

RNA 修复研究进展*

李 伟 苏泽红 杨 杰 何淑雅**

(南华大学生物化学与分子生物学研究所, 衡阳 421001)

摘要 机体 DNA 损伤修复的机制目前已研究得比较全面, 而 RNA 损伤修复的研究却没有引起广泛的认识. 主要由于人们长期以来认为损伤的 RNA 会被机体特异性降解而不是修复. 近年来, 随着多个 RNA 损伤修复系统的相继发现, 揭示机体对损伤 RNA 可能优先选择进行修复. 本文从噬菌体型 RNA 修复系统、细菌型 RNA 修复系统、酵母型 RNA 修复系统和人类的 RNA 损伤修复系统四个方面对目前 RNA 损伤修复研究的最新进展做一综述.

关键词 RNA 损伤, RNA 修复, Pnkp, Hen1, hABH3

学科分类号 Q71, Q522, Q527

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00226

DNA 损伤修复是长期以来的研究热点, 至今取得了较多成果. 然而许多能导致 DNA 损伤的因素(如放射和某些化疗药物)也能损伤 RNA, 目前却没有得到人们的广泛认识. 从化学角度来讲, 能损伤 DNA 的因子, 必然也会使 RNA 损伤. 由于细胞中的 RNA 存在数十至数千的拷贝, 一般认为受损的 RNA 会被降解掉, 因而长期以来 RNA 修复被人们忽视. 真核细胞中 RNA 有近 60 种天然修饰, 这需要许多酶催化, rRNA 等 RNA 的加工和修饰需要大量的酶参与, 可见体内存在众多以 RNA 为底物的酶, 为细胞在进化中获得 RNA 修复能力提供了条件. Aas 和他的同事^[1]认为, 机体面对 RNA 损伤时优先选用修复, 提出细胞中至少有一种修复损伤 RNA 的特殊机制, 并发现了人类第一个 RNA 修复酶 hABH3, 为 RNA 修复理论提供了有力的证据. 最近 Huang 等^[2]发现了细菌中的第一个 RNA 修复系统, 成为 RNA 修复研究的又一个里程碑. 这些都表明 RNA 修复是细胞应对 RNA 损伤的一种重要机制.

RNA 修复是指有目的地修复在 RNA 加工过程中或者细胞应激条件下 tRNA、mRNA 等产生的损伤. 如: 病毒介导的 tRNA 修复用来逃避宿主细胞的抗病毒反应^[3-4]、tRNA 的剪接作用^[5]、在未折叠蛋白质响应中的 mRNA 剪接^[6]等. 本文从噬菌体型 RNA 修复系统、细菌型 RNA 修复系统、酵母型 RNA 修复系统和人类的 RNA 损伤修复系统四个方

面对 RNA 修复的最新研究进展做一综述, 以期推动对 RNA 修复的进一步研究.

1 噬菌体型 RNA 修复系统

噬菌体的 RNA 修复系统是人们发现的第一个 RNA 修复系统, 用来修复宿主细胞抗病毒反应等导致的 RNA 损伤, 其修复途径由 T4 多核苷酸激酶磷酸酶(Pnkp)和 RNA 连接酶 1(Rnl1)共同催化^[7]. 其中, Pnkp 包含一个 N 端激酶结构域和一个 C 端磷酸酶结构域, 是一种双功能酶, 能移除 2'、3' 环磷酸基团形成 3'-OH、2'-OH 末端^[8], 并且能磷酸化 5'-OH 末端而形成 5'-PO₄. Rnl1 能连接 3'-OH 和 5'-PO₄ 末端形成标准的 3'-5' 磷酸二酯键. 当噬菌体的 tRNA 等靶 RNA 被位点特异性核酸内切酶等因素作用时, 发生断裂, 形成 2'-3' 环磷酸基团和 5'-OH 末端^[9]. 对于这些 RNA 损伤的修复, 首先在 T4 Pnkp 的催化作用下, 2'-3' 环磷酸基团转变为 3'-PO₄, 接着水解形成 3'-OH^[8]; 其次将 ATP 的 γ 磷酸基团转给 5'-OH 末端, 形成 5'-PO₄ 末端; 最后在 Rnl1 的催化作用下, 连接靶 RNA 的 3'-OH 和 5'-PO₄ 形成 3'-5' 磷酸二酯键,

* 国家自然科学基金资助项目(81272993).

