

表观遗传调控在糖尿病及其并发症中的作用*

凌宏艳^{1,2)} 胡 弼¹⁾ 奉水东³⁾ 廖端芳^{4)**} 文格波^{5)**}

¹⁾ 南华大学医学院生理学教研室, 衡阳 421001; ²⁾ 南华大学基础医学博士后流动站, 衡阳 421001;

³⁾ 南华大学公共卫生学院流行病学教研室, 衡阳 421001; ⁴⁾ 湖南中医药大学药学院, 长沙 410208;

⁵⁾ 南华大学附属第一医院临床研究所, 衡阳 421001)

摘要 表观遗传(epigenetics)是指 DNA 序列不发生变化但基因表达却发生了可遗传的改变. 表观遗传调控过程十分复杂, 主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和微小 RNA(miRNA)等. 糖尿病是一种慢性代谢性疾病, 常伴随大血管和微血管并发症. 糖尿病的发生、发展不仅取决于遗传因素, 而且也受到表观遗传修饰的调控. 因此, 对表观遗传调控的研究将为糖尿病及其并发症的预防和治疗提供新的思路和方法.

关键词 表观遗传调控, 糖尿病, 糖尿病并发症

学科分类号 R587.1

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00230

糖尿病是一种慢性代谢性疾病, 多重复杂的因素包括遗传和环境因素的改变可导致 1 型和 2 型糖尿病的发生. 1 型糖尿病是一种自身免疫性疾病, 主要是由于胰岛 β 细胞被破坏导致胰岛素生成减少所致, 而胰岛素抵抗则是 2 型糖尿病的主要病因. 糖尿病常伴有血管并发症(如动脉粥样硬化、高血压和中风)和微血管并发症(如糖尿病肾病、视网膜病和神经病变). 目前, 糖尿病是继心血管疾病和肿瘤之后的第三大非传染性疾病, 全球糖尿病的流行给患者和社会带来了沉重的经济负担, 是严重威胁人类健康的公共卫生问题. 因此, 要求我们更好地理解糖尿病的发病机制, 以便采取相应的防治措施.

尽管遗传因素和重要基因的突变参与了糖尿病的发生、发展, 但是, 大量的证据表明基因和环境因素相互作用(即表观遗传学)在糖尿病及其并发症中扮演着重要的作用^[1-3]. 本文将从表观遗传学概述, 表观遗传调控与糖尿病及其并发症, 表观遗传调控在糖尿病中的应用前景等方面进行综述.

1 表观遗传学概述

表观遗传学是由 Waddington 首次提出, 并用来解释基因与环境之间的相互作用. 目前, 表观遗传学通常被定义为研究 DNA 序列不发生变化的情况下基因表达发生的可遗传的改变, 以及这种改变在有丝分裂和减数分裂过程中如何遗传给子代的学科. 表观遗传对生物体各种类型细胞的生长和分化至关重要, 然而随着环境因素的影响或年龄的增长, 细胞正常的表观遗传状态也会被打破, 这就使得表观遗传改变在一些复杂的多因素疾病(如 2 型糖尿病)的发病机制中发挥重要的作用. 表观遗传调控主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和 miRNA.

1.1 DNA 甲基化

人类和大多数哺乳动物基因启动子区域富含 CPG 二核苷酸, 被称作“CpG 岛”, DNA 甲基化绝大部分发生在 CPG 岛的胞嘧啶环上, 在 DNA 甲基转移酶(DNA methyl-transferase, DNMT)的催化下, 以 S-腺苷甲硫氨酸作为甲基供体, 将活化的甲基加在胞嘧啶 5'碳端. 通常 CPG 岛处于非甲基

* 国家自然科学基金(81000328, 30971170)和南华大学博士科研启动基金(2010XQD39)资助项目.

** 通讯联系人.

廖端芳. Tel: 0731-88458002, E-mail: dfliao@yahoo.com.cn

文格波. Tel: 0734-8281408, E-mail: hyling0203@yahoo.com.cn

收稿日期: 2011-05-26, 接受日期: 2011-07-28

化状态, 而基因组中其余散在的 CPG 位点处于甲基化状态. 但当 CPG 二核苷酸启动子区域增加一个甲基(即 CPG 岛甲基化)时, 将会导致相应基因表达的沉默, 产生这一作用的机制可能与阻碍 AP2、NF- κ B、c-Myc 和 E2F 等转录因子与启动子的结合、结合转录抑制子(如甲基化结合蛋白)和改变染色质的结构有关^[4].

DNA 甲基化主要受 DNMT 家族的调控, 真核生物中存在两种 DNMT: 一种是 DNMT1, 参与 DNA 复制后子链的甲基化, 保证亲代和子代之间有相同的甲基化形式, 即起维持甲基化的作用; 另一种是 DNMT3a 和 DNMT3b, 主要参与从头甲基化及异常甲基化的形成^[4]. Maier 等^[5]认为糖尿病也是 DNA 甲基化的候选疾病之一, DNA 甲基化在 2 型糖尿病的形成中发挥了一定作用.

