

microRNA 与胰岛素抵抗

李晏丽 宁光

【摘要】 microRNA 是一类长度约为 21~23 个核苷酸的非编码小分子 RNA,通过与靶分子 mRNA 3' 端非编码区域(3'UTRs)互补配对结合降解靶基因 mRNA 或者抑制其翻译,在转录后水平对靶基因发挥负性调控作用。最近许多研究表明,microRNA 在胰岛素抵抗中发挥非常重要的作用,主要通过调节参与胰岛素信号通路的关键蛋白影响胰岛素的外周作用。microRNA 与胰岛素抵抗密切相关,可能成为在分子水平治疗胰岛素抵抗及其相关代谢性疾病的一个新靶点。

【关键词】 microRNA;胰岛素;外周组织;胰岛素抵抗

Relationship between microRNA and insulin resistance Li Yanli, Ning Guang. Shanghai Clinical Center for Endocrine and Metabolic Diseases, Shanghai Institute of Endocrine and Metabolic Diseases, Department of Endocrinology and Metabolism, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Ning Guang, Email: guangning@medmail.com.cn

【Abstract】 MicroRNA are a kind of non-coding small RNAs with a length of about 21-23 nucleotides. They negatively regulate gene expression at post-transcriptional level by promoting degradation and/or inhibiting translation of target mRNA via binding to the 3'UTRs of target mRNA. Recently, many studies have shown that microRNA play an important role in insulin resistance by regulating many significant proteins in insulin signaling pathway of peripheral tissues. Closely related to insulin resistance, microRNA may be a new therapeutic target of insulin resistance and associated metabolic diseases.

【Key words】 microRNA; Insulin; Peripheral tissues; Insulin resistance

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 188-190)

微小核糖核酸(microRNA, 简称 miRNA)是小分子 RNA 家族中的一员,是真核生物中一类长约 21~23 个核苷酸的非编码 RNA,通过与其靶基因 mRNA 碱基互补配对作用,在转录后水平调节真核生物的基因表达。miRNA 的表达异常参与多种疾病的发生、发展,如癌症、心血管疾病、代谢性疾病等。

胰岛素抵抗是许多代谢性疾病如 2 型糖尿病、肥胖、高脂血症等的共同病理机制和联系枢纽。胰岛素作用的靶器官如肝脏、脂肪、肌肉等组织对胰岛素生理作用的反应性降低或敏感性降低即出现胰岛素抵抗。近年研究表明,miRNA 在外周组织胰岛素抵抗过程中发挥非常重要的作用。本文就 miRNA 与胰岛素抵抗的关系进行综述。

1 miRNA 的生物学特性

miRNA 的主要来源途径是核内 miRNA 基因经

RNA 聚合酶 II 转录产生长度为几百到几千个核苷酸的内源性转录本,再经过核内核糖核酸酶及其辅助因子(Drosha/DGCR8 复合体)剪切产生长度约 70 nt 的发夹状的前体 miRNA,由输出蛋白 5 转运出细胞核到细胞质,受细胞质内核糖核酸内切酶(Dicer 酶)剪切去除茎环生成大小约 20~22 个核苷酸的成熟双链 miRNA,成熟的 miRNA 解链,其中一条 miRNA 单链直接在胞质内降解,另一条 miRNA* 与 Argonaute2 (Ago2)蛋白发生相互作用,形成 RNA 诱导沉默复合体,此复合体通过 miRNA 的长约 7~8 个碱基的种子序列(seed sequence)与靶分子 mRNA 的 3'UTR 区域以碱基完全互补配对或者部分互补配对的方式结合,降解靶分子 mRNA 或者抑制 mRNA 转录,从而参与基因转录后水平的调节^[1]。成熟 miRNA 对内源性核酸酶有抵抗作用,半衰期较长,足以在人体血清和体液中检测出来。随着对 miRNA 研究的深入,通过修饰或过表达 miRNA 调节 miRNA 的作用在动物模型中得到广泛研究,例如,通过反义寡核苷酸和类寡核苷酸衍生物——锁核酸(LNA)的方法可以抑制 miRNA 的表达,或者通过 miRNA 的类似物过表达 miRNA,从而调节 miRNA 的靶基因变化。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.03.012

作者单位:200025 上海市内分泌代谢病临床医学中心,上海市内分泌代谢病研究所,上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科

通信作者:宁光,Email:guangning@medmail.com.cn

2 miRNA 与胰岛素抵抗

胰岛素通过与靶器官细胞膜上的胰岛素受体结合,引起下游胰岛素受体底物(IRS)磷酸化,IRS 作为胰岛素信号通路的核心蛋白,其磷酸化后募集下游含 SH₂ 功能域的信号分子如磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)、生长因子受体结合蛋白(Grb)-2 等,激活细胞内的 PI3K 和 Ras-丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路,调控胰岛素的多种生物学效应,包括促进葡萄糖转运、糖原合成、葡萄糖利用,抑制脂肪分解,促进细胞生长和增殖、抑制细胞凋亡等^[2]。胰岛素信号转导的诸多环节中任何部分的异常都可能导致胰岛素抵抗。