** 通讯联系人.

Tel: 0734-8281620, E-mail: skyhe2000@hotmail.com

收稿日期: 2013-07-25, 接受日期: 2013-10-16

该过程主要包括以下 3 个核苷酸转换步骤：a. RNA 与 ATP 连接形成一个共价连接的连接酶 - (lysyl-N)-AMP 中间体^[10]；b. AMP 转移到 RNA 的 5'-PO₄ 末端形成 RNA-腺苷酸(AppRNA) 中间体^[11]；c. RNA 3'-OH 攻击 AppRNA 释放 AMP，形成 3'-5'磷酸二酯键，从而达到修复损伤 RNA 的目的。

2 细菌型 RNA 修复系统

2009 年，Huang 等^[12]提出了细菌中的第一个 RNA 修复系统，该系统由 Pnkp 和 Hen1 组成，体外实验表明，细菌的 Pnkp 和多变鱼腥藻(*Anabaena variabilis*)的 Hen1 在体外形成稳定的异源四聚体，且 Pnkp/Hen1 四聚体有效地修复了由大肠杆菌毒素 E5 和大肠杆菌毒素 D 裂开的大肠杆菌 tRNA，并且能保护已修复的 tRNAs 免受核糖毒素的重新切开(图 1)。嗜热梭菌(*Clostridium thermocellu*)的 Pnkp 是一个包含 870 个氨基酸的多肽，具有激酶、磷酸酶和甲基转移酶活性^[12-13]，其激酶结构域能催化磷酸基由 ATP 转移至 RNA 的 5'-OH 末端；磷酸酶结构域能使核苷酸的 2'-PO₄、3'-PO₄ 或者 2'-3'

环磷酸盐的磷酸基团(Pi)释放；磷酸转移酶结构域能与 ATP 反应而形成共价的酶 -AMP 加合物，在 RNA 链连接期间发挥 RNA 连接酶作用，但它单独存在时却没有连接酶活性，无法封闭 RNA 链^[12]。

CthPnkp 三级结构拥有独特的 α 螺旋插入模块和 C 端 α 螺旋模块，构成一个典型的核苷酰转移酶模块，是一个拥有特殊结构的新的 RNA 连接酶家族成员^[14]。

最近研究表明，CthPnkp 的 RNA 连接酶活性由 Hen1 激活，并揭示了其作用的分子机制^[15]。

Hen1 最先在拟南芥(*Arabidopsis thaliana*)中被发现，是一些小 RNAs 3'端核苷酸的 2'-OH 甲基化特有的甲基转移酶^[16]，后来在许多动物中都发现了 Hen1 的同系物，并且参与相同的反应^[17-19]。而嗜热梭菌的 Hen1 是一个包含 465 个氨基酸的多肽，其 C 端是一个独立的锰依赖的 3'端核糖 2'-O—甲基转移酶结构域^[20-21]，其 N 端是连接酶的激活位点，能与细菌的 Pnkp 的 C 端结合，形成连接口袋，调节 RNA 的连接^[15]。

细菌 RNA 修复途径主要有 4 个酶促过程，其中 3 个过程与噬菌体类似：即在磷酸酶作用下

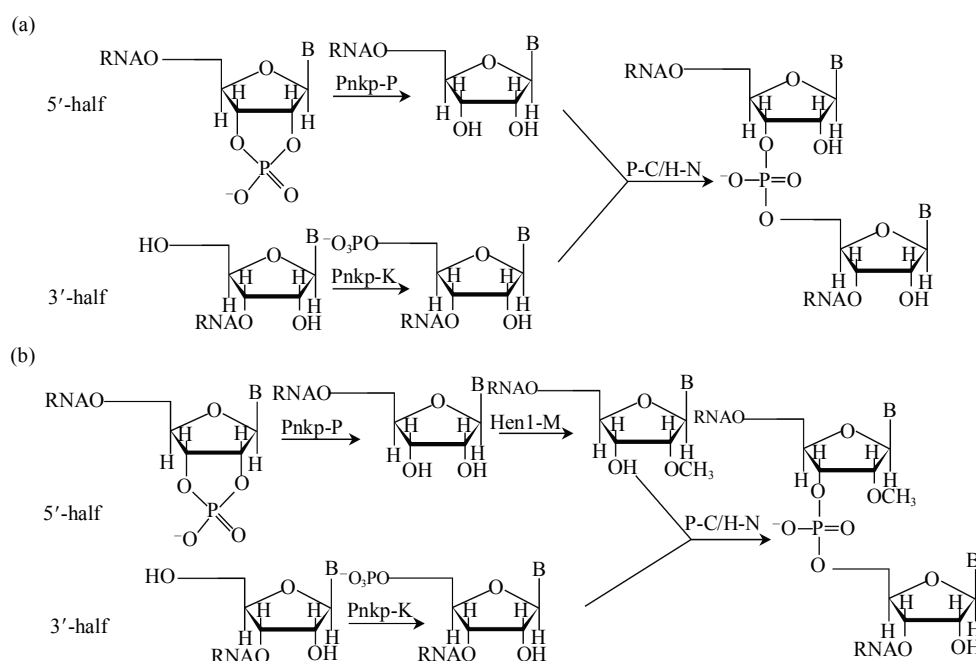


Fig. 1 The bacteria Pnkp/Hen1 connection cleaving RNA ends (5'-half and 3'-half) Schematic diagram