1.2 组蛋白修饰

组蛋白是参与 DNA 包装和形成染色体的核心蛋白, 共有 5 种类型: H1、H2A、H2B、H3 和 H4. 染色体的基本结构是核小体, 一个核小体由 H2A、H2B、H3 和 H4 各 2 个组成的八聚体和 147 bp 缠绕在外面的 DNA 组成. 尽管核心组蛋白(H2A、H2B、H3 和 H4)被紧密包裹, 但它游离的 N 端可通过共价修饰作用发生乙酰化、甲基化、泛素化以及磷酸化等翻译后修饰^[6-7]. 组蛋白上被修饰氨基酸的种类、位置、类型称为“组蛋白密码”, “组蛋白密码”假说提出不同的组蛋白修饰在基因调控中可发挥不同的作用. 乙酰化修饰是一个快速动态修饰的过程, 主要由组蛋白乙酰基转移酶(histone acetyltransferases, HATs)和组蛋白去乙酰基酶(histone deacetylases, HDACs)协调催化完成. HATs 催化组蛋白乙酰化, 导致染色质结构松弛, 促进基因转录; 而 HDACs 使组蛋白去乙酰化, 导致染色质浓缩, 抑制基因转录^[7-9].

与组蛋白乙酰化不同, 组蛋白甲基化被认为更加稳定和持久, 主要由组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferases, HMTs)催化完成^[10]. 组蛋白甲基化可导致转录的激活或抑制, 依赖于组蛋白甲基化形式、甲基化位点和被修饰的氨基酸残基类型^[11]. 如 H3 组蛋白赖氨酸-9 甲基化(H3-K9)可引起转录抑制, 而 H3 组蛋白赖氨酸-4 甲基化(H3-K4)却可导致转录激活^[11]. 组蛋白去甲基化则由去甲基化酶(lysine demethylase 1, LSD1)完成, LSD1 是近来发现的第一个组蛋白去甲基化酶, 能

特异性去掉 H3-K4 和 H3-K9 的甲基, 表明组蛋白赖氨酸甲基化也是一个可调控的动态修饰过程^[12].

Tateishi 等^[13]报道在啮齿类动物模型中, 组蛋白去甲基化酶 JHDM2A 与肥胖相联系并且影响代谢相关基因.

1.3 miRNA

miRNA 是一类进化上高度保守的、长度约为 19~25 个核苷酸(nt)的非编码单链小分子 RNA^[14].

miRNA 的生成首先是在细胞核内编码 miRNA 的基因通过 RNA 聚合酶转录成长的初级 miRNAs (pri-miRNAs), 随后 pri-miRNA 在核内被 RNase III (Drosha 酶)加工成长约 70 nt 的发夹状 miRNA 前体 (pre-miRNA). pre-miRNA 在 Ran-GTP 依赖的核质/细胞质转运蛋白 Exportin 5 的作用下, 从核内运输到胞质中, 随后在另一种 RNase III (Dicer 酶)的作用下被剪切为成熟 miRNA. 成熟 miRNA 结合到 RNA 诱导的基因沉默复合物中, 通过与靶基因 mRNA 3' 端非翻译区 (3' UTR) 互补配对, 导致 mRNA 的降解或翻译抑制, 从而在转录后水平调控基因表达^[14]. 近年来研究表明 miRNAs 在众多生物学过程中发挥重要的调控作用, 如个体发育、器官形成、细胞增殖、分化和凋亡等^[14-17]. 研究也表明 miRNAs 涉及许多疾病的病理形成, 如肿瘤、糖尿病等^[18].

2 表观遗传调控与糖尿病及其并发症

2.1 DNA 甲基化与糖尿病及其并发症

近来, 表观遗传调控机制被认为是代谢综合征、肥胖和 2 型糖尿病发病机制中一个不容忽视的调节机制^[19]. 2 型糖尿病发病机制主要是外周胰岛素抵抗和不同程度的胰岛素分泌不足, 高糖血症、高脂血症和氧化应激可能是胰岛素分泌不足的主要原因. 氧化应激和活性氧被认为直接影响 DNA 甲基化模式, 此外早期营养状况和宫内营养缺乏能直接影响 DNA 甲基化并在发育时产生瞬时效应. 比如, 食物中维生素 B12 和叶酸不足可以使甲基和辅助因子缺乏. 在胚胎发育期间, 这种由营养物造成的甲基化供体缺乏将对 DNA 甲基化产生不可逆的影响. 因此, 营养情况和不同的环境因素被证明影响人类基因组的表观遗传修饰, 最后导致代谢紊乱和慢性疾病的发生^[20].

