

Research Status of the Pathogenesis of MODY3

Zhaomin Li¹ Dongmei Li² Yuanyuan Li²

1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010059, China

2. Department of Endocrinology, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

Abstract

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is an autosomal dominantly inherited single-gene diabetes mellitus. At least 14 MODY pathogenic genes have been found, of which MODY3 is caused by mutations in the gene encoding transcription factor - hepatonuclear factor 1 α (HNF-1 α). MODY3 is usually occur in childhood, adolescence, or early adulthood, is characterized by progressive hyperglycemia, and is at high risk for microvascular complications of chronic diabetes. This paper mainly reviews the research status of the pathogenesis of MODY3.

Keywords

MODY3; HNF-1 α ; pathogenic mechanism

MODY3 的致病机制研究现状

李兆敏¹ 李冬梅² 李园园²

1. 内蒙古医科大学研究生学院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010059

2. 内蒙古自治区人民医院内分泌科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

摘 要

青少年起病的成人型糖尿病 (MODY) 是一种常染色体显性遗传的单基因糖尿病。目前已发现的MODY致病基因至少有14种, 其中MODY3型是由编码转录因子-肝细胞核因子1 α (HNF-1 α) 的基因突变引起的。MODY3常在儿童期、青春期或成年早期发病, 具有进行性高血糖特征和慢性糖尿病微血管并发症的高风险。论文主要围绕MODY3的致病机制研究现状作一综述。

关键词

MODY3; HNF-1 α ; 致病机制

1 引言

青少年起病的成人型糖尿病 (MODY) 是由参与 β 细胞发育和胰岛素分泌的基因突变引起的一种家族性常染色体显性遗传疾病, 是最为常见的单基因糖尿病。随着对 MODY 认识的深入以及分子生物学检测技术的快速发展, 越来越多的 MODY 患者被早期辨识和诊断。据估计, MODY 约占所有糖尿病患者总数的 12%^[1]。目前普遍使用的 MODY 筛查标准为: ①直系亲属最少有三代人罹患糖尿病, 并且符合常染色体显性遗传规律; ②家族内至少有一名糖尿病患者的诊断年龄在 25 周岁以下; ③在糖尿病确诊后, 至少五年内不需胰岛素介入治疗; ④有 β 细胞功能障碍。但现阶段只有依靠基因检测才能明确 MODY 的诊断与分型。MODY3 是 MODY 亚型中最常见的类型之一, 约占 MODY

发病率的 52%~65%^[2]。MODY 常被误诊为 I 型或 II 型糖尿病, 误诊不仅延误病情、加重糖尿病进展, 而且严重影响了儿童及青少年的生长发育, 更增加了家庭和社会的经济负担。对中国 MODY 人群进行更多的基因学研究及致病机制研究, 明确该病在中国患者中的特点, 对于其分子诊断、临床特征的理解、治疗方案的合理选择、预后判断及遗传咨询都具有重要的意义。

2 HNF-1 α 基因和 HNF-1 α 蛋白

2.1 HNF-1 α 基因

MODY3 是由 HNF-1 α 基因突变引起的, 该基因位于 12 号染色体长臂 2 区 4 带, 全长约 23kb, 由 631 个氨基酸组成, 包含 10 个外显子。HNF-1 α 基因在胚胎发育、婴儿期和成年期均可表达, 其表达分布具有很强的组织特异性, 主要集中在负责代谢的组织中, 如胰腺和肝脏。研究表明, 启动子通过选择性剪接和不同的聚腺苷酸化可生成三种 HNF-1 α 基因转录亚型 (亚型 A、B 和 C), Harries 等人

【作者简介】李兆敏 (1997-), 女, 蒙古族, 中国内蒙古通辽人, 在读硕士, 从事内分泌腺及全身性疾病研究。

通过实时 PCR 证明了 HNF-1 α 基因转录亚型在人体组织中的特异性表达水平,亚型 A 主要在肝脏、肾脏和胎儿胰腺中转录,成人胰腺和胰岛中较少;亚型 B 在成人胰腺和胰岛中占主导地位,但在肝脏和肾脏中较少;亚型 C 在这些组织中的表达水平最低,主要在成人胰腺和胰岛中测得^[3]。据报道,HNF-1 α 基因转录亚型 A 的活性比亚型 B 和亚型 C 低 5 倍^[3]。HNF-1 α 基因具有多态性,从 HNF-1 α 启动子到 3'UTR 区域中,在其 UTR、外显子和内显子中描述了 1200 多个致病性和非致病性突变,包括错义、移码、无义、剪接突变、框内氨基酸缺失、插入、重复或部分和全部基因缺失^[4]。HNF-1 α 基因突变的遗传外显率较高,携带者中有 63% 在 25 岁以前发病,79% 在 35 岁之前发病,96% 在 55 岁以前出现糖尿病^[5]。

