

Txnip 与胰腺 β 细胞功能障碍和细胞凋亡

申甚莉, 刘建辉* (重庆理工大学药学与生物工程学院, 重庆 400054)

摘要: 硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, Txnip)可通过与硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)相互作用产生二硫键抑制其还原酶活性,在调节细胞氧化还原平衡中起重要作用。近年来, Txnip 因为在葡萄糖和脂肪代谢中的重要调节作用,以及与胰腺 β 细胞功能障碍和细胞凋亡的密切关系而受到广泛关注, Txnip 也被认为是 2 型糖尿病防治的一个新的明星分子。本文拟就国内外有关 Txnip 与胰腺 β 细胞功能障碍和细胞凋亡的相关研究进展做一综述。

关键词: 硫氧还蛋白相互作用蛋白; 细胞功能障碍; 细胞凋亡; 2 型糖尿病

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2018)06-0933-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.06.033

引用本文: 申甚莉, 刘建辉. Txnip 与胰腺 β 细胞功能障碍和细胞凋亡[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(6): 933-936.

Advance of Txnip in the Dysfunction and Apoptosis of Pancreatic β Cells

SHEN Shenli, LIU Jianhui* (College of Pharmacy & Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing 400054, China)

ABSTRACT: Thioredoxin-interacting protein (Txnip) can interact with thioredoxin (Trx) to inhibit the reducing activity of Trx reductase and it plays an antioxidant effect through disulfide formation with Trx. In recent years, Txnip has been widely concerned due to its regulatory role in glucose and fat metabolism, as well as the close relationship with pancreatic β cells dysfunction and apoptosis. Therefore, Txnip has been thought to be a novel therapeutic target for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Here, we will try to summarize current researches about the roles of Txnip on the development of T2DM, especial for the dysfunction and cellular apoptosis of pancreatic β cells.

KEY WORDS: thioredoxin-interacting protein (Txnip); cell dysfunction; cell apoptosis; type 2 diabetes mellitus (T2DM)

2 型糖尿病是一种因胰岛细胞功能障碍和 β 细胞凋亡导致胰岛素抵抗和胰岛素敏感性下降的常见代谢性疾病,严重影响人类的健康和生活。流行病学研究发现,2 型糖尿病形成的早期会出现血糖水平异常升高,而高糖会诱导胰腺 β 细胞过度分泌胰岛素来满足身体的需要,这不仅是胰腺 β 细胞凋亡和障碍并最终导致 2 型糖尿病的元凶,也是引起多种糖尿病并发症的重要致病因素。近年来,人们研究发现,硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, Txnip)不仅对糖脂代谢有重要的调节作用,而且与胰腺 β 细胞凋亡和功能障碍密切相关,是影响 2 型糖尿病形成和发展的重要分子^[1]。

Txnip, 又称维生素 D3 上调蛋白(vitamin

D3-upregulated gene 1, VDUP1),最早发现于 1,25-二羟维生素 D3 处理的 HL-60 细胞中^[2]。1999 年, Nishiyama 等在酵母双杂交系统中发现 Txnip 能够与硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)结合,又将其命名为硫氧还蛋白相互结合蛋白-2(thioredoxin-binding protein-2, TBP-2),并首次提出 Txnip 可能与细胞内氧化应激有关,掀起了人们对 Txnip 研究的热潮^[3]。3 年后, Shalev 等利用基因芯片技术证实,高糖可以明显上调胰腺 β 细胞中 Txnip 表达^[4]。而且,在胰岛素抵抗的糖尿病小鼠模型中, Txnip 蛋白水平也异常升高^[5]。同时,大量流行病学统计结果表明,在高血脂和高血糖的患者血浆中, Txnip 的水平也明显高于正常人^[6]。与此同时,人们还研究证实,过表达 Txnip 能引起胰岛 β 细胞功能障碍

基金项目: 国家自然科学基金项目(81373459); 重庆市基础与前沿研究计划项目(cstc2015jcyjBX0064); 重庆市高校创新团队建设计划项目(CXTDX201601031)

作者简介: 申甚莉,女,硕士生 Tel: 15310402193
(023)62563182 E-mail: jhliu@cqut.edu.cn

E-mail: sammit@foxmail.com

*通信作者: 刘建辉,男,博士,教授 Tel:

和细胞凋亡;但敲除 Txnip 基因却能明显拮抗高糖诱导的胰腺 β 细胞损伤和功能障碍,并显著改善胰岛素抵抗和 2 型糖尿病及其并发症症状。因此, Txnip 正逐渐成为 2 型糖尿病及其并发症研究的重要靶点。

1 Txnip 表达与调控

人 Txnip 蛋白编码于 1q21.1 染色体,由 391 个氨基酸残基组成,分子量为 46 KD,可分为硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)、还原型辅酶 II(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)和硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TrxR)3 部分^[7]。作为细胞内氧化还原系统的重要调节者, Txnip 在 β 细胞内的表达水平对 β 细胞的功能和凋亡有着重要的影响,并与 2 型糖尿病及其并发症的发生和发展密切相关。因此,调控 Txnip 表达也逐渐成为了 2 型糖尿病防治的一个新方向。

分子生物学研究结果显示,调节 Txnip 基因表达的关键位点是位于其启动子附近的碳水化合物应答元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, CHREBP)的结合位点^[8]。高糖和高营养都可以通过激活蛋白磷酸酶 2A(protein phosphatase 2A, PP2A)和抑制 AMP 依赖的蛋白激酶(AMP-dependent protein kinase, AMPK)的磷酸化,从而介导 CHREBP 的去磷酸化和活化。激活的 CHREBP 进入细胞核与其同源物 MondoA-Max 样蛋白(Max-like protein, MIX)形成复合物,由糖酵解形成的一些中间产物可以诱导 CHREBP/Mondo A-Max 复合物与 Txnip 启动子上的碳水化合物应答元件(carbohydrate response element, ChRE)结合,促进 Txnip 表达^[9]。近年来,研究人员还在 β 细胞中发现了另一个 Txnip 转录的负调控因子 FoxO1(forkhead box O1),它与 CHREBP 竞争性地同 Txnip 启动子结合,抑制 Txnip 的转录;而且,调节 FoxO1 表达可逆转高糖诱导的 Txnip 蛋白水平上调,减少高糖诱导的 β 细胞损伤^[10]。

除了从 mRNA 水平上对 Txnip 的表达进行调控外,也有从蛋白水平调节 Txnip 的报道。Bompada 等在胰腺 β 细胞中发现,高糖可通过促进组织蛋白的乙酰化而上调 Txnip 的表达^[11]。Wu 等发现, AMPK 不仅可以通过 CHREBP 从转录水平对 Txnip 的表达进行调控,在高糖刺激的肝脏细

胞中, AMPK 激动剂还能促进 Txnip 磷酸化而加速其降解,但其加速 Txnip 降解的机制还尚不明确;同时, AMPK 也可以通过 GLP-1/cyclicAMP 信号通路促使 Txnip 经蛋白酶体途径降解,降低细胞内 Txnip 水平^[12]。

2 Txnip 与胰腺 β 细胞凋亡

细胞的氧化还原稳态对调节细胞的各种生理功能至关重要,同时也影响着机体健康。Trx 系统是调节细胞氧化还原的重要体系,它包括 Trx 和 TrxR。Trx 是一种硫醇-氧化还原酶,是细胞内抗氧化系统的重要组成部分,Trx 通过自身 2 个半胱氨酸基团被氧化来减少细胞内其他蛋白的氧化而发挥抗氧化的作用,当其本身被氧化而失活时,失活的 Trx 再通过 TrxR 的还原作用而恢复活性,形成一个抗氧化的循环系统^[13]。同时,Trx 还能直接降解细胞中的 H_2O_2 ,直接发挥其抗氧化作用^[14]。

