



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-413-421

УДК: 616.379-008.64

EDN: LLKGAF

**Р.Н. Мустафин**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

ВЗАИМОСВЯЗЬ МИКРОРНК С ТРАНСПОЗОНАМИ В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Relationship of MicroRNAs with Transposable Elements in Type 1 Diabetes Development

Резюме

В обзорной статье представлены данные об участии эпигенетических факторов в этиопатогенезе сахарного диабета 1 типа. Это отражается, в первую очередь, в изменениях экспрессии микроРНК, которые влияют на транскрипцию генов, вовлеченных в аутоиммунные реакции, разрушение бета-клеток островков Лангерганса и продукцию инсулина. Однако причина наблюдаемых эпигенетических изменений до сих пор не ясна. В эволюции источниками генов микроРНК являются транспозоны, занимающие до 45 % всей последовательности ДНК человека и являющиеся драйверами эпигенетической регуляции в онтогенезе. Они являются источниками последовательностей транскрипционных факторов и сайтов связывания с ними. Особенности распределения транспозонов в геноме могут стать причиной изменения количества 5'VNTR (variable number of tandem repeats) — повторов промоторной области гена инсулина и инсерций HERV в область генов *HLA*, что отразится на характере их экспрессии. В связи с этим сделано предположение, что причиной развития сахарного диабета 1 типа может служить дисбаланс активации транскрипции транспозонов, что способствует изменению экспрессии специфических микроРНК и белок-кодирующих генов, а также способствует развитию аутоиммунного ответа. Провоцирующими факторами могут быть индивидуальные особенности распределения транспозонов в геноме, вирусные инфекции и стрессовые воздействия. Анализ научной литературы подтверждает предложенные механизмы развития болезни, поскольку доказаны глобальная роль ретрозлементов в гормональной регуляции, чувствительность транспозонов к экзогенным вирусным инфекциям и стрессовым воздействиям, экспрессия эндогенных ретровирусов HERV-W у большинства больных сахарным диабетом 1 типа с активацией аутоиммунного ответа. Анализ базы данных MDTE DB (miRNAs derived from transposable elements database) показал происхождение от транспозонов 12 ассоциированных с сахарным диабетом 1 типа микроРНК (miR-192, miR-224, miR-31, miR-320c, miR-326, miR-340, miR-342, miR-44661, miR-548c, miR-652, miR-95), использование которых может стать основой таргетной терапии.

Ключевые слова: аутоиммунные реакции, инсулин, микроРНК, ретрозлементы, транспозоны, сахарный диабет 1 типа, эндогенные ретровирусы

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 05.10.2023 г.

Принята к публикации 28.11.2023 г.

Для цитирования: Мустафин Р.Н. ВЗАИМОСВЯЗЬ МИКРОРНК С ТРАНСПОЗОНАМИ В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(6): 413-421. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-413-421. EDN: LLKGAF

Abstract

The review article describes the involvement of epigenetic factors in type 1 diabetes mellitus (T1DM) etiopathogenesis. The disease is characterized by changes in expression of microRNAs that affect the transcription of genes involved in autoimmune reactions, destruction of beta cells and insulin production. However, the cause of the observed epigenetic changes is still unclear. In evolution, the sources of microRNA genes are transposable elements, which occupy up to 45 % of the entire human DNA sequence and are drivers of epigenetic regulation in ontogenesis. They are sources of transcription factor sequences and binding sites for them. Features of the genome distribution of transposable elements can cause changes in the number of 5'VNTR (variable number of tandem repeats) — repeats of insulin promoter region and HERV insertions into HLA genes, which affects

*Контакты: Рустам Наилевич Мустафин, e-mail: ruji79@mail.ru

*Contacts: Rustam N. Mustafin, e-mail: ruji79@mail.ru

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

their expression. Therefore, I assume that the cause of the development of type 1 diabetes mellitus may be an imbalance in transcription activation of transposons, which contributes to changes in the expression of specific microRNAs and protein-coding genes, and also contributes to autoimmune response development. Triggers for this may be individual features of genome distribution of transposons, viral infections and stress. An analysis of the scientific literature confirms my proposed mechanisms for T1DM development, since the global role of retroelements in hormonal regulation, the sensitivity of transposable elements to exogenous viral infections and stress, and HERV-W expression of the majority of patients with T1DM with activation of the autoimmune response have been proven. Analysis of the MDTE DB (miRNAs derived from transposable elements database) database showed the transposon origin of 12 T1DM-associated microRNAs (miR-192, miR-224, miR-31, miR-320c, miR-326, miR-340, miR-342, miR-44661, miR-548c, miR-652, miR-95), the use of which can become the basis for targeted therapy for T1DM.

Key words: autoimmune reactions, insulin, microRNA, retroelements, transposable elements, type 1 diabetes mellitus, endogenous retroviruses

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 05.10.2023

Accepted for publication on 28.11.2023

For citation: Mustafin R.N. Relationship of MicroRNAs with Transposable Elements in Type 1 Diabetes Development. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(6): 413-421. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-413-421. EDN: LLKGAF

БКПЖ — бета-клетки поджелудочной железы, СД1 — сахарный диабет 1 типа, HERV — human endogenous retrovirus (эндогенный ретровирус человека), HLA — human leukocyte antigen (система тканевой совместимости человека), INS — ген инсулина, Treg — Т-супрессоры (CD8+ Т-лимфоциты), UTR — untranslated region (нетранслируемая область), VNTR — переменное количество tandemных повторов (variable number of tandem repeats)

Введение

По данным Международной диабетической федерации (IDF), диабет встречается у 8,8 % всего взрослого населения мира. Из них у 10 — 15 % диагностируется сахарный диабет 1 типа (СД1) [1], который характеризуется неконтролируемым иммунным ответом на бета-клетки поджелудочной железы (БКПЖ) с их разрушением [2]. Аутоантитела начинают синтезироваться за несколько лет до клинических проявлений СД1 с воспалительными процессами в тканях поджелудочной железы, инфильтрацией Т-лимфоцитами и другими иммунными клетками БКПЖ [3]. Одним из путей разработки новых способов лечения СД1 может стать изучение генетических факторов развития болезни, поскольку наследуемость СД1 оценивается в 88 %, а конкордантность монозиготных близнецов — 70 % [4]. У 2 % больных СД1 диагностируется моногенная форма заболевания, вызванная герминальными мутациями в генах из группы MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) [5], среди которых наиболее часто обнаруживаются мутации в генах *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *HNF1B* [6].

Генетические исследования, такие как полногеномный поиск ассоциаций (GWAS), позволили идентифицировать ассоциацию СД1 с полиморфными вариантами множества различных генов: *GSDMB* (кодирует гасдермин В), *C1QTNF6* (белок, ассоциированный с C1q и фактором некроза опухоли), *ZPBP2* (связывающийся с zona pellucida белок 2), *CTSH* (катепсин Н), *SIRPG* (сигнал-регулирующий белок гамма). Кроме того, определена ассоциация СД1 с аллельными вариантами генов *AFF3* (кодирует белок, член семейства AF4/FMR2), *RPS26* (рибосомальный белок S26), *DEXI* (дексаметазон 1), *CFDP1* (белок краниофациального развития 1), *ORMDL3* (ORM1-подобный белок 3), *SMARCE1* (SWI/SNF связанный, матрикс-ассоциированный актин-зависимый регулятор хроматина), *UBASH3A* (убиквитин-ассоциированный SH3 домен-содержащий белок А) [7].