最近许多研究表明,miRNA 在胰岛素抵抗中发挥重要作用,通过调节胰岛素信号通路中的许多关键蛋白而参与胰岛素抵抗。He 等^[3]利用糖尿病模型大鼠(GK 大鼠)和正常血糖大鼠对胰岛素作用的靶器官进行 miRNA 表达谱分析,找出了在骨骼肌组织中差异性表达的 miRNA,其中在 GK 大鼠肌肉组织中 4 个 miRNA 表达上调,包括 miRNA-29a,miRNA-29b,miRNA-29c 和 miRNA-150,9 个 miRNA 表达下调,包括 miRNA-379,miRNA-127,miRNA-299-5p,miRNA-434-5p,miRNA-335,miRNA-130a,miRNA-19b,miRNA-451,miRNA-148a,miRNA-199a,miRNA-152。

2.1 miRNA 与肝脏胰岛素抵抗 Dávalos 等^[4]研究表明,miRNA-33a/b 可通过直接抑制肝脏 IRS-2 而调节胰岛素信号通路,其靶基因还包括肉毒碱乙酰转移酶、肉毒碱棕榈酰转移酶 1a、羟乙酰辅酶 A 脱氢酶、AMP 活化蛋白激酶 α 亚基(AMPK α),皆为脂肪酸氧化途径中的关键酶,miRNA-33a/b 直接抑制以上关键酶,导致肝脏中脂肪酸氧化减少。肝脏中胰岛素信号通路受损和脂肪酸氧化减少协同作用皆促进肝脏胰岛素抵抗,利用 miRNA-33a/b 的反义寡核苷酸或锁核酸抑制内源性 miRNA-33a/b 将可能用于治疗肝脏胰岛素抵抗。Ryu 等^[5]在线粒体功能障碍的 SK-Hep1 肝细胞中发现 miRNA-126 过表达,证明 miRNA-126 的靶分子是 IRS-1, miRNA-126 过表达可使 IRS-1 表达和磷酸化水平下降,从而导致肝细胞中胰岛素信号通路受损。Jordan 等^[6]在 db/db 小鼠和高脂喂养小鼠的肝脏中发现,miRNA-143/145 表达升高 2 倍左右,对全身过表达 miRNA-143 和敲除 miRNA-143 小鼠的研究均证实 miRNA-143 可以抑制其靶基因氧甾酮结合蛋白相关蛋白 8(ORP8)的表达,影响胰岛素-IRS-丝/苏氨酸蛋白激酶信号通路,引起胰岛素抵抗。最近 Trajkovski 等^[7]在 ob/ob 小鼠和饮食诱导肥胖小鼠的肝脏中发现 miRNA-103/107 表达上调,与之前报道的 GK 大鼠和 ob/ob 小鼠肝脏 miRNA-103 表达上调结果一致,研究还发现 miRNA-103/107 通过抑制其靶分子——微囊蛋白 1,

从而降低肝脏和脂肪组织胰岛素敏感性。同时, Kornfeld 等^[8]研究发现,在 db/db 小鼠和高脂喂养小鼠的肝脏中 miRNA-802 表达升高,其靶基因是肝细胞核因子-1b,通过在小鼠肝脏中过表达 miRNA-802,小鼠出现胰岛素抵抗、糖异生增加及糖耐量异常的表型,说明 miRNA-802 通过其靶分子肝细胞核因子 1b 调控肝脏中的胰岛素信号通路,给予高脂喂养的 C57BL/6 小鼠注射 miRNA-802 的锁核酸抑制 miRNA-802 表达后,小鼠的糖耐量和胰岛素抵抗明显得到改善,同时该研究组还发现肥胖人群的肝脏中 miRNA-802 表达也升高,因此 miRNA-802 可能作为治疗胰岛素抵抗和相关代谢综合征的一个新的药物靶点。最近,有研究者利用肝癌细胞系 HepG2 发现 miRNA-145 参与抵抗素诱导的胰岛素抵抗^[9]。Sirtuin1 是一种 NAD⁺ 依赖性去乙酰化酶,在肝脏中对脂肪酸、胆固醇代谢及糖异生有重要的调节作用,肝细胞过表达 miRNA-181 可通过抑制其靶蛋白 Sirtuin1 的表达而促进肝细胞的胰岛素抵抗,给予饮食诱导的肥胖小鼠 miRNA-181 锁核酸后,小鼠的胰岛素抵抗明显改善^[10]。另外,蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 通过使胰岛素受体和 IRS 酪氨酸去磷酸化而导致肝脏胰岛素抵抗。有研究表明在高脂喂养小鼠肝脏中 miRNA-122 表达降低,导致其靶基因蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 表达升高而引起胰岛素抵抗^[11]。