研究也表明糖尿病状态下存在 DNA 甲基化. Ling^[1]等研究报道 2 型糖尿病患者胰岛中过氧化

物酶体增殖活化受体 γ 共激活 1 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator-1 α promoter, PPARGC1A) 启动子 DNA 甲基化增加, 但 PPARGC1A 基因表达下降; PPARGC1A 基因表达与 DNA 甲基化程度呈负相关、与葡萄糖刺激胰岛素的分泌呈正相关, 提示表观遗传也许调节 PPARGC1A 基因的表达, 随后影响胰岛素分泌; PPARGC1A 启动子 DNA 甲基化可能是 2 型糖尿病一个潜在的表观遗传因素. Kuroda 等^[21]报道, 小鼠胚胎干细胞胰岛素启动子 DNA 甲基化, 当干细胞分化成胰岛素表达细胞时, 胰岛素启动子去甲基化, 提示 DNA 甲基化调节胰岛素的表达. Park 等^[22]则发现宫内发育迟缓可以导致 2 型糖尿病, 主要是由于 DNA 甲基化沉默了调节胰岛素基因表达和 β 细胞分化的关键基因——胰腺 - 十二指肠同源框 1 (pancreatic duodenal homeobox-1, Pdx1). Jiang 等^[23-24]研究也表明肝脏糖元激酶启动子高甲基化有助于糖尿病的发生, 随后该研究小组又发现高脂饮食的肥胖小鼠肝脏糖元激酶高甲基化. 上述研究提示 DNA 甲基化与糖尿病发生密切相关.

糖尿病是慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 进行性肾功能衰竭的主要原因之一, DNA 甲基化也受到与肾功能衰竭相关的尿毒症成分的影响. 研究表明^[25-26]CKD 患者血液中 S-腺苷同型半胱氨酸水平增加, 同型半胱氨酸可抑制 DNMT 导致 DNA 低甲基化. Stenvinkel 等^[27]报道 CKD 患者总体 DNA 高甲基化, 且 DNA 高甲基化与炎症和心血管疾病死亡率增加相关. 此外, DNA 甲基化在糖尿病肾病中也发挥重要作用. 研究发现^[28-29]暴露在高糖溶液中的肾细胞和链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 诱导的 1 型糖尿病大鼠的肾组织候选基因启动子 DNA 甲基化无显著性差异. 然而, 有或无糖尿病肾病的 1 型糖尿病患者相比较, 基因组 DNA 中 19 个基因启动子 DNA 甲基化存在显著性差异^[30], 通过遗传学研究表明 UNC13B (高甲基化基因之一) 与糖尿病肾病相联系^[30]. 这些研究提示 DNA 甲基化与糖尿病并发症相关.

2.2 组蛋白修饰与糖尿病及其并发症

大量研究表明组蛋白修饰在糖尿病及其并发症中扮演重要作用. Gray 等^[31]认为 HATs 和 HDAC 可调节与糖尿病发病相关的几个重要基因表达. NF- κ B 是一个调节炎症性疾病基因表达的转录因子, HATs 和 HDAC 通过调节 NF- κ B 的转录活性,

导致下游炎症因子基因表达水平的改变^[32]. 有趣的是^[33], 高糖能增加单核细胞 NF- κ B 的活性和炎症细胞因子的表达, 这种调节作用可能是 NF- κ B 和 HATs (如 CPB/p300) 相互作用, 导致环氧化酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 炎症基因启动子组蛋白乙酰化, 伴随 COX-2 和 TNF- α 基因表达增加. 体外实验也证明, 糖尿病患者单核细胞内上述炎症因子基因启动子组蛋白乙酰化增加, 表明在糖尿病状态下, 组蛋白乙酰化与炎症相关^[33]. 另一项研究也表明氧化型脂质可以 CREB/p300 (HAT) 依赖性方式导致炎症因子启动子组蛋白乙酰化增加, 使得相应基因表达增加^[34]. p300 也被发现在高糖处理的内皮细胞 NF- κ B 信号通路和糖尿病并发症 (如糖尿病视网膜、肾脏和心脏疾病) 相关的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积中发挥重要作用^[35]. 进一步研究表明, 高糖增加 p300 的表达, 导致血管内皮细胞 ECM 基因和血管活性因子启动子区组蛋白乙酰化增加^[36], 而 p300 抑制剂却能阻碍高糖诱导的与糖尿病血管并发症和心肌肥厚相关的基因表达^[36]. 这些结果提示组蛋白乙酰化在促进糖尿病血管并发症相关的基因表达中发挥作用.