图 1 细菌 Pnkp/Hen1 连接断裂 RNA 两端(5'-half 和 3'-half)示意图

细菌的 Pnkp/Hen1 修复 RNA 时会产生两种产物：(a)细菌的 Pnkp/Hen1 在体外修复 RNA 时，仅使 RNA 恢复到初始状态，没有甲基化，与噬菌体等的 RNA 修复产物相同。(b)当断裂的 RNA 3'端核苷酸存在 2'-OH 时，Pnkp/Hen1 修复过程中会产生甲基化修饰，使修复后的 RNA 结构与原来的不同，这是细菌 RNA 修复系统特有的。Pnkp-K: Pnkp 激酶；Pnkp-P: Pnkp 磷酸酶；Hen1-M: Hen1 MTase；P-C: Pnkp C 端；H-N: Hen1 N 端。

3'端去磷酸化形成 3'-OH, 在激酶作用下 5'端磷酸化形成 5'-PO₄, 然后在连接酶作用下连接两端形成 3', 5'磷酸二酯键. 另一个酶促过程是细菌 RNA 修复系统与其他修复系统不同的地方, 即在裂开的 RNA 3'端核苷酸会产生 2'-O-甲基化, 该过程甲基的转移由 Hen1 催化^[22], 然后再连接断裂末端形成 3', 5'磷酸二酯键. 这样经细菌 Pnkp 和 Hen1 修复系统修复后的 RNA 与原来的 RNA 结构不同, 而噬菌体中 RNA 的修复只是恢复到初始状态, 正是由于这种不同, 使经细菌 RNA 修复系统修复的 RNA 能抵抗在修复位点的再次损伤^[23].

3 酵母型 RNA 修复系统

目前, 除了噬菌体、细菌的 RNA 修复系统得到很好的证实以外, 酵母型 tRNA 修复系统也有很好的阐述. 酵母的 RNA 修复过程是由 tRNA 连接酶(Trl1)介导的. 酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)的 Trl1 包含 827 个氨基酸残基, 是一个多功能的 tRNA 连接酶, 其结构由不连续的愈合模块和封闭模块组成^[24-25]. C 端愈合(healing)结构域包含一个多聚核苷酸激酶模块, 相当于 T4 多核苷酸激酶, 能使 tRNA 的 5'-OH 末端转换成 5'-PO₄; 同时也包含一个环磷酸二酯酶 (CPD)模块, 功能与 2H

磷酸转移酶超家族成员类似, 能水解末端的 2', 3'环磷酸盐变成 3'-OH 和 2'-PO₄. N 端有一个腺苷酰基转移酶(adenylyltransferase)结构域, 功能与 T4 RNA 连接酶类似, 能在剪接处连接愈合末端形成一个拥有 2'-PO₄, 3'-5'磷酸二酯键的 tRNA. 当酵母 tRNA 受到某些因素影响而断裂时, 在 Trl1 的催化作用下进行上述三个反应, 其中 2'-PO₄ 最终被磷酸转移酶 Tpt1 清除^[26], 形成标准的 3'-5'磷酸二酯键而达到修复.

植物中也存在拥有三个功能的 tRNA 连接酶 (AtRNL), 为酵母 Trl1 的同源物^[27]. 拟南芥的 tRNA 连接酶包含 1104 个氨基酸残基. 最近研究人员^[28]在突变了 Trl1 基因的酵母细胞内表达拟南芥的 tRNA 连接酶基因, 其发挥了 tRNA 剪接过程所需酶的作用, 表明拟南芥的 tRNA 连接酶是植物的 Trl1 的同源物.

酵母和植物的 RNA 修复系统类似, 与噬菌体的 RNA 修复系统和细菌 RNA 修复系统进行比较, 我们能发现它们的异同. 酵母的 Trl1 和植物的 AtRNL 激酶模块中包含一个核酸结合 P-loop 结构域 “GxGKT”, 该结构也存在于噬菌体 T4 激酶结构域中(图 2). 酵母和植物 3'端的愈合模块的结构和作用机制也与噬菌体 T4 磷酸酶不同, 前者属于

