Xue K, et al. ADAR1-regulated miR-142-3p/RIG-I axis suppresses antitumor immunity in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Noncoding RNA Res*, 2025, 10:116-129. DOI: 10.1016/j.ncrna.2024.08.003.
- [13] Liu J, Wang F, Zhang Y, et al. ADAR1-mediated RNA editing and its role in cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 956649. DOI: 10.3389/fcell.2022.956649.
- [14] Matz KM, Guzman RM, Goodman AG. The role of nucleic acid sensing in controlling microbial and autoimmune disorders[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2019, 345: 35-136. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2018.08.002.
- [15] Rajendren S, Karijovich J. The impact of RNA modifications on the biology of DNA virus infection[J]. *Eur J Cell Biol*, 2022, 101(3):151239. DOI: 10.1016/j.ejcb.2022.151239.

- [16] Duan Y, Li H, Cai W. Adaptation of A-to-I RNA editing in bacteria, fungi, and animals [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1204080. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1204080.
- [17] Lionakis MS, Drummond RA, Hohl TM. Immune responses to human fungal pathogens and therapeutic prospects[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(7): 433-452. DOI: 10.1038/s41577-022-00826-w.
- [18] Liu S, Xie J, Duan C, et al. ADAR1 inhibits macrophage apoptosis and alleviates sepsis-induced liver injury through miR-122/BCL2A1 signaling[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(2): 134-150. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00171.
- [19] Zhao X, Xie J, Duan C, et al. ADAR1 protects pulmonary macrophages from sepsis-induced pyroptosis and lung injury through miR-21/A20 signaling[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(2): 464-485. DOI: 10.7150/ijbs.86424.
- [20] Dhakal A, Salim C, Skelly M, et al. ADARs regulate cuticle collagen expression and promote survival to pathogen infection[J]. *BMC Biol*, 2024, 22(1): 37. DOI: 10.1186/s12915-024-01840-1.
- [21] Gogoi M, Shreenivas MM, Chakravorty D. Hoodwinking the big-eater to prosper: The salmonella-macrophage paradigm[J]. *J Innate Immun*, 2019, 11(3): 289-299. DOI: 10.1159/000490953.
- [22] Datta R, Adamska JZ, Bhate A, et al. A-to-I RNA editing by ADAR and its therapeutic applications: From viral infections to cancer immunotherapy[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2023: e1817. DOI: 10.1002/wrna.1817.
- [23] Jin YY, Liang YP, Pan JQ, et al. RNA editing in response to COVID-19 vaccines: Unveiling dynamic epigenetic regulation of host immunity[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1413704. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1413704.
- [24] Cao Y, Cao R, Huang Y, et al. A comprehensive study on cellular RNA editing activity in response to infections with different subtypes of influenza A viruses[J]. *BMC Genomics*, 2018, 19(Suppl 1): 925. DOI: 10.1186/s12864-017-4330-1.
- [25] Pfaller CK, George CX, Samuel CE. Adenosine deaminases acting on RNA (ADARs) and viral infections[J]. *Annu Rev Virol*, 2021, 8(1): 239-264. DOI: 10.1146/annurev-virology-091919-065320.
- [26] de Reuver R, Dierick E, Wiernicki B, et al. ADAR1 interaction with Z-RNA promotes editing of endogenous double-stranded RNA and prevents MDA5-dependent immune activation[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(6): 109500. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109500.
- [27] Price AM, Steinbock RT, Di C, et al. Adenovirus prevents dsRNA formation by promoting efficient splicing of viral RNA[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(3): 1201-1220. DOI: 10.1093/nar/gkab896.
- [28] Gelbart M, Harari S, Ben-Ari Y, et al. Drivers of within-host genetic diversity in acute infections of viruses[J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(11): e1009029. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009029.
- [29] Potužník JF, Cahová H. It's the little things (in viral RNA)[J]. *mBio*, 2020, 11(5): e02131-20. DOI: 10.1128/mBio.02131-20.
- [30] Lin SC, Qu L, Ettayebi K, et al. Human norovirus exhibits strain-specific sensitivity to host interferon pathways in human intestinal enteroids[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(38): 23782-23793. DOI: 10.1073/pnas.2010834117.
- [31] Liu Y, Ma T, Liu J, et al. Circulating type 1 vaccine-derived poliovirus may evolve under the pressure of adenosine deaminases acting on RNA[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(17): 2096-2099. DOI: 10.3109/14767058.2014.979147.
- [32] Piontkivska H, Matos LF, Paul S, et al. Role of host-driven mutagenesis in determining genome evolution of sigma virus (DMelSV; Rhabdoviridae) in *Drosophila melanogaster*[J]. *Genome Biol Evol*, 2016, 8(9): 2952-2963. DOI: 10.1093/gbe/evw212.
- [33] Li B, Xie X. A20 (TNFAIP3) alleviates viral myocarditis through ADAR1/miR-1a-3p-dependent regulation[J]. 2022, 22(1): 10. DOI: 10.1186/S1282-021-02438-Z.
- [34] Zhang K, Wang S, Chen T, et al. ADAR1p110 promotes Enterovirus D68 replication through its deaminase domain and inhibition of PKR pathway[J]. *Virol J*, 2022, 19(1): 222. DOI: 10.1186/s12985-022-01952-6.
- [35] Tatar B, Acar A, Adar P, et al. Role of quantitative hepatitis B surface antigen levels in predicting liver biopsy time in treatment-naïve chronic hepatitis B patients[J]. *Clin Exp Hepatol*, 2020, 6(1): 55-59. DOI: 10.5114/ceh.2020.93058.
- [36] Li T, Yang X, Li W, et al. ADAR1 stimulation by IFN- α downregulates the expression of MAVS via RNA editing to regulate the Anti-HBV response[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(3): 1335-1348. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.11.031.
- [37] Wang L, Sun Y, Song X, et al. Hepatitis B virus evades immune recognition via RNA adenosine deaminase ADAR1-mediated viral RNA editing in hepatocytes[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(8): 1871-1882. DOI: 10.1038/s41423-021-00729-1.
- [38] Piontkivska H, Wales-McGrath B, Miyamoto M, et al. ADAR editing in viruses: An evolutionary force to reckon with[J]. *Genome Biol Evol*, 2021, 13(11): e240. DOI: 10.1093/gbe/evab240.
- [39] Zhang R, Karjane J. RNA recognition by PKR during DNA virus infection[J]. *J Med Virol*, 2024, 96(2): e29424. DOI: 10.1002/jmv.29424.
- [40] Dziri S, Rodriguez C, Gerber A, et al. Variable *in vivo* hepatitis D virus (HDV) RNA editing rates according to the HDV genotype[J]. *Viruses*, 2021, 13(8): 1572. DOI: 10.3390/v13081572.
- [41] Jung S, Altstetter SM, Protzer U. Innate immune recognition and modulation in hepatitis D virus infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(21): 2781-2791. DOI: 10.3748/wjg.v26.i21.2781.
- [42] Oldstone MB, Dales S, Tishon A, et al. A role for dual viral hits in causation of subacute sclerosing panencephalitis[J]. *J Exp Med*, 2005, 202(9): 1185-1190. DOI: 10.1084/jem.20051376.
- [43] Suspène R, Petit V, Puyraimond-Zemmour D, et al. Double-stranded RNA adenosine deaminase ADAR-1-induced hypermutated genomes among inactivated seasonal influenza and live attenuated measles virus vaccines [J]. *J Virol*, 2011, 85(5): 2458-2462. DOI: 10.1128/JVI.02138-10.
- [44] Pfaller CK, Donohue RC, Nersisyan S, et al. Extensive editing of cellular and viral double-stranded RNA structures accounts for innate immunity suppression and the proviral activity of ADAR1p150[J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(11): e2006577. DOI: 10.1371/