组蛋白修饰也参与调控胰岛素基因的表达和胰腺的发育^[37-40]. 研究发现胰岛细胞胰岛素基因启动子邻近区域的组蛋白 H3 乙酰化水平以及组蛋白 3 赖氨酸 4 (H3K4) 甲基化水平均明显升高^[37]. Francis 等^[38]则证明, H3K4 甲基化水平的维持需要招募转录因子 PDX-1, PDX-1 可通过募集 HMT Set7/9 至胰岛素基因启动子区域, 来维持 H3K4 的高甲基化水平, 进而促进胰岛素基因的表达. Deering 等^[39]则报道, Set7/9 在胰腺中高表达, 且 Set7/9 聚集在胰岛 β 细胞核中, 进一步研究发现: Set7/9 通过与一些转录因子如 PDX-1 和 RNA 聚合酶相互作用, 参与调控与胰岛素分泌有关基因 (如: Ins1/2, Glut2 和 MafA Set7/9) 的表达. Haumaitre 等^[40]使用 HDAC 抑制剂处理大鼠胰腺细胞, 发现组蛋白乙酰化在胰腺发育中的重要作用. 这些研究提示: 组蛋白修饰可能在糖尿病发病中发挥一定作用.

组蛋白修饰在肾脏纤维化中发挥重要作用^[41]. 肾脏 ECM 过度蓄积和肾小管上皮细胞上皮 - 间质转型将导致肾脏纤维化, 而肾脏纤维化和糖尿病肾病的发生密切相关. 有专家通过实验证明, HDACs 特别是 HDAC-2 的活性在糖尿病肾病模型

db/db 大鼠中明显增强,而在以转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)处理过的正常大鼠肾小管上皮细胞中也有相同表现^[41]. 使用 HDAC 抑制剂——曲古菌素 A (TSA)能抑制肾小管上皮细胞中重要的成纤维因子 - TGF- $\beta 1$ 的产生,也能阻断 TGF- $\beta 1$ 介导的 E-钙黏素的下调,并能防止肾小管上皮细胞上皮-间质转型^[41]. 此外,在正常大鼠肾小管上皮细胞中,用 RNA 干扰的方法使 HDAC-2 基因沉默具有与 TSA 处理相同的效应,这一作用可能通过活性氧所介导^[41]. 这些研究表明 HDACs 在肾脏纤维化和 TGF- $\beta 1$ 作用相关的慢性肾脏损伤模型,包括糖尿病肾病的发病中发挥重要作用. 因此,使用 HDAC 抑制剂将可能成为治疗糖尿病肾病的新方法.

组蛋白修饰也涉及糖尿病肾小球硬化和糖尿病心肌病变^[42-43]. Sayyed 和 Gaikwad 等^[42]通过比较 24 周龄正常对照小鼠和 2 型糖尿病 db/db 小鼠(假手术或单肾切除)肾脏损害和组蛋白 H3 修饰情况,结果发现糖尿病 db/db 小鼠早期肾小球硬化与肾脏中降低的 H3K9 和 H3K23 乙酰化、H3K4 二甲基化和 H3Ser10 磷酸化有关. 相反,单肾切除的 db/db 小鼠(表现为增加的肾小球细胞增生、严重的肾小球硬化、蛋白尿和肾小球滤过率下降)肾脏中 H3K9 和 H3K23 乙酰化、H3K4 二甲基化和 H3Ser10 磷酸化水平显著增加,用 Ccl2 拮抗剂处理这些小鼠,能防止糖尿病肾小球硬化的进展和逆转上面提到的组蛋白 H3 修饰异常. 这些结果表明 2 型糖尿病进行性肾小球硬化与增加的 H3K9 和 H3K23 乙酰化、H3K4 二甲基化和 H3Ser10 磷酸化相关. 随后,该研究小组又分析了这 3 组小鼠心肌中组蛋白 H3 修饰和基因表达情况^[43],结果显示,糖尿病 db/db 小鼠较正常对照小鼠心肌中有着增加的 H3K23 和 H3K9 乙酰化、H3K4 和 H3K9 二甲基化和 H3Ser10 磷酸化水平. 单肾切除的 db/db 小鼠心肌中 H3K23 和 H3K9 乙酰化、H3K4 二甲基化和 H3Ser10 磷酸化水平进一步增加,而 H3K9 二甲基化水平下降,同时心肌中与心肌肥厚相关的一些基因表达(如肌球蛋白重链 3、6 和 7,肌球蛋白轻链 3,微管蛋白 α ,层黏连蛋白 2 等)显著增加. 这些结果提示 2 型糖尿病肾脏疾病改变了心肌中组蛋白 H3 表观遗传学,从而促进糖尿病心肌肥厚的发生.

糖尿病组蛋白甲基化也存在异常. Li 等^[44]采用 siRNA 沉默单核细胞内 H3K4 HMT Set7/9 能显著减少 TNF- α 诱导的重要炎症基因(NF- κB 依赖的炎

