

· 综述 ·

miRNA 与肥胖

张群慧 陈明卫

【摘要】 miRNA 是一种内源性非编码小 RNA, 可与 mRNA 特异结合, 通过转录后修饰调控基因表达。肥胖和非肥胖人群存在 miRNA 表达的区别, miRNA 参与肥胖发展的多个过程, 如脂肪分化、脂代谢等, 可调节炎症反应、促进或抑制脂肪细胞分化。miRNA 可以作为肥胖及其相关并发症的生物标志物, 为肥胖相关疾病提供新的诊断和治疗策略。

【关键词】 微小 RNA; 肥胖症; 脂肪分化; 脂代谢; 炎症

microRNA and obesity Zhang Qunhui, Chen Mingwei. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: Chen Mingwei, Email: chmw1@163.com

【Abstract】 miRNAs are a class of endogenous small non-coding RNAs, which can combine with mRNA specifically and regulate gene expression through post-transcriptional modification. Several miRNAs are differentially expressed between obese and non-obese people. miRNAs are associated with many processes in obesity, such as adipocyte differentiation and lipid metabolism. miRNAs can regulate inflammatory response, increase or inhibit adipose differentiation. They can be used as biomarkers of obesity and related complications, and may provide new strategies of diagnosis and treatment in obesity related diseases.

【Key words】 miRNA; Obesity; Adipose differentiation; Lipid metabolism; Inflammation

miRNA 存在于多种体液中, 如尿液、唾液、泪液等, 也存在于血液循环系统中, 在脂肪细胞分化、代谢组织发育、胰岛素分泌和抵抗、葡萄糖平衡、脂代谢等生物过程中发挥作用^[1]。许多 miRNA 在代谢组织调控异常, 这与糖尿病和肥胖的发病机制有潜在关联, 因而对肥胖的早期干预具有重要意义。

1 miRNA 概述

miRNA 是一类长度约为 22 个核苷酸的单链非编码 RNA 分子, 与靶基因的转录后调节有关。人类基因组中发现了超过 1 000 种 miRNA, 其参与细胞增殖、分化与凋亡, 在器官发育、免疫应答和能量代谢中起调控作用。miRNA 调节异常与多种疾病密切相关, 如肥胖、2 型糖尿病和心血管疾病。miRNA 在 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路中具有重要作用。AMPK 信号通路与肝脏代谢性疾病有关, 活化的 AMPK 可以调控一系列 miRNA^[2]。

多数 miRNA 在 RNA 聚合酶作用下, 由宿主基

因的内含子或非翻译区转录而来, 一小部分来源于外显子。初级 miRNA 在细胞核内被 Drosha 酶剪切为长度约 70 个核苷酸、茎环结构的前体 miRNA, 然后在 Dicer 酶的作用下被剪切成短的双链 miRNA 复合物, 双链中的 RNA 诱导沉默复合体结合到靶基因 mRNA 的 3' 端非编码区, 通过碱基互补配对, 调控靶基因的表达。

miRNA 与目标 mRNA 形成完全或不完全碱基配对, 影响基因表达。成熟 miRNA 与靶 mRNA 的 3' 非翻译区的顺式作用元件相互作用, 完全或者接近完全配对来识别靶基因, 调节 mRNA 的稳定性和翻译, 抑制翻译或使 mRNA 降解。miRNA 表达受多种因素影响, RNA 结合蛋白可影响 miRNA 进程和表达。miRNA 可以通过 mRNA 上游基因结合蛋白调控转录, 也可以通过 RNA 结合蛋白进行转录后调节。一种 miRNA 可对多种 mRNA 的转录进行调节, 同时一个 mRNA 可以作为多个 miRNA 的靶点。一个 miRNA 有多个靶点, 这可能是其能同时调控多个基因、参与一系列特异性信号通路及生理过程的原因。

