

Роль TXNIP в патогенезе сахарного диабета второго типа

Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации
г. Москва, Россия

Аннотация: Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) - метаболическое заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, развивающейся в результате инсулинорезистентности и секреторной дисфункции β - клеток. Тиоредоксин - взаимодействующий белок (TXNIP) является эндогенным ингибитором тиоредоксина, главного антиоксиданта β -клеток, регулирующего их адаптацию к стрессу. TXNIP также влияет на системный гомеостаз глюкозы путем ингибирования поглощения глюкозы в мышечной и жировой ткани и увеличения производства глюкозы в печени. Действие TXNIP на клетки автоматически коррелируется, увеличиваясь при повышении концентрации глюкозы, и уменьшаясь при действии инсулина. Таким образом, TXNIP принимает непосредственное участие в развитии и прогрессировании СД 2 типа и его сосудистых осложнений. TXNIP является перспективной терапевтической мишенью при СД 2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, TXNIP, патогенез, сосудистые осложнения, β -клетки, оксидативный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума

Введение. Сахарный диабет 2го типа (СД 2) — хроническое заболевание, проявляющееся нарушением углеводного обмена с развитием гипергликемии вследствие инсулинорезистентности и секреторной дисфункции β – клеток. Представляя собой значимую проблему общественного здравоохранения, СД является одним из четырех приоритетных неинфекционных заболеваний, принятие мер в отношении которых запланировано на уровне мировых лидеров. В течение последних нескольких десятилетий число случаев и распространенность СД неуклонно росли. По данным ВОЗ более 422 миллионов человек в мире страдает СД, что составляет 8,5% всего взрослого населения. Резкое увеличение числа больных СД по всему миру идет в основном за счет СД 2. Примечательно, что распространенность СД возрастает быстрее в странах со средним и низким уровнем дохода. К 2030 году СД станет 7-ой причиной смерти во всем мире. ВОЗ определила заболеваемость СД 2 как глобальную неинфекционную эпидемию [1].

Тиоредоксин-взаимодействующий белок (thioredoxin-interacting protein - TXNIP), также известный как витамин D3-активируемых белок-1 (VDUP-1) и тиоредоксин-связывающий белок-2 (ТБФ-2), является эндогенным ингибитором тиоредоксина, низкомолекулярного белка, имеющего в своей структуре активный дитиол/дисульфидный участок и обладающего оксидоредуктазной активностью, который играет центральную роль в защите панкреатических β - клеток и эндотелиальных клеток кровеносных сосудов от оксидативного стресса [8, 14, 15]. Наряду с его тормозящим действием на тиоредоксин, TXNIP также влияет

на системный гомеостаз глюкозы путем ингибирования поглощения глюкозы в мышечной и жировой ткани и увеличения производства глюкозы в печени. Действие TXNIP на клетки автоматически коррелируется, увеличиваясь при повышении концентрации глюкозы, и уменьшаясь при действии инсулина, таким образом, TXNIP принимает непосредственное участие в развитии и прогрессировании СД 2 и его сосудистых осложнений [5].

В настоящее время как никогда высока потребность в уточнении начальных этапов патогенеза СД 2. Это позволит не только создать новые специфические и высокоэффективные методы ранней диагностики данного патологического процесса, но и максимально персонализировать лечебную тактику и, таким образом, предотвратить начальные этапы формирования СД 2.

Цель исследования – изучить роль TXNIP в патогенезе СД 2, а именно механизмы воздействия TXNIP на клетки организма, влияние данного белка на чувствительность к инсулину и синтез глюкозы в печени, перспективы использования TXNIP в качестве терапевтической мишени при СД 2.

Развитие СД 2 и потеря β – клеток. Исследования последних десятилетий, убедительно показали, что дисфункция β - клеток является триггером нарушения обмена веществ, а именно в инициации и прогрессировании СД 2. Дисфункция β - клеток при сахарном диабете является многофакторной, с участием как генетических, так и внешних факторов. К числу последних относятся гипергликемия, повышенный уровень свободных жирных кислот и воспалительных цитокинов. Данные факторы препятствуют нормальному функционированию митохондрий и эндоплазматического ретикулума (ЭР), что приводит к стрессу этих внутриклеточных структур [10]. Цитокины, такие как интерлейкин 1 β (IL1 β), способствуют воспалению поджелудочной железы, приводящему к нарушению гомеостаза глюкозы и диабетической болезни. Предполагается, что островковые β -клетки могут секретировать цитокины и вызывать воспалительные реакции. В этом процессе TXNIP индуцируется стрессом ЭР, что еще раз демонстрирует потенциальную роль стресса ЭР во врожденном иммунитете через активацию NOD-подобных рецепторов (NLRP) 3/caspase1 инфламмосомы и в патогенезе СД через высвобождение цитокинов [4, 9] (Рисунок 1).