2.2 HNF-1 α 蛋白

人类 HNF-1 α 基因编码一种转录因子,即肝细胞核因子-1 α (HNF-1 α),HNF-1 α 蛋白是一种组织特异性转录因子,隶属 PDX1 (同源性结构域转录因子) 家族。该转录因子包含以下三个功能域:一个 N 端二聚体结构域、一个包含核定位信号的 DNA 结合区 (DBD) 和一个 C 端反式激活结构域。HNF-1 α 基因突变可能通过以下机制影响肝细胞核因子-1 α 的功能:①影响 DNA 结合靶基因转录调控区的能力;②影响 HNF-1 α 基因的转录活性;③影响 HNF-1 α 蛋白的核进入能力;④影响 HNF-1 α 蛋白的稳定性;⑤影响 HNF-1 α 蛋白的表达。HNF-1 α 蛋白在肝脏、肾脏、胰腺、肠道等多个器官中表达并发挥作用,包括胰腺 β 细胞中的胰岛素相关基因表达调控、肝脏中的组织特异性调节蛋白基因表达调控,以及肾脏中的钠离子依赖性葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT2) 的表达调控等。

3 HNF-1 α 基因突变对一些器官的影响

3.1 HNF-1 α 基因突变对胰腺的影响

HNF-1 α 基因一旦发生致病性突变,可能通过显性负性效应或单倍体不足机制,进而造成有功能的转录因子数量改变,使 mRNA 的表达降低,导致其转录翻译产生的 HNF-1 α 蛋白减少或缺失,从而影响胰腺 β 细胞分化、生长和发育,影响编码胰岛素和糖酵解的相关基因表达,致使 β 细胞发育不良、代谢-分泌偶联受损,进而引起胰岛 β 细胞功能进行性下降,最终导致进行性胰岛素分泌减少,临床上表现为 MODY3^[6]。

HNF-1 α 基因突变可能会影响胰岛的发育和成熟。由大鼠 Ins2 启动子驱动的显性负性 P291fsinsC HNF-1 α 基因突变在胰岛细胞内特异性表达,导致胰岛细胞数量减少,胰岛功能逐渐紊乱,可以观察到严重的细胞损伤迹象,包括空泡化、不成熟的分泌颗粒、肿胀的线粒体和扩张的内质网^[7]。HNF-1 α 基因突变还会影响成熟胰岛 β 细胞的功能。研究表明,HNF-1 α 蛋白参与调节成熟胰岛 β 细胞中编码胰

岛素的相关基因表达,HNF-1 α 蛋白可以直接与相关基因的启动子区域结合,积极调节其反式激活^[8]。此外,HNF-1 α 蛋白还发现直接调节葡萄糖转运蛋白 2 (GLUT2) 和丙酮酸激酶基因的表达,它们的启动子均含有 HNF-1 α 蛋白的结合区域,它们是参与成熟胰岛 β 细胞分泌功能的关键基因。另一项对 HNF-1 α 基因缺失小鼠胰岛的微阵列分析表明,HNF-1 α 基因缺失影响葡萄糖和氨基酸代谢,包括糖酵解,三羧酸循环和氧化磷酸化^[9]。而杂合子 HNF-1 α 基因变异改变了线粒体葡萄糖代谢相关关键酶的表达^[10]。HNF-1 α 同时也属于辅助因子范畴,其能强化胰岛素抑制葡萄糖-6-磷酸酶基因转录,糖原合成、糖异生过程均受到该酶的调节。另有研究发现,MODY3 (P291fsinsC) 中最常见的 HNF-1 α 基因突变降低了小鼠胰岛 β 细胞中线粒体 ATP 的生成^[11]。但目前 HNF-1 α 蛋白是否直接调控线粒体功能相关基因尚存在争议。也有研究发现,人类胚胎干 (ES) 细胞衍生的 β 细胞中 HNF-1 α 基因的缺失会损害线粒体呼吸功能,同时伴有特异性长非编码 RNA LINKA 的减少,表明 HNF-1 α 蛋白参与线粒体功能^[6]。综上,HNF-1 α 蛋白可能参与 ATP 的产生,主要是线粒体,从而影响胰岛 β 细胞功能分泌。MODY3 患者对低剂量的磺脲类药物敏感可能正是因为磺脲类药物绕过了缺陷通路及 ATP 降低的影响,直接与 ATP 敏感性钾离子通道的亚基磺胺类受体 1 结合促进通道关闭。最近的研究结果表明,HNF-1 α 基因突变与人类胰岛中 α 细胞的增加以及干细胞衍生的 β 细胞向 α 细胞的分化有关,提示了进一步研究人类胰岛和 β 细胞胰岛素分泌中 HNF-1 α 异常的分子基础的必要性。