众所周知, Txnip 是 Trx 的内源性抑制剂,在调控细胞内的氧化还原稳态中具有十分重要的作用。在胰腺 β 细胞中, Txnip 蛋白水平受到细胞内葡萄糖浓度的调节。与此同时, Txnip 也是葡萄糖诱导 ROS 生成和 β 细胞通过线粒体途径凋亡的关键调节剂。在胰腺 β 细胞中, Txnip 结合并抑制 Trx1 的活性诱导氧化应激,其作用机制是 Txnip 通过半胱氨酸 247 与 Trx 的半胱氨酸 32 结合,形成二硫键^[7],抑制 Trx 活性,干扰其抗氧化的能力,诱导氧化应激,增强细胞的氧化性氧化还原电位,从而介导 β 细胞凋亡^[15]。大量研究表明, Txnip 还参与一些关键的氧化还原信号通路,例如与细胞内炎症反应相关的 ROS/Txnip/NLRP3 (NOD-like receptor pyrin domain-containing 3)信号通路^[16]。在胰腺 β 细胞中,高糖诱导细胞内氧化应激增强,显著上调细胞内 ROS 水平,ROS 进一步引起 Txnip 从 Trx 解离^[17],产生“游离”Txnip,激活 NLRP3 炎症小体。NLRP3 是一种大分子复合物,当细胞内发生氧化还原应激时, Txnip 可以激活 NOD 样受体(NOD-like receptor, NLR),激活无活性的半胱天冬酶-1(caspase-1)前体转化为有活性的胱天冬酶-1,后者介导白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)分泌,并诱导 β 细胞凋亡。

近来,研究人员又发现了另一个 Txnip 介导 β 细胞凋亡的途径。基于 Txnip 与 Trx 相互作用和作为细胞氧化应激的调控者, Txnip 最初被认定位于细胞质中。然而,随后几项研究发现 Txnip 可在细

胞内“穿梭”，根据细胞内位置的不同发挥不同的效应。Forred 等指出，在正常状态下 Txnip 主要累积于 β 细胞的细胞核，当细胞受到刺激发生氧化应激时，Txnip 通过与 importin- α (一种细胞核转运蛋白) 结合从细胞核转移到线粒体中，参与 Txnip/Trx2/ASK1 线粒体细胞凋亡通路^[15]。

细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal regulating kinase, ASK1) 为丝裂原活化蛋白 (MAP) 激酶激酶激酶，激活 c-Jun N 末端激酶 (c-jun N-terminal kinase, JNK) 和 p38 MAP 激酶途径^[18]，是肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 诱导癌细胞凋亡所必需的蛋白。有研究发现，过表达 Txnip 会诱导细胞凋亡，其作用机制主要是通过破坏 Trx2-ASK1 复合物，激活 ASK1-JNKs 和 p38 MAP 激酶途径，这不仅破坏细胞抗氧化防御机制，诱导促炎介质如 TNF- α 或 IL-1 β 的释放，引起细胞周期阻滞及细胞凋亡^[16]，而且，还会激活 ASK1 依赖的线粒体凋亡通路。在线粒体内，Txnip 和 ASK1 竞争性与 Trx2 结合，释放并激活 ASK1，使线粒体释放细胞色素 C 和切割 caspase-3，导致线粒体功能失调和激活线粒体细胞凋亡通路，诱导胰岛 β 细胞凋亡。相反，在小鼠原代胰岛细胞和 INS-1 细胞系上发现，Txnip 敲除可以明显增加细胞内 Trx2-ASK1 复合物水平，抑制 ASK1 磷酸化，减少 β 细胞凋亡^[19]。

3 Txnip 与胰腺 β 细胞功能障碍

除了介导氧化应激和线粒体凋亡通路外，Txnip 还通过一些其他途径调节胰腺 β 细胞分泌胰岛素细胞增殖和葡萄糖吸收等功能。在内质网上，Txnip 与蛋白质二硫化物异构酶结合 (protein disulfide isomerases, PDIs)，增强 PDIs 的活性和调节未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR)，限制蛋白质泛素化，间接地调节内质网功能，进而影响 β 细胞功能障碍^[14]。此外，Txnip 介导的内质网应激还会影响 β 细胞自噬，引起 β 细胞发生程序性死亡，从而介导 β 细胞功能障碍^[20-21]。

Txnip 的另外一个重要功能是调节胰腺 β 细胞分泌胰岛素。研究人员发现通过基因敲除获得的瘦素缺乏的 BTBRob/ob 小鼠，不仅会产生严重的肥胖和胰岛素抵抗，而且还会导致严重的糖尿病，通常在 14~16 周龄自然死亡。然而，当 Txnip 基因敲除后，却能够保护这些模型 BTBRob/ob 小鼠，减少糖尿病形成，并且使其血糖水平在 6 个月完