Накопление активных форм кислорода, т.е. окислительный стресс, может привести к стрессу ЭР и наоборот, таким образом создается «порочный круг», негативно воздействующий на функцию β -клеток, их выживание и дифференцировку [8, 10] (Рисунок 2). β -клетки особенно склонны к развитию окислительного стресса из-за низкой активности каталазы, селен-зависимой глутатионпероксидазы-1 (Gpx-1) и Cu / Zn-супероксиддисмутазы 1. Более того, известно, что сверхэкспрессия антиоксидантов, например, глутатионпероксидазы-1 у животных с СД 2 обеспечивает защиту против вызванного гипергликемией окислительного стресса [10]. Еще одним важным фактором защиты β – клеток от стресса является тиоредоксинредуктаза (TxrR), НАДФ-зависимый селенофлавопротеин, восстанавливающий активный центр дисульфида в окисленном тиоредоксине.

Тиоредоксин, действуя вместе с тиоредоксинредуктазой и тиоредоксинпероксидазой, уменьшает количество окисленных белков и удаляет РФК [8, 4, 5]. Система Txr/TxrR участвует в регуляции клеточной пролиферации, транскрипции генов, репарации ДНК, апоптоза, клеточного сигналинга [5].

Тиоредоксин-взаимодействующий белок (TXNIP), член семейства аррестинов, связывается с редокс-активным цистеиновым (Cys) остатком тиоредоксина и ингибирует его оксидоредуктазную активность, таким образом,

функционирует в качестве эндогенного ингибитора тиоредоксина. Важно отметить, что в β - клетках, как и в клетках других тканей, экспрессия TXNIP находится в прочной зависимости от уровня глюкозы, тем самым играя центральную роль в патогенезе СД 2 и его сосудистых осложнений [8].

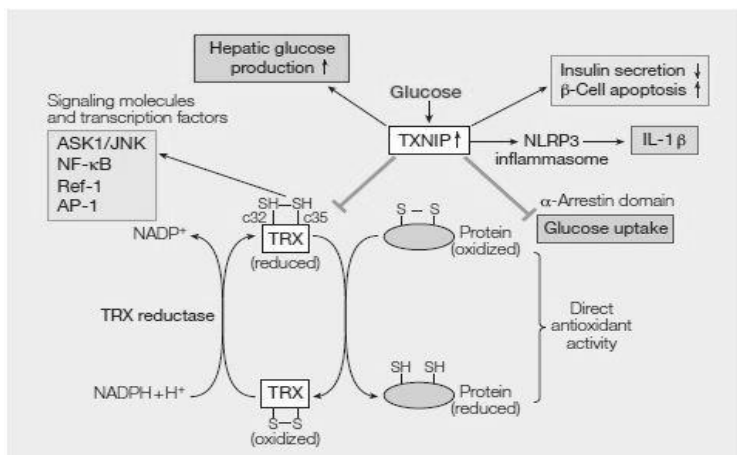


Рис. 1. Схематическое изображение роли TXNIP в патофизиологии СД 2 типа [8].

Сокращения: AP-1, активатор протеина-1; ASK1, апоптоз-стимулирующие киназы 1; c32, остаток цистеина 32; c35, цистеиновый остаток 35; IL-1 β , интерлейкин 1 β JNK: NF- κ B, ядерный фактор κ B; NLRP3, нуклеотид-связывающий домен, содержащий лейцин-богатый-повтор, пурин-содержащий домен 3; Ref-1, редокс-фактор-1; SH, сульфгидрильный группа; S-S, дисульфидная группа; TXNIP, тиоредоксин-взаимодействующего белок; TRX, тиоредоксин.