症基因,如 MCP-1、TNF- α 和 IL-8)的表达;沉默 Set7/9 也能减少 NF- κB P65 亚单位和 p300 募集到单核细胞趋化蛋白 -1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和 TNF- α 启动子上,同时 MCP-1 和 TNF- α 启动子 H3K4 甲基化相应减少. 这些结果提示,Set7/9 也许通过启动子 H3K4 甲基化来共激活 NF- κB 的转录,从而对糖尿病环境下的炎症刺激物作出反应,因此,Set7/9 也许是糖尿病在内的炎症性疾病一个新颖的治疗靶标. Zhang 等^[45-47]对肾脏集合管研究证明, H3K79 甲基化的动态调节,参与对血压控制和电解质平衡起重要作用的液体的重吸收. Dot 1 介导 H3K79 高甲基化与基因抑制相关,肾小管上皮细胞钠离子通道启动子的低甲基化导致对醛固酮信号反应的基因转录增加^[47]. 尽管 SIRT1 去乙酰化酶的活性似乎是转录沉默所必需的,但 SIRT1 也被发现负责 H3K79 高甲基化^[47]. 目前,组蛋白甲基化在慢性肾脏疾病(CKD)中的作用缺乏广泛的研究,因此研究糖尿病肾脏细胞特异性基因启动子组蛋白甲基化模式是否改变将是一个非常有趣的工作.

2.3 miRNAs 与糖尿病及其并发症

近年来研究表明,一些 miRNAs 直接调控胰岛素分泌、胰岛发育、胰岛 β 细胞和脂肪细胞分化,间接调控葡萄糖和脂类代谢^[17, 48-51],提示 miRNAs 在糖尿病发生中发挥重要作用. miRNAs 在糖尿病并发症中的发生发展中也具有一定的作用,目前研究较多的糖尿病并发症主要集中于糖尿病肾病和糖尿病性心脏病^[52-55]. 一些 miRNAs 参与糖尿病肾病发病相关的 TGF- β 信号调节,使用 TGF- β 处理肾小球系膜细胞导致一些重要的 miRNAs,如 miR-192、miR-216a、miR-217 和 miR-377,表达增加,促使胶原和纤维连接蛋白表达增加^[52-54]. 在链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠和 db/db 小鼠肾脏中 TGF- β 和 miR-192 表达均上调;miR-192 调节 E-box 抑制子的表达,E-box 抑制子被认为负责控制 TGF- β 诱导的细胞外基质蛋白 1 型和 2 型胶原的表达;而在糖尿病肾病 1 型和 2 型胶原积聚,提示 miR-192 在糖尿病肾病中的潜在作用. 此外,一些 miRNAs 在糖尿病性心脏病变中发挥作用^[55]. 如:糖尿病家兔和 db/db 小鼠心脏中 miR-133 显著高表达,高浓度的 miR-133 通过抑制 HERG 基因表达,进而导致快钾通道相关蛋白合成减少,从而诱导长 QT 间期综合征. 相反,miR-133 也可通过

调控其他的靶基因(如 RhoA、Cdc42 和 Nelf2A/WHSC2)来抑制心肌肥大^[55]。

3 miRNAs 与 DNA 甲基化和组蛋白修饰之间相互调控

研究表明, miRNA 与 DNA 甲基化和组蛋白修饰之间存在着复杂的相互调控^[21-23, 56]: 一方面, miRNA 表达受到 DNA 甲基化和组蛋白修饰等经典表观遗传机制的调控; 另一方面, 由于 miRNA 靶基因繁多, 一些 miRNA 可通过调节 DNA 甲基化转移酶来调控或维持 DNA 甲基化状态^[20-22], 一些 miRNAs 也可作用染色质修饰酶, 导致影响基因表达的表观遗传修饰, 而染色质结构改变和组蛋白修饰又可影响 miRNAs 的转录和表达^[56]。而且, miRNAs 和其他非编码的 RNAs 可以与转录共调节因子相互作用, 进一步影响表观遗传和转录调节^[57-58]。因此, miRNA 的参与使得表观遗传学的范围和意义进一步扩大, 探索 miRNA 与 DNA 甲基化和组蛋白修饰之间的关系, 以及在糖尿病及其并发症中的作用是目前一个感兴趣的研究领域, miRNA 既可以作为理解导致糖尿病并发症分子途径的一种方法, 也可以成为新的潜在的治疗靶标。

4 表观遗传调控在糖尿病中的应用前景与展望

近年来, 使用基因组学技术研究 2 型糖尿病患者基因的表达和变异, 产生了许多新的 2 型糖尿病候选基因。然而, 在相同的病人中, 使用整体技术去研究表观遗传修饰仍受到限制, 因此, 与 2 型糖尿病相关的表观遗传学改变却知之甚少。然而, 随着表观遗传学在日益增长的 2 型糖尿病发病率中发挥重要的作用, 未来几年, 重点分析 miRNA 与 DNA 甲基化和组蛋白修饰在糖尿病及其并发症中的作用, 以便借助一定方法和手段达到治疗和预防糖尿病的目的。

由于基因本身不能通过甲基化突变, 染色质也不是不可逆地改变, 因此, 表观遗传调控理论上是可以特定药物进行干预并逆转的。目前, 已经使用 DNMT 抑制剂如 5-氮(杂)胞苷和地西他滨治疗对化疗药物耐药的骨髓增生异常综合征和亚急性粒细胞白血病患者, 预后良好^[59]。一些组蛋白去乙酰化酶抑制剂已经在临床上被使用作为抗癌药或抗癫痫药。因此, 未来表观遗传药物作为新型的治

