

· 文献综述 ·

载脂蛋白 B mRNA 编辑蛋白

吕新跃 综述 陈保生 王克勤 审校

(中国医学科学院基础医学研究所生物化学室, 北京 100005)

摘要 载脂蛋白 B mRNA 编辑蛋白是近年来新发现的具有胞苷酸脱氨酶活性的蛋白质。作为载脂蛋白 B mRNA 编辑体中的催化亚单位,在载脂蛋白 B 基因转录后编辑修饰其 mRNA,使编码 2 153 位谷氨酰胺的 CAA 密码子中的第一个胞苷酸(C)转变为尿苷酸(U),形成终止密码 UAA,导致被编辑基因的蛋白产物载脂蛋白 B48 的生成。已克隆出人及几种哺乳动物载脂蛋白 B mRNA 编辑蛋白的基因,并推导出蛋白质序列,其功能活性区也已基本确定。其编辑活性的发挥还需其他一些蛋白质及载脂蛋白 B mRNA 中特异序列的存在。载脂蛋白 B mRNA 编辑蛋白可能为基因治疗高载脂蛋白 B100 的脂蛋白血症开辟新的途径。

关键词 RNA 编辑;载脂蛋白 B;胞嘧啶核苷酸脱氨酶

载脂蛋白 B(apolipoprotein B)是重要的致动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)因子^[1]。在人及哺乳类动物体内,存在着两种产生于同一基因,但分子大小不同的载脂蛋白 B 亚型:载脂蛋白 B100 和载脂蛋白 B48。人载脂蛋白 B100(分子量为 512 kDa)由肝脏合成分泌,它含有 4 536 个氨基酸,参与极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和脂蛋白(a)的组成及代谢。载脂蛋白 B48 是小肠合成分泌的截断状蛋白质,含载脂蛋白 B100 氨基端 2 152 个氨基酸残基,分子量为 214 kDa,占载脂蛋白 B100 氨基酸的 48%,故称载脂蛋白 B48。它是乳糜微粒及乳糜微粒残基的重要蛋白成份。现认为这种组织特异性合成载脂蛋白 B48 的过程是载脂蛋白 B mRNA 在细胞核内转录后编辑的结果^[2]。

载脂蛋白 B mRNA 编辑是一种载脂蛋白 B 基因转录后的修饰,它涉及第 6 666 位单个核苷酸 C 转变为 U。即在载脂蛋白 B100 mRNA 序列中,编码载脂蛋白 B100 第 2 153 位谷氨酰胺的密码子 CAA 中的第一

个核苷酸 C 脱氨基,转化成 U,形成框架内的终止密码 UAA,导致载脂蛋白 B48 mRNA 的生成,并翻译成载脂蛋白 B48^[3,4]。载脂蛋白 B mRNA 的编辑发生于人及多数哺乳类动物的小肠,而大鼠、小鼠、狗和马的肝脏和小肠均可编辑载脂蛋白 B mRNA^[5]。载脂蛋白 B mRNA 编辑过程受多种蛋白质组成的编辑复合物介导,其中具有催化活性的亚单位称为载脂蛋白 B mRNA 编辑蛋白(apolipoprotein B mRNA editing protein, REP)^[1],或载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽-1(apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide 1, ABEECP-1)^[6]。