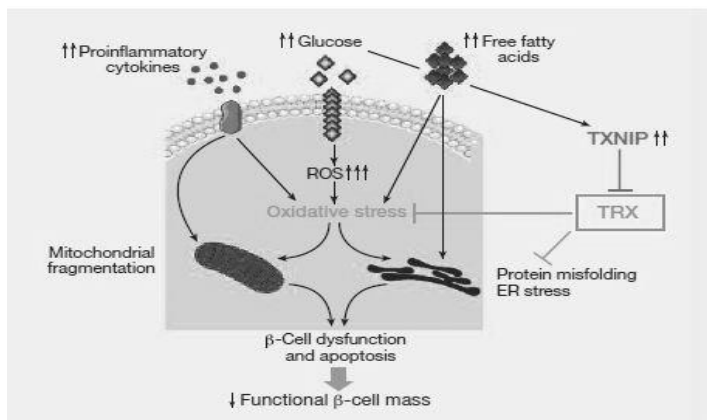


Рис. 2. Механизмы стресса β -клеток при СД 2 [8].

Регуляция экспрессии TXNIP при сахарном диабете. Экспериментально было доказано, что глюкоза является самым мощным физиологическим регулятором экспрессии TXNIP. Глюкоза регулирует выработку TXNIP за счет увеличения связывания фактора транскрипции ChREBP с промотором TXNIP с привлечением ацетилтрансферазы гистона p300 и ацетилирования гистона H4 и таким образом стимулирует транскрипцию TXNIP (рисунок 4)[6, 9]. Экспрессия TXNIP заметно увеличивается в панкреатических островках животных моделей СД 2 [8].

Инсулин воздействует на содержание TXNIP, подавляя его экспрессию в периферических тканях (мышечной и жировой ткани) и в β -клетках [8, 4]. При СД 2 гипергликемия наряду с дефицитом инсулина и инсулинорезистентностью увеличивает дальнейшую экспрессию TXNIP, тем самым значительно обостряя оксидативный стресс при диабетическом состоянии.

Роль TXNIP в дисфункции β -клеток при СД2. Исследования последних 5 лет показали, что TXNIP является решающим фактором в физиологии β -клеток, и повышение его экспрессии является одним из ключевых событий, приводящих к дисфункции и апоптозу β -клеток у больных сахарным диабетом [5]. Опухолевое разрастание β -клеток при потере функции TXNIP у мутантных мышей было увеличено, и, следовательно, мыши были устойчивы к диабету, индуцируемому эффектом стрептозотоцина (препарат, разрушающий β -клетки). TXNIP-дефицитные островки и β -клетки, в которых TXNIP был ингибирован, были полностью защищены от действия высоких концентраций глюкозы, индуцирующих апоптоз [8]. Механизм действия TXNIP включает челночные системы внутри β -клеток между ядром и митохондрией, где они стимулируют апоптоз путем активации митохондриальных путей индукции апоптоза [5].

TXNIP не только имеет проапоптотический эффект, но и ухудшает функцию β -клеток и, следовательно, может стать важным посредником различных негативных последствий гипергликемии на синтез и секрецию инсулина [10]. Следует отметить, что избыточная экспрессия TXNIP в β -клетках репрессирует экспрессию генов, регулирующих секрецию инсулина [15, 5]. В последних источниках сообщается, что TXNIP индуцирует экспрессию микро - РНК 204 (MIR-204), которая ингибирует выработку инсулина путем прямого прицеливания и снижения регуляции MAFA, хорошо изученного фактора транскрипции, участвующего в транскрипции гена проинсулина [8]. Предыдущие отчеты показали, что снижение экспрессии MAFA отвечает за торможение производства инсулина в состояниях гипергликемии и высокого уровня свободных жирных кислот [6]. Таким образом, последовательность TXNIP-микроРНК-204-MAFA представляет собой новый путь в патогенезе диабетической β - клеточной дисфункции.

И, наконец, в диабетических β -клетках стресс эндоплазматического ретикулаума генерирует провоспалительный ответ, опосредованный нуклеотид-связывающим доменом, семейством лейцин-богатых повторов, пурин-содержащим доменом 3 (NLRP3) инфламасомы, что провоцирует дисфункцию и апоптоз β -клеток, характеризующие сахарный диабет 1го и 2го типа [4, 8]. Важно отметить, что TXNIP служит в качестве важного связующего звена между стрессом эндоплазматического ретикулаума и воспалением, [11] тем самым подтверждает свою роль в опосредовании пагубных последствий СД 2 на β -клетки. На рисунке 1 обобщены данные процессы.