3.2 HNF-1 α 基因突变对肝脏的影响

在肝脏中,HNF-1 α 蛋白调节许多肝脏特异性基因的表达,并参与血糖、脂质和其他物质的代谢^[12]。HNF-1 α 蛋白可能通过葡萄糖-6-磷酸转运体 (G6PT) 基因调节葡萄糖代谢。有研究表明,HNF-1 α 蛋白可直接结合 G6PT 基因的启动子区域,该基因编码蛋白是负责转运葡萄糖-6-磷酸酶 (G6Pase) 系统的关键酶,以促进后者的转录^[13]。另一项研究结果显示,与 HNF-1 α (+/+) 和 HNF-1 α (+/-) 同窝小鼠相比,HNF-1 α (-/-) 小鼠的肝脏 G6PT mRNA 水平和微粒体 G6P 转活性显著降低^[13]。G6Pase 系统对维持葡萄糖稳态是至关重要的,因此,HNF-1 α 基因突变可能通过影响 G6Pase 系统导致葡萄糖内稳态异常。

HNF-1 α 蛋白也参与肝脏中脂质的代谢。肝脏中 HNF-1 α 蛋白缺失后,编码脂肪酸合成酶 (脂肪酸合成酶和酰基辅酶 A 羧化酶) 和过氧化物酶体氧化酶 (CYP4A3、双功能酶和硫酶) 的基因表达增加。然而,肝脏脂肪酸结合蛋白 (L-FABP) 基因的表达显著降低^[14]。序列分析发现,在 L-FABP 的 5' 启动子区有两个 HNF-1 α 结合位点。细胞实验证实 HNF-1 α 蛋白对 L-FABP 的反式激活是必需的^[14]。HNF-1 α 蛋白也参与载脂蛋白基因的转录^[15]。一些研究表

明, HNF-1 α 蛋白表达降低会增加脂肪肝的风险, 而脂肪肝与胰岛素抵抗密切相关^[16]。在肝脏中, HNF-1 α 可能通过调节糖代谢和脂质代谢破坏血糖平衡。但具体机制还有待进一步研究。

HNF-1 α 蛋白有助于促进肝脏中有机阳离子转运体 1 (OCT1) 的表达, 该转运体负责肝脏摄取小的、亲水的、带正电的有机分子^[17]。HNF-1 α 基因变异可能改变 OCT1 的表达, 并影响 OCT1 底物如二甲双胍、托烷司琼、昂丹司琼、曲马朵、吗啡等药物的肝脏摄取和代谢^[18,19]。

3.3 HNF-1 α 基因突变对肾脏的影响

MODY3 患者可以表现出胰腺外的症状, 如肾性葡萄糖尿。在肾脏中, HNF-1 α 参与从肾小球滤液中重新摄取葡萄糖。HNF-1 α 蛋白直接调节负责肾脏葡萄糖重吸收的低脂肪/高容量钠-葡萄糖协同转运蛋白 (SGLT2) 的表达^[20]。HNF-1 α 基因突变降低了 SGLT2 的表达, 从而减少了肾脏近端小管对葡萄糖的重吸收^[21], 导致肾糖阈降低, 因此, MODY3 患者在糖尿病正式确诊前, 尿糖阳性 (因肾糖重吸收减少) 即会出现, 糖尿通常先于胰岛 β 细胞胰岛素分泌缺陷数年。在 MODY3 患者中, 由于 SGLT2 转录依赖于 HNF-1 α 蛋白, 表现为 SGLT2 的表达水平降低, SGLT2i 由于缺乏作用靶点, 在 MODY3 患者中作用效果可能较差^[22]。