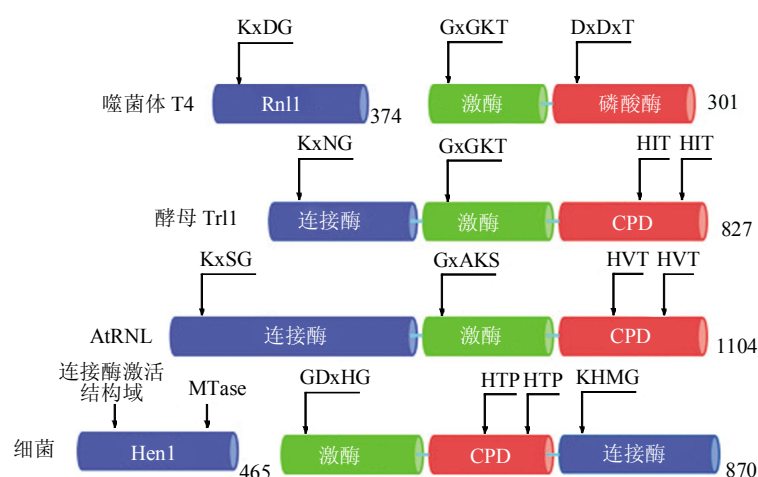


Fig. 2 Compare yeast, plant, bacteriophage and bacterial RNA repair enzymes

图 2 酵母、植物和噬菌体 RNA 修复酶的比较

酵母(Trl1)和植物(AtRNL)的 tRNA 连接酶由 3 个不连续的催化结构域组成: 一个 N 端连接模块, 中央的 5'-OH 聚核苷酸激酶模块和 C 端 RNA 2', 3'环磷酸二酯酶(CPD)模块. 在酵母和植物的 RNA 连接酶中, 共价的腺苷酰化基序 “KxxG” 位于连接酶激活位点中, P-loop 基序 “GxxK(S/T)” 位于激酶活性位点中, 2 个 “HxT” 基序位于 CPD 激活位点中. 而噬菌体 T4 tRNA 修复系统包含单独执行封闭(RnI)和愈合(Pnkp)的酶, Pnkp 包含一个 N 端激酶结构域和一个 C 端磷酸酶结构域, RnI 和 Pnkp 的激活基序图中已经标示出来, 其中 Pnkp 的磷酸酶结构域属于酰基磷酸酶超家族, 称为 DxDxT 激活基序. 细菌的 RNA 修复系统由 Hen1 和 Pnkp 组成, Hen1 包含连接酶激活结构域和甲基转移酶结构域, 能激活 Pnkp 的连接酶活性和转移甲基; Pnkp 的 N 端为激酶结构域, 包含 1 个 “GDxHG” 基序, C 端为连接酶结构域, 包含 1 个 “KHMG” 基序, 中间为 CPD 结构域, 包含 2 个 “HTP” 基序. RnI: RNA 连接酶 1; Trl1: tRNA 连接酶 1; CPD: 环磷酸二酯酶; Hen1: Hen1 甲基转移酶; MTase: 甲基转移酶.

“2H”磷酸酯酶超家族,称为“HxT”肽类,含有一个环磷酸二酯酶(CPD)活性部位.而细菌的 Pnkp 与前三者均有较大的区别,其 N 端为激酶活性区域,包含“GDxHG”基序,中部为 CPD 活性区域, C 端为连接酶活性区域,是一种独特的 RNA 连接酶,但其 RNA 连接酶活性需要由 Hen1 激活.

4 人类的 RNA 损伤修复系统

人类的 RNA 损伤修复系统的研究实验资料目前主要集中在 RNA 的甲基化损伤修复领域.内源性烷化剂和环境中的烷化剂都能导致细胞 DNA 和 RNA 的异常甲基化,前者可引起突变、肿瘤和神经毒性,而后者会影响翻译,增加逆转录的错误率.细胞 DNA 的异常甲基化修复主要通过碱基切除修复(BER)、甲基转移酶催化的直接修复以及由 AlkB 及其同系物介导的氧化去甲基作用^[1,29].早在 1983 年,研究人员就发现 AlkB 与 DNA 甲基化损伤修复有关,但具体机理一直不清楚,直到 21 世纪初, AlkB 的氧化去甲基作用才在大肠杆菌中被发现^[30-32],其机理主要为在 α -酮戊二酸、 O_2 、 Fe^{2+} 等存在的情况下, AlkB 能使 DNA 中 1-甲基腺嘌呤和 3-甲基胞嘧啶去甲基化,生成琥珀酸、甲醛和 CO_2 .通过这一机理,不难理解 AlkB 也能修复 RNA 的异常甲基化损伤,在 2004 年研究人员就发现 AlkB 能恢复被化学甲基化灭活的 tRNA 和 mRNA 的生物学功能^[33].最近有学者以大肠杆菌为对象,发现 AlkB 能修复内源性 RNA 的甲基化损伤,这是野生型大肠杆菌适应性反应的重要组成部分^[34].