1 载脂蛋白 B mRNA 编辑蛋白的结构

自从 Chan^[7]发现载脂蛋白 B mRNA 编辑现象以后,许多学者从人及哺乳类小肠细胞部分纯化出具有编辑活性的抽提物^[7,8],并初步定性。该抽提物为含 REP 的酶复合物,凝胶过滤测其分子量为 50~150 kDa。最近 Teng 等^[1]人首先从大鼠小肠的 cDNA 文库中克隆出 REP 的 cDNA 序列。随后,其他学者也报道了人^[9,10]、兔^[11]和小鼠^[12] REP 的基因结构。人 REP 的 cDNA 序列由 899 个碱基组成,其中包含 24 个核苷酸组成的 5'非翻译区,711 个核苷酸构成的开放阅读框架,152 个核苷酸组成的 3'非翻译区及 12 个腺苷酸构成的 poly A 尾。将大鼠和小鼠 REP cDNA 序列比较,其同源性分别为 76%和 75%。用含有人 REP 基因的 P1 克隆作探针,与处于细胞分裂中期的人染色体原位杂交,确定该基因位于人第 12 号染色体(12 p13.1-p13.2)^[9]。小鼠 REP 的完整基因全长 12 kb^[12],四个内含子将编码区分隔为五个外显子。该基因的主要转录起始点位于 5'端甲硫氨酸密码子上游的第 230 位腺苷酸残基,终止密码子位于第五个外显子上。5'侧翼是 678 个核苷酸,即无规范的 TATA 盒,亦未发现它的同系物(homolog),但在主要转录起始位点上游 235 bp 处,存在一个典型的 CCAAT 盒。此外 5'侧翼包含以下潜在的转录因子识别位点:①激活蛋白-1;②多瘤病

毒加强子 A 结合蛋白-1; ③白细胞介素-6 表达的核因子; ④多重碱性螺旋环-螺旋蛋白识别序列。

从各自的 cDNA 编码序列推导出人、大鼠、小鼠和家兔载脂蛋白 B REP 的氨基酸顺序, 它们分别由 236、229、229 和 236 个氨基酸组成该蛋白的一级结构。分子量均在 27~28 kDa 左右。上述不同生物的 REP 具有下列特征^[1,9,10]: ① 氨基酸构成的同源性高, 人和大鼠该蛋白有 69% 的氨基酸完全一致; ② 蛋白序列中都包含一个保守的锌结合基元(His⁶¹、Cys⁹³和 Cys⁹⁸), 被认为是胞嘧啶核苷脱氨酶类的活性部位, 因而载脂蛋白 B REP 也属于这类酶; ③ 人和大鼠 REP 的羧基端存在似亮氨酸拉链(leucine zipper-like)重复序列, 这一结构可能与蛋白质之间的相互作用有关; ④ 在氨基端, 人和大鼠 REP 序列中都有 cAMP 激酶、蛋白激酶和酪蛋白激酶的磷酸化位点。

Lau 等^[9]的研究表明人载脂蛋白 B REP 自发形成二聚体结构。其形成机制还不清楚, 但这不是通过半胱氨酸之间的二硫键自连所致, 因为将新合成的 REP 与还原剂二硫苏糖醇共孵育, 并不破坏这些二聚体。在其 173~216 位氨基酸残基之间存在一个似亮氨酸拉链序列, 它包括两个由 17 个氨基酸构成的重叠的富含亮氨酸重复序列, 但在 190、191 位被两个脯氨酸残基隔断。经典的亮氨酸拉链结构可通过作用于双性 α 螺旋, 形成卷曲螺旋蛋白来介导二聚体的形成。由此推测载脂蛋白 B REP 的同质二聚体可能是由似亮氨酸拉链基元介导形成。在自发形成同质二聚体的同时, 也有载脂蛋白 B REP 与其他蛋白形成异质二聚体的可能^[13]。二聚体在调节编辑蛋白与复合物中其他蛋白的相互作用方面起关键作用, 从而控制酶复合物的编辑, 可能同质二聚体就是该蛋白的催化作用方式。体外表达的无亮氨酸拉链结构的 REP(20 kDa), 在卵母细胞抽提物存在的条件下, 完全丧失催化活性就是该结构重要性的证明^[13]。

2 载脂蛋白 B mRNA 编辑蛋白的分布及其表达调节

人、兔、大鼠和小鼠的载脂蛋白 B REP 在体内的组织分布存在着显著差异。用低灵敏度的 RNA 印迹法检测怀孕后 13~20 周的人胚胎及成人各组织, 结果只在成人小肠组织中特异分布着载脂蛋白 B REP mRNA, 而且空肠部位的转录物丰度高于十二指肠和回肠, 提示在成人小肠组织存在着区域性的 REP mRNA 丰度差异。采用敏感的反转录-多聚酶链反应(RT-PCR), 发现除成人小肠组织外, 在成人的胃及结肠也

