

Mir-217/Sirt1 通路与糖尿病肾病

邵滢 王秋月

【摘要】 Mir-217 是 miRNAs 家族的重要成员,在高糖培养的肾小球系膜细胞中表达量升高。Sirt1 是一个 NAD⁺ 调节的脱乙酰酶,既往在衰老性疾病中研究较多,近期发现其在糖尿病肾病中起到抗炎、抗氧化、抗纤维化等保护作用。研究指出,在多种病理条件下 mir-217 通过直接作用于 Sirt1 mRNA 的 3' 非翻译区,显著抑制 Sirt1 蛋白表达,因此 mir-217/Sirt1 通路可能在糖尿病肾病的发生、发展中起关键作用。

【关键词】 miRNAs; Mir-217; Sirt1; 肾脏纤维化; 糖尿病肾病

Mir-217/Sirt1 pathway and diabetic nephropathy Shao Ying, Wang Qiuyue. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China
Corresponding author: Wang Qiuyue, Email: wqycmu@163.com

【Abstract】 Mir-217 is an important member of the miRNAs family overexpressed in high glucose cultured glomerular mesangial cells. Sirt1 is an NAD⁺ -dependent deacetylase, which has obtained great focus on the research of aging. Recent researches reported that Sirt1 has protective functions in diabetic nephropathy such as anti-inflammation, anti-oxidance and anti-fibrosis. In a variety of pathological conditions, mir-217 directly acts on the 3' translation section of Sirt1 mRNA, and inhibits expression of Sirt1 protein. Thus, mir-217/Sirt1 pathway may play a key role in the occurrence and development of diabetic nephropathy.

【Key words】 MiRNAs; Mir-217; Sirt1; Renal fibrosis; Diabetic nephropathy

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 124-126)

MiRNAs 是存在于真核生物细胞内对其靶基因起抑制作用的小分子非编码 RNA, mir-217 是 miRNAs 家族的重要成员,在肾脏多种细胞中表达,如足细胞、肾小球系膜细胞^[1-2]。Sirt1 在正常肾组织中表达,参与肾脏的衰老及细胞代谢反应,并在多个信号通路中发挥重要作用。既往研究指出,在内皮细胞中 mir-217 的功能相当于 Sirt1 的内源性抑制剂,过表达或抑制 mir-217 可抑制或激活 Sirt1 表达,从而治疗多种疾病等。本文就该通路参与糖尿病肾病的发生、发展进行综述。

1 MiRNAs 及 mir-217 概述

MiRNAs 是一组序列高度保守的内源性非编码 RNA,一般由 19~24 个核苷酸组成,在真核生物中调节基因的表达。MiRNAs 通过结合其靶基因 mRNA

的 3' 端非翻译区,沉默基因表达抑制蛋白质翻译或加速 mRNA 降解,在细胞增殖、分化、凋亡、代谢、血管生成等生物学行为中发挥重要作用。据报道,miRNAs 异常表达与动脉粥样硬化、心肌肥大、高血压、糖尿病、炎症性疾病存在密切关联^[3-4]。目前,在人类基因组中发现超过 700 个 miRNAs。既往已经发现多个 miRNAs 与糖尿病肾病相关,如 mir-34a、mir-217^[2,5]。先前研究指出, mir-217 与多种肿瘤,如肝癌等的发生、发展及转移等密切相关;同时可以作为血清生物学标志物参与一些急性炎症性疾病的早期诊断^[6-7]。在内皮细胞中 mir-217 通过对下游靶基因 Sirt1/P53 等的调控,参与促进细胞衰老及血管生成等生物学行为^[3]。

2 Sirt1 与肾脏纤维化及糖尿病肾病

Sirt 蛋白家族主要在哺乳动物代谢性疾病及衰老相关性疾病中发挥重要作用。目前已发现 Sirt 家族包含 7 个同源基因,即 Sirt1~Sirt7,其中对 Sirt1 的研究最多^[8]。Kume 等^[9]对肾脏疾病的研究发现, Sirt1 参与了衰老、炎症反应、氧化应激、缺氧状态下细胞自噬、肾间质纤维化等的发生,而上述多为糖

DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4157.2015.02.014

基金项目:辽宁省科学技术计划项目(2011225017);辽宁省百千万人才工程资助项目(2011921037)

作者单位:100011 沈阳,中国医科大学附属第一医院内分泌科
通信作者:王秋月, Email: wqycmu@163.com

尿病肾病的不同发病机制。实验证实,在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠肾脏和 24 月龄正常大鼠的肾脏中,Sirt1 表达均显著下降。

2.1 Sirt1 参与肾脏衰老 Hasegawa 等^[10]研究发现,在糖尿病肾病小鼠模型出现白蛋白尿前,其近曲小管 Sirt1 的表达量就已显著下降,并证实 Sirt1 在近曲小管的表达量影响肾小球功能。Polak-Jonkisz 等^[11]指出,在肾脏疾病中,Sirt1 通过调节肾脏应对各种压力和刺激时的细胞活性,参与血压的控制,并通过过氧化氢酶诱导细胞自噬,抑制肾小管上皮细胞凋亡。越来越多的证据表明 Sirt1 在衰老相关性肾脏疾病,包括糖尿病肾病中可能是一个关键性因子。

2.2 Sirt1 参与肾脏氧化应激 动物研究发现,Sirt1 可通过抑制氧化应激,抑制肾脏纤维化及糖尿病肾病的发生、发展^[12]。Sirt1 特异性激活剂白藜芦醇使其表达升高后,可通过 Sirt1/Foxo1 通路提高转录因子 Foxo1 的表达活性,发挥对糖尿病肾病的保护作用^[11]。而上述过程与降低羟自由基的生成,提高超氧化物歧化酶的活性,部分逆转 IV 型胶原和纤连蛋白的表达水平和改善肾脏病理和生化指标等变化密切相关^[13]。而 Kim 等^[14]亦证实,在糖尿病肾病小鼠模型中,白藜芦醇可通过激活 Sirt1-过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子-1 α 通路,抑制脂毒性相关的凋亡和肾脏的氧化应激损伤。

2.3 Sirt1 参与肾脏炎症反应 近来研究表明,Sirt1 与慢性炎症反应及与肾脏纤维化、糖尿病肾病相关的多条信号通路密切相关。Vasko 等^[15]在血管衰老及纤维化的研究中指出,随着内皮 Sirt1 耗尽,其靶基因编码的基质金属蛋白酶-14 表达下降,造成血管内皮功能障碍,促进肾小球硬化及肾功能障碍。Liang 等^[16]的动物实验证实,白藜芦醇可抑制肾脏氧化应激及 Smad3 的乙酰化作用,从而抑制肾间质纤维化。Huang 等^[17]证实,过表达的 Sirt1 可抑制转化生长因子(TGF)- β 诱导的系膜细胞细胞外基质过表达。免疫共沉淀结果提示 Sirt1 可能与 Smad3 基因存在相互作用。Sirt1 对肾脏的保护作用可能与其在 TGF- β /Smad3 信号通路中的作用相关。而 Nie 等^[18]也证实 TGF- β /Smad 信号通路在糖尿病肾病的发生、发展中具有重要作用。实验证实,白藜芦醇可抑制信号通路及其功能^[19]。后者在糖尿病肾病的发生、发展中起重要作用^[20]。