2 miRNA 与肥胖

肥胖者与体重正常者的 miRNA 表达谱存在较大

差异。病理性肥胖者血浆中的 miRNA 失调,但当体重大幅下降后,这种失调则恢复^[3]。内脏脂肪组织积聚是肥胖相关疾病的主要危险因素。近年有研究发现,大部分 miRNA (占 66%) 在肥胖和非肥胖女性的内脏脂肪组织中均表达,小部分 (占 14%) 均不表达,而余下 20% 的 miRNA 仅在肥胖女性的内脏脂肪组织中表达,并且其中大部分 miRNA 为低表达。肥胖和非肥胖人群可能存在 miRNA 和蛋白质表达的区别,肥胖受试者的内脏脂肪组织中,某些低表达 miRNA (包括 miRNA-520e 和 miRNA-141), 可以通过调节 RAS (大鼠肉瘤) 相关蛋白 (RAB-11A) 和 YWHAG (酪氨酸-3-单加氧酶/酪氨酸-5-单加氧酶激活蛋白, γ -多肽), 导致葡萄糖摄取和甘油三酯合成增加^[4]。

miRNA 可以作为肥胖及其相关并发症的生物标志物,可能有助于慢性疾病的早期诊断。肥胖患者单核细胞中异常调节的 miRNA 与 Toll 样受体/核因子- κ B 信号通路、代谢综合征有关。在 miRNA-181 家族成员中, miRNA-181a 表达下降与代谢综合征相关,所以 miRNA-181a 有可能作为肥胖及其相关疾病的生物标志物^[5]。miRNA-132 已经被认为是肥胖的生物标志物,血中 miRNA-132 表达异常与体重指数、空腹血糖、HbA1c 有关^[6]。miRNA-142-3p、miRNA-140-5p、miRNA-15a、miRNA-520c-3p 和 miRNA-423-5p 被推荐作为病理性肥胖患者分级和风险评估的生物标志物^[7]。

肝脏是代谢的中心,肝脏代谢的早期改变,可能引发肥胖和糖尿病。miRNA-122 是肝脏富含的特异性 RNA,能激活固醇调节元件结合蛋白-1c 和二脂酰甘油酰基转移酶-2 等,参与肝脏脂代谢^[8]。在膳食诱导肥胖的小鼠模型中,抑制 miRNA-122 可导致血浆胆固醇降低、肝脂肪变性的明显改善、伴随脂肪生成基因的减少^[2]。因此,miRNA-122 抑制剂可能降低胆固醇水平。

3 miRNA 调控肥胖的机制

3.1 调节慢性炎症反应 慢性、低度的炎症反应在肥胖的发生、发展过程中起重要作用。其特点是局部炎性蛋白产生增多,而炎性蛋白可以改变脂肪细胞的脂解能力和脂肪因子功能^[9-10]。脂肪细胞增多与炎性因子 [如趋化因子配体 2 (CCL2)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素 (IL)-6、瘦素、脂联素、抵抗素等] 产生有密切联系,增大的脂肪细胞吸引巨噬细胞,导致脂肪细胞坏死,并且释放脂肪酸进入循

环,而脂肪酸导致肝脏脂肪过度堆积。脂肪细胞和巨噬细胞共同作用,产生富含促炎性因子的微环境,伴随着脂肪组织中巨噬细胞浸润, TNF- α 等促炎因子增多^[11]。

miRNA 在调节炎症反应中也起重要作用。研究发现, miRNA-132 激活核因子- κ B 蛋白复合体,引起人前脂肪细胞和脂肪细胞中的 IL-8 和 CCL2 转录。miRNA-146 通过核因子- κ B 介导的细胞因子信号通路来调节炎症反应进程,在 TNF 和 IL-6 作用下,人成熟脂肪细胞中的 miRNA-146 表达明显增加^[12]。

3.2 参与脂肪细胞分化 脂肪细胞以 3 种形式存在:棕色脂肪、白色脂肪、米色脂肪。米色脂肪细胞是一种中间表型,处于休眠状态时其功能与白色脂肪细胞类似。白色脂肪将多余的能量以甘油三酯的形式存储起来,而棕色脂肪可以使脂肪酸氧化所产生的能量以热量的形式散发,减少脂肪堆积。当寒冷等刺激时,米色脂肪细胞迅速使编码解耦联蛋白和其他棕色脂肪燃脂必需蛋白的基因表达增加。棕色前体细胞可以转化成白色或米色细胞,白色前体细胞也可以转化成棕色或米色脂肪细胞^[13]。miRNA 在白色脂肪和棕色脂肪中的表达是不同的,棕色脂肪细胞与肌源性细胞系来源相似,3 种肌源性 miRNA,即 miRNA-1、miRNA-206 和 miRNA-133a,仅在棕色脂肪中高表达,在白色脂肪中不表达^[14]。miRNA-155 抑制棕色脂肪生成,而使白色脂肪转化成米色脂肪增加^[15]。通过 miRNA 使白色脂肪棕色变,提高燃脂率,可能是一种新型减重治疗方式。