3.4 其他

HNF-1 α 蛋白也是血管紧张素转换酶 II 的转录调节因子, 可参与线粒体代谢^[23]。此外, HNF-1 α 蛋白是肠道和肾脏中胆汁酸转运体的转录调节因子, 因此在高密度脂蛋白代谢中很重要^[24]。HNF-1 α 蛋白也控制转录与炎症有关的急性期蛋白, 如纤维蛋白原、C 反应蛋白 (CRP) 和白细胞介素 1 受体^[25]。在胰腺肿瘤和肝细胞腺瘤中观察到的 HNF-1 α 蛋白水平明显低于正常邻近组织^[26], 因此 HNF-1 α 蛋白可能也是一种肿瘤抑制蛋白。

4 结论和未来展望

近年来, 青少年起病的成人型糖尿病在年轻群体中的发病率和患病率逐年升高, 对于包括儿童及青少年、青年在内的这一年轻群体, 明确糖尿病类型、了解其致病机制, 对于后期的治疗和预后十分重要。在这篇综述中, 我们讨论了 HNF-1 α 基因突变在 MODY3 患者中可能的病理生理机制, 并介绍了 HNF-1 α 蛋白在多种器官中的可能作用, 尽管还需要进一步的研究, 但 HNF-1 α 基因突变通过影响胰岛特异性转录因子在胰岛发育和成熟、维持细胞功能中发挥作用是显而易见的, HNF-1 α 基因突变可导致胰岛 β 细胞功能进行性下降, 胰岛细胞分泌缺陷, 最终导致进行性胰岛素分泌减少, 血糖升高。但人类 β 细胞胰岛素分泌中 HNF1A 异常的分子基础以及 HNF-1 α 基因突变在 MODY3 患者肝脏、肾脏、肠道等器官中的病理生理作用还需要进一步研究。

参考文献

[1] STANIK,J., DUSATKOVA,P., CINEK,O., et al. De novo

mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed[J]. Diabetologia: Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism = Organ of the European Association for the Study of Diabetes (EASD),2014,57(3):480-484.

[2] MCDONALD,T.J., ELLARD,S. Maturity onset diabetes of the young: Identification and diagnosis[J]. Annals of Clinical Biochemistry: Journal of the Association of Clinical Biochemists in Association with de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie,2013,50(5):403-415.

[3] HARRIES LW, ELLARD S, STRIDE A, et al. Isomers of the TCF1 gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha show differential expression in the pancreas and define the relationship between mutation position and clinical phenotype in monogenic diabetes.[J]. Human Molecular Genetics,2006,15(14):2216-2224.

[4] MINIKEL, ERIC, LEK, et al. An early glimpse of saturation mutagenesis in humans: Insights from protein-coding genetic variation in 60,706 people[J]. Prion,2016,10(S1):107.

[5] MURPHY R, ELLARD S, HATTERSLEY AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes[J]. Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism,2008,4(4):200-213.

[6] CARDENAS-DIAZ, FABIAN L., OSORIO-QUINTERO, et al. Modeling Monogenic Diabetes using Human ESCs Reveals Developmental and Metabolic Deficiencies Caused by Mutations in HNF1A[J]. Cell stem cell,2019,25(2):273-289.

[7] YAMAGATA KAZUYA, NAMMO TAKAO, MORIWAKI MAKOTO, et al. Overexpression of dominant-negative mutant hepatocyte nuclear factor-1 alpha in pancreatic beta-cells causes abnormal islet architecture with decreased expression of E-cadherin, reduced beta-cell proliferation, and diabetes[J]. Diabetes: A Journal of the American Diabetes Association,2002,51(1):114-123.

[8] MALAKAUSKAS SM, KOURANY WM, ZHANG XY. Increased insulin sensitivity in mice lacking collectrin, a downstream target of HNF-1alpha[J]. Molecular Endocrinology,2009,23(6):881-892.

[9] SERVITJA JM, PIGNATELLI M, MAESTRO MA, et al. Hnf1alpha (MODY3) controls tissue-specific transcriptional programs and exerts opposed effects on cell growth in pancreatic islets and liver[J]. Molecular and Cellular Biology,2009,29(11):2945-2959.