3 Mir-217 通过 Sirt1 信号通路参与糖尿病肾病的发生

近年研究发现,mir-217 与 Sirt1 的表达密切相

关。Fiorentino 等^[2]研究证实,在糖尿病肾病的肾脏及 MES13 细胞系中,高糖处理后 mir-217 表达升高,并通过下调其靶基因 Sirt1 的表达,促进糖尿病肾病的发生、发展。另有实验发现,巨细胞病毒感染血管内皮细胞 24 h 后,mir-217 表达增加,同时下调了 Sirt1 蛋白和 Foxo3A 蛋白的表达水平,而通过转染抑制 mir-217 的表达后,不但抑制巨细胞病毒造成的细胞迁移和微血管形成,同时增加了 Sirt1 蛋白的表达。而应用 Sirt1 的特异性激活剂白藜芦醇预处理被巨细胞病毒感染的血管内皮细胞,可抑制细胞迁移和微血管形成,同时上述变化可以被小干扰 RNA-Sirt1 所抑制。可见,mir-217 通过抑制 Sirt1 的表达,促进巨细胞病毒感染的血管内皮细胞迁移以及血管生成^[21]。另外,在培养的小鼠肝细胞 AML-12 中,mir-217 的过表达促进乙醇诱导的 Sirt1 功能损伤,以及 Sirt1 调控下的脂肪生成或脂肪氧化酶的损伤,过表达的 mir-217 显著抑制 Sirt1 3' 非翻译区的活性。向 AML-12 细胞中转染 mir-217,可使 Sirt1 mRNA 及蛋白表达水平均显著下降。因此,Yin 等^[22]认为肝细胞中乙醇诱导的 Sirt1 表达下降至少部分是 mir-217 作用的结果。在对 HIV 的研究中,Zhang 等^[23]也指出,mir-217 通过直接作用于 Sirt1 mRNA 的 3' 非翻译区,显著抑制 Sirt1 蛋白表达。Menghini 等^[24]指出在内皮细胞中,mir-217 的功能相当于 Sirt1 的内源性抑制剂。因此推测在高糖培养的大鼠肾小球系膜细胞中,mir-217 表达升高,直接抑制 Sirt1 的功能,从减弱 Sirt1 对下游炎症反应因子、促纤维化因子的抑制作用,使其表达上调,进而激活多条糖尿病肾病相关信号通路,进而影响糖尿病肾病的发生与发展。

综上所述,mir-217/Sirt1 作为一条新的信号通路,可能在糖尿病肾病中起重要作用,深入研究其在糖尿病肾病中的作用机制,阐明其与上、下游炎症反应因子的关系,有望为糖尿病肾病的防治提供新的干预靶点。

参 考 文 献

- [1] Shi SL, Yu LP, Zhang TR, et al. Smad2-dependent downregulation of miR-30 is required for TGF-beta-induced apoptosis in podocytes[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e75572.
- [2] Fiorentino L, Cavallera M, Mavilio M, et al. Regulation of TIMP3 in diabetic nephropathy: a role for microRNAs[J]. Acta Diabetol, 2013, 50(6): 965-969.
- [3] Staszal T, Zapala B, Polus AA, et al. Role of microRNAs in endothelial cell pathophysiology[J]. Pol Arch Med Wewn, 2011, 121(10): 361-366.