可检测到低水平的 REP mRNA, 但它并不分布在肝、肾、肾上腺或卵巢组织^[10]。兔载脂蛋白 B REP 的组织分布类似于人^[11], 主要分布在小肠、结肠。大鼠和小鼠该蛋白的分布极其相似, 但不同于人, 其特点是在不同组织中存在大小不同的基因转录产物^[12]。肠道组织中只检测到小的转录子, 其中小肠的表达水平显著高于结肠。而在肝、脾、肺等组织仅检测到大的转录子产物, 并以肝组织的表达量最高。免疫组织化学分析也证实了 REP 在这些组织中的分布。空肠是摄入脂肪吸收的主要场所, 上述种属(包括人)均以空肠表达载脂蛋白 B REP 的水平最高, 这可能暗示该基因的表达与脂肪吸收的功能有联系。

用人、大鼠、小鼠及家兔载脂蛋白 B REP 的基因在体外表达的研究显示^[1,10,11,14], REP 不仅可在原有低水平编辑载脂蛋白 B mRNA 的大鼠肝肿瘤细胞株 McArdle7777 细胞表达, 使编辑蛋白水平增高 10 倍, 并刺激内源性载脂蛋白 B mRNA 编辑水平提高两倍以上。而且在可合成载脂蛋白 B100 但无载脂蛋白 B mRNA 编辑的人 HepG₂ 细胞及无载脂蛋白 B 合成、编辑的非洲绿猴肾细胞株 Cos 细胞中表达。这种重组的 REP 与天然的酶具有相同的序列特异性, 人、大鼠、兔 REP 体外表达的产物分别为 27、25 和 28 kDa。这些翻译产物在有辅助蛋白(如鸡小肠 S100 抽提物或人肝细胞提取物)存在的条件下, 可在体外编辑相应的载脂蛋白 B mRNA 底物。辅助蛋白可能代表编辑酶复合体中的 RNA 结合亚单位。

载脂蛋白 B mRNA 编辑蛋白的基因表达是调节载脂蛋白 B mRNA 编辑的决定因素。这种编辑活性受组织特异性、发育、营养及某些内分泌因素的调控。鸡小肠和人肝细胞仅存在未编辑的载脂蛋白 B mRNA, 而且这两种组织的提取物单独并无编辑活性, 原因就是缺乏 REP 基因的分布及其表达。这种组织特异的 REP 分布成为限制该组织是否具有载脂蛋白 B mRNA 的编辑活性的决定因素^[13]。编辑活性所需要的辅助蛋白可以存在于很多并无编辑或合成载脂蛋白 B 的组织。

发育调节载脂蛋白 B REP 的基因表达^[15~19], 猪和啮齿类动物的小肠及大、小鼠肝组织中内源性的载脂蛋白 B REP mRNA 的丰度和编辑活性随发育而增加。怀孕后 12~14 周的人胚胎肠组织可以通过 RT-PCR 检测到载脂蛋白 B mRNA 的编辑活性, 并进行地增强, 在 19~22 周左右达到成人水平。在离体水平下, REP 基因在不同分化时期的人结肠癌衍生细胞株(Ca-co-2)的表达也是如此。发育调节载脂蛋白 B mRNA

编辑的意义及原因还未被彻底认识,可能与载脂蛋白 B48 等其他脂蛋白的合成分泌有关。人胚胎小肠、肝脏编码胆固醇合成酶、载脂蛋白 B、AⅠ、AⅡ及脂肪酸结合蛋白的 mRNA 丰度也随发育改变。

禁食 24~48 h 的成年大鼠肝脏载脂蛋白 B REP mRNA 的丰度与对照组(未禁食组)比较下降 1.7 倍。在随后喂饲高碳水化合物 24~48 h 后,REP 的 mRNA 丰度又较对照组增高 2.1~2.8 倍,这与禁食及再喂饲后大鼠肝载脂蛋白 B mRNA 编辑活性的改变一致^[15]。但成人禁食前及恢复饮食后载脂蛋白 B mRNA 水平及编辑活性并无显著改变^[16]。可能提示膳食后载脂蛋白 B48 的显著增加不是由于载脂蛋白 B 基因表达或编辑改变的结果,推测是细胞内载脂蛋白 B 进入脂蛋白或血浆载脂蛋白 B 分解代谢延迟的缘故。

