

## • 综述 •

MicroRNAs 对胰岛  $\beta$  细胞功能的影响

李素芬 韩颖 石节丽 田秀标 徐福娟 高鹏飞 刘艳

【摘要】近年已有大量研究证实,在  $\beta$  细胞功能调节中, microRNA 起重要作用。MicroRNA 是基因表达的负调控因子,在  $\beta$  细胞的增殖、生存方面起关键作用。特定 microRNA 水平的改变与  $\beta$  细胞代偿功能相关,促进  $\beta$  细胞存活和发挥作用的激素或生物活性肽可调节 microRNA 水平。相反,细胞因子、高脂血症、高血糖和氧化型低密度脂蛋白引起的 microRNA 的表达修饰,可以促进  $\beta$  细胞功能衰竭和凋亡。

【关键词】糖尿病;胰岛  $\beta$  细胞; microRNA

**Effects of microRNAs on islet  $\beta$  cell function** Li Sufen, Han Ying, Shi Jieli, Tian Xiubiao, Xu Fujuan, Gao Pengfei, Liu Yan. Department of Endocrinology, The Seaside People's Hospital of Tianjin, Tianjin 300280, China

【Abstract】Recent studies have emphasized the instrumental role of microRNAs in the control of  $\beta$  cell function. MicroRNAs are negative regulators of gene expression, and are pivotal for the control of  $\beta$  cell proliferation, function, and survival. Changes in specific microRNA levels, which have been associated with  $\beta$  cell compensation, are triggered by hormones or bioactive peptides that promote  $\beta$  cell survival and function. Conversely, modifications of other specific microRNAs contribute to  $\beta$  cell dysfunction and death elicited by diabetogenic factors including cytokines, chronic hyperlipidemia, hyperglycemia, and oxidized low density lipoprotein.

【Key words】Diabetes mellitus; Islet  $\beta$  cell; MicroRNA

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 193-195)

改善  $\beta$  细胞功能和数量的可塑性是近年来开创糖尿病新疗法的热点。 $\beta$  细胞数量和功能的自适应能力依赖于转录和翻译的调节过程。非编码小 RNA (miRNA) 是基因表达过程中转录和翻译的重要调控因子,可及时调节基因表达以使  $\beta$  细胞适应环境的变化<sup>[1-2]</sup>。大量研究证实, miRNAs 在胰岛素合成与分泌、胰岛  $\beta$  细胞发育和存活、糖、脂代谢过程中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。本文阐述了在糖尿病患者  $\beta$  细胞代偿和功能衰竭中 miRNAs 所起的关键性作用。

### 1 MiRNAs 与 $\beta$ 细胞发育

成人  $\beta$  细胞数量在增殖、发育、凋亡之间存在动态平衡<sup>[3]</sup>。胰腺起源于内胚层细胞,在初始阶段,生长因子和周围间充质细胞产生的信号分子可刺激祖细胞增殖。该过程由一个包括神经生长因子 3 (Neurog3) 的级联反应控制。表达 Neurog3 的细胞在胚胎时期明显增加并达到高峰,之后该转录因子水平逐渐下降<sup>[4]</sup>。Neurog3 的短暂表达对内分泌祖细胞分化至关重要,将引起胰岛内分泌细胞亚型的出现。

在小鼠,敲除 Neurog3 基因将阻止所有胰腺内分泌细胞的生成。在 50% ~ 70% 胰腺切除的个体中,  $\beta$  细胞再生与祖细胞中 Neurog3 蛋白的诱导表达无关。因此,学者们提出 miRNA 可能参与 Neurog3 的翻译后调控<sup>[5]</sup>。胰腺部分切除后再生胰腺的 miRNA 表达谱研究显示, 4 个 miRNAs 表达上调: miRNA-15a, miRNA-15b, miRNA-16 及 miRNA-195。推测这 4 个 miRNA 对 Neurog3 mRNA 的调节有靶向性,可能有助于翻译后转录因子的调控<sup>[5]</sup>。这些 miRNA 是否分别有助于胰腺发育,尚不明确。

### 2 MiRNA 与祖细胞增殖和 $\beta$ 细胞成熟

研究显示,当祖细胞开始表达胰岛素时,即停止分化。而  $\beta$  细胞数量在胎儿期或出生后继续增加<sup>[6]</sup>。在敲除胰岛  $\beta$  细胞 Dicer1 基因 (RNase III 的一个结构域) 的鼠模型中证实 miRNA 发挥重要作用。在人和小鼠  $\beta$  细胞中富含 miRNA-375,其在胰腺发育过程中起主要作用<sup>[7]</sup>。MiRNA-375 不仅影响  $\beta$  细胞数量,而且影响  $\alpha$  细胞数量<sup>[8]</sup>。MiRNA-375 通过调节重组胰岛素样生长因子和磷脂酰肌醇依赖激酶 1 基因表达,影响葡萄糖依赖的胰岛素分泌<sup>[8]</sup>。MiRNA-375 基因敲除小鼠的胰岛  $\beta$  细胞数量下降 30% ~