全正常化；此外，Txnip 基因敲除的 HcB-19 小鼠胰岛 β 细胞的数量和体积都明显增加，血浆中胰岛素水平也显著上升。Masson 等发现 Txnip 干扰的糖尿病小鼠体内高血糖症和糖耐量明显改善；相反地，过表达 Txnip 却明显抑制葡萄糖诱导 ATP 产生和胰岛素分泌^[5,22]。Koenen 等在人和小鼠脂肪组织中发现，高糖可以通过 Txnip 上调脂肪组织中的胰高血糖素-1 介导 IL-1 β mRNA 水平升高，进而引起胰岛素抵抗^[23]。此外，无论是在大鼠原代胰岛细胞、INS-1 细胞系，还是糖尿病大鼠模型 (B6-obese, BTBRob/ob, A-ZIP/F-1) 中，Txnip 都可以通过 miR-204 直接调节胰岛 β 细胞中胰岛素转录因子 MafA 的活性，影响胰岛素基因的表达式，从而抑制胰岛素的分泌^[24]。上述这些研究结果表明，Txnip 表达与葡萄糖代谢和胰岛素分泌有着重要的联系。

4 结语与展望

2 型糖尿病是一种严重影响人类健康的代谢性疾病^[25]，尽管目前 2 型糖尿病的治疗取得了一些进展^[26]，但是大部分治疗方式都是通过控制血糖水平来延缓和控制 2 型糖尿病及其并发症的发生和发展，缺乏从根本上改善胰岛 β 细胞功能障碍和细胞凋亡的治疗方式和药物。寻找新的防治 2 型糖尿病的有效靶点和治疗方式成为了当前 2 型糖尿病研究的重要任务。

越来越多的研究表明，Txnip 对胰岛素敏感性的改变、胰岛素分泌、葡萄糖吸收、 β 细胞凋亡和 2 型糖尿病及其并发症都有着重要的影响。尽管到目前为止，基于 Txnip 的 2 型糖尿病药物还未面世，但随着研究人员对相关作用机制的进一步深入研究，越来越多基于 Txnip 的 2 型糖尿病防治策略和先导化合物将会被发现，Txnip 因其多功能的特点也将成为 2 型糖尿病及其并发症药物研发的重要靶点。

REFERENCES

- [1] MASUTANI H, YOSHIHARA E, MASAKI S, et al. Thioredoxin binding protein (TBP)-2/Txnip and alpha-arrestin proteins in cancer and diabetes mellitus [J]. J Clin Biochem Nutr, 2012, 50(1): 23-34.
- [2] CHEN K S, DELUCA H F. Isolation and characterization of a novel cDNA from HL-60 cells treated with 1, 25-dihydroxyvitamin D-3 [J]. Biochim Biophys Acta, 1994, 1219(1): 26-32.
- [3] NISHIYAMA A, MATSUI M, IWATA S, HIROTA K, et al. Identification of thioredoxin-binding protein-2/vitamin D(3)