СД1 оказался ассоциированным также с аллельными вариантами генов *PTPN22* (белковый продукт — нерецепторная тирозиновая фосфатаза 22 типа), *CTLA-4* (цитотоксический белок, ассоциированный с Т-лимфоцитами), *IL2RA* (альфа субъединица рецептора интерлейкина 2), *PTPN2* (тирозиновая нерецепторная фосфатаза 2 типа), *IFIH1* (индуцируемая интерфероном хеликаза), *BACH2* (основной лейциновый zip-per транскрипционный фактор), *UBASH3A* (убиквитин-ассоциированный белок А, содержащий SH3-домен), *GLIS3* (Gli-подобный белок 3) [8]. Однако объяснить влияние такого количества генов и, тем более, использовать полученные данные для разработки диагностических панелей и новых способов лечения, в настоящее время не представляется возможным. Куда более перспективно исследование роли эпигенетических факторов в этиопатогенезе СД1, поскольку наблюдаемые под их воздействием изменения характеризуются обратимостью, в связи с чем возможно таргетное воздействие на них с целью коррекции и лечения СД1. К эпигенетическим факторам относятся метилирование ДНК, модификации гистонов и РНК-интерференция с помощью некодирующих РНК [9].

К наиболее известным некодирующим РНК относятся микроРНК. Они представляют собой короткие молекулы РНК длиной 18 — 25 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Большинство генов микроРНК локализованы в интронах генов, но могут располагаться также в межгенных областях, нетранслируемых областях (UTR) и в экзонах генов. Они преимущественно подавляют трансляцию мРНК их генов-мишеней за счет комплементарного связывания с 3'UTR. Исключениями являются miR-10a, которая связывается с 5'UTR рибосомальной мРНК и усиливает ее трансляцию; а также miR-21, позитивно регулирующая экспрессию митохондриального цитохрома b (mt-Cytb) [2]. МикроРНК

могут воздействовать на развитие СД1 несколькими путями: вызывая разрушение и изменение функции БКПЖ, подавляя экспрессию гена инсулина и стимулируя аутоиммунный ответ на бета-клетки (рис. 1). Данные эффекты реализуются посредством ингибирования или стимулирования молекулами микроРНК специфических мишеней — мРНК генов, вовлеченных в различные сигнальные пути и механизмы. Так, у детей с СД1 в крови определен повышенный уровень miR-21, вызывающей апоптоз БКПЖ за счет стимуляции выработки каспазы-3 [10]. Сходным эффектом действия на БКПЖ обладает miR-375, мишенями которой являются гены *Aifm1*, *Gephyrin*, *Ywhaz*, *Mtpn*, участвующие в экзцитозе инсулина. Кроме того, отмечена способность miR-375 подавлять экспрессию гена инсулина [11]. miR-29, уровни которой повышены в сыворотке больных СД1 [12], стимулирует апоптоз путем подавления экспрессии антиапоптозных белков [13].

В сыворотке крови пациентов с СД1 определены повышенные уровни miR-26 [12], мишенью которой является мРНК гена гистоновой метилтрансферазы *Ezh2*, подавляющей пролиферацию Т-супрессоров (Treg) [14]. Соответственно, ингибирование *Ezh2* приводит к усиленному синтезу Treg, вовлеченных в аутоиммунный ответ. Ассоциированная с СД1 miR-25 (повышенная экспрессия в сыворотке крови) подавляет экспрессию гена инсулина (*INS*) [12]. В плазме больных СД1 определена значительно более высокая экспрессия miR-181, которая негативно регулирует экспрессию гена *SMAD7*, нарушая функцию БКПЖ [15]. В 2017 году Assmann et al. провели систематический обзор и биоинформационный анализ накопленных научных данных о роли микроРНК в развитии СД1. В результате была определена достоверная дисрегуляция 11 специфических микроРНК у пациентов с СД1 по сравнению с контрольной группой: miR-21-5p, miR-24-3p, miR-100-5p, miR-146a-5p, miR-148a-3p, miR-150-5p, miR-181a-5p, miR-210-5p, miR-342-3p, miR-375, miR-1275. Из них miR-21-5p, miR-181a, miR-375 оказались вовлеченными в апоптоз БКПЖ за счет

ингибирования мРНК генов *PI3K* и *AKT* с подавлением путей mTOR; miR-146a-5p — за счет ингибирования транскрипционного фактора NFκB. Мишенями miR-24-3p и miR-210-5p оказались цитокины IL6R, LIFR, IL2RB, IFNLR1. МикроРНК miR-148a-5p, miR-100-5p, miR-150-5p нацелены на мРНК генов *NFκB*, *MAPK*, *PI3K-Akt* путей убиквитин-опосредованного протеолиза [16].

Проведенный в 2021 году мета-анализ данных об ассоциации циркулирующих микроРНК в сыворотке и плазме крови больных СД1 показал наиболее достоверное повышение экспрессии 2 микроРНК (miR-181, miR-210) и снижение — 1 микроРНК (miR-375) у пациентов по сравнению со здоровым контролем [17]. В мононуклеарах крови больных СД1 значительно повышена экспрессия miR-326, которая способствует развитию аутоиммунного ответа за счет воздействия на мРНК генов, белки которых являются модуляторами иммунной системы. К ним относятся гомолог 1 онкогена вируса эритробластоэ E26 и рецептор витамина D [18]. Низкие уровни miR-146 в периферических мононуклеарах ассоциированы с аутоиммунным ответом при СД1, что говорит о протективном действии данной микроРНК [19]. В аутореактивных CD8+ Т-лимфоцитах больных СД1 выявлена повышенная экспрессия miR-510 [20], а также miR-23b, miR-590 и miR-98, мишенью которых являются гены регуляции апоптоза *Fas*, *Faslg*, *Trail*, *Trail-R2*, что отражается на усиленной пролиферации диабетогенных Т-клеток [21]. У пациентов с преддиабетом 1 типа в CD4+ Т-лимфоцитах определена повышенная экспрессия miR-31, способствующая развитию аутоиммунного ответа за счет ингибирования выработки вовлеченного в иммунные реакции транскрипционного фактора Foxp3 [14].

