

miR-375 与 2 型糖尿病

任寒 王恺 丁元林 何玉清

【摘要】 miR-375 是一类特异性高表达于胰腺组织的非编码小 RNA。研究表明,miR-375 直接调控多种胰岛组织中特异性转录因子的表达,参与调控多种基因及信号转导通路,影响糖、脂代谢,在 2 型糖尿病的发生、发展中起一定作用。miR-375 对胰岛 β 细胞分化、胰岛素分泌及糖、脂代谢的调控作用可能为 2 型糖尿病的早期干预和治疗提供新方向。

【关键词】 2 型糖尿病; miR-375; 胰岛 β 细胞; 胰岛素分泌; 糖代谢

Relationship between miR-375 and type 2 diabetes mellitus Ren Han*, Wang Kai, Ding Yuanlin, He Yuqing. * Department of Epidemiology and Medical Statistics, Guangdong Medical College, Guangzhou 523808, China

Corresponding author: Ding Yuanlin, Email: gdmcsbd@163.com, He Yuqing, Email: dr. hyq@hotmail.com

【Abstract】 miR-375 is a small non-coding RNA, which is highly expressed in islet tissue. Studies show that miR-375 could directly regulate the expression of a variety of specific transcription factor in pancreas and differentiation of islet beta cells, affect insulin secretion, modulate glucose and lipid metabolism, and involve in differentiation of adipocytes by regulating many genes and signal pathways, so it might play an important role in the mechanism of type 2 diabetes. In summary, the regulation of miR-375 on type 2 diabetes may provide a new direction for the early prevention and treatment of type 2 diabetes.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; miR-375; Islet β cell; Insulin secretion; Glucose metabolism

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:330-333)

2 型糖尿病(T2DM)是一种因胰岛素绝对或相对不足导致的慢性内分泌疾病,胰岛 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗是其发病主要环节。microRNA(miRNA)是一类非编码小 RNA,由 19~24 个核苷酸组成,主要通过与其靶基因 3'非编码区完全或不完全碱基互补结合,调控 mRNA 的表达或蛋白质的合成,在多种疾病的发生中发挥重要作用^[1-3]。研究表明,miR-375 高度表达于胰腺组织,与胰岛 β 细胞分化、胰岛素分泌和糖、脂代谢等密切相关,在 T2DM 的发生、发展中起一定作用^[4-5]。本文就 miR-375 与 T2DM 的相关性及其作用机制作一综述。

1 miRNAs 与 T2DM 的相关性研究

迄今为止,已发现的人类 miRNAs 约两千多个,

这些 miRNAs 调控人类近 1/3 的基因表达,参与几乎所有生命活动过程,如个体发育、细胞分化、增殖、凋亡等^[6]。由于 miRNAs 以完全或不完整的碱基互补结合并调控其靶基因,因此一个 miRNA 可以影响上百个基因,多个 miRNAs 也可调控同一个靶基因,miRNAs 的这种特性为了解复杂疾病提供了新的切入点。大量研究显示,miRNA 在心血管疾病、感染、肿瘤以及糖尿病等多种疾病过程中呈异常表达并起重要调控作用^[2-3]。Szafranska 等^[7]首次全面描述了胰腺组织中 miRNA 的表达谱,发现 miR-196b、miR-203、miR-210、miR-222、miR-216、miR-217 和 miR-375 在胰腺癌组织中表达异常。亦有研究显示,miR-7、miR-9、miR-375、miR-376 在人类胰岛组织发育过程中高度表达^[8]。Kong 等^[9]通过检测糖尿病患者血浆 miRNA 发现,miR-9、miR-29a、miR-30d、miR-34a、miR-124a、miR-146a 及 miR-375 浓度发生改变。miRNA 在胰腺组织的异常表达不仅能引起糖尿病患者慢性炎症反应的发生,还可导致胰岛 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗^[10]。这些病理变化也是 T2DM 患者其他组织器官如视网膜、肾脏、周围神经、心脏和血管等发生功能紊乱和病变的前提,与 T2DM 及其并发症的发生密切相关^[3,10]。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.05.012

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81273166);广东省自然科学基金资助项目(52012010008271);东莞市科技计划医疗卫生单位科研重点项目(2012105102010);东莞市高等院校科技计划项目(2012108102058);广东医学院博士启动项目(B2011013);广东医学院建博科技创新团队项目(STIF201121);广东省教育厅科技创新项目(2013KJCX0089)

作者单位:523808 东莞,广东医学院(任寒),流行病与统计学教研室(丁元林),医学系统生物学研究所(何玉清);98109 美国华盛顿州西雅图,美国系统生物学研究所(王恺)