Регулирование TXNIP чувствительности к инсулину и синтеза глюкозы в печени. У здоровых людей, экспрессия TXNIP обратно коррелирует с об-

щим поглощением глюкозы организмом, участвуя в регуляции чувствительности к инсулину [2]. Принудительная экспрессия TXNIP в культивируемых адипоцитах значительно сокращает потребление глюкозы клетками, вместе с тем подавление его экспрессии с помощью РНК-интерференции в адипоцитах и в скелетных мышцах индуцирует поглощение глюкозы, тем самым, подтверждая, что TXNIP подавляет транспорт глюкозы [4]. Интересно отметить, что экспрессия TXNIP была повышена в зернистых клетках яичника и в сыворотке крови у женщин с инсулинорезистентными состояниями и с синдромом поликистоза яичников, [8] что также подтверждает роль TXNIP в регуляции чувствительности к инсулину.

Примечательно, что TXNIP также регулирует выработку глюкозы в печени: условное нокаутирование гена TXNIP в печени приводило к снижению концентрации глюкозы в крови натощак и подавлению синтеза печеночной глюкозы [8]. Кроме того, принудительная экспрессия TXNIP в печени у нормальных мышей привела к усилению глюконеогенеза в сочетании с резистентностью к инсулину и нарушением толерантности к глюкозе [15].

Вероятно, данные процессы опосредуются повышением экспрессии ключевого фермента глюконеогенеза глюкозо-6-фосфатазы и снижением экспрессии регулятора гликолиза глюкокиназы. Результаты данных исследований, несомненно, важны в изучении патофизиологии СД 2, так как избыточное производство глюкозы в печени является одним из его существенных патогенетических факторов, а также считается определяющим для гипергликемии натощак при этом заболевании.

TXNIP как терапевтическая мишень при сахарном диабете второго типа. Результаты исследований последних 5 лет, изложенные выше, иллюстрируют центральную роль TXNIP в патофизиологии СД 2, в частности, в опосредовании глюкозотоксичности, движущей силы прогрессирования данного заболевания [8]. Следовательно, подавление TXNIP может стать мощным терапевтическим подходом при лечении СД, способным улучшить состояние пациента при гипергликемии и предотвратить повреждения тканей.

Регулирование TXNIP имеет многофакторный характер, и многие агенты, в том числе и некоторые фармацевтические препараты, изменяют его экспрессию. Например, инсулин подавляет экспрессию TXNIP, стимулируя канонический фосфатидилинозитол-3-киназный сигнальный путь [15]. Аналоги глюкагон - подобно пептида-1 (GLP-1) ингибируют TXNIP в β - клетках путем увеличения уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Ингибирование TXNIP инсулином и цАМФ опосредуются репрессией транскрипции TXNIP и дестабилизацией данного белка. Исследователи продемонстрировали, что активация АМФ - активированной протеинкиназы (АМПК) также ингибирует TXNIP [11, 8, 13]. Однако эффективность препаратов, ингибирующих TXNIP, *in vivo* на данный момент не ясна.

Таким образом, новые ингибиторы TXNIP, которые могут специфически и эффективно предотвращать стимуляцию экспрессии TXNIP глюкозой, облегчили бы в будущем лечение СД 2. Их открытие может проложить путь для развития нового класса противодиабетических препаратов, которые нацелены на ключевые пути, участвующие в патофизиологии сахарного диабета и его сосудистых осложнений. В случае успеха, такой подход может полностью удовлетворить требование к противодиабетическим препаратам: действовать не только на гипергликемию, но и на начальные этапы развития сахарного диабета [13].

Учеными из университета Алабамы в Бирмингеме было показано, что применение Верапамила влияет на снижение уровня глюкозы натощак у людей с сахарным диабетом. Было доказано, что повышенный уровень глюкозы в крови заставляет организм человека вырабатывать в избытке белок TXNIP, уровень которого повышается в β -клетках в ответ на развитие сахарного диабета (ранее его роль в клеточной биологии была плохо освещена), но также выяснили, что Верапамил, широко использующийся для лечения повышенного кровяного давления, нерегулярного сердцебиения и мигреней, может понизить уровень белка TXNIP путем снижения концентрации кальция в β -клетках. У диабетических мышей, уровень глюкозы в крови которых превышал 300 миллиграмм на децилитр (16,6 ммоль/л), лечение Верапамилом привело к снижению кальция настолько, что сахарный диабет перестал проявляться. Первые результаты клинических испытаний, на основании которых можно будет оценить эффективность воздействия Верапамила, ожидаются в начале 2017 года [7].