[10] JESÚS MIGUEL MAGA?A-CERINO, JUAN P. LUNA-ARIAS, MARÍA LUISA LABRA-BARRIOS, et al. Identification and functional analysis of c.422_423InsT, a novel mutation of the HNF1A gene in a patient with diabetes[J]. Molecular Genetics & Genomic Medicine,2017,5(1):50-65.

[11] WANG HY., HAGENFELDT KA., MAECHLER P., et al. Molecular targets of a human HNF1 alpha mutation responsible for pancreatic beta-cell dysfunction[J]. EMBO

- Journal,2000,19(16):4257-4264.
- [12] RUFIBACH LE, DUNCAN SA, BATTLE M, et al. Transcriptional regulation of the human hepatic lipase (LIPC) gene promoter[J]. Journal of Lipid Research,2006,47(7):1463-1477.
- [13] HIRAIWA H, PAN CJ, LIN B, et al. A molecular link between the common phenotypes of type 1 glycogen storage disease and HNF1alpha-null mice.[J]. The Journal of biological chemistry, 2001,276(11):7963-7967.
- [14] AKIYAMA TE, WARD JM, GONZALEZ FJ. Regulation of the liver fatty acid-binding protein gene by hepatocyte nuclear factor 1alpha (HNF1alpha). Alterations in fatty acid homeostasis in HNF1alpha-deficient mice[J]. The Journal of biological chemistry, 2000,275(35):27117-27122.
- [15] RICHTER S, SHIH DQ, PEARSON ER, et al. Regulation of Apolipoprotein M Gene Expression by MODY3 Gene Hepatocyte Nuclear Factor-1alpha: Haploinsufficiency Is Associated With Reduced Serum Apolipoprotein M Levels[J]. Diabetes: A Journal of the American Diabetes Association,2003,52(12):2989-2995.
- [16] SAKELLARIOU S, MORGAN Y, HEATON N, et al. New monoallelic (partial tandem duplication) mutation of HNF1a gene in steatotic hepatocellular adenoma[J]. European journal of gastroenterology and hepatology,2011,23(7):623-627.
- [17] KOEPESELL H, LIPS K, VOLK C. Polyspecific organic cation transporters: structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications[J]. Pharmaceutical research,2007,24(7):1227-1251.
- [18] SHU Y, SHEARDOWN SA, BROWN C, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action[J]. The Journal of Clinical Investigation: The Official Journal of the American Society for Clinical Investigation, 2007,117(5):1422-1431.
- [19] Tzvetkov MV, Saadatmand AR, Lötsch J, et al. Genetically polymorphic OCT1: another piece in the puzzle of the variable pharmacokinetics and pharmacodynamics of the opioidergic drug tramadol[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011,90(1):143-50.
- [20] Tzvetkov MV, Saadatmand AR, Bokelmann K, et al. Effects of OCT1 polymorphisms on the cellular uptake, plasma concentrations and efficacy of the 5-HT(3) [J]. antagonists tropisetron and ondansetron. Pharmacogenomics, 2012,12(1):22-29.
- [21] O'BRIEN,V.P., BOKELMANN,K., RAMÍREZ,J., et al. Hepatocyte nuclear factor 1 regulates the expression of the organic cation transporter 1 via binding to an evolutionary conserved region in intron 1 of the OCT1 Gene[J]. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics shanchu,2013,347(1):181-192.
- [22] MARCO PONTOGLIO, DOMINIQUE PRIÉ, CLAIRE CHERET, et al. HNF1 α controls renal glucose reabsorption in mouse and man[J]. EMBO reports,2000,1(4):359-365.
- [23] TING-TING SHI, FANG-YUAN YANG, CHANG LIU, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 regulates mitochondrial function in pancreatic β -cells[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications,2018,495(1):860-866.
- [24] PEARSON ER, VELHO G, CLARK P, et al. beta-cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1alpha and glucokinase mutations[J]. Diabetes: A Journal of the American Diabetes Association,2001,50(S1):101-107.
- [25] LUPIA,E., ZHENG,F., GROSJEAN,F., et al. Pentosan polysulfate inhibits atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits: Differential modulation of metalloproteinase-2 and -9[J]. Laboratory investigation,2012,92(2):236-245.
- [26] BLUTEAU O, JEANNOT E, BIOULAC SAGE P, et al. Bi-allelic inactivation of TCF1 in hepatic adenomas[J]. Nature Genetics,2002,32(2):312-315.