通信作者:丁元林,Email:gdmcsbd@163.com;何玉清,Email:dr. hyq@hotmail.com

2 miR-375 的研究概况

人 miR-375 位于染色体 2q35 的 CRYBA2 (b-A2 crystallin, an eye lens component) 和 CCDC108 (coiled-coil domain-containing protein 108) 两个基因区域间, 该区域在人和小鼠间有较高的保守性^[11]。miR-375 是胰岛组织特异表达的 miRNA, 也是首个被发现在 T2DM 发病中起作用的 miRNA, 其在胰岛 β 细胞系中表达最高, 具有调控胰岛 β 细胞分化、胰岛素合成与分泌等生物学功能, 在 T2DM 的发生、发展中占有重要地位^[4-5]。miR-375 也是一种内源性肿瘤抑制基因, 在多种癌症中的表达均明显增加, 包括乳腺癌、胃癌、前列腺癌、肺癌、肝癌、胰腺癌等, 它可抑制肿瘤细胞的增殖, 损害肿瘤细胞的迁移和入侵能力^[12]。miR-375 还参与脂肪细胞分化, 并与主要在肝脏和脂肪组织中表达的脂联素受体 2 (AdipoR2) 的 3' 非编码区结合调控 AdipoR2 蛋白的表达, 调节机体组织器官的糖代谢和脂代谢过程^[5,13]。

3 miR-375 对胰岛 β 细胞分化的调控

研究发现, 糖尿病患者出现症状之前, 已有超过 50% 的胰岛 β 细胞丧失活性^[14]。miR-375 在胰岛组织中的异常表达, 可促进胰岛 β 细胞凋亡。目前发现受 miR-375 调控且与胰岛组织细胞发育相关的基因主要有重组胰岛素样生长因子 1 (myotrophin, Mtpn) 和 3-磷酸肌醇依赖的激酶 1 (PDK1)^[5,11]。其中, Mtpn 的主要作用是促进细胞增殖、分化以及通过抑制促凋亡蛋白 Bad 的表达, 降低细胞凋亡的发生^[5]。而 miR-375 可通过抑制 Mtpn 蛋白的表达增加胰岛 β 细胞凋亡^[5]。PDK1 是胰岛 β 细胞磷脂酰肌醇 3 激酶信号通路中的一个关键因子, 通过磷酸化蛋白激酶 B 从而调节胰岛 β 细胞生长和代谢^[11]。研究显示, miR-375 在胰岛 β 细胞中可直接作用于 PDK1, 抑制 PDK1 蛋白的表达, 促进胰岛 β 细胞凋亡^[11]。miR-375 不仅可调控 Mtpn 和 PDK1, 还可调控多个在胰岛组织中对胰岛 β 细胞增殖和生长起作用的基因, 如肝细胞核因子 1 β (Hnf1 β)、配对盒因子 6 (Pax6)、胰十二指肠同源盒因子-1 (Pdx-1)、胰岛转录因子 3 (Ngn3)、配对盒因子 4 (Pax4)、NK6 转录因子相关 1 (NKX6.1) 等相关基因的表达^[15]。

Hnf1 β 和 Pax6 广泛表达于胰腺中, 对胰岛 β 细胞功能有重要作用。当 Hnf1 β 和 Pax6 基因发生突变时可引发胰岛 β 细胞的毒性作用, 导致胰腺发育不良^[15]。另有研究显示, miR-375 的过表达可抑制 Hnf1 β 和 Pax6 蛋白表达, 而抑制 miR-375 的表达可上调 Hnf1 β 和 Pax6 蛋白的表达^[15]。Pdx1 是一种

在胰岛 β 细胞中特异表达的转录因子, 具有促进胰岛 β 细胞增殖及抑制其凋亡的作用^[16]。Koya 等^[17]发现将 Pdx1 蛋白注射入小鼠腹腔后, 可使胰岛 β 细胞增生、肝细胞转化为胰岛素分泌细胞。Ngn3 主要在发育中的胰腺组织表达, 在正常生理条件下, 成熟胰岛细胞表达的 Ngn3 有促使胰岛细胞成熟和维持胰岛细胞功能的作用^[18]。miR-375 过表达可促进胰腺前体标志物 Pdx1 和 Ngn3 的表达, 抑制胰岛成熟相关标志物 Pax4 和 NKX6.1 的表达^[15]。NKX6.1 可刺激胰岛 β 细胞增殖和分化, 研究表明, NKX6.1 可诱导 Ngn3 阳性内分泌祖细胞分化为成熟的 β 细胞^[19]。Pax4 在小鼠胰腺组织细胞的异常表达可使胰腺前体细胞和原本分泌胰高血糖素的 α 细胞转化为胰岛 β 细胞^[19]。miR-375 通过直接或间接调控这些胰岛组织中特异性转录因子的表达, 进一步调控胰岛 β 细胞分化。