脂肪细胞分化受多种转录因子、激素和信号通路分子的调节,如丝裂原活化蛋白激酶通路可以增加脂肪生成。miRNA-335 与脂肪生成有关,涉及脂肪酸生成和脂代谢,在人类成熟脂肪细胞中,用瘦素、抵抗素、TNF 或 IL-6 刺激后,miRNA-335 表达明显上调,随着脂肪细胞分化,miRNA-335 表达也增加^[16]。Hsa-miRNA-26b 表达受 TNF- α 、瘦素、抵抗素的影响,随着前脂肪细胞转化为成熟脂肪细胞, Hsa-miRNA-26b 的表达上调,然而用 TNF- α 、瘦素和抵抗素刺激后, Hsa-miRNA-26b 的表达下降,这可能与 TNF- α 、瘦素和抵抗素诱导的炎症反应和胰岛素抵抗有关,但 Hsa-miRNA-26b 的表达不受 IL-6 的影响^[17]。众多 miRNA 也与脂肪细胞分化调节有关, miRNA 可促进或抑制脂肪细胞分化,从而调节脂肪细胞发育,同时, miRNA 也可以调节脂肪细胞数量。

一些miRNA增加脂肪生成。miRNA-143是首个报道与脂肪细胞分化有关的miRNA,在人类和小鼠的心脏、肾脏、胸腺中表达,在白色脂肪组织中高表达。小鼠3T3-L1脂肪细胞分化过程中,miRNA-143表达多在分化第9天上调,miRNA表达谱在分化第9天可以见到脂滴的时候改变,而不是在诱导分化早期改变,说明miRNA可能是在前体脂肪细胞分化之后调控脂肪细胞功能^[18]。因此,miRNA-143可能与成熟脂肪细胞功能有关,miRNA-143抑制剂可能有利于减慢脂肪细胞分化和脂滴形成。miRNA-143表达增加,与体重和肠系膜脂肪增加呈正相关,并且与脂肪细胞分化标志物[如过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR γ)、脂肪细胞脂肪酸结合蛋白、血浆瘦素浓度]的表达水平密切相关^[19]。PPAR γ 调控脂肪细胞肥大和胰岛素抵抗,脂肪细胞脂肪酸结合蛋白调控肥胖、胰岛素抵抗和脂肪肝相关疾病,二者均在脂肪细胞中表达,是脂肪细胞分化的标志物。近期有研究发现,miRNA-143在脂肪细胞分化过程中的作用并不是恒定不变的,其调节作用取决于其所处的分化阶段:在无性繁殖阶段,高表达的miRNA-143抑制脂肪细胞分化,而在生长抑制阶段和终末分化阶段,miRNA-143高表达则促进脂肪生成,miRNA-143的调控作用是通过靶向丝裂原活化蛋白激酶激酶5 mRNA,促进从无性繁殖到终末分化来实现的^[20]。miRNA-103在3T3-L1细胞(小鼠脂肪细胞)分化中上调,在肥胖小鼠中下调,而在人类细胞系脂肪生成过程中并没有明显改变,反而是人类脂肪组织中最稳定表达的miRNA之一^[21-22]。另外,miRNA-375也增加3T3-L1细胞的脂肪生成,miRNA-375异位过表达导致细胞外信号调节激酶1/2磷酸化受抑制。

另一些miRNA则抑制脂肪分化,如miRNA-27家族、miRNA-130、miRNA-378、miRNA-448。小鼠3T3-L1前体脂肪细胞的miRNA-27a过表达,可抑制PPAR γ 表达和脂肪细胞分化,miRNA-27b也可结合PPAR γ 的3'非翻译区,抑制PPAR γ 蛋白表达^[23]。miRNA-27家族可能是有效的抗脂肪生成的靶点,miRNA-27类似物可能用于调控前体脂肪细胞增殖。miRNA-130也通过靶向调节PPAR γ mRNA,抑制脂肪细胞分化^[24]。高表达的miRNA-448抑制脂肪细胞分化,敲除miRNA-448导致甘油三酯水平升高^[25]。调控脂肪细胞分化,有可能降低脂肪量,从而治疗肥胖。