- up-regulated protein 1 as a negative regulator of thioredoxin function and expression [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(31): 21645-21650.
- [4] SHALEV A, PISE-MASISON C A, RADONOVICH M, et al. Oligonucleotide microarray analysis of intact human pancreatic islets: identification of glucose-responsive genes and a highly regulated TGFbeta signaling pathway [J]. *Endocrinology*, 2002, 143(9): 3695-3698.
 - [5] SUN H Y, HU Y J, ZHAO X Y, ZHONG Y, et al. Age-related changes in mitochondrial antioxidant enzyme Trx2 and TXNIP-Trx2-ASK1 signal pathways in the auditory cortex of a mimetic aging rat model: changes to Trx2 in the auditory cortex [J]. *FEBS J*, 2015, 282(14): 2758-2774.
 - [6] ZHAO Y, LI X, TANG S. Retrospective analysis of the relationship between elevated plasma levels of TXNIP and carotid intima-media thickness in subjects with impaired glucose tolerance and early Type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 109(2): 372-377.
 - [7] HWANG J, SUH H W, JEON Y H, et al. The structural basis for the negative regulation of thioredoxin by thioredoxin-interacting protein [J]. *Nat Commun*, 2014(5): 2958
 - [8] ZENG H, GU H, CHEN C, et al. ChREBP promotes the differentiation of leukemia-initiating cells to inhibit leukemogenesis through the TXNIP/RUNX1 pathways [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(25): 38347-38358.
 - [9] LI X, KOVER K L, HERUTH D P, et al. New insight into metformin action: Regulation of ChREBP and FOXO1 activities in endothelial cells [J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29(8): 1184-1194.
 - [10] KIBBE C, CHEN J, XU G, et al. FOXO1 competes with carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) and inhibits thioredoxin-interacting protein (TXNIP) transcription in pancreatic beta cells [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(32): 23194-23202.
 - [11] BOMPADA P, ATAC D, LUAN C, et al. Histone acetylation of glucose-induced thioredoxin-interacting protein gene expression in pancreatic islets [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 81(Pt A): 82-91.
 - [12] WU N, ZHENG B, SHAYWITZ A, et al. AMPK-dependent degradation of TXNIP upon energy stress leads to enhanced glucose uptake via GLUT1 [J]. *Mol Cell*, 2013, 49(6): 1167-1175.
 - [13] FORRED B J, NEUHARTH S, KIM D I, et al. Identification of redox and glucose-dependent txnip protein interactions [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016(2016): 5829063.
 - [14] LEE S, MIN K S, DOTIMAS J, et al. Thioredoxin-interacting protein regulates protein disulfide isomerases and endoplasmic reticulum stress [J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(6): 732-743.
 - [15] FORRED B J, DAUGAARD D R, TITUS B K, et al. Detoxification of mitochondrial oxidants and apoptotic signaling are facilitated by thioredoxin-2 and peroxiredoxin-3 during hyperoxic injury [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0168777.
 - [16] LUO Y, GAO S, HAO Z, et al. Apoptosis signal-regulating kinase 1 exhibits oncogenic activity in pancreatic cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 75155-75164.
 - [17] MATSUZAWA A. Thioredoxin and redox signaling: Roles of the thioredoxin system in control of cell fate [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2017(617): 101-105.
 - [18] YAMAGUCHI K, TAKEDA K, KADOWAKI H, et al. Involvement of ASK1-p38 pathway in the pathogenesis of diabetes triggered by pancreatic ss cell exhaustion [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(6): 3656-3663.
 - [19] YAO X F, ZHENG B L, BAI J, et al. Low-level sodium arsenite induces apoptosis through inhibiting TrxR activity in pancreatic beta-cells [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 40(2): 486-491.
 - [20] LIU H, CAO M M, WANG Y, et al. Endoplasmic reticulum stress is involved in the connection between inflammation and autophagy in type 2 diabetes [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2015(210): 124-129.
 - [21] DEVI T S, SOMAYAJULU M, KOWLURU R A, et al. TXNIP regulates mitophagy in retinal Muller cells under high-glucose conditions: implications for diabetic retinopathy [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5): e2777.
 - [22] LIU C Y, HAO Y N, YIN F, et al. Geniposide accelerates proteasome degradation of Txnip to inhibit insulin secretion in pancreatic beta-cells [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(5): 505-512.
 - [23] KOENEN T B, STIENSTRA R, VAN TITS L J, et al. Hyperglycemia activates caspase-1 and TXNIP-mediated IL-1beta transcription in human adipose tissue [J]. *Diabetes*, 2011, 60(2): 517-524.
 - [24] XU G, CHEN J, JING G, et al. Thioredoxin-interacting protein regulates insulin transcription through micro RNA-204 [J]. *Nat Med*, 2013, 19(9): 1141-1146.
 - [25] HUANG L Z, HE J, PENG G F, et al. Clinical evaluation of pharmaceutical care on patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension [J]. *Pharmacy Today(今日药学)*, 2017, 27(1): 42-44.
 - [26] FANG Y Y, SHAO H, LIU R H, et al. Recent progress in GPR119 agonists for type 2 diabetes [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2015, 24(23): 2695-2703.

收稿日期: 2017-09-15

(本文责编: 李艳芳)