4 miR-375 对糖代谢的调控

机体脂肪、肌肉、肝脏和大脑组织对胰岛素的敏感性及正常的葡萄糖代谢过程是维持葡萄糖体内平衡的必需条件。葡萄糖激酶 (GK) 和葡萄糖转运蛋白-2 (GLUT-2) 在葡萄糖刺激的胰岛素分泌过程中有重要作用, 被称为“葡萄糖感受器”。miR-375 调控的靶基因 Pdx1 不仅是胰腺内分泌细胞发育的主要调控因子, 也是 GK、GLUT-2 等与胰岛素释放有关基因的转录调控因子, 可通过调控 GK、GLUT-2 的表达, 促进胰岛素分泌, 维持胰岛 β 细胞的正常功能^[20]。在 miR-375 基因敲除小鼠模型中, 胰岛 α 细胞和 β 细胞的数量减少, 显示出空腹和非空腹高血糖, 糖异生和肝糖输出增加, 提示 miR-375 在维持血糖稳态方面起重要作用^[21]。荧光素酶双报告基因检测实验发现, miR-375 可直接作用于糖酵解途径中的乳酸脱氢酶 B, 抑制乳酸脱氢酶 B 的 mRNA 和蛋白质的表达, 影响糖代谢过程^[22]。肝细胞是葡萄糖代谢的重要场所, 葡萄糖氧化、糖异生及糖原合成都是在肝细胞中进行的。近期研究显示, 人体外周血细胞的高密度脂蛋白粒子可导出 miR-223 和 miR-375。它们一旦嵌入高密度脂蛋白中, 便可能被输送到肝脏, 影响特定基因的表达^[23]。亦有研究显示, miR-375 除能降低 Mtpn 蛋白的表达外, 还可抑制 AdipoR2 蛋白的表达^[24]。AdipoR2 主要在肝脏中表达, 其过表达时可显著活化肝脏神经鞘氨醇酶, 降低肝神经酰胺的含量, 调节肝细胞能量代谢, 影响糖代谢^[25]。

研究显示, miR-375 的过表达可抑制葡萄糖诱

导的胰岛素分泌,而抑制内源性 miR-375 的表达可加强胰岛素分泌^[5]。一般情况下,胰岛 β 细胞分泌胰岛素是依赖于葡萄糖浓度和细胞内钙离子信号的变化,而 miR-375 对胰岛素分泌的调控作用与葡萄糖水平或细胞内 Ca^{2+} 信号通路的作用无关,与胰岛素出胞作用直接相关^[20]。miR-375 通过负调控 Mtpn 及 PDK1 的表达直接作用于胰岛素出胞作用,抑制葡萄糖诱导的胰岛素分泌^[26]。Mtpn 不仅能改变细胞膜内侧肌动蛋白丝组成的网格结构,促进含胰岛素的小泡和细胞膜融合,释放胰岛素;还能作用于核因子- κB 的转录激活,改善葡萄糖诱导的胰岛素分泌^[27]。同时,miR-375 可直接抑制 PDK1 的翻译,降低葡萄糖刺激的胰岛素合成和分泌^[11]。此外,miR-375 的靶基因 Pdx1 可通过特异性结合 Ngn3 基因的上游启动子来调控 Ngn3 基因的表达,在小鼠和人胚胎胰岛 β 细胞发育和胰岛素分泌中起调控作用^[16,18]。

5 miR-375 对脂代谢的调控

T2DM 患者常伴有脂代谢紊乱,可引起血脂升高,导致胰岛素抵抗。脂肪间充质干细胞到前体脂肪细胞,再到成熟脂肪细胞的分化均受许多 miRNA 的调控。研究发现,miR-375 在脂代谢中有重要作用,其在 3T3-L1 前脂肪细胞中的表达显著上调,并通过参与调控 Wnt/ β -catenin 信号通路和过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR γ) 通路,来调控脂肪细胞的增殖及分化^[13,28]。miR-375 主要是通过抑制卷曲蛋白 8 (FZD8) 的表达来抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,调控脂质代谢过程^[29]。FZD8 不仅是 miR-375 调控的靶基因之一,也是 Wnt 受体之一, Wnt 配体和 FZD8 受体结合可维持胞质内 β -catenin 的稳定,激活经典的 Wnt 通路^[28]。miR-375 还可通过调控 PPAR γ 通路,参与脂肪细胞分化和脂代谢的调节。此外,miR-375 可通过调控多个靶基因影响胰岛 β 细胞分化和胰岛素分泌来调控机体的糖、脂代谢。因此,miR-375 通过多种途径参与糖、脂代谢的调控,在 T2DM 胰岛素抵抗中发挥重要作用。

