

## mRNA在2型糖尿病发病中的作用

廖端芳

(南华大学生命科学研究中心 药物蛋白质组学湖南省普通高校重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] mRNA; 2型糖尿病; 胰岛素抵抗; 胰岛素信号通路; 脂肪细胞分化

2型糖尿病是一个严重的、全球性的慢性疾病, 遗传和环境等因素的改变可导致2型糖尿病的发生。尽管胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)被认为贯穿2型糖尿病发生、发展的全过程, 但其形成的主要病理机制还不十分清楚。微小RNA(mRNA)是一类内源性非蛋白编码的长度约为20~25 nt的小分子RNA, 能在转录后水平调节基因的表达。近年来研究发现mRNA参与生命过程中一系列的重要进程, 如个体发育、器官形成、细胞分化、增殖与凋亡等生物学过程。特别是近年发现mRNA参与2型糖尿病发生发展的调节。(1)mRNA参与胰岛β细胞的功能调节。mR-375通过抑制MTPN的转录调节胰岛素的释放; mR-124a2通过抑制Foxa2的表达调节胰岛β细胞的发育。(2)mRNA促进脂肪细胞分化。实验发现高脂喂养的肥胖小鼠mR-143显著升高, mR-143通过调节GLUT4、HSL、aP2等促进高脂喂养的肥胖小鼠脂肪细胞的分化, mR-143还可作用于ERK5促进人类前脂肪细胞分化; 另一种mRNA: mR17-92则通过下调靶基因Rb2/p130促进小鼠3T3-L1脂肪细胞分化。(3)mRNA调节脂肪细胞胰岛素的敏感性。研究发现mR-278缺失突变型果蝇胰岛素生成增加、体重降低和血糖升高, 增加mR-278的表达可使上述指标得以恢复, mR-278的作用与调节脂肪细胞对胰岛素的敏感性有关; 此外, mR-14调节脂滴大小和甘油三酯水平。

作者采用高糖高胰岛素诱导3T3-L1脂肪细胞胰岛素抵抗模型, 通过mRNA芯片检测, 发现脂肪细胞和胰岛素抵抗脂肪细胞中存在79个差异表达的mRNA(29个下调, 50个上调); 应用生物信息学方法, 我们筛选了3个可能与IR相关的mRNA(上调mRNA两个: mR-320, mR-298; 下调

mRNA一个: mR-21), 并分析它们可能作用于共同的靶基因PI3K P85(Pk3r1)。因此我们在实验中针对mR-320和mR-298设计相应的反义寡核苷酸(AMO-mR-320, AMO-mR-298), 针对mR-21构建含mR-21前体的重组质粒(pSilencer3.1-mR-21), 分别观察它们对脂肪细胞和胰岛素抵抗脂肪细胞葡萄糖消耗、摄取及相关信号通路的影响。研究发现, 基础状态下, 3种mRNA对正常3T3-L1脂肪细胞葡萄糖消耗和摄取无显著性影响, 但在100 mmol/L胰岛素存在的条件下, 各组脂肪细胞对葡萄糖的消耗和摄取都显著增加, 分别是基础状态下的2.2~2.3倍和4.2~4.4倍。相反, 在胰岛素抵抗脂肪细胞, 葡萄糖消耗量和摄取率显著下降, 而AMO-mR-320和pSilencer3.1-mR-21可使葡萄糖消耗量分别增加18.5%和14.9%, 使葡萄糖摄取率分别增加57.3%和46.2%。进一步研究发现, mR-320反义寡核苷酸和mR-21可增加PI3K P85的表达, 提高Akt丝氨酸磷酸化水平, 促进GLUT4的转位。此外, 我们还发现mR375可促进3T3-L1前脂肪细胞分化, 增加脂肪细胞内甘油三酯含量; 同时, mR-375使3T3-L1脂肪细胞ERK2蛋白表达下降(28.2%), 使PPAR $\alpha$ 和aP2蛋白表达提高(分别达49.6%和52.8%); 而AMO-mR-320和pSilencer3.1-mR-21对脂肪细胞分化影响不明显。

小结: mRNA可通过调节胰岛β细胞的功能、脂肪细胞分化、调节脂肪细胞胰岛素的敏感性等多种方式调控2型糖尿病的发生发展。为IR及糖尿病等代谢性疾病的防治提供新思路和治疗靶点。

(此文编辑 李小玲)

[收稿日期] 2009-02-12 [修回日期] 2009-05-10

[基金项目] 国家自然科学基金(30770868)和国家973重大基础研究项目(2006CB503808)

[作者简介] 廖端芳, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事动脉硬化及糖尿病发病机制及药物治疗的研究, 联系电话为0734-8281308, Email为dliao66@yahoo.com.cn