4 总结及展望

研究miRNA在脂肪细胞增殖和分化过程中的作用,可以为肥胖相关疾病提供新的治疗策略,发现抗肥胖药物治疗新靶点。由于一个miRNA有多个靶基因,miRNA类似物和抑制剂可能为组织特异性治疗提供新的思路,这些miRNA类似物及抑制剂正在动物模型中进行临床前实验。如果能通过靶向miRNA(如miRNA-143)控制脂肪细胞数量和体积,未来有望发现新的肥胖和代谢综合征治疗策略。抗miRNA-33a/b寡核苷酸有望成为治疗心脏及代谢性疾病的miRNA。新诊断的2型糖尿病患者血清miRNA-375表达显著上调,抑制miRNA-375可能使胰岛素分泌增加。一些miRNA与脂肪生成有关,但其靶基因和调控过程仍不明确。因此,对于miRNA在脂肪生成中的确切作用和调节机制有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Weber JA, Baxter DH, Zhang S, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids[J]. Clin Chem, 2010, 56(11):1733-1741. DOI: 10.1373/clinchem.2010.147405.
- [2] Liu J, Liu W, Ying H, et al. Analysis of microRNA expression profile induced by AICAR in mouse hepatocytes[J]. Gene, 2013, 512(2):364-372. DOI: 10.1016/j.gene.2012.09.118.
- [3] Ortega FJ, Mercader JM, Moreno-Navarrete JM, et al. Profiling of circulating microRNAs reveals common microRNAs linked to type 2 diabetes that change with insulin sensitization[J]. Diabetes Care, 2014, 37(5):1375-1383. DOI: 10.2337/dc13-1847.
- [4] Capobianco V, Nardelli C, Ferrigno M, et al. miRNA and protein expression profiles of visceral adipose tissue reveal miR-141/YWHAG and miR-520e/RAB11A as two potential miRNA/protein target pairs associated with severe obesity[J]. J Proteome Res, 2012, 11(6):3358-3369. DOI: 10.1021/pr300152z.
- [5] Hulsmans M, Sinnaeve P, Van der Schueren B, et al. Decreased miR-181a expression in monocytes of obese patients is associated with the occurrence of metabolic syndrome and coronary artery disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(7):E1213-E1218. DOI: 10.1210/jc.2012-1008.
- [6] Heneghan HM, Miller N, Kerin MJ. Role of microRNAs in obesity and the metabolic syndrome[J]. Obes Rev, 2010, 11(5):354-361. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00659.x.
- [7] Ortega FJ, Mercader JM, Catalán V, et al. Targeting the circulating microRNA signature of obesity[J]. Clin Chem, 2013, 59(5):781-792. DOI: 10.1373/clinchem.2012.195776.
- [8] Iliopoulos D, Drosatos K, Hiyama Y, et al. MicroRNA-370 controls the expression of microRNA-122 and Cpt1alpha and affects