综上所述,miR-375 与胰岛 β 细胞胰岛素分泌,糖、脂代谢等密切相关,miR-375 的过表达会引起胰岛 β 细胞凋亡,抑制胰岛 β 细胞分化,使胰岛素分泌下降,加快糖、脂代谢紊乱,进而导致胰岛素抵抗。然而,T2DM 的病因和发病机制相当复杂,miR-375 在其中的作用机制还需深入研究,为 2 型糖尿病的早期预防、临床治疗和预后评估提供理论依据。

参 考 文 献

- [1] Tomaselli S, Panera N, Gallo A, et al. Circulating miRNA profiling to identify biomarkers of dysmetabolism[J]. *Biomark Med*, 2012,6(6):729-742.
- [2] Urbich C, Kuehbach A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2008,79(4):581-588.
- [3] Kumar M, Nath S, Prasad HK, et al. MicroRNAs: a new ray of hope for diabetes mellitus[J]. *Protein Cell*, 2012,3(10):726-738.
- [4] Tattikotla S G, Rathjen T, Mcanulty S J, et al. Argonaute2 mediates compensatory expansion of the pancreatic β cell[J]. *Cell Metab*, 2014,19(1):122-134.
- [5] Xia HQ, Pan Y, Peng J, et al. Over-expression of miR375 reduces glucose-induced insulin secretion in Nit-1 cells[J]. *Mol Biol Rep*, 2011,38(5):3061-3065.
- [6] Bala S, Marcos M, Szabo G. Emerging role of microRNAs in liver diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2009,15(45):5633-5640.
- [7] Szafranska AE, Davison TS, John J, et al. MicroRNA expression alterations are linked to tumorigenesis and non-neoplastic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oncogene*, 2007,26(30):4442-4452.
- [8] Dehwh MA, Xu A, Huang Q. MicroRNAs and type 2 diabetes/obesity[J]. *J Genet Genomics*, 2012,39(1):11-18.
- [9] Kong L, Zhu J, Han W, et al. Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study[J]. *Acta Diabetol*, 2011,48(1):61-69.
- [10] Clelland M, Kantharidis P. microRNA in the development of diabetic complications[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014,126(2):95-110.
- [11] Tsukamoto Y, Nakada C, Noguchi T, et al. MicroRNA-375 is downregulated in gastric carcinomas and regulates cell survival by targeting PDK1 and 14-3-3zeta[J]. *Cancer Res*, 2010,70(6):2339-2349.
- [12] Li Y, Jiang Q, Xia N, et al. Decreased expression of microRNA-375 in nonsmall cell lung Cancer and its clinical significance[J]. *J Int Med Res*, 2012,40(5):1662-1669.
- [13] Ling HY, Wen GB, Feng SD, et al. MicroRNA-375 promotes 3T3-L1 adipocyte differentiation through modulation of extracellular signal-regulated kinase signalling[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011,38(4):239-246.
- [14] Choi D, Woo M. Executioners of apoptosis in pancreatic β cells: not just for cell death[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010,298(4):E735-E741.
- [15] Wei R, Yang J, Liu GQ, et al. Dynamic expression of microRNAs during the differentiation of human embryonic stem cells into insulin-producing cells[J]. *Gene*, 2013,518(2):246-255.
- [16] Xu H, Tsang KS, Chan JC, et al. The combined expression of Pdx1 and MafA with either Ngn3 or NeuroD improves the differ-