人类的 RNA 损伤修复系统主要由 AlkB 的同源物介导,目前在人类细胞中发现 9 个 AlkB 的同源体: hABH1、hABH2、hABH3、hABH4、hABH5、hABH6、hABH7、hABH8 和 FTO.其中,最先发现具有 RNA 修复酶作用的是 hABH3.2003 年, Aas 等^[1]在 AlkB 基因突变的 *E. coli* 中表达 AlkB 或 hABH3 均能使细胞内甲基化的单链 RNA 噬菌体 MS2 重新激活,有力地证明了 hABH3 具有 RNA 修复功能,并指出 hABH3 能修复 RNA 的 1 位和 3 位甲基化,使之去甲基化而恢复正常. Sundhein 等^[35]揭示了 hABH3 的结构和氧化去甲基作用的关键区域,包括 14 个 β 片层和 2 个 α 螺旋. Yi 等^[36]的研究表明, AlkB 和 hABH2 能修复 DNA 和 RNA 碱基的不同类型的烷基化.

Lee 等^[37]研究也表明,小鼠的 mABH2、mABH3 分别与人类的 hABH2、hABH3 具有很高的相似性,同时也有 AlkB 样活性,而人类的 hABH4、hABH6 和 hABH7 没有 AlkB 样活性. Pastore 等^[38]提出 hABH8 具有甲基化酶和 AlkB 型的双加氧酶双重活性,能修饰和完善 tRNA 的结构和功能,对蛋白质合成起重要作用.最近研究表明, ALKBH5 也是哺乳动物的一种 RNA 去甲基化酶,人类的 hABH5 具有 AlkB 样活性,能催化 mRNA 去甲基化,影响 RNA 代谢^[39].人类的 FTO 蛋白也具有 AlkB 样活性,通过氧化去甲基作用去除单链 RNA 的甲基化,能修复 RNA 的甲基化损伤^[40-41].尽管对人类的 RNA 甲基化损伤修复系统有了较多的研究,然而,在细胞中存在大量的甲基化修饰^[42-43], AlkB 和 hABH3 等如何区分 RNA 正常的甲基化修饰和异常的化学损伤, hABH2、hABH3 如何识别单链 DNA 和单链 RNA 等机制目前尚不清楚,仍待进一步研究解决.

机体应对损伤的 RNA 除了直接的 RNA 修复作用之外,体内还存在一些调节 RNA 损伤的因子. RNA 分子在体内往往不是以裸露的单链或者双链形式存在,而是与某些 RNA 结合蛋白形成复合物. RNA 伴侣(RNA chaperone)就是一类能与 RNA 非特异性结合的蛋白质分子,可以帮助 RNA 正确折叠,防止其在动力学上形成错误折叠,并且能降解错误折叠的 RNA^[44],还可以辅助识别断裂或交联的 RNA,促进其降解.细胞中存在大量的 RNA 结合蛋白,其中许多还不为人们所熟知.最近研究发现,人类的过氧化物酶 1 除了能清除体内的活性氧(ROS),有助于生物大分子抵抗氧化损伤之外,还具有 RNA 结合功能,并发挥 RNA 分子伴侣的作用^[45].这提示体内大量功能未知的 RNA 结合蛋白与 RNA 结合是否起着保护胞内 RNA 免受核酸损伤剂损伤的作用呢?

综上所述,本文总结了机体主要的 3 种处理损伤 RNA 的方式(图 3): a. RNA 3', 5'磷酸二酯键断裂时,可通过 Pnkp 和 Rnl1(噬菌体)^[3-4]、Pnkp 和 Hen1(细菌)^[2]、Trl1(酵母)^[24-25]等修复系统进行修复; b. RNA 发生甲基化损伤时,可通过 hABH3(人类)^[1]、AlkB(大肠杆菌)^[1,29]等修复系统进行修复; c. 没有被修复、错误修复的损伤 RNA 会被 RNA 酶降解,错误折叠或交联的 RNA 会被 RNA 伴侣分子识别并促进其降解^[44].

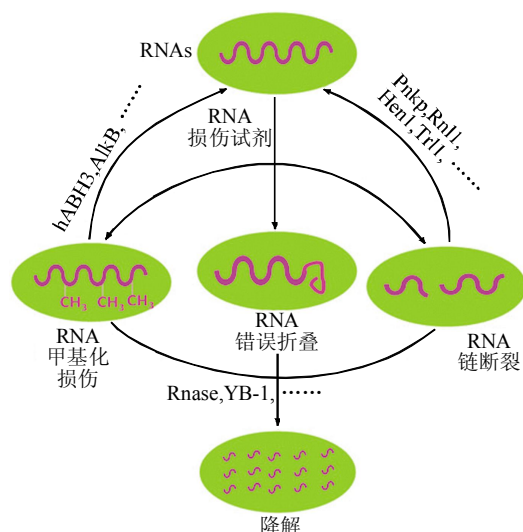


Fig. 3 Ways to cope with RNA Damage

图3 机体应对 RNA 损伤的方式

目前发现机体主要有3种修复或处理损伤RNA的方式: a. 由Pnpk和Rnl1(噬菌体)、Pnpk和Hen1(细菌)、Trl1(酵母)等介导的RNA 3', 5'磷酸二酯键断裂的修复; b. 由hABH3(人类)、AlkB(大肠杆菌)等介导的RNA甲基化损伤修复; c. 没有被修复、错误修复的RNA会被RNA酶等降解. hABH3: 人氧化去甲基酶3; AlkB: 氧化去甲基酶; Pnpk: T4多核苷酸激酶磷酸酶; Rnl1: RNA连接酶1; Rnase: RNA酶; YB-1: Y-box结合蛋白1.