甲状腺素和胰岛素^[20]也刺激大鼠肝细胞或完整肝脏载脂蛋白 B mRNA 的编辑。当给低甲状腺素的大鼠注射甲状腺素,引起肝脏载脂蛋白 B48 mRNA 活性的增加及伴随载脂蛋白 B100 合成的下降。超生理剂量的雌激素则降低小鼠 REP 的活性^[21]。总之,载脂蛋白 B mRNA 编辑的调控主要是通过改变 REP 基因的表达或通过某些影响该基因表达的因素来实现。但是,甲状腺素的调节与 REP mRNA 的丰度改变无关,而发育、营养代谢和激素对大鼠肝载脂蛋白 B mRNA 编辑的调节可能通过不同的机制,或许后者是通过对某些辅助蛋白的作用或辅助蛋白与 REP 相互作用形成异质性二聚体,异质性及 REP 同质二聚体之间的平衡可能是激素对载脂蛋白 B mRNA 编辑的调控途径^[13]。

3 编辑蛋白与载脂蛋白 B mRNA 的编辑

mRNA 的编辑涉及其序列和携带遗传信息的改变,但非 RNA 的剪接形成 5'端结构,亦不是 3'端核苷酸的裂解及多聚核苷酸化。编辑机制大致分为核苷酸的插入或缺失编辑、替换或修饰编辑^[22]。载脂蛋白 B mRNA 的编辑与植物线粒体的编辑相近,主要涉及单个胞苷酸(C)转为尿苷酸(U),而仍保持原来的阅读框架。载脂蛋白 B mRNA 的编辑场所可能是细胞核内,但也不能排除细胞质,因为细胞核及胞质的抽提物均有编辑活性。用大鼠的肝组织进行实验表明原始的转录子(未剪接、未多聚腺苷酸化)完全没有编辑,随着剪接和多聚腺苷酸化的进行,被编辑的载脂蛋白 B mRNA 亦增加,待成熟时(已剪接和多聚腺苷酸化),从细胞核提取的载脂蛋白 B mRNA 中被编辑的部分占 50%~60%,非常接近多聚腺苷酸化的量,证实载脂蛋白 B mRNA 编辑发生于转录后,与剪接和多聚腺苷酸

化同步^[13]。大量的研究证明载脂蛋白 B mRNA 的编辑是载脂蛋白 B 编辑复合体多种蛋白成份共同参与,与必需的载脂蛋白 B RNA 基元相互作用,由载脂蛋白 B REP 催化产生的一种点特异性嘧啶核苷酸脱氨基反应,C 转为 U,形成框架内的终止密码^[23~25]。这一反应可利用合成的载脂蛋白 B RNA 模板和含 REP 的组织抽提物在体外重演。当用 α -³²P 单独^[24]或 α -³²P 结合 5'-³H 双标记^[25]的 CTP 掺入到载脂蛋白 B mRNA 中,在体外与载脂蛋白 B mRNA 编辑复合物混合后只在编辑部位 6 666 位核苷酸处产生 ³²P 单标记或 ³²P 和 ³H 双标记的单个尿苷酸,表明这种特异性的点编辑仅仅是单个碱基的修饰。反应过程中编辑的碱基被 ³H 标记可排除转糖基(胞苷中戊糖与碱基之间糖苷键断裂,导致 U 替代 C)修饰。此外,编辑也与核苷酸序列的剪切替换无关,因为被编辑碱基的磷酸仍被 ³²P 标记。