疗糖尿病及其并发症的药物也许成为可能。

此外, miRNA 作为一种全新的调控机制广泛地参与了糖尿病发生发展的各个过程, 理论上, 这种小分子 RNA 也可能应用于糖尿病的治疗。目前, 通过人工合成与 miRNA 互补、经化学修饰的反义 miRNA 抑制剂, 或者转染含 miRNA 序列信息的 DNA 质粒或病毒载体进入细胞或动物体内, 可有效地抑制或提高 miRNA 的活力, 直接纠正紊乱的 miRNA 表达水平^[60-61], 提示内源 miRNA 可能是药物筛选较为理想的靶标。虽然从实验研究到真正可用于临床的新药是一个极其漫长和艰难的过程, 但未来 miRNA 作为新型治疗工具在包括糖尿病在内的多种疾病的治疗中必定扮演重要角色。

5 结 论

表观遗传在疾病的发生和发展中起着十分重要的作用。表观遗传调控异常可产生多种疾病, 如糖尿病、肿瘤、动脉硬化等。通过表观遗传学研究, 不仅可以深入研究和了解各种疾病的发病机理, 而且可以发现和寻找疾病发生的预警分子和防治靶标, 在疾病的诊断和防治中发挥重大的作用。近年来, 随着高通量筛选技术的快速出现和进展, 便于集中研究糖尿病及其并发症的表观遗传。通过对糖尿病表观遗传调控的研究将有助于诊断和理解糖尿病的发病机制、发现新的生物学标记物和未来的治疗方向。

参 考 文 献

- [1] Ling C, Del G S, Lupi R, *et al.* Epigenetic regulation of PPARGC1A in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion. *Diabetologia*, 2008, **51**(4): 615-622
- [2] Ling C, Groop L. Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes*, 2009, **58**(12): 2718-2725
- [3] Liu L, Li Y, Tollefsbol T O. Gene-environment interactions and epigenetic basis of human diseases. *Curr Issues Mol Biol*, 2008, **10**(1-2): 25-36
- [4] Clouaire T, Stancheva I. Methyl-CpG binding proteins: specialized transcriptional repressors or structural components of chromatin?. *Cell Mol Life Sci*, 2008, **65**(10): 1509-1522
- [5] Maier S, Olek A. Diabetes: A candidate disease for efficient DNA methylation profiling. *J Nutr*, 2002, **132**(8 Suppl): 2440S-2443S
- [6] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*, 2007, **128**(4): 693-705
- [7] 蒋智文, 刘新光, 周中军. 组蛋白修饰调节机制的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2009, **36**(10): 1252-1259

