

· EASD 年会专栏 ·

解密糖尿病的发病机制:基因组调控序列对 β 细胞的影响 ——2017 年 EASD 年会 Albert Renold 奖介绍

张化冰

Introduction of the Albert Renold Prize of EASD 2017 "Deciphering pathogenesis of diabetes mellitus: the effect of genomic regulatory sequences on β cell" Zhang Huabing, Department of Endocrinology,

Key Laboratory of Ministry of Health, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhang Huabing, Email: huabingzhang@sina.com

Albert Renold 奖是欧洲糖尿病研究学会 (EASD) 的 4 大奖项之一,是为了纪念著名糖尿病学家 Albert Renold 教授而设立的,主要授予在胰岛研究领域做出杰出贡献的学者。今年的 Albert Renold 奖授予了英国伦敦帝国理工学院 Jorge Ferrer 教授,他演讲的题目是“DNA 开关, β 细胞和糖尿病”,介绍了基因组的调控序列对 β 细胞功能的影响。

要对糖尿病进行精准治疗就需要对糖尿病的发病机制有更准确的了解,目前测序技术的巨大进步使研究者可以从基因组层面来进行研究,取代了原来传统的基因层面的研究。改变基因的技术如最新的 CRISPR-Cas9 技术,使基因治疗成为可能。基因组的编码序列仅占基因长度的 2%,说明非编码序列可能有更大的影响。人类基因组的研究已经由 2000 年开始的仅针对编码序列研究的基因组 1.0 进展到了 2014 年开始的基因组 2.0,即开始对基因组的非编码序列进行更深入的研究,这些非编码序列,一方面可以转录成超过 6 万种的非编码 RNA,另一方面其中还有超过一百万个增强子,可以远距离对编码基因发挥调控作用。从 2017 年开始的基因组 3.0 将对这些非编码序列的调控机制进行研究,明确基因组中的多个调控序列和编码序列相互作用形成的网络结构。

其演讲从 4 个方面阐述调控序列如何对 β 细胞功能进行调控。

1 DNA 开关、胰腺发育和孟德尔糖尿病 (即单基因糖尿病)

研究发现,增强子对基因表达的调控是细胞和

时间特异性的,即在细胞发育的不同阶段,不同的增强子可以特异性的调控不同编码基因的表达 (开关),参与细胞的发育和分化。通过染色体免疫沉淀技术,已经鉴别出在胰腺发育的不同阶段,由哪些增强子通过结合不同的转录因子使 β 细胞顺利的形成和分化。多种与胰腺发育相关的转录因子,如肝细胞核因子 (HNF) 1、胰-十二指肠同源盒因子 (PDX) 1 等可以与这些增强子结合,进一步证实了这些增强子在胰腺发育中发挥重要的调节作用。同时,也发现一些原来没有被认为与胰腺发育相关的转录因子,如 TEAD 等也可以与这些增强子结合。进一步研究发现,TEAD 可以与胰腺特异性的转录因子共同作用在这些增强子上,发挥促进胰腺间充质原始细胞增生的作用^[1]。

胰腺发育不全是引起遗传性糖尿病的原因之一,它又分为综合征性胰腺发育不全和孤立的胰腺发育不全。综合征性胰腺发育不全即除了胰腺发育不全外,还合并有其他器官系统的异常发育,目前已经定位了这一疾病大多数的致病编码基因,如 GATA6 基因突变可以合并有心脏缺陷,PTF1A 基因突变可以合并小脑发育异常,HNF1 β 突变可以合并肾脏发育异常。现在仅发现有两例孤立性胰腺发育不全由 PDX1 基因突变导致,大多数均没有发现编码基因突变。通过对两例孤立性胰腺发育不全的病例进行全基因组测序发现,PTF1A 基因增强子的突变是导致病变的原因。此后,对 12 例孤立性胰腺发育不全的病例 (没有血缘关系) 进行了这一增强子的测序,发现其中 10 例具有该突变,提示这一增强子的突变可能是孤立性胰腺发育不全最常见的原因。其后的功能学研究发现,这些突变可能是影响了这一增强子和转录因子 PDX1 和叉头盒 A2 (FOXA2) 的结合能力。这些研究结果提示,非编码序列的突变也是单基因糖尿病的重要病因^[2]。目前临床表现

符合单基因遗传病的病例只有不到 50% 能发现致病编码基因,提示其中有很多突变可能位于非编码基因,有待进一步研究。

2 DNA 开关和多基因 2 型糖尿病

与胰腺发育相关的增强子突变不仅可以导致单基因糖尿病,还可能是多基因变化导致 2 型糖尿病的重要发病机制。全基因组关联研究(GWAS)已经发现了超过 100 个与 2 型糖尿病风险相关的位点,但其中很多位点并不存在于编码序列,不能通过相关蛋白的直接变化来解释发病机制。进一步研究发现,这些位点有很多位于 β 细胞相关的增强子中,将这些增强子描绘在染色体上的相应位置,发现它们并不是毫无规律的分散存在的,而是大部分比较集中形成增强子簇。这些增强子簇是胰腺发育调控的重要位点,也有学者把这些增强子簇称为超级增强子。目前已经发现,有些 2 型糖尿病易感位点即定位于这些增强子簇中,它们可以影响 2 型糖尿病相关基因如转录因子 7 类似物 2 基因的表达,还可影响 ZFAND3 基因^[3]。今后还需要进一步研究这些调控序列调控了哪些靶基因,这些基因的突变能产生哪些作用及其生物学影响。