Исходя из вышеизложенного, на развитие СД1 могут оказывать влияние изменения экспрессии специфических микроРНК как в ткани самой поджелудочной железы (способствуя апоптозу БКПЖ, нарушению синтеза инсулина и активации аутоиммунного ответа), что отражается на уровнях циркулирующих микроРНК,

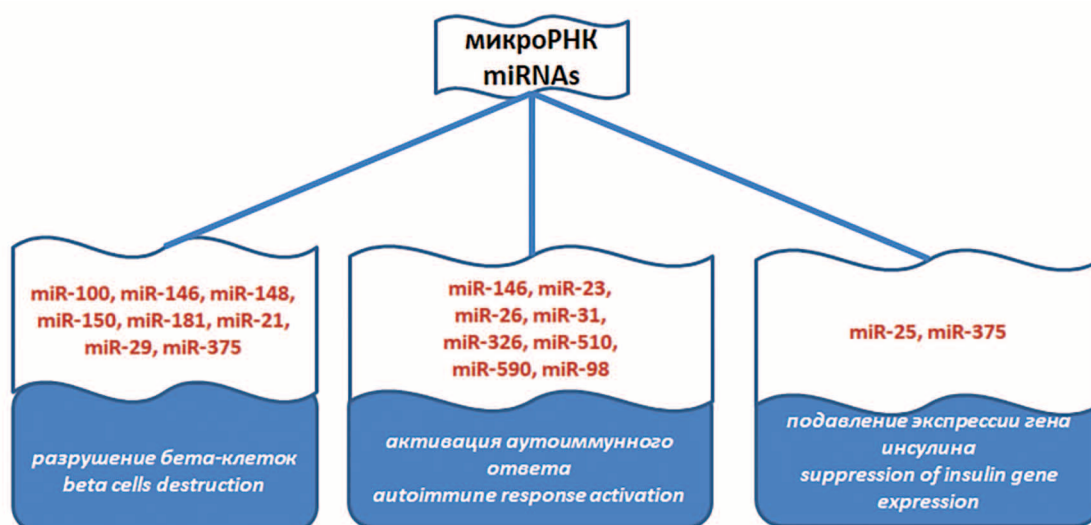


Рисунок 1. Схема механизмов влияния микроРНК на развитие сахарного диабета 1 типа

Figure 1. Scheme of the mechanisms of microRNAs influence on T1DM development

так и в клетках крови, стимулируя их аутоиммунный ответ. Поэтому перспективно использовать микроРНК в качестве объектов для эпигенетической терапии болезни с воздействием как на Т-клетки, подавляя дифференцировку их патогенных фенотипов, так и на БКПЖ, способствуя восстановлению их функции. В частности, низкие уровни miR-146 в мононуклеарах ассоциированы с тяжелым течением СД1. Введение миметиков miR-146 модельным животным облегчает течение диабета, подавляя аутоиммунные процессы [22]. Возможно подобное использование миметиков и других микроРНК, таких как miR-191 и miR-342, экспрессия которых снижена в Т-супрессорах у больных СД1 [20]. Необходим также поиск первопричин, вызывающих дисбаланс в экспрессии микроРНК и других факторов, вызывающих выработку аутоантител против БКПЖ.

Взаимосвязь микроРНК с транспозонами в развитии сахарного диабета 1 типа

Важными источниками возникновения генов микроРНК в эволюции неожиданно оказались транспозоны [23], разбросанные по всему геному человека и способные к перемещениям внутри генома, в том числе и в интронах генов. Вместе с произошедшими от них повторами, транспозоны занимают более 2/3 всех последовательностей ДНК человека [24]. Была создана база данных MDTE DB о происхождении микроРНК человека от транспозонов [23]. Транспозоны классифицируют на ретроэлементы (образуют копии из

собственных транскриптов кДНК, которые встраивают в новый локус генома) и ДНК-транспозоны (перемещаются в геноме с помощью механизма «вырезание и вставка»). Ретроэлементы, в свою очередь, могут содержать длинные концевые повторы LTR (к ним относятся эндогенные ретровирусы (HERV)) и не содержать их (non-LTR ретроэлементы). Автономными non-LTR ретроэлементами (кодируют собственные обратную транскриптазу и эндонуклеазу, необходимые для их транспозиций) являются LINE1, LINE2, PLE, DIRS. Неавтономные ретроэлементы, использующие ферменты других транспозонов, включают SINE (в том числе Alu) и SVA (SINE-VNTR-Alu) [25]. Сравнительный анализ представленных в MDTE DB микроРНК с данными научной литературы позволил выявить 12 произошедших от транспозонов микроРНК, экспрессия которых специфически изменяется у больных СД1. Так, из 44 микроРНК в опубликованной работе Takahashi et al., 3 микроРНК: miR-335, miR-340, miR-548c [26] произошли от транспозонов [23]. Из 41 микроРНК, описанных в исследовании Ferraz et al., произошедшими от транспозонов оказались 2 микроРНК: miR-342 и miR-652 [27]. Из 22 микроРНК, определенных Morales-Sanchez et al., возникшими от ретроэлементов оказались miR-31 и miR-4661 [28].

Для некоторых произошедших от транспозонов микроРНК, изменения экспрессии которых наблюдаются при СД1 (табл. 1), определен механизм влияния на развитие болезни. Например, мишенью miR-326 являются мРНК генов модуляторов иммунной системы: VDR (рецептора витамина Д) и ETS-1 (онкогенного гомолога

Таблица 1. Изменение экспрессии произошедших от транспозонов микроРНК у пациентов с СД1
Table 1. Expression changes of transposable elements-derived miRNAs in patients with T1DM

МикроРНК/ MiRNA	Характер изменения экспрессии при СД1 (ткань)/ Expression change in T1DM (tissue)	Транспозон — источник возникновения/ Transposable element — source of origin	Автор исследования/ Reference
miR-192	повышение (кровь)/ increase (blood)	LINE2	[35]
miR-224	повышение (моча)/ increase (urine)	ДНК-транспозон MER135 DNA-transposon MER135	[34]
miR-31	понижение (кровь)/ decrease (blood)	LINE2	[28, 30]
miR-320c	повышение (кровь)/ increase (blood)	LINE1	[33]
miR-326	повышение (ткань БКПЖ)/ increase (pancreatic islet tissue)	ДНК-транспозон hAT-Tip100 DNA-transposon hAT-Tip100	[18]
miR-335	повышение (кровь)/ increase (blood)	SINE-MIR	[26]
miR-340	повышение (кровь)/ increase (blood)	ДНК-транспозон TcMar-Mariner DNA-transposon TcMar-Mariner	[26]
miR-342	повышение (кровь)/ increase (blood)	SINE/tRNA-RTE	[27]
miR-4661	понижение (кровь)/ decrease (blood)	LTR-Gypsy	[28]
miR-548c	повышение (кровь)/ increase (blood)	ДНК-транспозонTcMar-Mariner DNA-transposon TcMar-Mariner	[26]
miR-652	повышение (кровь)/ increase (blood)	ДНК-транспозон hAT-Tip100 DNA-transposon hAT-Tip100	[27]
miR-95	повышение (моча)/ increase (urine)	LINE2	[32]

вируса эритроblastоза E26) [29]. Мишенью miR-31 является мРНК гена транскрипционного фактора FOXP3, который регулирует развитие и функционирование регуляторных Т-лимфоцитов [30]. Произшедшая от LINE2 микроРНК miR-95 [23] также взаимодействует с FOXP3 [31]. Повышенные уровни miR-95 определяются у пациентов с СД1 и значительно увеличиваются при повышенном риске прогрессирования тяжелой диабетической нефропатии [32]. Мишенью для miR-320с являются мРНК генов *STAT4*, *CCR7*, *RASGRP1*, *SH2B3*, продукты экспрессии которых вовлечены в регуляцию эндоцитоза, клеточного цикла и сигнальные пути трансформирующего фактора роста TGF-beta. Соответственно, повышенные уровни miR-320с при СД1 связаны с повреждением БКПЖ [33]. В моче больных СД1 определены повышенные уровни miR-224, мишенью которой является мРНК гена *SMAD4*, вовлеченного в пути TGF-beta и регуляцию клеточной пролиферации [34]. Ассоциированная с СД1 miR-192 активирует пути TLR7/8, способствуя пролиферации Т-лимфоцитов [35].