- Jiang Z W, Liu X G, Zhou Z J. *Prog Biochem Biophys*, 2009, **36**(10): 1252-1259
- [8] Haberland M, Montgomery R L, Olson E N. The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy. *Nat Rev Genet*, 2009, **10**(1): 32-42
- [9] Shahbazian M D, Grunstein M. Functions of site-specific histone acetylation and deacetylation. *Annu Rev Biochem*, 2007, **76**(1): 75-100
- [10] Shi Y, Whetstine J R. Dynamic regulation of histone lysine methylation by demethylases. *Mol Cell*, 2007, **25**(1): 1-14
- [11] Marmorstein R, Trievel R C. Histone modifying enzymes: structures, mechanisms, and specificities. *Biochim Biophys Acta*, 2009, **1789**(1): 58-68
- [12] Shi Y, Lan F, Matson C, *et al.* Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell*, 2004, **119**(7): 941-953
- [13] Tateishi K, Okada Y, Kallin E M, *et al.* Role of Jhdm2a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance. *Nature*, 2009, **458**(7239): 757-761
- [14] Bartel D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, **116**(2): 281-297
- [15] Wienholds E, Plasterk R H. MicroRNA function in animal development. *FEBS Letters*, 2005, **579**(26): 5911-5922
- [16] Cheng A M, Byrom M W, Shelton J, *et al.* Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis. *Nucleic Acids Res*, 2005, **33**(4): 1290-1297
- [17] Ling H Y, Wen G B, Feng S D, *et al.* MiRNA-375 promotes 3T3-L1 adipocyte differentiation *via* modulation of ERK signaling. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, **38**(4): 239-246
- [18] Perera R J, Ray A. MicroRNAs in the search for understanding human diseases. *BioDrugs*, 2007, **21**(2): 97-104
- [19] Junien C, Nathanielsz P. Report on the IASO Stock Conference 2006: early and lifelong environmental epigenomic programming of metabolic syndrome, obesity and type II diabetes. *Obes Rev*, 2007, **8**(6): 487-502
- [20] Feil R. Environmental and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes. *Mutat Res*, 2006, **600**(1-2): 46-57
- [21] Kuroda A, Rauch T A, Todorov I, *et al.* Insulin gene expression is regulated by DNA methylation. *PloS one*, 2009, **4**(9): e6953
- [22] Park J H, Stoffers D A, Nicholls R D, *et al.* Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J Clin Invest*, 2008, **118**(6): 2316-2324
- [23] Jiang M H, Fei J, Lan M S, *et al.* Hypermethylation of hepatic Gck promoter in ageing rats contributes to diabetogenic potential. *Diabetologia*, 2008, **51**(8): 1525-1533
- [24] Jiang M H, Zhang Y H, Liu M, *et al.* Hypermethylation of hepatic glucokinase and L-type pyruvate kinase promoters in high-fat diet-induced obese rats. *Endocrinology*, 2011, **152**(4): 1284-1289
- [25] Ekstrom T J, Stenvinkel P. The epigenetic conductor: a genomic orchestrator in chronic kidney disease complications?. *J Nephrol*, 2009, **22**(4): 442-449
- [26] Ingrosso D, Perna A F. Epigenetics in hyperhomocysteinemic states. A special focus on uremia. *Biochim Biophys Acta*, 2009, **1790**(9): 892-899
- [27] Stenvinkel P, Karimi M, Johansson S, *et al.* Impact of inflammation on epigenetic DNA methylation - a novel risk factor for cardiovascular disease?. *J Intern Med*, 2007, **261**(5): 488-499
- [28] Brennan E P, Ehrich M, Brazil D P, *et al.* DNA methylation profiling in cell models of diabetic nephropathy. *Epigenetics*, 2010, **5**(5): 396-401
- [29] Williams K T, Garrow T A, Schalinske K L. Type I diabetes leads to tissue-specific DNA hypomethylation in male rats. *J Nutr*, 2008, **138**(1): 2064-2069
- [30] Bell C G, Teschendorff A E, Rakyan V K, *et al.* Genomewide DNA methylation analysis for diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *BMC Med Genomics*, 2010, **3**(1): 33-42
- [31] Gray S G, De M P. Role of histone and transcription factor acetylation in diabetes pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005, **21**(5): 416-433
- [32] Reddy M A, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic vascular complications. *Cardiovasc Res*, 2011, **90**(3): 421-429
- [33] Miao F, Gonzalo I G, Lanting L, *et al.* *In vivo* chromatin remodeling events leading to inflammatory gene transcription under diabetic conditions. *J Biol Chem*, 2004, **279**(4): 18091-18097
- [34] Reddy M A, Sahar S, Villeneuve L M, *et al.* Role of Src tyrosine kinase in the atherogenic effects of the 12/15-lipoxygenase pathway in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, **29**(3): 387-393
- [35] Kaur H, Chen S, Xin X, *et al.* Diabetes-induced extracellular matrix protein expression is mediated by transcription coactivator p300. *Diabetes*, 2006, **55**(11): 3104-3111
- [36] Chen S, Feng B, George B, *et al.* Transcriptional coactivator p300 regulates glucose induced gene expression in endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, **298**(1): E127-E137
- [37] Chakrabarti S K, Francis J, Ziesmann S M, *et al.* Covalent histone modifications underlie the developmental regulation of insulin gene transcription in pancreatic beta cells. *J Biol Chem*, 2003, **278**(4): 23617-23623
- [38] Francis J, Chakrabarti S K, Garmey J C, *et al.* Pdx-1 links histone H3-Lys-4 methylation to RNA polymerase II elongation during activation of insulin transcription. *J Biol Chem*, 2005, **280**(10): 36244-36253
- [39] Deering T G, Ogihara T, Trace A P, *et al.* Methyltransferase Set7/9 maintains transcription and euchromatin structure at islet-enriched genes. *Diabetes*, 2009, **58**(1): 185-193
- [40] Haumaitre C, Lenoir O, Scharfmann R. Histone deacetylase inhibitors modify pancreatic cell fate determination and amplify endocrine progenitors. *Mol Cell Biol*, 2008, **28**(20): 6373-6383
- [41] Noh H, Oh E Y, Seo J Y, *et al.* Histone deacetylase-2 is a key regulator of diabetes- and transforming growth factor- β 1-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, **297**(3): F729-F739
- [42] Sayyed S G, Gaikwad A B, Lichtnekert J, *et al.* Progressive