40%,  $\alpha$  细胞增加 1.7 倍, 胰高血糖素升高和胰岛素降低, 从而导致糖尿病的发生, 表明 miRNA-375 在  $\beta$  细胞增殖及葡萄糖依赖的胰岛素分泌过程中具有重要作用<sup>[7]</sup>。另外, miRNA-7a 在胰腺发育期间可增加  $\beta$  细胞数量。MiRNA-7a 属于保守的 miRNA-7a/b 家族, 在啮齿类动物和人胰岛  $\beta$  细胞中表达丰富<sup>[9]</sup>。MiRNA-7a 缺失可导致其下游控制目标 mTORC1、p70S6K 的表达上调, 从而促进  $\beta$  细胞的增殖。研究显示, miRNA-7a 水平下降后人  $\beta$  细胞增殖可增加近 30 倍<sup>[10]</sup>。

### 3 MiRNA 与胰岛素的合成和分泌

$\beta$  细胞在肠促胰岛素如胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 及其类似物的刺激下释放胰岛素<sup>[11]</sup>。其他营养物质如游离脂肪酸、氨基酸等也可增加葡萄糖诱导的胰岛素分泌<sup>[12]</sup>。GLP-1 通过与 GLP-1 受体结合, 升高 cAMP 水平, 反过来又通过蛋白激酶 A 依赖和非依赖的机制促进胰岛素分泌<sup>[11]</sup>。MiRNA-375 表达降低可增加 MIN6 细胞对胰岛素的分泌, 而其过度表达可抑制葡萄糖依赖的胰岛素分泌能力<sup>[13]</sup>。

另外, miRNA-9 在人胚胎干细胞分化及神经细胞、胰腺细胞系形成过程中表达<sup>[14]</sup>。其适当表达是成熟  $\beta$  细胞发挥作用所必需的。MiRNA-9 过表达或不足对  $\beta$  细胞的分泌能力都有不利影响, 其水平可影响转录因子 Onecut2 的表达, 反过来又阻碍了内分泌因子 Slp4 的表达。Slp4 水平升高, 将使  $\beta$  细胞的胰岛素分泌能力受损<sup>[15]</sup>。

MiRNA-96 也在  $\beta$  细胞中表达, 可以控制 Slp4、Noc2 的表达<sup>[16]</sup>。其过表达可使 Slp4 水平升高, 而使 Noc2 水平下降。

### 4 MiRNA 与妊娠和肥胖人群 $\beta$ 细胞代偿增加

妊娠作为最强的生理刺激, 可诱发  $\beta$  细胞数量增加。啮齿类动物在分娩后 10 d 内,  $\beta$  细胞数量和活性可恢复到妊娠前水平<sup>[17]</sup>。在妊娠大鼠中观察到 4 种 miRNAs, 包括 miRNA-144、miRNA-218、miRNA-338-3p、miRNA-451 水平升高, 分娩后这些 miRNA 的表达恢复到基础水平。妊娠期间, miRNA-338-3p 水平下降, 而 miRNA-451 水平增加<sup>[18]</sup>。妊娠时, 啮齿类动物和人  $\beta$  细胞的增加可能是细胞增殖加强而凋亡减少综合作用的结果<sup>[17]</sup>。MiRNA-451 的表达并不增加细胞的增殖率, 但可以抵抗细胞因子所引起的细胞凋亡。MiRNA-338-3p 的表达下降可促进移植胰岛细胞的增殖<sup>[18]</sup>。此外, miRNA-338-3p 表达下降可以保护  $\beta$  细胞免于一些细胞因子诱发的凋亡。表明在妊娠期间  $\beta$  细胞增加过程中, miRNA-338-3p 的下降

起关键作用。 $\beta$  细胞的量不仅在妊娠期间增加而且在胰岛素抵抗和肥胖人群中也会增加<sup>[19]</sup>。近年研究证实, miRNA 在肥胖中起关键的调控作用<sup>[20]</sup>。肥胖可加重胰岛素抵抗,  $\beta$  细胞数量的增加可以代偿外周组织对胰岛素需求的增加, 从而维持正常的血糖水平<sup>[19]</sup>。在孕鼠中可观察到的 miRNA-451 增加和 miRNA-338-3p 下降, 在高脂饮食所致的肥胖小鼠的胰岛细胞中也同样能观察到。此外, 在年轻、血糖正常但已经肥胖的小鼠中 miRNA-338-3p 水平降低, 表明在胰岛生理性适应方面, 其发挥重要作用<sup>[18]</sup>。