Заключение. Большинство терапевтических методов, используемых в настоящее время в практике СД 2, в подавляющем большинстве случаев имеют симптоматический характер и направлены на устранение уже имеющихся симптомов и профилактику осложнений без устранения причины заболевания, так как эффективной этиотропной терапии СД 2 еще не разработано. Именно поэтому одной из новых перспективных терапевтических мишеней СД 2 становится TXNIP.

Тем не менее, большинство подобных исследований проводилось на различных экспериментальных модельных системах. Необходимы клинические испытания и дальнейшая интеграция полученных результатов с реалиями целого организма в динамике развития патологического процесса. Несомненно, что TXNIP, играя центральную роль регулятора различных процессов, таких как воспаление и клеточный стресс, является перспективной мишенью терапии сахарного диабета 2 типа, нуждающейся в дальнейшем детальном изучении учеными разных областей медицины.

Литература

1. ВОЗ. Глобальный доклад по диабету. Резюме. Апрель 2016 г.
2. Anderson EJ. Cutting Calories and TXNIP From the Skeletal Muscle to Restore Insulin Sensitivity. *Diabetes*. 2016 Jan;65(1):16-8.
3. Byon CH, Han T, Wu J, Hui ST. Txnip ablation reduces vascular smooth muscle cell inflammation and ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):313-21.
4. Feng H, Gu J, Gou F, Huang W, Gao C, Chen G, Long Y, Zhou X, Yang M, Liu S, Lü S, Luo Q, Xu Y. High Glucose and Lipopolysaccharide Prime NLRP3 Inflammasome via ROS/TXNIP Pathway in Mesangial Cells. *Journal of Diabetes Research*. 2016;2016:1.
5. Guzman MA, Olguin MA, Gronhert MO. Glycemic Control and Oxidative Stress Markers and their relationship with the Thioredoxin Interacting Protein (TXNIP) gene in Type 2 Diabetic patients. *Nutrición hospitalaria*. 2015; 31(3): 1129-33.
6. Inis Y, Cai M, Bompada P et al. Epigenetic regulation of the thioredoxin-interacting protein (TXNIP) gene by hyperglycemia in kidney. *Kidney International*. 2016;89(2): 342-353.

7. Khodneva Y, Shalev A, Frank SJ, Carson AP, Safford MM. Calcium channel blocker use is associated with lower fasting serum glucose among adults with diabetes from the REGARDS study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 May;115:115-21.
8. Leibowitz G, Ktorza A, Cerasi. The role of TXNIP in the pathophysiology of diabetes and its vascular complications: a concise review. *Medicographia.* 2014;36:391-397.
9. Liu H, Cao MM, Wang Y, Li LC, Zhu LB, Xie GY, Li YB. Endoplasmic reticulum stress is involved in the connection between inflammation and autophagy in type 2 diabetes. *Gen Comp Endocrinol.* 2015 Jan 1;210:124-9.
10. Marris HI, Al-Sunoust, SI. Pancreatic β Cell Mass Death. *Front Pharmacol.* 2016 Apr 6;7:83.
11. Oakes SA, Papa FR. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology. *Annu Rev Pathol.* 2015;10:173-94.
12. Rachana, Thakur S, Basu S. Oxidative stress and diabetes. *Free Radicals in Human Health and Disease.* 2015; 241-257.
13. Wu P, Du GH, et al. Thioredoxin-interacting protein: a new potential target for diabetes and related vascular complications therapy. *Yao Xue Xue Bao.* 2015 Dec;50(12):1559-64. Chinese.
14. Yoshihara E, Masaki S, Matsuo Y, Chen Z, Tian H et al. Thioredoxin/Txnip: redoxosome, as a redox switch for the pathogenesis of diseases. *Front Immunol.* 2014 Jan 9;4:514.
15. Zhao Y, Zhu J, Song G et al. Relationship between thioredoxin-interacting protein (TXNIP) and islet β -cell dysfunction in patients with impaired glucose tolerance and hypertriglyceridemia. *International journal of clinical and experimental medicine.* 2015; 8(3):4363-8.

Научный руководитель

Вуколова М. Н., канд. биол. наук, доцент Первого Московского Государственного Медицинского Университета имени И.М. Сеченова, г. Москва, Россия. E-mail: mcrist@mail.ru

Автор

Гулян Р. Г., студентка 3-го курса Первого Московского Государственного Медицинского Университета, г. Москва, Россия. E-mail: rimkagg@mail.ru