- glomerulosclerosis in type 2 diabetes is associated with renal histone H3K9 and H3K23 acetylation, H3K4 dimethylation and phosphorylation at serine 10. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, **25**(6): 1811–1817
- [43] Gaikwad A B, Sayyed S G, Lichtnekert J, *et al.* Renal failure increases cardiac histone H3 acetylation, dimethylation, and phosphorylation and the induction of cardiomyopathy-related genes in type 2 diabetes. *Am J Pathol*, 2010, **176**(3): 1079–1083
- [44] Li Y, Reddy M A, Miao F, *et al.* Role of the histone H3 lysine 4 methyltransferase, SET7/9, in the regulation of NF-kappaB-dependent inflammatory genes. Relevance to diabetes and inflammation. *J Biol Chem*, 2008, **283**(9): 26771–26781
- [45] Zhang D, Li S, Cruz P, *et al.* Sirtuin 1 functionally and physically interacts with disruptor of telomeric silencing-1 to regulate alpha-ENaC transcription in collecting duct. *J Biol Chem*, 2009, **284**(7): 20917–20926
- [46] Zhang D, Yu Z Y, Cruz P, *et al.* Epigenetics and the control of epithelial sodium channel expression in collecting duct. *Kidney Int*, 2009, **75**(3): 260–267
- [47] Zhang W, Xia X, Reisenauer M R, *et al.* Dot1a-AF9 complex mediates histone H3 Lys-79 hypermethylation and repression of ENaCalpha in an aldosterone-sensitive manner. *J Biol Chem*, 2006, **281**(6): 18059–18068
- [48] Gauthier B R, Wollheim C B. MicroRNAs: ribo-regulators of glucose homeostasis. *Nat Med*, 2006, **12**(1): 36–38
- [49] Poy M N, Eliasson L, Krutzfeldt J, *et al.* A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature*, 2004, **432** (7014): 226–230
- [50] Poy M N, Spranger M, Stoffel M. microRNAs and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetes Obes Metab*, 2007, **9**(Suppl 2): 67–73
- [51] Heneghan H M, Miller N, Kerin M J. Role of microRNAs in obesity and the metabolic syndrome. *Obes Rev*, 2010, **11**(5): 354–361
- [52] Kato M, Arce L, Natarajan R. MicroRNAs and their role in progressive kidney diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, **4**(7): 1255–1266
- [53] Kato M, Zhang J, Wang M, *et al.* MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF-beta-induced collagen expression *via* inhibition of E-box repressors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(9): 3432–3437
- [54] Wang Q, Wang Y, Minto A W, *et al.* MicroRNA-377 is up-regulated and can lead to increased fibronectin production in diabetic nephropathy. *FASEB J*, 2008, **22**(12): 4126–4135
- [55] Xiao J, Luo X, Lin H, *et al.* MicroRNA miR-133 represses HERG K⁺ channel expression contributing to QT prolongation in diabetic hearts. *J Biol Chem*, 2007, **282**(4): 12363–12367
- [56] Barski A, Jothi R, Cuddapah S, *et al.* Chromatin poises miRNA- and protein-coding genes for expression. *Genome Res*, 2009, **19**(8): 1742–1751
- [57] Kurokawa R, Rosenfeld M G, Glass C K. Transcriptional regulation through noncoding RNAs and epigenetic modifications. *RNA Biol*, 2009, **6**(3): 233–236
- [58] Muhonen P, Holthofer H. Epigenetic and microRNA-mediated regulation in diabetes. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, **24**(4): 1088–1096
- [59] Griffiths E A, Gore S D. DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibitors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*, 2008, **45**(1): 23–30
- [60] Krutzfeldt J, Rajewsky N, Braich R, *et al.* Silencing of microRNAs *in vivo* with 'antagomirs'. *Nature*, 2005, **438**(7068): 685–689
- [61] Esau C, Davis S, Murray S F, *et al.* miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by *in vivo* antisense targeting. *Cell Metab*, 2006, **3**(2): 87–98

The Role of Epigenetic Regulation in Diabetes and Its Complications*

LING Hong-Yan^{1,2)}, HU Bi¹⁾, FENG Shui-Dong³⁾, LIAO Duan-Fang^{4)**}, WEN Ge-Bo^{5)**}

¹⁾ Department of Physiology, School of Medicine, University of South China, Hengyang 421001, China;

²⁾ Center for Basic Medical Post-doctoral Studies, University of South China, Hengyang 421001, China;

³⁾ Department of Epidemiology, School of Public Health, University of South China, Hengyang 421001, China;

⁴⁾ School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

⁵⁾ Institute of Clinical Research, The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract Epigenetics indicates the heritable changes in gene expression without nucleotide sequence variation. The process of epigenetic regulation is very complex, which mainly includes DNA methylations, histone modifications and miRNA. Diabetes is a chronic metabolic disease accompanied with macrovascular and microvascular complications. The development of diabetes not only depends on genetic factors, but also is regulated by epigenetic regulation. Therefore, further exploration into epigenetic regulation will provide new ideas and methods to the prevention and treatment for diabetes and its complications.

Key words epigenetic regulation, diabetes, diabetic complications

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00230

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81000328, 30971170) and Doctor Initial Funding of University of South China (2010XQD39).

**Corresponding author.

LIAO Duan-Fang. Tel: 86-731-88458002, E-mail: dfliao@yahoo.com.cn

WEN Ge-Bo. Tel: 86-734-8281408, E-mail: hyling0203@yahoo.com.cn

Received: May 26, 2011 Accepted: July 28, 2011