### 5 MiRNA 与 $\beta$ 细胞功能障碍

MiRNA 水平异常不但可以促进肥胖糖尿病患者的慢性炎症反应过程, 而且加速胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭<sup>[21]</sup>。瘦素受体基因缺陷小鼠除 miRNA-338-3p 表达下降外, 其他 miRNA 也发生变化, 包括 miRNA-132 表达增加, miRNA-184、miRNA-203、miRNA-210 表达下降<sup>[18]</sup>。在体外, miRNA-203 和 miRNA-210 表达下降可促进大鼠  $\beta$  细胞凋亡<sup>[22]</sup>。在从糖尿病小鼠分离的胰岛中, miRNA-210 和 miRNA-184 的表达下降更加明显。表明这些 miRNA 水平的失衡可导致  $\beta$  细胞从适应到程序性死亡的转变。此外, 在小鼠体外实验中, miRNA-199a-3p 表达增加和 mRNA-383 表达下降也可促使  $\beta$  细胞凋亡。在糖尿病人群中, 只有 miRNA-187 的增加与  $\beta$  细胞功能衰竭相关, miRNA-187 表达增加可降低葡萄糖依赖的胰岛素分泌<sup>[1, 22]</sup>。结果表明, 在糖尿病患者和啮齿类动物中, 不同的 miRNA 水平表明了  $\beta$  细胞的适应性改变和功能下降的程度。

循环中非酯化游离脂肪酸的缓慢升高与肥胖有关而且是糖尿病发生、发展的独立危险因素。大量研究表明, 棕榈酸是血液中最多的游离脂肪酸, 其作为一个不利的因素可促进胰岛素抵抗和  $\beta$  细胞功能衰竭。在糖尿病小鼠的实验中显示, 血非酯化游离脂肪酸的浓度异常升高<sup>[23]</sup>。脂质所引起的  $\beta$  细胞破坏包括胰岛素合成减少和分泌能力下降, 及细胞凋亡所致的  $\beta$  细胞数量减少<sup>[5]</sup>。在肥胖相关的糖尿病患者中, 棕榈酸水平升高和慢性高血糖共同促进胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭<sup>[23]</sup>。使糖尿病小鼠的胰岛  $\beta$  细胞暴露于高脂和高糖环境下, 可导致 miRNA-184、miRNA-203 和 miRNA-383 水平下降<sup>[24]</sup>。在体外培养的胰岛细胞中, miRNA-34a 和 miRNA-146 水平升高可导致  $\beta$  细胞功能衰竭和细胞凋亡增加<sup>[25]</sup>。在分离的人胰岛和胰岛素分泌细胞中, 促炎细胞因子引起了 miRNA-34a 和 miRNA-146 水平升高, 表明由棕

桐酸和细胞因子引起的信号级联反应(其可导致  $\beta$  细胞功能衰竭)可使上述 miRNA 激活<sup>[26]</sup>。

## 6 结论与展望

MiRNA 是  $\beta$  细胞功能的重要调控因子。多种 miRNA 分子在胰岛素分泌细胞中发挥重要的调控作用。MiRNA 除了可在细胞内发挥作用,有些还可以稳定的状态被分泌到包括血液和尿液中发挥作用。血中不同种类的 miRNA 有望在一些疾病(包括糖尿病)中起到生物标志物的作用<sup>[27]</sup>。在糖尿病患者血液中,已经发现了包括 miRNA-103 和 miRNA-224 在内的一些 miRNA<sup>[28]</sup>。在病理生理状态下,有功能缺陷的  $\beta$  细胞会释放 miRNA 到血液中。今后的研究应着重探究血循环中 miRNA 的生理意义,以及确定是否不同功能状态的  $\beta$  细胞会分泌不同的 miRNA。通过检测血中 miRNA 的种类及数量,可判断  $\beta$  细胞是否处于代偿状态或功能衰竭状态。