5 展 望

本文回顾了近年来RNA修复研究领域取得的部分成果,主要有噬菌体型RNA修复系统、细菌型RNA修复系统、酵母型RNA修复系统以及人类的RNA损伤修复系统,从多个角度表明RNA修复是细胞应对RNA损伤的一种重要机制. RNA参与机体的多个生命过程,功能非常广泛,而由损伤的RNA翻译出的错误蛋白在机体内积累可能产生细胞毒性作用,因此维持RNA结构和功能的完整性非常重要,修复损伤的RNA显然比降解并重新合成RNA的效率高、耗能少,这有利于机体适应不良生活环境和应对细胞应激,具有重要的生物学意义.

目前, RNA损伤修复研究相对于DNA损伤修复研究取得的成果较少,许多问题还不清楚. 有研究人员利用RNA治疗电离辐射导致的肠道损伤,效果明显^[46],说明RNA对辐射损伤的修复具有重要作用,提示RNA修复可能也是机体抵抗辐射损

伤的重要机制,那么耐辐射奇球菌作为目前世界上最耐辐射的物种之一,是人们研究辐射致DNA损伤的模式生物,其高效的辐射修复能力是否与RNA修复密切相关?其是否存在一个高效的RNA修复机制呢?许多研究表明^[47-50], AlkB或其同系物在肿瘤组织中高表达,与肿瘤细胞的生长有关,这是否表明RNA的甲基化与癌症的发病具有重要关系?RNA损伤能否为肿瘤治疗提供新的思路?机体如何区分正常的RNA甲基化修饰和异常的甲基化损伤?这一系列问题值得去探索. 因此, RNA修复机制的阐述具有深远的学术和应用意义,相信随着研究的深入,在不久的将来, RNA损伤修复机制必将为人们所熟知,并能对人类研究抵抗辐射损伤和战胜癌症提供新的思路.

参 考 文 献

- [1] Aas P A, Otterlei M, Falnes P O, *et al.* Human and bacterial oxidative demethylases repair alkylation damage in both RNA and DNA. *Nature*, 2003, **421**(6925): 859-863
- [2] Chan C M, Zhou C, Huang R H. Reconstituting bacterial RNA repair and modification *in vitro*. *Science*, 2009, **326**(5950): 247
- [3] Amitsur M, Levitz R, Kaufman G. Bacteriophage T4 anticodon nuclease, polynucleotide kinase, and RNA ligase reprocess the host lysine tRNA. *EMBOJ*, 1987, **6**(8): 2499-2503
- [4] Klaiman D, Kaufmann G. Phage T4-induced dTTP accretion bolsters a tRNase-based host defense. *Virology*, 2011, **414**(1): 97-101
- [5] Abelson J, Trotta C R, Li H. tRNA splicing. *J Biol Chem*, 1998, **273**(21): 12685-12688
- [6] Sidrauski C, Cox J S, Walter P. tRNA ligase is required for regulated mRNA splicing in the unfolded protein response. *Cell*, 1996, **87**(3): 405-413
- [7] Wang L K, Lima C D, Shuman S. Structure and mechanism of T4 polynucleotide kinase: an RNA repair enzyme. *EMBOJ*, 2002, **21**(14): 3873-3880
- [8] Das U, Shuman S. Mechanism of RNA 2', 3'-cyclic phosphate end healing by T4 polynucleotide kinase-phosphatase. *Nucleic Acids Res*, 2013, **41**(1): 355-365
- [9] Jayakrishnan N, Beate S, Raffael S, *et al.* RNA repair: an antidote to cytotoxic eukaryal RNA damage. *Mol Cell*, 2008, **31**(2): 278-286
- [10] Cranston J W, Silber R, Malathi V G, *et al.* Studies on ribonucleic acid ligase: characterization of an adenosine triphosphate-inorganic pyrophosphate exchange reaction and demonstration of an enzyme-adenylate complex with T4 bacteriophage-induced enzyme. *J Biol Chem*, 1974, **249**(23): 7447-7456
- [11] Sugino A, Snoper T J, Cozzarelli N R. Bacteriophage T4 RNA ligase. Reaction intermediates and interaction of substrates. *J Biol Chem*, 1977, **252**(5): 1732-1738
- [12] Martins A, Shuman S. An end-healing enzyme from *Clostridium thermocellum* with 5' kinase, 2', 3' phosphatase, and