3 通过长链非编码 RNA(LncRNA)调节 β 细胞功能

LncRNA 和小 RNA(miRNA)一样,是由基因组的非编码序列产生的。既往 miRNA 对 β 细胞功能的调控作用已经被人熟知,而 LncRNA 的作用现在也逐渐受到越来越多的关注。已知 XIST LncRNA 可以使女性的一个 X 染色体失活,说明 LncRNA 可以产生非常强的调节作用,甚至可以完全抑制整条染色体的表达。目前共发现 1 163 个与人类胰岛 β 细胞相关的 LncRNAs。这些 LncRNAs 具有细胞特异性,具有阶段性调节作用和动态调节作用,在 2 型糖尿病患者的胰岛中出现调节异常,并且位于 2 型糖尿病相关基因风险位点,提示这些 LncRNA 可能对 β 细胞基因调控发挥重要作用^[4]。通过对 12 个胰岛特异的 LncRNA 和 5 个胰岛特异的转录因子进行失活或共表达等研究,发现这些 LncRNA 与转录因子形成网络在胰岛细胞基因调控中发挥重要作用。PLUTO 是一种 LncRNA,在 2 型糖尿病和糖耐量减低者的胰岛中表达下调。进一步研究发现,胰岛细胞中 PLUTO 和 PDX1 水平与患者 HbA1c 水平相关,机制研究发现,PLUTO 的存在可以促进 PDX1 基因与其调控的增强子簇之间形成 3D 染色质结构,促进 PDX1 基因的表达,将 PLUTO 基因敲除后,增强子簇无法靠近 PDX1 基因,导致下游 PDX1 mRNA 表达减少,从而导致糖尿病的发生^[5]。

4 孟德尔糖尿病和 β 细胞基因调控网络

目前已经发现很多可以导致孟德尔糖尿病[包

括新生儿糖尿病和青少年发病的成年型糖尿病(MODY)]的基因突变,而且同一个基因既可以导致新生儿糖尿病也可以导致 MODY,如 HNF4 α 、HNF1 α 、葡萄糖激酶、HNF1 β 、PDX1 等,说明这些基因突变造成功能缺失的程度不同,可能影响糖尿病发病的早晚。对 2 型糖尿病的 GWAS 发现,很多与 2 型糖尿病患病风险相关的位点亦位于可以导致孟德尔糖尿病的基因,提示多基因糖尿病和单基因糖尿病实际上在发病机制上有很多相似之处,都是通过这些基因不同程度的功能异常导致,功能影响相对较小的常见多态性有可能使发病年龄进一步推迟,临床表现为 2 型糖尿病。

目前对这些已经发现的基因作用机制的理解也逐渐深入:一方面细胞特异性的对 β 细胞产生影响,HNF1 α 对胰岛基因的调控和对肝脏基因的调控是不同的,有时甚至是相反的;另一方面这些基因之间可以相互调控形成网络,比较经典的是 HNF1 α 和 HNF4 α 。随着对糖尿病致病编码基因和调控基因研究的深入,对影响 β 细胞功能的基因调控网络也逐渐完善,未来可能会发现更多的调控节点和节点之间的相互作用,进一步解密糖尿病的发病机制。

综上所述,糖尿病发生的基因机制,不仅包括编码基因的异常,还包括非编码基因即调控基因的异常,对这一复杂调控网络的深入了解能够帮助我们今后更好的理解糖尿病的发病机制。

参 考 文 献

- [1] Cebola I, Rodríguez-Seguí SA, Cho CH, et al. TEAD and YAP regulate the enhancer network of human embryonic pancreatic progenitors[J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(5): 615-626. DOI: 10.1038/ncb3160.
- [2] Weedon MN, Cebola I, Patch AM, et al. Recessive mutations in a distal PTF1A enhancer cause isolated pancreatic agenesis[J]. Nat Genet, 2014, 46(1): 61-64. DOI: 10.1038/ng.2826.
- [3] Pasquali L, Gaulton KJ, Rodríguez-Seguí SA, et al. Pancreatic islet enhancer clusters enriched in type 2 diabetes risk-associated variants[J]. Nat Genet, 2014, 46(2): 136-143. DOI: 10.1038/ng.2870.
- [4] Morán I, Akerman I, van de Bunt M, et al. Human β cell transcriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes[J]. Cell Metab, 2012, 16(4): 435-448. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.08.010.
- [5] Akerman I, Tu Z, Beucher A, et al. Human pancreatic β cell lncRNAs control cell-specific regulatory networks[J]. Cell Metab, 2017, 25(2): 400-411. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.11.016.

(收稿日期:2017-10-28)