载脂蛋白 B REP 作为编辑复合体中的催化亚单位,本质上就是一种胞嘧啶核苷/胞苷酸脱氨酶^[25,26]。证据如下:①REP 与大肠杆菌、棒状枯草杆菌、酵母、人的胞嘧啶核苷酸(CMP)脱氨基及来自 T2、T4 噬菌体和人的脱氧胞嘧啶核苷酸(dCMP)脱氨酶的同源性很高,特别是在它们的活性部位,即与锌配位的氨基酸序列高度保守一致;②锌结合位点不仅是所有胞苷脱氨酶的活性位点也是 REP 的活性部位,当用 Zn²⁺螯合剂二氮杂菲(1,10-phenanthroline)与 REP 共孵育,则抑制其在体外的编辑活性,再加入含 5 mmol/L ZnCl₂ 的 HEPES 缓冲液 48 h 后,又可恢复 REP 的编辑活性^[11]。直接诱导 REP 锌结合区 His⁶¹、Cys⁵⁹和 Cys⁵⁶突变为 Arg、Pro 和 Ser,也使其编辑活性消失^[26];③将 REP 的 mRNA 在 *X. laevis* 卵母细胞中表达,表达产物具有胞嘧啶核苷酸脱氨酶的活性。从进化角度考虑,载脂蛋白 B mRNA 编辑蛋白很可能起源于远古植物叶绿体或线粒体的胞嘧啶核苷酸脱氨酶家族^[22]。目前仅在哺乳类观察到载脂蛋白 B mRNA 的编辑现象。

载脂蛋白 B mRNA 编辑复合体除含有催化亚单位 REP 外,还包含 44 kDa 或 66 kDa 的蛋白组份,即前述的辅助蛋白成份^[27]。它能识别并特异地结合到载脂蛋白 B mRNA 编辑位点下游 6 671~6 674 的核苷酸,从肠组织提取物中发现相似特性的连接蛋白,这些成份通过结合载脂蛋白 B mRNA 序列中的锚定序列(mooring sequence),把 REP 引导到编辑位点。REP 在无上述蛋白参与和载脂蛋白 B 编辑位点两侧特异序列存在时,则不能识别编辑位点,发挥其催化活性。

突变分析等实验显示载脂蛋白 B mRNA 编辑所需的特定载脂蛋白 B RNA 序列^[28]。包绕编辑位点的

20~22个核苷酸盒含三个特异的序列元件,即编辑位点3'端11个核苷酸组成的锚定序列(6 671~6 681 bp)-TGATCAGTATA,间隔区序列(6 667~6 670 bp)-AATT和5'端的调节序列(6 661~6 665 bp)-TGATA。锚定序列作为载脂蛋白B RNA的识别位点与44 kDa或66 kDa等蛋白结合,与编辑体的定向装配有关。认为编辑位点与锚定序列之间的间隔长度为编辑活性与相应编辑位点的正确定位所必需,这一元件中任一核苷酸的缺失或插入,增加一到数个A、T核苷酸,均降低编辑水平。调节序列元件可通过二级结构的相互作用来调控编辑水平或者提高编辑位点利用编辑蛋白,而提高编辑效率。

4 载脂蛋白B mRNA 编辑蛋白的生理功能及对高脂血症潜在的治疗作用

载脂蛋白B100是构成两种致A_s脂蛋白——LDL和脂蛋白(a)的主要成份。其氨基酸序列的羧基端有结合LDL受体及连接载脂蛋白(a)的位点。载脂蛋白B48是载脂蛋白B100 mRNA被编辑,翻译生成的截断状蛋白质,与载脂蛋白B100氨基端的序列一致,缺乏结合LDL受体及连接载脂蛋白(a)的位点。含载脂蛋白B48的脂蛋白可在几分钟内快速从血浆中清除,并不转化为LDL。如若能减少载脂蛋白B100的生成,则血浆LDL和脂蛋白(a)也可能随之降低,考虑到REP参与载脂蛋白B100 mRNA编辑,使载脂蛋白B100 mRNA转为载脂蛋白B48 mRNA,从而减少载脂蛋白B100的合成,载脂蛋白B REP在体内的表达及转基因可能为治疗高 β 脂蛋白血症开辟新的途径。Teng等^[29]构建了腺病毒为载体的大鼠REP cDNA的复制缺陷型重组体,将其静脉注射到C57BL/6小鼠体内,导致小鼠肝细胞有效地转导,过量表达REP mRNA及其蛋白,7~12天达到高峰。此时肝脏总载脂蛋白B mRNA中被编辑的载脂蛋白B mRNA从60%增至90%以上,载脂蛋白B100的合成几乎完全终止,血浆中载脂蛋白B100浓度由占总浓度的50%降至10%以下,循环中的LDL基本上被消除,由于小鼠体内不合成载脂蛋白(a),故未测出降脂蛋白(a)的作用。转基因动物研究也证实将家兔载脂蛋白B REP的完整cDNA连接到含人载脂蛋白E基因的启动子、内含子和肝脏控制区序列的pLivII载体上,微注射到家兔和小鼠受精卵中,所产生的子代转基因兔和小鼠的肝脏大量表达兔REP,并对载脂蛋白B mRNA进行编辑,明显降低转基因动物血浆载脂蛋白B100、VLDL、IDL和LDL浓度,并增加HDL水平,这表明编辑活性超生理水平的表达可改