2.2 miRNA 与脂肪组织胰岛素抵抗 Klötting 等^[12]对不同体重患者腹部手术后的大网膜脂肪组织研究发现,miRNA-17-5p,-132,-99a,-134,181a,-145,-197 等与脂肪细胞大小、血浆瘦素和脂联素水平呈正相关,说明上述 miRNA 与脂肪组织胰岛素抵抗有关。用高糖和高胰岛素培养 3T3-L1 脂肪细胞诱导胰岛素抵抗时发现,脂肪细胞中 miRNA-29a/b 表达增加,提示此 miRNA 与脂肪细胞胰岛素抵抗有关,过表达 miRNA-29a/b 可抑制胰岛素刺激的丝/苏氨酸蛋白激酶信号通路,导致胰岛素刺激的葡萄糖摄取减少而发生胰岛素抵抗^[3]。miRNA-103/107 不仅在肝脏中调节代谢,还可以调节脂肪细胞分化,在脂肪组织中若抑制 miRNA-103/107 的表达将增加小脂肪细胞的数目和胰岛素刺激的葡萄糖摄取而改善胰岛素抵抗。研究发现 miRNA-103/107 与非酒精性脂肪性肝病患者稳态模型评估-胰岛素抵抗指数呈正相关^[7]。最近有研究利用 200 例代谢综合征患者的脂肪组织做芯片分析等,发现 miRNA-204-5p 通过抑制脂肪组织中脂肪酸代谢的关键酶——乙酰辅酶 A 羧化酶 β 而在胰岛素抵抗中发挥作用^[13]。脂肪组织炎性细胞浸润也是胰岛素抵抗的一个重要机制,CCL2 是脂肪细胞趋化因子配体 2,其可增加炎性细胞在脂肪组织的浸润。Arner 等^[14]在 56 例肥胖患者的皮下白色脂肪组织中发现 miRNA-126 和 miRNA-193b 表达下

调,而 miRNA-126 的靶基因是 CCL2,miRNA-193b 可减少 CCL2 的产生。

2.3 miRNA 与骨骼肌组织胰岛素抵抗 miRNA-29 不仅与脂肪组织胰岛素抵抗有密切联系,也在 GK 大鼠的骨骼肌中表达升高,通过抑制 PI3Kp85 α 亚单位而负性调节骨骼肌中胰岛素刺激的丝/苏氨酸蛋白激酶信号通路导致胰岛素抵抗^[3]。通过用 GK 大鼠和正常血糖的 Wistar 大鼠骨骼肌做 miRNA 芯片分析,发现在 GK 大鼠骨骼肌中 miRNA-24 和 miRNA-126 表达明显升高,而且 miRNA-24 可能通过下调其靶基因 p38 丝裂原活化蛋白激酶而与骨骼肌胰岛素敏感性有关^[15]。有研究用志愿者行高胰岛素正糖钳夹试验前、后的骨骼肌活检组织进行 miRNA 的芯片分析,发现 37 个 miRNA 下调,还证实胰岛素可激活固醇调节元件结合蛋白 1,下调肌细胞增强因子-2C,从而下调 miRNA-1 和 miRNA-133a 表达,调控胰岛素在骨骼肌的作用,提示以上两种 miRNA 可能在骨骼肌胰岛素抵抗中发挥作用^[16]。Zhu 等^[17]最近发现骨骼肌中过表达 miRNA-let-7(简称 let-7)的小鼠出现胰岛素抵抗和糖耐量异常,其机制可能是 let-7 作用于胰岛素信号通路相关靶分子胰岛素样生长因子受体 1、胰岛素受体、IRS-2,从而影响胰岛素-PI3K-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,但仍存在争议。Frost 和 Olson^[18]发现在骨骼肌、脂肪或者是肝脏中特异性过表达 let-7 的小鼠不会出现胰岛素抵抗和糖耐量异常,原因可能为实验中用的小鼠年龄较小(6 周龄),不易发生胰岛素抵抗。故 let-7 与胰岛素抵抗的关系仍需要进一步的研究证实。肌细胞中肿瘤坏死因子 α 可上调 miRNA-494 的表达,而高表达的 miRNA-494 可抑制糖原合成酶激酶 3 α/β 和丝/苏氨酸蛋白激酶的下游蛋白 AS160 和 p70S6K,从而调节骨骼肌胰岛素敏感性^[19]。研究发现,肥胖小鼠骨骼肌组织中 miRNA-106b 的表达升高 4.19 倍^[20]。C2C12 成肌细胞中 miRNA-106b 过表达可通过抑制其靶基因——线粒体融合蛋白的表达,导致肌细胞线粒体功能紊乱而发生胰岛素抵抗^[21]。

