

(CUGFR)大鼠胰岛中观察到 PDX-1 启动子区乙酰化 H3、H3K4me3 富集程度下降, H3K9me2 富集程度显著升高。CUGFR 成年大鼠中, 随着时间推移, 胰岛细胞分泌胰岛素水平降低, 胰岛细胞凋亡增加, PDX-1 表达下降, 大鼠糖耐量减低。CUGFR 大鼠胰岛细胞图像分析结果显示, CUGFR 组 β 细胞内胰岛素染色阳性细胞

数目降低。同时, 随着时间推移, 16 周 CUGFR 组胰岛凋亡率明显升高。研究者同时还进行了干预研究, 比如利拉鲁肽干预对 PDX-1 启动子组蛋白修饰的作用, 可明显抑制甲基化修饰的富集程度, 说明利拉鲁肽有胰岛细胞保护作用, 在表观遗传修饰上也有一定影响。

• CGIS 简报 •

专家专题报告 2: 微小 RNA 与胰岛功能和糖尿病研究进展

胡仁明

糖尿病的发生与外因和内因相关, 从医学角度上来说外因与内因即是环境和基因, 二者通过表观遗传发生关联, 因此表观遗传是环境和遗传之间的桥梁。近年来, 在表观遗传领域微小 RNA (microRNA) 的相关方面受到关注。

在人类基因进一步研究过程中, 研究者们发现了一个让人疑惑的问题。人类基因组中, 蛋白编码区只占 1% ~ 2%, 而内含子却占据了约 24%, 那么冗长的内含子序列有什么生物学功能呢? 实际上通过基因组研究发现, 这类 RNA 在调控基因方面起了巨大作用。

小片段的 RNA 被认为有两种形式, 一种称为 microRNA, 即微小 RNA, 另一种是 siRNA。二者之间有诸多相同之处, 因此出现了两种可能的推论, siRNA 是 miRNA 的补充, 抑或 miRNA 在进化过程中替代了 siRNA, 还有待进一步的论证。二者最大的不同主要表现在功能上, siRNA 是 RNAi 的产物, 原始作用是抑制转座子活性和抵抗病毒感染, 因此在内分泌领域, siRNA 常被用作一种工具; miRNA 是内源性产生的, 在身体的生长发育过程中起到重要作用, 是调节内源性基因表达的重要小分子, 因此 miRNA 功能的明确无疑有利于诸多内分泌疾病发病机制的进一步阐明。比如 miR-143 与脂肪细胞分化有关, 抑制 miR-143 能导致与脂肪分化相关蛋白如葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)、激素敏感脂酶 (HSL)、 α 2 和 PPAR γ 2; 高糖或高脂抑制 miR-375 表达, 并上调其靶基因 PDX-1 水平, 抑制 miR-375 影响分化细胞 GSIS; 过表达 miR-802 降低糖耐量; miR-15a 高表达水平促进胰岛细胞分泌

胰岛素。

miRNA 对 β 细胞功能有影响, 已知部分 miRNA 与胰岛基因的转录或 β 细胞的形成和成熟都有密切关系, 如 miR-375 与 PDX-1、miR-9、miR-96、miR-124a。

miRNA 也与胰岛素抵抗密切相关, 如 miR-29、miR-320、miR-27b、miR-143、miR-107、miR-103, 水平的高低, 影响了脂肪细胞对糖的利用和吸收、GLUT4 和脂肪细胞的生成, 因而引起胰岛素的抵抗。

本组目前所进行的研究, 对部分基因进行了深入的探索, 如胰岛 GMRP1 基因通过介导 Akt-BAD 通路调控胰岛 β 细胞增殖。降低血清 IL1 β 、MCP-1, 可改善糖耐量并增加胰岛素分泌量。通过研究还发现 miRNA 对基因表达的影响以及对细胞的调控, 包括 miRNA 与 β 细胞的关系, 如 miR-320 抑制剂促进糖尿病大鼠血管内皮增殖和迁移。高糖高脂下调巨噬细胞 miR-145 的表达, miR-145 调控骨保护素 (OPG) 的表达。去除 OPG 的实验小鼠, 大血管斑块形成和动脉粥样硬化可减少 85%, 因此推测减少 OPG, 可以预防大血管病形成。荧光素酶报告载体实验证明 miR-145 直接负调控 OPG 表达。miR-145 降低 db/db 小鼠体重、进食量、血糖及改善糖耐量, 过表达 miR-145 可使 apoE 小鼠主动脉斑块形成降低 75% ~ 80%。

miRNA 是内源性产生的单链 RNA, 在细胞分化、机体发育等生理过程中起重要作用。miRNA 负调控靶蛋白, 参与胰岛功能调控和 2 型糖尿病的病理生理过程。转化医学是否是 2 型糖尿病治疗的新靶点? 仍需研究者的进一步探索。