变LDLC/HDLC的比率^[4]。

目前,用REP进行转基因实验也遇到一些问题。在上述这一例转兔REP基因动物的报道中,过量表达载脂蛋白B REP的全部小鼠和一个转基因兔的肝脏发育异常,部分转基因小鼠被诱导发生肝细胞癌,REP在体内长期过量表达似乎有致癌作用。携带多拷贝REP的转基因兔发育异常,体重明显低于对照组,其他一些带有与载脂蛋白B部分序列相似的肝mRNA(如酪氨酸激酶mRNA)在过量表达REP时被编辑。这些,无疑为利用REP进行转基因治疗笼罩上了阴影。但相比之下,单拷贝的REP转基因兔无上述损害或这些损害明显轻于多拷贝转基因动物,其血浆LDL降低,HDL升高。因此,以REP进行基因治疗的安全性和可行性还需进一步的研究。

载脂蛋白B mRNA编辑是首例在哺乳类动物发现的基因转录后修饰,为研究转录后RNA序列及遗传信息的改变提供了新的内容。REP在载脂蛋白B mRNA编辑过程中的重要作用如上所述,但其是否还有其他生理功能还不得而知。对其结构、功能的深入研究,特别是对REP基因表达调控详细机制的阐明将有助于彻底认识这一分子生物学现象。令人感兴趣的是其在基因治疗高脂血症方面的潜在可能性,虽然现有的动物实验还不尽人意,但这方面的报道甚少,继续深入的研究将会证实REP是否具有基因治疗的价值。

参考文献

- 1 Teng BB, Burant CF, Davidson NO. Molecular cloning of an apo B mRNA editing protein. *Science*, 1993, **260**: 1 816~819.
- 2 Chan SH, Habib G, Yang C-T, et al. Apoprotein B48 is the product of a messenger RNA with an organ-specific in frame stop codon. *Science*, 1987, **438**: 363~366.
- 3 Hodges P, Scott J. Apolipoprotein B mRNA editing: a new tier for the control of gene expression. *TIBS*, 1992, **17**: 77~81.
- 4 Lau PP, Cahill DJ, Zhu HJ, et al. Ethanol modulates apolipoprotein B mRNA editing in the rat. *J Lipid Res*, 1995, **36**: 2 069~078.
- 5 Creeve JL, Altkemper L, Dieterich JH, et al. Apolipoprotein B mRNA editing in 12 different mammalian species. *J Lipid Res*, 1993, **34**: 1 367~383.
- 6 Yamanaka S, Balestra ME, Ferrell LD, et al. Apolipoprotein B mRNA editing protein induces hepatocellular carcinoma and dysplasia in transgenic animals. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**: 8 483~487.