- adenylyltransferase activities. *RNA*, 2005, **11**(8): 1271–1280
- [13] Wang L K, Das U, Smith P, *et al.* Structure and mechanism of the polynucleotide kinase component of the bacterial Pnkp-Hen1 RNA repair system. *RNA*, 2012, **18**(12): 2277–2286
- [14] Paul S, Li Kai W, Pravin A, *et al.* The adenylyltransferase domain of bacterial Pnkp defines a unique RNA ligase family. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(7): 2296–2301
- [15] Wang P, Chan C M, Christensen D, *et al.* Molecular basis of bacterial protein Hen1 activating the ligase activity of bacterial protein Pnkp for RNA repair. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(33): 13248–13253
- [16] Yu B, Yang Z, Li J, *et al.* Methylation as a crucial step in plant microRNA biogenesis. *Science*, 2005, **307**(5711): 932–935
- [17] Saito K, Sakaguchi Y, Suzuki T, *et al.* Pimet, the *Drosophila* homolog of HEN1, mediates 2'-O-methylation of Piwi-interacting RNAs at their 3' ends. *Genes Dev*, 2007, **21**(13): 1603–1608
- [18] Kamminga L M, Luteijn M J, den Broeder M J, *et al.* Hen1 is required for oocyte development and piRNA stability in zebrafish. *EMBO J*, 2010, **29**(21): 3688–3700
- [19] Kirino Y, Mourelatos Z. Mouse Piwi-interacting RNAs are 2'-O-methylated at their 3' termini. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, **14**(4): 347–348
- [20] Jain R, Shuman S. Bacterial Hen1 is a 3' terminal RNA ribose 2'-O-methyltransferase component of a bacterial RNA repair cassette. *RNA*, 2010, **16**(2): 316–323
- [21] Jain R, Shuman S. Active site mapping and substrate specificity of bacterial Hen1, a manganese-dependent 3'-terminal RNA ribose 2'-O-methyltransferase. *RNA*, 2011, **17**(3): 429–438
- [22] Mui Chan C, Zhou C, Brunzelle J S, *et al.* Structural and biochemical insights into 2'-O-methylation at the 3'-terminal nucleotide of RNA by Hen1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(42): 17699–17704
- [23] Huang R H. Unique 2'-O-methylation by Hen1 in eukaryotic RNA interference and bacterial RNA repair. *Biochemistry*, 2012, **51**(20): 4087–4095
- [24] Wang L K, Shuman S. Structure-function analysis of yeast tRNA ligase. *RNA*, 2005, **11**(6): 966–975
- [25] Sawaya R, Schwer B, Shuman S. Genetic and biochemical analysis of the functional domains of yeast tRNA ligase. *J Biol Chem*, 2003, **278**(45): 43928–43938
- [26] Spinelli S L, Consaul S A, Phizicky E M. A conditional lethal yeast phosphotransferase mutant accumulates tRNA with a 2'-phosphate and an unmodified base at the splice junction. *RNA*, 1997, **3**(12): 1388–1400
- [27] Englert M, Beier H. Plant tRNA ligases are multifunctional enzymes that have diverged in sequence and substrate specificity from RNA ligases of other phylogenetic origins. *Nucleic Acids Res*, 2005, **33**(1): 388–399
- [28] Wang L K, Schwer B, Englert M, *et al.* Structure-function analysis of the kinase-CPD domain of yeast tRNA ligase (Trl1) and requirements for complementation of tRNA splicing by a plant Trl1 homolog. *Nucleic Acids Res*, 2006, **34**(2): 517–527
- [29] Yang C G, Yi C, Duguid E M, *et al.* Crystal structures of DNA/RNA repair enzymes AlkB and ABH2 bound to dsDNA. *Nature*, 2008, **452**(7190): 961–966
- [30] Aravind L, Koonin E V. The DNA-repair protein AlkB, EGL-9, and leprecan define new families of 2-oxoglutarate- and iron-dependent dioxygenases. *Genome Biol*, 2001, **2**(3): research0007.1-research0007.8
- [31] Falnes P O, Johansen R F, Seeberg E. AlkB-mediated oxidative demethylation reverses DNA damage in *Escherichia coli*. *Nature*, 2002, **419**(6903): 178–182
- [32] Treweek S C, Henshaw T F, Hausinger R P, *et al.* Oxidative demethylation by *Escherichia coli* AlkB directly reverts DNA base damage. *Nature*, 2002, **419**(6903): 174–178
- [33] Ougland R, Zhang C M, Liiv A, *et al.* AlkB restores the biological function of mRNA and tRNA inactivated by chemical methylation. *Mol Cell*, 2004, **16**(1): 107–116
- [34] Vågbø C B, Svaasand E K, Aas P A, *et al.* Methylation damage to RNA induced *in vivo* in *Escherichia coli* is repaired by endogenous AlkB as part of the adaptive response. *DNA Repair (Amst)*, 2013, **12**(3): 188–195
- [35] Sundhein O, Vågbø C B, Bjørås M, *et al.* Human ABH3 structure and key residues for oxidative demethylation to reverse DNA/RNA damage. *EMBO J*, 2006, **25**(14): 3389–3397
- [36] Yi C, Yang C G, He C. A non-heme iron-mediated chemical demethylation in DNA and RNA. *Acc Chem Res*, 2009, **42**(4): 519–529
- [37] Lee D H, Jin S G, Cai S, *et al.* Repair of methylation damage in DNA and RNA by mammalian AlkB homologues. *J Biol Chem*, 2005, **280**(47): 39448–39459
- [38] Pastore C, Topalidou I, Forouhar F, *et al.* Crystal structure and RNA binding properties of the RNA Recognition Motif (RRM) and AlkB domains of human AlkB Homolog 8 (ABH8), an enzyme catalyzing tRNA hyper-modification. *J Biol Chem*, 2012, **287**(3): 2130–2143
- [39] Zheng G, Dahl J A, Niu Y, *et al.* ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility. *Mol Cell*, 2013, **49**(1): 18–29
- [40] Jia G, Yang C G, Yang S, *et al.* Oxidative demethylation of 3-methylthymine and 3-methyluracil in single-stranded DNA and RNA by mouse and human FTO. *FEBS Lett*, 2008, **582**(23–24): 3313–3319
- [41] Jia G, Fu Y, Zhao X, *et al.* N6-Methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol*, 2011, **7**(12): 885–887
- [42] Squires J E, Patel H R, Nousch M, *et al.* Widespread occurrence of 5-methylcytosine in human coding and non-coding RNA. *Nucleic Acids Res*, 2012, **40**(11): 5023–5033
- [43] Pan T. N6-methyl-adenosine modification in messenger and long non-coding RNA. *Trends Biochem Sci*, 2013, **38**(4): 204–209
- [44] Mayer O, Waldsich C, Grossberger R, *et al.* Folding of the td pre-RNA with the help of the RNA chaperone StpA. *Biochem Soc Trans*, 2002, **30**(Pt 6): 1175–1180