综上所述,生物体内 miRNA 在转录后水平对基因发挥重要的负性调控作用,越来越多的研究表明 miRNA 与胰岛素抵抗密切相关,参与调控胰岛素在外周组织中的各个作用环节,在胰岛素抵抗的发生中发挥重要作用。若能找到调控胰岛素抵抗的关键 miRNA,将有望为治疗胰岛素抵抗找到新的药物靶点。

参 考 文 献

- [1] Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJ. The long and short of microRNA [J]. *Cell*, 2013, 153(3): 516-519.
- [2] Kadowaki T, Ueki K, Yamauchi T, et al. SnapShot: Insulin signaling pathways [J]. *Cell*, 2012, 148(3): 624, 624.e1.
- [3] He A, Zhu L, Gupta N, et al. Overexpression of micro ribonucleic acid 29, highly up-regulated in diabetic rats, leads to insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(11): 2785-2794.
- [4] Dávalos A, Goedeke L, Smibert P, et al. miR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(22): 9232-9237.
- [5] Ryu HS, Park SY, Ma D, et al. The induction of microRNA targeting IRS-1 is involved in the development of insulin resistance under conditions of mitochondrial dysfunction in hepatocytes [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17343.
- [6] Jordan SD, Krüger M, Willmes DM, et al. Obesity-induced overexpression of miRNA-143 inhibits insulin-stimulated AKT activation and impairs glucose metabolism [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(4): 434-446.
- [7] Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J, et al. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity [J]. *Nature*, 2011, 474 (7353): 649-653.
- [8] Kornfeld JW, Baitzel C, Könnner AC, et al. Obesity-induced overexpression of miR-802 impairs glucose metabolism through silencing of Hnf1b [J]. *Nature*, 2013, 494(7435): 111-115.
- [9] Wen F, Yang Y, Jin D, et al. MiRNA-145 is involved in the development of resistin-induced insulin resistance in HepG2 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 445(2): 517-523.
- [10] Zhou B, Li C, Qi W, et al. Downregulation of miR-181a upregulates sirtuin-1 (SIRT1) and improves hepatic insulin sensitivity [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(7): 2032-2043.
- [11] Yang YM, Seo SY, Kim TH, et al. Decrease of microRNA-122 causes hepatic insulin resistance by inducing protein tyrosine phosphatase 1B, which is reversed by licorice flavonoid [J]. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2209-2220.
- [12] Klötting N, Berthold S, Kovacs P, et al. MicroRNA expression in human omental and subcutaneous adipose tissue [J]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4699.
- [13] Civelek M, Hagopian R, Pan C, et al. Genetic regulation of human adipose microRNA expression and its consequences for metabolic traits [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(15): 3023-3037.
- [14] Arner E, Mejhert N, Kulyté A, et al. Adipose tissue microRNAs as regulators of CCL2 production in human obesity [J]. *Diabetes*, 2012, 61(8): 1986-1993.
- [15] Huang B, Qin W, Zhao B, et al. MicroRNA expression profiling in diabetic GK rat model [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2009, 41(6): 472-477.
- [16] Granjon A, Gustin MP, Rieusset J, et al. The microRNA signature in response to insulin reveals its implication in the transcriptional action of insulin in human skeletal muscle and the role of a sterol regulatory element-binding protein-1c/myocyte enhancer factor 2C pathway [J]. *Diabetes*, 2009, 58(11): 2555-2564.
- [17] Zhu H, Shyh-Chang N, Segrè AV, et al. The Lin28/let-7 axis regulates glucose metabolism [J]. *Cell*, 2011, 147(1): 81-94.
- [18] Frost RJ, Olson EN. Control of glucose homeostasis and insulin sensitivity by the Let-7 family of microRNAs [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(52): 21075-21080.
- [19] Lee H, Jee Y, Hong K, et al. MicroRNA-494, upregulated by tumor necrosis factor- α , desensitizes insulin effect in C2C12 muscle cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83471.
- [20] Chen GQ, Lian WJ, Wang GM, et al. Altered microRNA expression in skeletal muscle results from high-fat diet-induced insulin resistance in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(5): 1362-1368.
- [21] Zhang Y, Yang L, Gao YF, et al. MicroRNA-106b induces mitochondrial dysfunction and insulin resistance in C2C12 myotubes by targeting mitofusin-2 [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 381(1-2): 230-240.

(收稿日期: 2013-12-08)