- 7 Driscoll DM, Casanova E. Characterization of the apolipoprotein B mRNA editing activity in enterocyte extract. *J Biol Chem*, 1990, **265**: 21 401~403.
- 8 Greeve J, Naveenan N, Scoot J. Characterization of the apolipoprotein B mRNA editing enzyme no similarity to the proposed mechanism of RNA editing in kinetoplastid protozoa. *Nucleic Acid Res*, 1991, **19**(13): 3 569~576.
- 9 Lau PP, Zhu HJ, Baldini A. Dimeric structure of a human apolipoprotein B mRNA editing protein and cloning and chromosomal localization of its gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**: 8 522~526.
- 10 Hadjiagapiou C, Giannoni F, Funchashi T, et al. Molecular cloning of a human small intestinal apolipoprotein B mRNA editing protein. *Nucleic Acid Res*, 1994, **22**(10): 1 874~879.
- 11 Yamanaka SI, Poksay KS, Balestra ME, et al. Cloning and mutagenesis of the rabbit apoB mRNA editing protein. *J Biol Chem*, 1994, **269**(34): 21 725~734.
- 12 Osuga JL, Inaba T, Harada K, et al. Cloning and structural analysis of the mouse apolipoprotein B mRNA editing protein gene. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, **214** (2): 653~662.
- 13 Chan L. Apolipoprotein B messenger RNA editing: An update. *Biochimie*, 1995, **77**(1): 75~78.
- 14 Driscoll DM, Zhang Q. Expression and Characterization of P27, the catalytic subunit of the apolipoprotein B mRNA editing enzyme. *J Biol Chem*, 1994, **269**(31): 19 843~847.
- 15 Funahashi T, Giannoni F, Depadi AM, et al. Tissue-specific developmental and nutritional regulation of the gene encoding the catalytic subunit of the rat apolipoprotein B mRNA editing. *J Lipid Res*, 1995, **36**: 414~428.
- 16 Giannoni F, Chou SC, Skarosi SF, et al. Developmental regulation of the catalytic subunit of the apolipoprotein B mRNA editing enzyme (APOBEC-1) in human small intestine. *J Lipid Res*, 1995, **36**: 1 664~675.
- 17 Giannoni F, Field FJ, Dawidson NO. An improved RT-PCR method to study apolipoprotein gene expression in Caco-2 cells. *J Lipid Res*, 1994, **35**: 340~350.
- 18 Teng BB, Black DD, Davidson NO. Apolipoprotein B mRNA editing is developmentally regulated in pig small intestine nucleotide comparison of apo B editing regions in five species. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990, **173**: 74~80.
- 19 Miranda JL, Kan N, Osada J, et al. Effect of fat feeding on human intestinal apo B mRNA levels of editing. *Biochem Biophys Acta*, 1994, **1 214**: 143~147.
- 20 Thorngate FE, Rajendra R, Wilcox HG, et al. Insulin promotes the biosynthesis and secretion of apolipoprotein B48 by alter apoB mRNA editing. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**: 5 392~396.
- 21 Srivatava RAK. Increased apo B100 mRNA in inbred strains of mice by estrogen is caused by decreased RNA editing protein mRNA. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, **212**(2): 381~387.
- 22 Bhattacharya S, Navaratnam N, Morrison JR, et al. Cytosine nucleoside/nucleotide deaminase and apolipoprotein B mRNA editing. *TIBS*, 1994, **19**: 105~106.
- 23 Navaratnam N, Bhattacharya S, Fujino T, et al. Evolutionary origins of apo B mRNA editing: catalysis by a cytidine deaminase that has acquired a novel RNA-binding motif at its active site. *Cell*, 1995, **81**(2): 187~195.
- 24 Hodges PE, Navaratnam N, Greeve J, et al. Site specific creation of uradine from cytidine in apolipoprotein B mRNA editing. *Nucl Acid Res*, 1991, **19**: 1 197~201.
- 25 Johnson DF, Poksay KS, Innerarity TL. The mechanism of apo B editing is deamination. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, **1 995** (30): 1 204~210.
- 26 Navaratnam N, Morrison JR, Bhattacharya S. The P27 catalytic subunit of the apolipoprotein B mRNA editing enzyme is a cytidine deaminase. *J Biol Chem*, 1993, **268**(28): 20 709~712.
- 27 Harris SG, Sabio I, Mayer E, et al. Extract specific heterogeneity in high-order complexes containing apolipoprotein B mRNA editing and RNA binding protein. *J Biol Chem*, 1993, **268**: 7 382~392.
- 28 Backus JW, Smith HC. Three distinct RNA sequence elements are required for efficient apolipoprotein B RNA editing in vitro. *Nucleic Acid Res*, 1992, **20**(22): 6 007~014.
- 29 Teng BB, Blumenthal S, Forte T, et al. Adenovirus-mediated gene transfer of rat apolipoprotein B mRNA editing protein in mice virtually eliminates apolipoprotein B100 and normal low density lipoprotein production. *J Biol Chem*, 1994, **269**(47): 29 395~404.

(1996-05-14 收到, 1996-08-10 修回)