Представленные в таблице 1 данные позволяют предположить роль транспозонов в развитии СД1, отражением чего может служить изменение экспрессии произошедших от них микроРНК и других микроРНК, связанных с ними в единые генные сети. Более того,

вероятно, что транспозоны являются первичными драйверами эпигенетических процессов при СД1, вызывающими глобальные изменения в регуляторных сетях генома, отражением чего является изменение экспрессии комплементарных им микроРНК. Это обусловлено высокой чувствительностью транспозонов к стрессовым воздействиям [36, 37] и вирусным инфекциям [38, 39], которые инициируют патологическую активацию транспозонов, ведущую к развитию СД1. Немаловажную роль может играть участие транспозонов в функционировании эндокринной системы (рис 2). Так, одомашнивание ретроэлемента MIR-b в составе гена инсулиноподобного фактора роста 1 (*IGF-1*) способствовало образованию функционального домена его белкового продукта [40], ретроэлемент *ASR* (Alu/snaR-related) стал использоваться для формирования бета-субъединицы хорионического гонадотропина [41]. Ядерные рецепторы прогестерона [42], витамина D [43] и эстрогенов [44] в эволюции возникали путем экзактации ретроэлементов. Следует отметить, что LINE1 служили основой для формирования 80 % сайтов связывания с транскрипционными факторами всех белок-кодирующих генов человека [45]. Кроме того, транспозоны являются ключевыми источниками возникновения самих транскрипционных факторов в эволюции [46]. Промотор гена пролактина *Prl* произошел

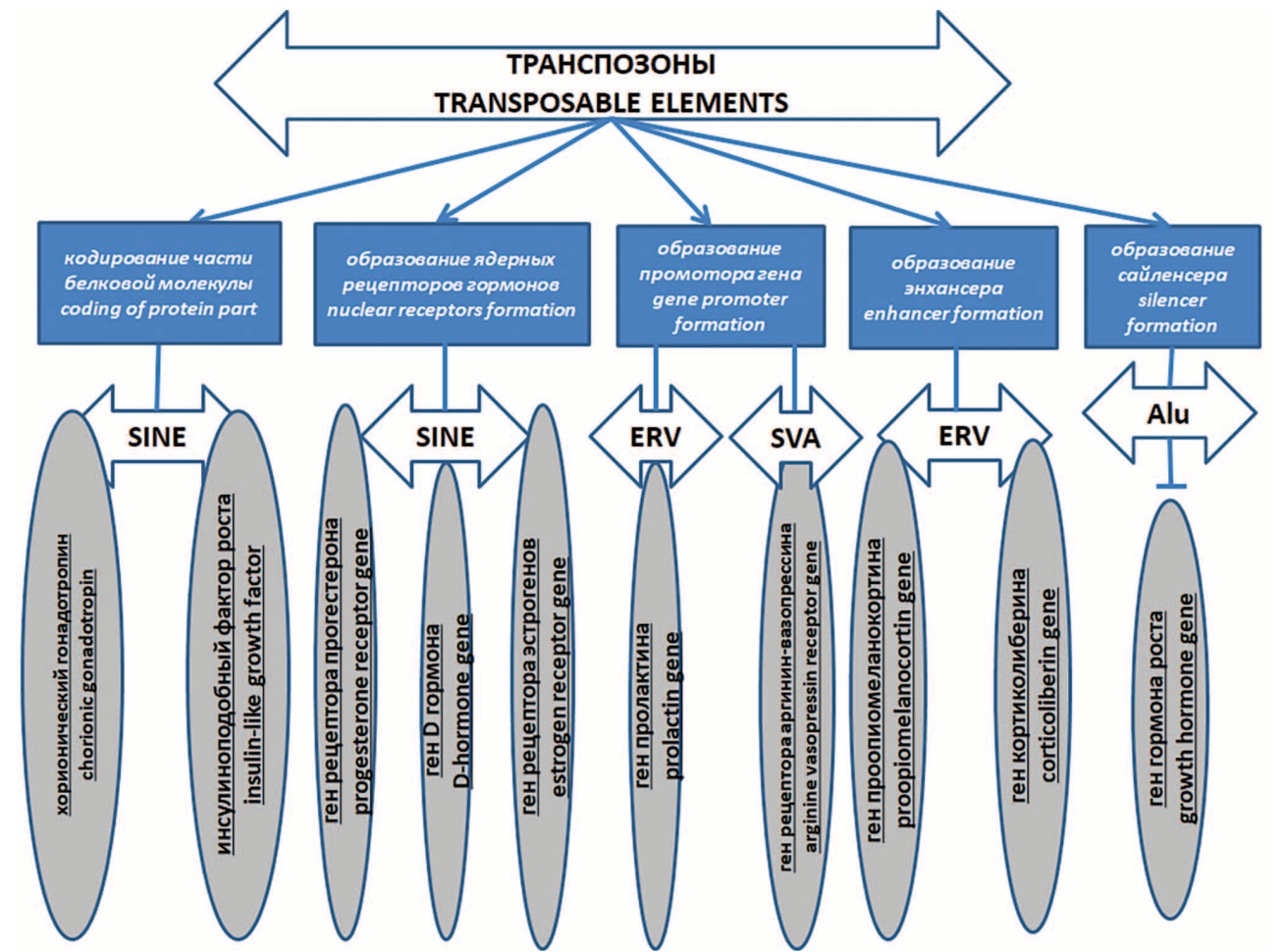


Рисунок 2. Роль транспозонов в гормональной регуляции
Figure 2. Role of transposable elements in hormonal regulation

от ERV *MER39* [47], гена аргинин-вазопрессина 1a (*AVPR1A*) — от SVA [48]. От ERV произошли энхансеры генов проопиомеланокортина (*POMC*) [49] и кортиколиберина (*CRH*) [50]. У человека в области гена гормона роста *GH* находятся 44 *Alu*, часть которых служат для него в качестве сайленсеров [51]. Следует более подробно остановиться на описании участия транспозонов в этиопатогенезе СД1.