- lipid metabolism [J]. J Lipid Res, 2010, 51 (6): 1513-1523. DOI: 10.1194/jlr.M004812.
- [9] Arner P, Langin D. Lipolysis in lipid turnover, cancer cachexia, and obesity-induced insulin resistance [J]. Trends Endocrinol Metab, 2014, 25 (5): 255-262. DOI: 10.1016/j.tem.2014.03.002.
- [10] Johnson AM, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance [J]. Cell, 2013, 152 (4): 673-684. DOI: 10.1016/j.cell.2013.01.041.
- [11] Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance [J]. Annu Rev Physiol, 2010, 72: 219-246. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135846.
- [12] Shi C, Zhu L, Chen X, et al. IL-6 and TNF- α induced obesity-related inflammatory response through transcriptional regulation of miR-146b [J]. J Interferon Cytokine Res, 2014, 34 (5): 342-348. DOI: 10.1089/jir.2013.0078.
- [13] Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A. The different shades of fat [J]. Nature, 2014, 510 (7503): 76-83. DOI: 10.1038/nature13477.
- [14] Townley-Tilson WH, Callis TE, Wang D. MicroRNAs 1, 133, and 206: critical factors of skeletal and cardiac muscle development, function, and disease [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2010, 42 (8): 1252-1255. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.03.002.
- [15] Chen Y, Siegel F, Kipschull S, et al. miR-155 regulates differentiation of brown and beige adipocytes via a bistable circuit [J]. Nat Commun, 2013, 4: 1769. DOI: 10.1038/ncomms2742.
- [16] Zhu L, Chen L, Shi CM, et al. MiR-335, an adipogenesis-related microRNA, is involved in adipose tissue inflammation [J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 68 (2): 283-290. DOI: 10.1007/s12013-013-9708-3.
- [17] Xu G, Ji C, Shi C, et al. Modulation of hsa-miR-26b levels following adipokine stimulation [J]. Mol Biol Rep, 2013, 40 (5): 3577-3582. DOI: 10.1007/s11033-012-2431-0.
- [18] Kajimoto K, Naraba H, Iwai N. MicroRNA and 3T3-L1 pre-adipocyte differentiation [J]. RNA, 2006, 12 (9): 1626-1632.
- [19] Takanabe R, Ono K, Abe Y, et al. Up-regulated expression of microRNA-143 in association with obesity in adipose tissue of mice fed high-fat diet [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 376 (4): 728-732. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.09.050.
- [20] Chen L, Hou J, Ye L, et al. MicroRNA-143 regulates adipogenesis by modulating the MAP2K5-ERK5 signaling [J]. Sci Rep, 2014, 4: 3819. DOI: 10.1038/srep03819.
- [21] Ortega FJ, Moreno-Navarrete JM, Pardo G, et al. MiRNA expression profile of human subcutaneous adipose and during adipocyte differentiation [J]. PLoS One, 2010, 5 (2): e9022. DOI: 10.1371/journal.pone.0009022.
- [22] Neville MJ, Collins JM, Gloyn AL, et al. Comprehensive human adipose tissue mRNA and microRNA endogenous control selection for quantitative real-time-PCR normalization [J]. Obesity (Silver Spring), 2011, 19 (4): 888-892. DOI: 10.1038/oby.2010.257.
- [23] Kim SY, Kim AY, Lee HW, et al. miR-27a is a negative regulator of adipocyte differentiation via suppressing PPARgamma expression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 392 (3): 323-338. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.01.012.
- [24] Lee EK, Lee MJ, Abdelmohsen K, et al. miR-130 suppresses adipogenesis by inhibiting peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression [J]. Mol Cell Biol, 2011, 31 (4): 626-638. DOI: 10.1128/MCB.00894-10.
- [25] Kinoshita M, Ono K, Horie T, et al. Regulation of adipocyte differentiation by activation of serotonin (5-HT) receptors 5-HT2AR and 5-HT2CR and involvement of microRNA-448-mediated repression of KLF5 [J]. Mol Endocrinol, 2010, 24 (10): 1978-1987. DOI: 10.1210/me.2010-0054.

(收稿日期: 2015-10-20)

· 消息 ·

2017 年第 2 期部分文题介绍

1. 高糖在联合转录因子诱导大鼠骨髓间充质干细胞分化为胰岛样细胞中作用 2. 两种代谢综合征诊断标准在高血压人群中的比较 3. 菊粉对代谢综合征患者炎症及氧化应激水平的研究 4. microRNA-200c 对 3T3-L1 前体脂肪细胞向脂肪细胞分化的调控作用 5. 原发性甲状腺上皮样血管瘤 1 例并文献复习 6. 肠道菌群与甲状腺稳态的关系 7. 促甲状腺激素受体抗体的检测方法及其临床应用价值 8. 促甲状腺激素参考范围的影响因素 9. 非编码 RNA 在分化型甲状腺癌分子诊断中的作用 10. 婴幼儿单纯乳房早发育的病因研究进展 11. 重组人生长激素联合雌激素在 Turner 综合征中的治疗进展 12. 减重手术对肥胖患者性功能和性激素的影响研究进展

本刊编辑部