- [4] Marcinkowska M, Szymanski M, Krzyzosiak WJ, et al. Copy number variation of microRNA genes in the human genome[J]. BMC Genomics, 2011, 12: 183.
- [5] Zhang L, He SY, Guo SD, et al. Down-regulation of miR-34a alleviates mesangial proliferation in vitro and glomerular hypertrophy in early diabetic nephropathy mice by targeting GAS1[J]. J Diabetes Complications, 2014, 28(3): 259-264.
- [6] Su J, Wang Q, Liu YP, et al. miR-217 inhibits invasion of hepatocellular carcinoma cells through direct suppression of E2F3[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 392(1-2): 289-296.
- [7] Goodwin D, Rosenzweig B, Zhang J, et al. Evaluation of miR-216a and miR-217 as potential biomarkers of acute pancreatic injury in rats and mice[J]. Biomarkers, 2014, 19(6): 517-529.
- [8] Saldanha JF, Leal VD, Stenvinkel PA, et al. Resveratrol: why is it a promising therapy for chronic kidney disease patients?[J]. Oxid Med Cell Longev, 2013, 2013: 963217.
- [9] Kume S, Kitada M, Kanasaki K, et al. Anti-aging molecule, Sirt1: a novel therapeutic target for diabetic nephropathy [J]. Arch Pharm Res, 2013, 36(2): 230-236.
- [10] Hasegawa K, Wakino S, Simic P, et al. Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes[J]. Nat Med, 2013, 19(11): 1496-1504.
- [11] Polak-Jonkisz D, Laszki-Szczachor K, Rehan L, et al. Nephroprotective action of sirtuin 1 (SIRT1) [J]. J Physiol Biochem, 2013, 69(4): 957-961.
- [12] Xu Y, Nie L, Yin YG, et al. Resveratrol protects against hyperglycemia-induced oxidative damage to mitochondria by activating SIRT1 in rat mesangial cells[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 259(3): 395-401.
- [13] Wu L, Zhang Y, Ma X, et al. The effect of resveratrol on FoxO1 expression in kidneys of diabetic nephropathy rats[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(9): 9085-9093.
- [14] Kim MY, Lim JH, Youn HH, et al. Resveratrol prevents renal lipotoxicity and inhibits mesangial cell glucotoxicity in a manner dependent on the AMPK-SIRT1-PGC1alpha axis in db/db mice [J]. Diabetologia, 2013, 56(1): 204-217.
- [15] Vasko R, Xavier S, Chen J, et al. Endothelial sirtuin 1 deficiency perpetuates nephrosclerosis through downregulation of matrix metalloproteinase-14: relevance to fibrosis of vascular senescence[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(2): 276-291.
- [16] Liang J, Tian SF, Han JX, et al. Resveratrol as a therapeutic agent for renal fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction[J]. Ren Fail, 2014, 36(2): 285-291.
- [17] Huang XZ, Wen D, Zhang M, et al. Sirt1 activation ameliorates renal fibrosis by inhibiting the TGF-beta/Smad3 pathway [J]. J Cell Biochem, 2014, 115(5): 996-1005.
- [18] Nie YN, Li SY, Yi YE, et al. Effects of astragalus injection on the TGF beta/Smad pathway in the kidney in type 2 diabetic mice[J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 148.
- [19] Liu M, Liu F. Resveratrol inhibits mTOR signaling by targeting DEPTOR[J]. Commun Integr Biol, 2011, 4(4): 382-384.
- [20] Liu L, Hu X, Cai GY, et al. High glucose-induced hypertrophy of mesangial cells is reversed by connexin43 overexpression via PTEN/Akt/mTOR signaling[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(1): 90-100.
- [21] Zhang S, Liu L, Wang R, et al. MicroRNA-217 promotes angiogenesis of human cytomegalovirus-infected endothelial cells through downregulation of SIRT1 and FOXO3A[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83620.
- [22] Yin HQ, Hu M, Zhang R, et al. MicroRNA-217 promotes ethanol-induced fat accumulation in hepatocytes by down-regulating SIRT1[J]. J Biol Chem, 2012, 287(13): 9817-9826.
- [23] Zhang HS, Wu TC, Sang WW, et al. MiR-217 is involved in Tat-induced HIV-1 long terminal repeat (LTR) transactivation by down-regulation of SIRT1[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1823(5): 1017-1023.
- [24] Menghini R, Casagrande V, Cardellini MA, et al. MicroRNA 217 modulates endothelial cell senescence via silent information regulator 1[J]. Circulation, 2009, 120(15): 1524-1532.

(收稿日期: 2014-10-13)

• 消息 •

2015 年第 3 期部分文题介绍

1. 不同治疗方法对 Graves 病患者外周血 T 淋巴亚群的影响 2. 代谢正常肥胖合并非酒精性脂肪性肝病的临床特征 3. SLC30A8 和 PTPRD 基因单核苷酸多态性与华东地区中老年人 2 型糖尿病的相关性研究 4. 2 型糖尿病合并不同分期慢性肾脏病患者血压变化 5. 2 型糖尿病肾脏病变的相关危险因素分析 6. Epcac-Rap1 与糖尿病肾病的研究进展 7. Mir-150 参与的炎症反应与肾脏纤维化 8. 糖尿病肾病诊断标志物研究进展 9. 肥胖相关性肾病的研究进展 10. GLP-1 类似物及 DPP-4 抑制剂对 1 型糖尿病患者血糖及胰岛功能的影响

本刊编辑部