Роль транспозонов в развитии сахарного диабета 1 типа

Транспозоны участвуют в этиопатогенезе СД1 различными путями: выступая в качестве аутоантигенов для стимуляции аутоиммунного ответа против БКПЖ, ингибируя экспрессию гена инсулина, оказывая токсическое воздействие на бета-клетки. Кроме того, на предрасположенность к СД1 влияют особенности распределения SVA в промоторных областях генов HLA и инсулина. Результаты клинических исследований больных СД1 свидетельствуют о роли ретроэлементов в поддержании аутоиммунных процессов в данной патологии. Поскольку активация транспозонов может возникать под влиянием экзогенных вирусов [38, 39], инициирующими факторами СД1 могут служить ассоциированные с СД1 инфекции, вызванные энтеровирусами [52, 53] и вирусом Эпштейн-Барр [54]. Было показано, что экзогенные вирусы стимулируют экспрессию HERV-K18 и выработку интерферона. В свою очередь, HERV-K18 является источником суперантигена, стимулирующего аутоиммунные Т-клетки [38].

У 70 % пациентов с СД1 в крови определен оболочечный белок HERV-W, который является не только аутоантигеном, но также подавляет экспрессию инсулина [55] и оказывает токсическое воздействие на БКПЖ [39]. Белок Env ретроэлемента HERV-W был выявлен в образцах БКПЖ у 75 % больных СД1 [56]. Об инициировании активно экспрессируемыми ретроэлементами HERV аутоиммунных реакций свидетельствуют высокие титры антител к оболочечному белку HERV-W-Env у детей с СД1 [57]. При исследовании транскрипции генов *pol* эндогенных ретровирусов HERV-H, HERV-K, HERV-W у детей со вновь возникшим СД1, определен значительно более высокий уровень экспрессии генов *HERV-H-pol* и *HERV-W-pol* по сравнению со здоровым контролем [3]. В экспериментах на мышах с СД1 также подтверждена индукция аутоиммунных реакций ретроэлементами: в микровезикулах БКПЖ определены белки Env и GagERV. При этом прогрессирование СД1 сопровождалось возрастанием титров аутоантител к Env и стимулированием Т-клеток под влиянием антигена Gag [58]. Дальнейшие эксперименты показали, что Gag антиген присутствует также в стромальных клетках островков Лангерганса. Для устойчивых к СД1 мышей характерна транскрипция Gag в БКПЖ без образования белкового продукта, в то время как у мышей с СД1 мРНК гена *GAG* транслируется на рибосомах с образованием белка, специфичного для активации аутореактивных Т-лимфоцитов [59].

В развитии СД1 имеют значение не только внутригенные мутации *INS* [6], но также изменения переменного количества tandemных повторов (VNTR — variable number of tandem repeats) в его промоторной области [8]. VNTR являются необходимым компонентом ретроэлементов SVA, которые, подобно другим транспозонам, способны изменять количество tandemных повторов [9]. SVA содержат много GC-повторов, поэтому могут формировать альтернативные ДНК-структуры, такие как G-квадруплексы (G4), которые влияют на транскрипцию. Более 40 % генов человека содержат в промоторной области G4-последовательности [48]. Формирование tandemных повторов с помощью ретроэлементов является универсальным свойством всех живых организмов, что связано с незаконной рекомбинацией и дальнейшей амплификацией путем генной конверсии [60].

VNTR расположены на расстоянии 596 п.н. вверх по течению от сайта инициации трансляции *INS*. Их подразделяют на длинные массивы класса III (141–209 повторов) и короткие массивы класса I (26–63 повтора). Последние ассоциированы с СД1 [8]. Это свидетельствует о возможном влиянии активности ретроэлементов на развитие болезни, поскольку неавтономные SVA, формирующие VNTR в промоторной области, имеют последовательности, идентичные автономным ретроэлементам LINE, с помощью ферментов которых они перемещаются в геноме. Аллель А однонуклеотидного полиморфизма (SNP — single nucleotide polymorphism) — 23HphI (rs689) находится в неравновесном сцеплении с VNTR класса I, тогда как аллель Т — с VNTR класса III. Кроме того, аллель С — 2221MspI находится в неравновесном сцеплении с классом I и подклассом IIIB, а аллель Т — с подклассом IIIA. VNTR класса III способствуют усиленной экспрессии инсулина в тимусе с последующим негативным отбором аутореактивных к инсулину Т-лимфоцитов (в результате развивается иммунная толерантность к инсулину и низкий риск аутоиммунного ответа против бета-клеток поджелудочной железы) [61]. Кроме того, исследование образцов крови больных СД1 показало влияние длины VNTR в промоторной области гена *INS* на формирование проинсулин-специфичных Т-клеток, участвующих в аутоиммунном ответе [62].

Как указывалось выше, обнаруженные в различных исследованиях ассоциации аллельных вариантов множества генов с СД1 невозможно интерпретировать с точки зрения этиопатогенеза болезни. Наиболее объяснима ассоциация СД1 с аллельными вариантами генов главного комплекса гистосовместимости HLA, поскольку болезнь характеризуется аутоиммунным поражением БКПЖ [3]. Около 50 % семейных случаев СД1 ассоциированы с областью HLA на хромосоме 6p21 [8]. Это согласуется с ролью активации ретроэлементов в качестве объектов для выработки аутоантител [3], поскольку HERV служат регуляторными элементами генов I класса главного комплекса гистосовместимости HLA-G [50]. Ретроэлементы могут воздействовать на иммунные реакции, способствующие развитию СД1 путем непосредственных инсерций в гены главного комплекса гистосовместимости.

