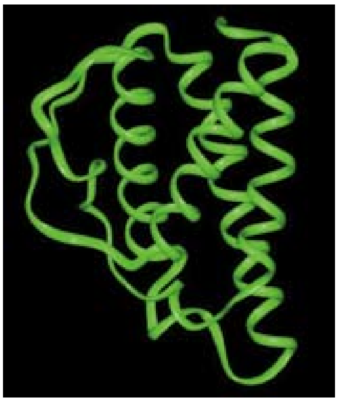
B细胞活化诱导激活的胞嘧啶核苷脱氨酶（activation-induced cytidine deaminase, AID）是一种有效的DNA诱变物，是实现B细胞抗体多样化的重要分子，而小RNA miR-155能够抑制AID的表达。

小RNA（miRNA）是长度为21个核苷酸左右的非编码RNA，能够在转录后水平调节基因的表达。运用使目的基因功能缺失或者功能增强方法进行研究，人们发现miR-155能够调节数百种mRNA的表达，并且在生发中心反应中起着重要作用，而对于miR-155在B细胞中的直接作用靶点人们则不甚清楚。最近发表在《免疫》（*Immunity*）杂志的两篇研究论文发现B细胞活化诱导激活的胞嘧啶核苷脱氨酶（AID）是miR-155抑制下调的直接作用靶点。AID的功能十分重要，它是一种有效的DNA诱变物，是实现B细胞的抗体多样化的重要分子。

B细胞在AID的诱导下开始进行体细胞阶段的高度突变，产生编码不同抗体的B细胞，进而完成抗体种类转换重组（class-switch recombination, CSR）过程，最后在生发中心接受筛选，对病原体具有高亲和力且不会产生自身免疫的B细胞才能最终胜出。由于AID是一种DNA诱变物，因此它在细胞内的表达必须受到严格的调节。Teng等人采用了几种预测miRNA靶基因的算法进行运算，确定在编码AID的Aicda基因的3’非翻译区存在有miR-155的靶序列。另外，研究人员还发现，当脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）和白介素4（interleukin-4, IL-4）诱导B细胞发生CSR时，miR-155的表达量会发生上调。

科学家发现抑制B细胞AID表达的小RNA分子



人类白介素4

为了确定miR-155 和AID之间是否存在功能联系，Teng等人构建了Aicda基因突变的转基因小鼠，其Aicda基因缺失了miR-155的作用靶点并带有绿色荧光蛋白标签。与对照组小鼠相比，从Aicda基因突变小鼠中分离所得的脾脏B细胞在体外受到LPS和IL-4刺激后，其AID的激活更加迅速，而且表达水平也更高。另外，实验还发现Aicda基因突变小鼠与Aicda基因缺失（$Aicda^{-/-}$）小鼠杂交子代（排除内源AID的影响）的B细胞在受到刺激后更易发生CSR。这些数据表明，miR-155能够直接调节B细胞中AID表达的水平和时相。这些体外实验的发现也在活体实验中得到了印证，且进一步的分析表明在Aicda基因突变小鼠中，若miR-155 和Aicda的相互作用受到干扰将会导致B细胞亲和力形成受到影响。

Dorsett等人同样也构建了Aicda 基因miR-155靶点发生突变的小鼠($Aicda^{155/+}$小鼠)，而后将其与Aicda基因缺失（$Aicda^{-/-}$）小鼠进行交配，获得了$Aicda^{155/-}$小鼠。与Teng等人得到的结果相似，来自$Aicda^{155/-}$小鼠的B细胞在受到LPS和IL-4的刺激后，AID的表达量和发生CSR的水平比$Aicda^{+/-}$小鼠要高。

我们已经知道AID会诱导Myc和Igh之间发生原癌性的染色体易位，这与伯基特淋巴瘤的发生密切相关。而研究人员也发现，$Aicda^{155/-}$小鼠发生Myc-Igh易位的频率比$Aicda^{+/-}$小鼠要高。另外，miR-155缺失小鼠发生易位的频率要更高，这预示着miR-155的表达可以抑制Myc-Igh易位的发生，至少可以通过控制AID的表达实现部分的调节。

总而言之，这些研究表明miR-155能够抑制AID在活化B细胞中的表达，去除该抑制效应会导致B细胞亲和力形成的缺陷，Myc-Igh易位发生频率增加。

原文检索：www.signaling-gateway.org/

Sirius/编译