## 参 考 文 献

- [1] Locke JM, da Silva Xavier G, Dawe HR, et al. Increased expression of miR-187 in human islets from individuals with type 2 diabetes is associated with reduced glucose-stimulated insulin secretion[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(1): 122-128.
- [2] Mao Y, Mohan R, Zhang S, et al. MicroRNAs as pharmacological targets in diabetes[J]. *Pharmacol Res*, 2013, 75: 37-47.
- [3] Pagliuca FW, Melton DA. How to make a functional beta-cell[J]. *Development*, 2013, 140(12): 2472-2483.
- [4] Rukstalis JM, Habener JF. Neurogenin3: a master regulator of pancreatic islet differentiation and regeneration[J]. *Islets*, 2009, 1(3): 177-184.
- [5] Joglekar MV, Parekh VS, Mehta S, et al. MicroRNA profiling of developing and regenerating pancreas reveal post-transcriptional regulation of neurogenin3[J]. *Dev Biol*, 2007, 311(2): 603-612.
- [6] Kaung HL. Growth dynamics of pancreatic islet cell populations during fetal and neonatal development of the rat[J]. *Dev Dyn*, 1994, 200(2): 163-175.
- [7] Poy MN, Hausser J, Trajkovski M, et al. MiR-375 maintains normal pancreatic  $\alpha$ - and  $\beta$ -cell mass[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(14): 5813-5818.
- [8] Li X. MiR-375, a microRNA related to diabetes[J]. *Gene*. 2014, 533(1): 1-4.
- [9] Wang Y, Liu J, Liu C, et al. MicroRNA-7 regulates the mTOR pathway and proliferation in adult pancreatic beta-cells[J]. *Diabetes*, 2013, 62(3): 887-895.
- [10] Xie J, Herbert TP. The role of mammalian target of rapamycin (mTOR) in the regulation of pancreatic beta-cell mass: implications in the development of type-2 diabetes[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(8): 1289-1304.
- [11] Drucker DJ. The biology of incretin hormones [J]. *Cell Metab*, 2006, 3(3): 153-165.
- [12] Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2013, 9(1): 25-53.
- [13] Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion [J]. *Nature*, 2004, 432(7014): 226-230.
- [14] Krichevsky AM, Sonntag KC, Isacson O, et al. Specific microRNAs modulate embryonic stem cell-derived neurogenesis [J]. *Stem Cells*, 2006, 24(4): 857-864.
- [15] Plaisance V, Abderrahmani A, Perret-Menoud V, et al. MicroRNA-9 controls the expression of Granuphilin/Slp4 and the secretory response of insulin-producing cells [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(37): 26932-26942.
- [16] Lovis P, Gattesco S, Regazzi R. Regulation of the expression of components of the exocytotic machinery of insulin-secreting cells by microRNAs [J]. *Biol Chem*, 2008, 389(3): 305-312.
- [17] Parsons JA, Brelje TC, Sorenson RL. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion [J]. *Endocrinology*, 1992, 130(3): 1459-1466.
- [18] Jacovetti C, Abderrahmani A, Parnaud G, et al. MicroRNAs contribute to compensatory beta cell expansion during pregnancy and obesity [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(10): 3541-3551.
- [19] Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(7): 1802-1812.
- [20] Peng Y, Yu S, Li H, et al. MicroRNAs: emerging roles in adipogenesis and obesity [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(9): 1888-1896.
- [21] McClelland AD, Kantharidis P. MicroRNA in the development of diabetic complications [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 126(2): 95-110.
- [22] Nesca V, Guay C, Jacovetti C, et al. Identification of particular groups of microRNAs that positively or negatively impact on beta cell function in obese models of type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(10): 2203-2212.
- [23] Kjørholt C, Akerfeldt MC, Biden TJ, et al. Chronic hyperglycemia, independent of plasma lipid levels, is sufficient for the loss of beta-cell differentiation and secretory function in the db/db mouse model of diabetes [J]. *Diabetes*, 2005, 54(9): 2755-2763.
- [24] Poitout V. Glucolipotoxicity of the pancreatic beta-cell: myth or reality? [J]. *Biochem Soc Trans*, 2008, 36(Pt 5): 901-904.
- [25] Lovis P, Roggli E, Laybutt DR, et al. Alterations in microRNA expression contribute to fatty acid-induced pancreatic beta-cell dysfunction [J]. *Diabetes*, 2008, 57(10): 2728-2736.
- [26] Roggli E, Britan A, Gattesco S, et al. Involvement of microRNAs in the cytotoxic effects exerted by proinflammatory cytokines on pancreatic beta-cells [J]. *Diabetes*, 2010, 59(4): 978-986.
- [27] Guay C, Jacovetti C, Nesca V, et al. Emerging roles of non-coding RNAs in pancreatic beta-cell function and dysfunction [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(Suppl 3): 12-21.
- [28] Bonner C, Nyhan KC, Bacon S, et al. Identification of circulating microRNAs in HNF1A-MODY carriers [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(8): 1743-1751.

(收稿日期: 2014-01-20)