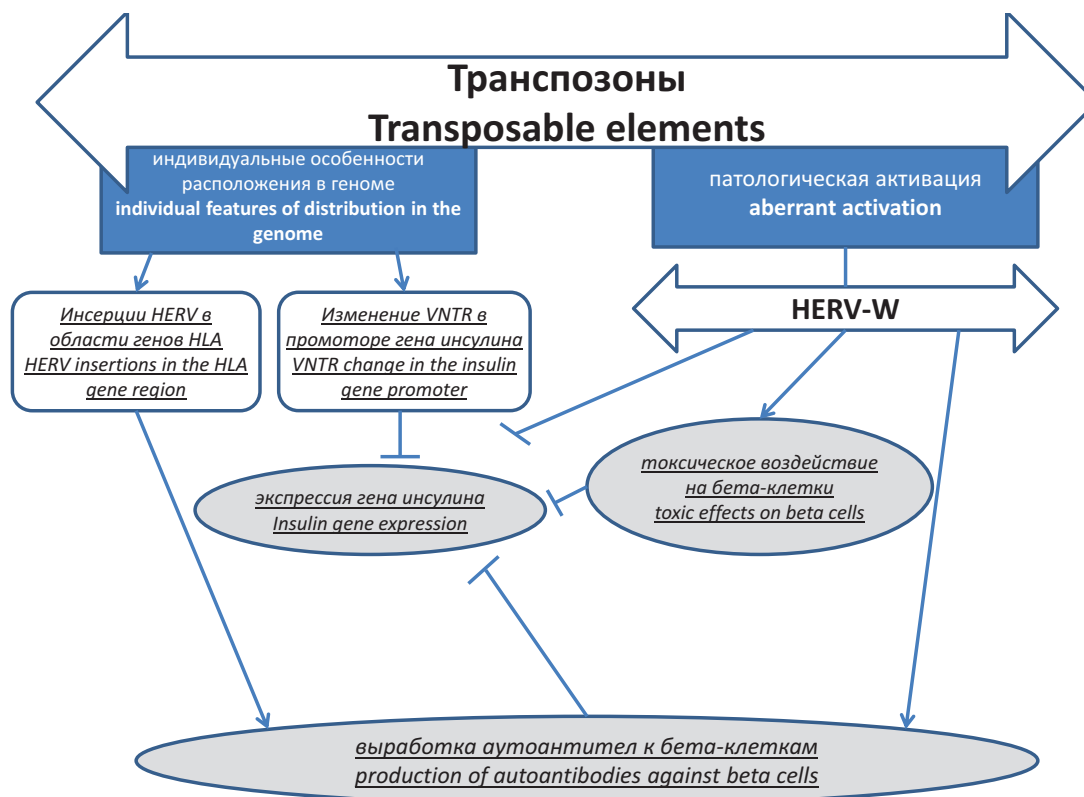


Рисунок 3. Схема путей воздействия транспозонов на развитие сахарного диабета 1 типа
Figure 3. Scheme of transposable elements effect on the type 1 diabetes mellitus development

Изменения в области расположения гена комплемента C4 влияют на развитие СД1, опосредованное HLA-DQ. В то же время исследование 220 семей с СД1 показало, что 77,7 % генов *HLA-DQ8* и 52,9 % генов *HLA-DQ2* содержат инсерции *HERV-K* (C4) [63], которые влияют на регуляцию этих генов. Действительно, так как гены *HLA-DQ* являются факторами развития СД1, было изучено влияние различных LTR в данном регионе на патогенез болезни. Проведен анализ сегрегации LTR, расположенного на 1300 п.н. вверх по течению от *HLA-DQB1* (LTR13), с различными гаплотипами *HLA-DQ* у 284 больных СД1. В результате было выявлено, что аллели *DQ8/LTR13+* ассоциированы с риском развития СД1 по сравнению с носителями аллеля *DQ8/LTR13-* [64]. В другом исследовании 246 пациентов с СД1 была определена ассоциация *DQ-LTR3* с развитием болезни. *DQ-LTR3* на 90 % гомологичен *HERV-K*, что говорит о влиянии эндогенных ретровирусов на распределение данной последовательности [65]. Таким образом, патологическая активация транспозонов, обусловленная их индивидуальными особенностями расположения в геноме (что отражается на VNTR в промоторных областях генов *INS* и группы HLA) и воздействием стрессовых факторов [36, 37] и экзогенных вирусов [38, 39] играет роль в развитии СД1 (рис. 3).

Заключение

Анализ научной литературы показал значительную роль наследственности в развитии СД1. Однако проведенные исследования показали ассоциацию

с заболеванием полиморфных вариантов множества генов, влияние которых не представляется возможным объяснить. Наибольший интерес представляет анализ данных о влиянии на развитие болезни эпигенетических факторов в связи с возможностью их коррекции. Было показано изменение экспрессии специфических микроРНК, обнаруживаемое в образцах сыворотки и плазмы крови (циркулирующие микроРНК), мононуклеаров, Т-лимфоцитов и БКПЖ. Данные микроРНК оказывают влияние на развитие СД1 путем индуцирования аутоиммунных реакций, разрушения БКПЖ, подавления выработки инсулина. В экспериментах показана эффективность использования миметиков микроРНК для подавления прогрессирования СД1, что может стать основой для клинических исследований. Первопричиной изменений экспрессии специфических микроРНК, вовлеченных в патогенез СД1 вероятно служит патологическая активация транспозонов. Было доказано, что под влиянием стрессовых факторов и экзогенных вирусных инфекций индивидуальная предрасположенность (обусловленная особенностями состава и распределения транспозонов в геноме) способствует усилению экспрессии ретроэлементов. Последние служат аутоантигенами (главным образом *HERV-W*) для выработки аутоантител против БКПЖ. Эндогенные ретровирусы оказывают также непосредственное токсическое воздействие на БКПЖ. Транспозоны характеризуются взаиморегуляцией при их активации. Ретроэлементы SVA являются источниками VNTR в промоторных областях гена инсулина, а инсерции *HERV* влияют на экспрессию *HERV*.

В ходе эволюции источниками возникновения генов многих микроРНК оказались транспозоны. Анализ научной литературы позволил выявить 12 произошедших от них микроРНК, вовлеченных в развитие СД1. Можно предположить, что использование данных микроРНК в качестве инструментов для таргетного воздействия позволит нормализовать экспрессию патологически активированных при СД1 транспозонов в комплексной терапии пациентов.

Список литературы / References:

- Standl E., Khunti K., Hansen T.B. et al. The global epidemics of diabetes in the 21st century: current situation and perspectives. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019; 26(Sup.2): 7–14. doi: 10.1177/2047487319881021.
- Zheng Y., Wang Z., Zhou Z. miRNAs: novel regulators of autoimmunity-mediated pancreatic β -cell destruction in type 1 diabetes. *Cellular and Molecular Immunology*. 2017; 14(6): 488–496. doi: 10.1038/cmi.2017.7.
- Tovo P.A., Rabbone I., Tinti D. et al. Enhanced expression of human endogenous retroviruses in new-onset type 1 diabetes: Potential pathogenetic and therapeutic implications. *Autoimmunity*. 2020; 53: 283–288. doi: 10.1080/08916934.2020.1777281.
- Zayed H. Genetic Epidemiology of Type 1 Diabetes in the 22 Arab Countries. *Curr. Diab. Rep.* 2016; 16: 37. doi: 10.1007/s11892-016-0736-4.
- Johnson S.R., Ellis J.J., Leo P.J. et al. Comprehensive genetic screening: The prevalence of maturity-onset diabetes of the young gene variants in a population-based childhood diabetes cohort. *Pediatr. Diabetes*. 2019; 20: 57–64. doi: 10.1111/pedi.12766.
- Johnson S.R., McGown I., Oppermann U. et al. A novel INS mutation in a family with maturity-onset diabetes of the young: Variable insulin secretion and putative mechanisms. *Pediatr. Diabetes*. 2018; 19: 905–909. doi: 10.1111/pedi.12679.
- Polychronakos C., Li Q. Understanding type 1 diabetes through genetics: advances and prospects. *Nature Reviews Genetics*. 2011; 12: 781–792. doi: 10.1038/nrg3069.
- Redondo M.J., Steck A.K., Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes*. 2018; 19: 346–353. doi: 10.1111/pedi.12597.
- Мустафин Р.Н. Роль транспозонов в структурной эволюции геномов эукариот. *Гены и клетки*. 2021; 16(2): 23–30. doi: 10.23868/202107001
- Mustafin R.N. The role of transposons in the structural evolution of eukaryotic genomes. *Genes and Cells*. 2021; 16(2):23–30. doi: 10.23868/202107001
- Lakhter A.J., Pratt R.E., Moore R.E. et al. Beta cell extracellular vesicle miR-21-5p cargo is increased in response to inflammatory cytokines and serves as a biomarker of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2018; 61:1124–1134. doi: 10.1007/s00125-018-4559-5.
- Poy M.N., Eliasson L., Krutzfeldt J. et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature*. 2004; 432:226–230.
- Nielsen L.B., Wang C., Sorensen K. et al. Circulating levels of microRNA from children with newly diagnosed type 1 diabetes and healthy controls: evidence that miR-25 associates to residual beta-cell function and glycaemic control during disease progression. *Exp. Diabetes Res.* 2012; 2012:896362. doi: 10.1155/2012/896362.
- Roggli E., Gattesco S., Caille D. et al. Changes in microRNA expression contribute to pancreatic beta-cell dysfunction in prediabetic NOD mice. *Diabetes*. 2012; 61: 1742–1751.
- Zhang Y., Feng Z.P., Naselli G. et al. MicroRNAs in CD4(+) T cell subsets are markers of disease risk and T cell dysfunction in individuals at risk for type 1 diabetes. *J. Autoimmun.* 2016; 68: 52–61.
- Nabih E.S., Andrawes N.G. The Association Between Circulating Levels of miRNA-181a and Pancreatic Beta Cells Dysfunction via SMAD7 in Type 1 Diabetic Children and Adolescents. *J. Clin. Lab. Anal.* 2016; 30: 727–731. doi: 10.1002/jcla.21928.
- Assmann T.S., Recamonde-Mendoza M., de Souza B.M., Crispim D. MicroRNA expression profiles and type 1 diabetes mellitus: systematic review and bioinformatics analysis. *Endocr. Connect.* 2017; 6(8): 773–790. doi: 10.1530/EC-17-0248.
- Margaritis K., Margioulas-Siarkou G., Margioulas-Siarkou C. et al. Circulating serum and plasma levels of micro-RNA in type-1 diabetes in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2021; 51(7): e13510. doi: 10.1111/eci.13510.
- Sebastiani G., Grieco F.A., Spagnuolo I. et al. Increased expression of microRNA miR-326 in type 1 diabetic patients with ongoing islet autoimmunity. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011; 27:862–866.
- Yang M., Ye L., Wang B. et al. Decreased miR-146 expression in peripheral blood mononuclear cells is correlated with ongoing islet autoimmunity in type 1 diabetes patients 1miR-146. *J. Diabetes*. 2015; 7:158–165.
- Hezova R., Slaby O., Faltejskova P. et al. microRNA-342, microRNA-191 and microRNA-510 are differentially expressed in T regulatory cells of type 1 diabetic patients. *Cell Immunol.* 2010; 260(2):70–74. doi: 10.1016/j.cellimm.2009.10.012.
- de Jong V.M., van der Slik A.R., Laban S. et al. Survival of autoreactive T lymphocytes by microRNA-mediated regulation of apoptosis through TRAIL and Fas in type 1 diabetes. *Genes Immun.* 2016; 17:342–348.
- Ghaffari M., Razi S., Zalpoor H. et al. Association of MicroRNA-146a with Type 1 and 2 Diabetes and their Related Complications. *J. Diabetes Res.* 2023; 2023: 2587104. doi: 10.1155/2023/2587104.
- Wei G., Qin S., Li W. et al. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.* 2016; 13: 1155–1160.
- de Koning A.P., Gu W., Castoe T.A. et al. Repetitive Elements May Comprise Over Two-Thirds of the Human Genome. *PLOS Genetics*. 2011; 7(12): e1002384.
- Mustafin R.N., Khusnutdinova E. Perspective for studying the relationship of miRNAs with transposable elements. *Current Issues in Molecular Biology*. 2023; 45(4): 3122–3145. doi: 10.3390/cimb45040204.
- Takahashi P., Xavier D., Evangelista A.F. et al. MicroRNA expression profiling and functional annotation analysis of their targets in patients with type 1 diabetes mellitus. *Gene*. 2014; 539: 213–223. doi: 10.1016/j.gene.2014.01.075.
- Ferraz R.S., Santos L.C.B., da-Silva-Cruz et al. Global miRNA expression reveals novel nuclear and mitochondrial interactions in Type 1 diabetes mellitus. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13: 1033809.
- Morales-Sanchez P., Lambert C., Ares-Blanco J. et al. Circulating miRNA expression in long-standing type 1 diabetes mellitus. *Sci. Rep.* 2023; 13: 8611. doi: 10.1038/s41598-023-35836-8.
- Sun X.G., Tao J.H., Xiang N. et al. Negative Correlation Between miR-326 and Ets-1 in Regulatory T Cells from new-Onset SLE Patients. *Inflammation*. 2016; 39: 822–829. doi: 10.1007/s10753-016-0312-8.
- Rouas R., Fayyad-Kazan H., El Zien N. et al. Human natural Treg microRNA signature: Role of microRNA-31 and microRNA-21 in FOXP3 expression. *Eur. J. Immunol.* 2009; 39:1608–1618. doi: 10.1002/eji.200838509.
- Fayyad-Kazan H., Rouas R., Fayyad-Kazan M. et al. MicroRNA profile of circulating CD4-positive regulatory T cells in human adults and impact of differentially expressed microRNAs on expression of two genes essential to their function. *J. Biol. Chem.* 2012; 287:9910–9922. doi: 10.1074/jbc.M111.337154.
- Han Q., Zhang Y., Jiao T. et al. Urinary sediment microRNAs can be used as potential noninvasive biomarkers for diagnosis, reflecting the severity and prognosis of diabetic nephropathy. *Nutr. Diabetes*. 2021; 11(1):24. doi: 10.1038/s41387-021-00166-z.