- journal.pbio.2006577.
- [45] Radetsky R, Daher A, Gatignol A. ADAR1 and PKR, interferon stimulated genes with clashing effects on HIV-1 replication[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2018, 40: 48-58. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2018.03.007.
- [46] 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. DOI: 10.3390/genes7120129.
- [47] Parchure A, Cesarec M, Braut A, et al. ADAR1 p150 prevents HSV-1 from triggering PKR/eIF2 α -mediated translational arrest and is required for efficient viral replication[J]. PLoS Pathog, 2025, 21(4): e1012452. DOI: 10.1371/journal.ppat.1012452.
- [48] Zubkovič A, Gomes C, Parchure A, et al. HSV-1 miRNAs are post-transcriptionally edited in latently infected human ganglia[J]. J Virol, 2023, 97(10): e0073023. DOI: 10.1128/jvi.00730-23.
- [49] Ivanisevič V, Žilič L, Čunko M, et al. RNA editing-dependent and independent roles of adenosine deaminases acting on RNA proteins in herpesvirus infection-hints on another layer of complexity[J]. Viruses, 2023, 15(10): 2007. DOI: 10.3390/v15102007.
- [50] Whitfield ZJ, Prasad AN, Ronk AJ, et al. Species-specific evolution of ebola virus during replication in human and bat cells[J]. Cell Rep, 2020, 32(7):108028. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108028.
- [51] Khadka S, Williams CG, Sweeney-Gibbons J, et al. Marburg and Ebola virus mRNA 3' untranslated regions contain negative regulators of translation that are modulated by ADAR1 editing[J]. J Virol, 2021, 95(19):e0065221. DOI: 10.1128/JVI.00652-21.
- [52] Diosa-Toro M, Echavarría-Consuegra L, Flipse J, et al. MicroRNA profiling of human primary macrophages exposed to dengue virus identifies miRNA-3614-5p as antiviral and regulator of ADAR1 expression[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2017, 11(10):e0005981. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005981.
- [53] Huang Y, Cao Y, Li J, et al. A survey on cellular RNA editing activity in response to *Candida albicans* infections [J]. BMC Genomics, 2018, 19(Suppl 1):43. DOI: 10.1186/s12864-017-4374-2.
- [54] Xu X, Wei Y, Pang J, et al. Time-course transcriptomic analysis reveals the crucial roles of panoptosis in fungal keratitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2023, 64(3):6. DOI: 10.1167/iops.64.3.6.
- [55] Quin J, Kopel E, Gawish R, et al. Changes in ADAR1 activity during *Plasmodium* infection contribute to protection from malaria [J]. bioRxiv, 2023: 2023.12. 07.570604. DOI:10.1101/2023.12.07.570604.
- [56] Ezema CA, Okagu IU, Ezeorba T. Escaping the enemy's bullets: An update on how malaria parasites evade host immune response [J]. Parasitol Res, 2023, 122 (8): 1715-1731. DOI: 10.1007/s00436-023-07868-6.
- [57] Jin YY, Guo Y, Xiong SW, et al. BALF editome profiling reveals A-to-I RNA editing associated with severity and complications of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. mSphere, 2025, 10(3): e0101224. DOI: 10.1128/msphere.01012-24.
- [58] Nakamura K, Shigeyasu K, Vu TH, et al. ADAR1 could be a potential diagnostic target for intrauterine infection patients[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):29419. DOI: 10.1038/s41598-024-81097-4.

(收稿日期:2025-03-23)