- entiation efficiency of mouse embryonic stem cells into insulin-producing cells[J]. *Cell Transplant*, 2013,22(1):147-158.
- [17] Koya V, Lu S, Sun YP, et al. Reversal of streptozotocin-induced diabetes in mice by cellular transduction with recombinant pancreatic transcription factor pancreatic duodenal homeobox-1: a novel protein transduction domain-based therapy[J]. *Diabetes*, 2008,57(3):757-769.
- [18] Wang S, Jensen JN, Seymour PA, et al. Sustained neurog3 expression in hormone-expressing islet cells is required for endocrine maturation and function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009,106(24):9715-9720.
- [19] Schaffer AE, Taylor BL, Benthuyzen JR, et al. Nkx6.1 controls a gene regulatory network required for establishing and maintaining pancreatic Beta cell identity[J]. *PLoS Genet*, 2013,9(1):e1003274.
- [20] Liu SH, Rao DD, Nemunaitis J, et al. PDX-1 is a therapeutic target for pancreatic Cancer, insulinoma and islet neoplasia using a novel RNA interference platform[J]. *PLoS One*, 2012,7(8):e40452.
- [21] Poy MN, Hausser J, Trajkovski M, et al. miR-375 maintains normal pancreatic alphanand beta-cell mass[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009,106(14):5813-5818.
- [22] Kinoshita T, Nohata N, Yoshino H, et al. Tumor suppressive microRNA-375 regulates lactate dehydrogenase B in maxillary sinus squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2012,40(1):185-193.
- [23] Vickers K C, Palmisano B T, Shoucri B M, et al. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins[J]. *Nat Cell Biol*, 2011,13(4):423-433.
- [24] El Ouaamari A, Baroukh N, Martens GA, et al. miR-375 targets 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 and regulates glucose-induced biological responses in pancreatic beta-cells[J]. *Diabetes*, 2008,57(10):2708-2717.
- [25] Arikoglu H, Ozdemir H, Kaya DE, et al. The adiponectin variants contribute to the genetic background of type 2 diabetes in Turkish population[J]. *Gene*, 2014,534(1):10-16.
- [26] Zampetaki A, Mayr M. MicroRNAs in vascular and metabolic disease[J]. *Circ Res*, 2012,110(3):508-522.
- [27] Li Y, Xu X, Liang Y, et al. miR-375 enhances palmitate-induced lipoapoptosis in insulin-secreting NIT-1 cells by repressing myotrophin (V1) protein expression[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2010,3(3):254-264.
- [28] Wang Y, Huang C, Reddy Chintagari N, et al. miR-375 regulates rat alveolar epithelial cell trans-differentiation by inhibiting Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013,41(6):3833-3844.
- [29] Qin L, Chen Y, Niu Y, et al. A deep investigation into the adipogenesis mechanism: profile of microRNAs regulating adipogenesis by modulating the canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *BMC Genomics*, 2010,11:320.

(收稿日期:2014-04-06)

(上接第 315 页)

- [13] 郑伟,邓林,吴思思,等. 去乙酰化酶 SIRT1 对胰岛 B 细胞株 MIN6 分泌功能的影响及其机制研究[J]. *中南药学*, 2010,8(5):332-335.
- [14] Bruce KD, Hanson MA. The developmental origins, mechanisms, and implications of metabolic syndrome[J]. *J Nutr*, 2010,140(3):648-652.
- [15] Jim Chillaron JC, Isganaitis E, Charalambous M, et al. Intergenerational transmission of glucose in tolerance and obesity by in utero undernutrition in mice[J]. *Diabetes*, 2009,58(2):460-468.
- [16] Pinney SE, Jaecle Santos LJ, Han Y, et al. Exendin-4 increases histone acetylase activity and reverses epigenetic modifications that silence Pdx1 in the intrauterine growth retarded rat[J]. *Diabetologia*, 2011,54(10):2606-2614.
- [17] Christensen DP, Dahllöf M, Lundh M, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibition as a novel treatment for diabetes mellitus[J]. *Molmed*, 2011,17(5-6):378-390.
- [18] Jiang GX, Cui YF, Zhong XY, et al. Use of a cocktail regimen consisting of soluble galectin-1, rapamycin and histone deacetylase inhibitor may effectively prevent type 1 diabetes[J]. *Arch Med Res*, 2009,40(5):424-426.
- [19] Patel T, Patel V, Singh R, et al. Chromatin remodeling resets the immune system to protect against autoimmune diabetes in mice[J]. *Immunol Cell Biol*, 2011,89(5):640-649.
- [20] Susick L, Senanayake T, Veluthakal R, et al. A novel histone deacetylase inhibitor prevents IL-1 beta induced metabolic dysfunction in pancreatic beta-cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2009,13(8B):1877-1885.
- [21] Lewis EC, Blaabjerg L, Storling J, et al. The oral histone deacetylase inhibitor ITF2357 reduces cytokines and protects islet beta-cells *in vivo* and *in vitro*[J]. *Mol Med*, 2010,17(5-6):369-377.
- [22] Matsuyama A, Shimazu T, Sumida Y, et al. *In vivo* destabilization of dynamic microtubules by HDAC6-mediated deacetylation[J]. *EMBO J*, 2002,21(24):6820-6831.
- [23] Outeito TF, Kontopoulou E, Altmann SM, et al. Sirtuin 2 inhibitors rescue α -synuclein-mediated toxicity in models of Parkinson's disease[J]. *Science*, 2007,317(5837):516-519.

(收稿日期:2014-06-04)