33. Liu L., Yan J., Xu H. et al. Two novel MicroRNA biomarkers related to beta-cell damage and their potential values for early diagnosis of type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103(4):1320-1329.
34. Bacon S., Engelbrecht B., Schmid J. et al. MicroRNA-224 is readily detectable in urine of individuals with diabetes mellitus and is a potential indicator of beta-cell demise. *Genes.* 2015; 6:399-416.
35. Tesovnik T., Kovač J., Pohar K. et al. Extracellular vesicles derived human-miRNAs modulate the immune system in type 1 diabetes. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020; 8:202. doi: 10.3389/fcell.2020.00202.
36. Hunter R.G., Gagnidze K., McEwen B.S. et al. Stress and the dynamic genome: steroids, epigenetics, and the transposome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 112:6828-6833. doi: 10.1073/pnas.1411260111.
37. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Стресс-индуцированная активация транспозонов в экологическом морфогенезе. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2019; 23(4): 380-389. doi: 10.18699/VJ19.506.
Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of transposable elements in the ecological morphogenesis under influence of stress. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2019; 23(4): 380-389. doi: 10.18699/VJ19.506
38. Stauffer Y., Marguerat S., Meylan F. et al. Interferon-alpha-induced endogenous superantigen. A model linking environment and autoimmunity. *Immunity.* 2001; 15: 591-601. doi: 10.1016/s1074-7613(01)00212-6.
39. Levet S., Charvet B., Bertin A. et al. Human Endogenous Retroviruses and Type 1 Diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2019; 19(12): 141. doi: 10.1007/s11892-019-1256-9.
40. Annibalini G., Bielli P., De Santi M. et al. MIR retroposon exonization promotes evolutionary variability and generates species-specific expression of IGF-1 splice variants. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2016; 1859: 757-768.
41. Parrott A.M., Mathews M.B. *snaR* genes: recent descendants of Alu involved in the evolution of chorionic gonadotropins. *Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Biol.* 2009; 74:363-373. doi: 10.1101/sqb.2009.74.038.
42. Jacobsen B.M., Jambal P., Schittone S.A., Horwitz K.B. ALU repeats in promoters are position-dependent co-response elements (coRE) that enhance or repress transcription by dimeric and monomeric progesterone receptors. *Mol. Endocrinol.* 2009; 23:989-1000.
43. Gombart A.F., Saito T., Koeffler H.P. Exaptation of an ancient Alu short interspersed element provides a highly conserved vitamin D-mediated innate immune response in humans and primates. *BMC Genomics.* 2009; 10:321. doi: 10.1186/1471-2164-10-321.
44. Cotnoir-White D., Laperriere D., Mader S. Evolution of the repertoire of nuclear receptor binding sites in genomes. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011; 334:76-82.
45. Klein S.J., O'Neill R.J. Transposable elements: genome innovation, chromosome diversity, and centromere conflict. *Chromosome Res.* 2018; 26:5-23. doi: 10.1007/s10577-017-9569-5.
46. Мустафин Р.Н. Взаимосвязь транспозонов с транскрипционными факторами в эволюции эукариот. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2019; 55: 14-22.
Mustafin R.N. The Relationship between Transposons and Transcription Factors in the Evolution of Eukaryotes. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2019; 55(1): 14-22.
47. Emera D., Casola C., Lynch V.J. et al. Convergent evolution of endometrial prolactin expression in primates, mice, and elephants through the independent recruitment of transposable elements. *Mol. Biol. Evol.* 2012; 29:239-247. doi: 10.1093/molbev/msr189.
48. Gianfrancesco O., Bub V.J., Quinn J.P. SVA retrotransposons as potential modulators of neuropeptide gene expression. *Neuropeptides.* 2017; 64:3-7. doi: 10.1016/j.npep.2016.09.006.
49. Franchini L.F., Lopez-Leal R., Nasif S. et al. Convergent evolution of two mammalian neuronal enhancers by sequential exaptation of unrelated retroposons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108:15270-15275. doi: 10.1073/pnas.1104997108.
50. Chuong E.B. The placenta goes viral: Retroviruses control gene expression in pregnancy. *PLoS Biol.* 2018; 16(10):e3000028.
51. Trujillo M.A., Sakagashira M., Eberhardt N.L. The human growth hormone gene contains a silencer embedded within an Alu repeat in the 3'-flanking region. *Mol. Endocrinol.* 2006; 20:2559-2575. doi: 10.1210/me.2006-0147.
52. Richardson S.J., Leete P., Bone A.J. et al. Expression of the enteroviral capsid protein VP1 in the islet cells of patients with type 1 diabetes is associated with induction of protein kinase R and downregulation of Mcl-1. *Diabetologia.* 2013; 56:185-193. doi: 10.1007/s00125-012-2745-4.
53. Krogvold L., Edwin B., Buanes T. et al. Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2015; 64:1682-1687. doi: 10.2337/db14-1370.
54. Bian X., Wallstrom G., Davis A. et al. Immunoproteomic Profiling of Antiviral Antibodies in New-Onset Type 1 Diabetes Using Protein Arrays. *Diabetes.* 2016; 65:285-296. doi: 10.2337/db15-0179.
55. Levet S., Medina J., Joanou J. et al. An ancestral retroviral protein identified as a therapeutic target in type-1 diabetes. *JCI Insight.* 2017; 2:e94387. doi: 10.1172/jci.insight.94387.
56. Curtin F., Bernard C., Levet S. et al. A new therapeutic approach for type 1 diabetes: Rationale for GNBAC1, an anti-HERV-W-Env monoclonal antibody. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20:2075-2084. doi: 10.1111/dom.13357.
57. Niegowska M., Wajda-Cuszlag M., Stepień-Ptak G. et al. Anti-HERV-W Env antibodies are correlated with seroreactivity against *Mycobacterium avium* subsp. *Paratuberculosis* in children and youths at T1D risk. *Sci. Rep.* 2019; 9:6282. doi: 10.1038/s41598-019-42788-5.
58. Bashratyan R., Regn D., Rahman M.J. et al. Type 1 diabetes pathogenesis is modulated by spontaneous autoimmune responses to endogenous retrovirus antigens in NOD mice. *Eur. J. Immunol.* 2017; 47(3): 575-584. doi: 10.1002/eji.201646755.
59. Dai Y.D., Dias P., Margosiak A. et al. Endogenous retrovirus Gag antigen and its gene variants are unique autoantigens expressed in the pancreatic islets of non-obese diabetic mice. *Immunol. Lett.* 2020; 223: 62-70.
60. Han J., Masonbrink R.E., Shan W. et al. Rapid proliferation and nucleolar organizer targeting centromeric retrotransposons in cotton. *Plant. J.* 2016; 88: 992-995.
61. Zhang N., Huang W., Dong F. et al. Insulin gene VNTR polymorphisms -2221MspI and -23HphI are associated with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2015; 52:1143-1155. doi: 10.1007/s00592-015-0805-1.
62. Durinovic-Bello I., Wu R.P., Gersuk V.H. et al. Insulin gene VNTR genotype associates with frequency and phenotype of the autoimmune response to proinsulin. *Genes Immun.* 2010; 11:188-93. doi: 10.1038/gene.2009.108.
63. Pani M.A., Wood J.P., Bieda K. et al. The variable endogenous retroviral insertion in the human complement C4 gene: a transmission study in type I diabetes mellitus. *Hum. Immunol.* 2002; 63:481-484. doi: 10.1016/s0198-8859(02)00398-1.
64. Bieda K., Pani M.A., van der Auwera B. et al. A retroviral long terminal repeat adjacent to the HLA DQB1 gene (DQ-LTR13) modifies Type I diabetes susceptibility on high risk DQ haplotypes. *Diabetologia.* 2002; 45: 443-447.
65. Donner H., Tonjers R.R., van der Auwera B. et al. The presence or absence of a retroviral long terminal repeat influences the genetic risk for type 1 diabetes conferred by human leukocyte antigen DQ haplotypes. *Belgian Diabetes Registry. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1404-1408. doi: 10.1210/jcem.84.4.5638.