- [45] Kim J H, Lee J M, Lee H N, *et al.* RNA-binding properties and RNA chaperone activity of human peroxiredoxin 1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, **425**(4): 730–734
- [46] Cui D X, Zeng G Y, Wang F, *et al.* Mechanism of exogenous nucleic acids and their precursors improving the repair of intestinal epithelium after γ -irradiation in mice. *World J Gastroentero*, 2000, **6**(5): 709–717
- [47] Gao W, Li L, Xu P, *et al.* Frequent down-regulation of hABH2 in gastric cancer and its involvement in growth of cancer cells. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, **26**(3): 577–584
- [48] Fujii T, Shimada K, Anai S, *et al.* ALKBH2, a novel AlkB homologue, contributes to human bladder cancer progression by regulating MUC1 expression. *Cancer Sci*, 2013, **104**(3): 321–327
- [49] Tasaki M, Shimada K, Kimura H, *et al.* ALKBH3, a human AlkB homologue, contributes to cell survival in human non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*, 2011, **104**(4): 700–706
- [50] Koike K, Ueda Y, Hase H, *et al.* Anti-tumor effect of AlkB homolog 3 knockdown in hormone-independent prostate cancer cells. *Curr Cancer Drug Targets*, 2012, **12**(7): 847–856

The Current Progress of RNA Repair*

LI Wei, SU Ze-Hong, YANG Jie, HE Shu-Ya**

(Institute of Biochemistry and Molecular Biology, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract The mechanism of the organism to repair DNA damage has been studied in reasonable detail. In contrast, the agents of damage to DNA also cause RNA damage have not been widely recognized. This is mainly due to aberrant RNAs are generally assumed to be degraded rather than repaired. With the discovery of RNA repair systems, the RNA damage of the organism may preferentially be repaired. Based on the latest findings, the phage-type RNA repair system, bacterial-type RNA repair system, yeast-type RNA repair system and human RNA damage repair system are reviewed and discussed in this paper.

Key words RNA damage, RNA repair, Pnkp, Hen1, hABH3

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00226

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China(81272993).

**Corresponding author.

Tel: 86-734-8281620, E-mail: skyhe2000@hotmail.com

Received: July 25, 2013 Accepted: October 16, 2013