

自噬在 2 型糖尿病中的作用

陈煜 曹萌 刘超

【摘要】 胰岛 β 细胞功能缺陷和胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发病的主要机制。自噬作为一种真核生物细胞中溶酶体降解胞质成分的重要代谢过程,广泛参与包括 2 型糖尿病在内的多种疾病的病理过程。在 2 型糖尿病中,自噬水平的提高有利于维持胰岛 β 细胞正常的结构、功能以及改善胰岛素抵抗。进一步探究自噬与 2 型糖尿病发病机制之间的关系可能会给糖尿病的治疗带来新的靶点。

【关键词】 自噬;胰岛 β 细胞;胰岛素抵抗;2 型糖尿病

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81471010)

Role of autophagy in type 2 diabetes mellitus Chen Yu, Cao Meng, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medicine Science, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfmcn.com

【Abstract】 Islet β cell failure and insulin resistance are key steps in the onset of type 2 diabetes mellitus. Autophagy is a catabolic process of the lysosomal degradation of cellular components which is crucial in the pathogenesis of numerous diseases including type 2 diabetes. The elevated level of autophagy in type 2 diabetes was helpful to stabilize the structure and function of β cell and ameliorate the state of insulin resistance. To further explore the mechanism between autophagy and type 2 diabetes will bring new hopes to the treatment of diabetes.

【Key words】 Autophagy; Islet β cell; Insulin resistance; Type 2 diabetes mellitus

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81471010)

糖尿病是由体内胰岛素分泌不足或作用缺陷引起的糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱,并以高血糖和多种并发症共存为特点的代谢性疾病。其中 2 型糖尿病的发病机制主要涉及胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷,而 β 细胞功能缺陷是发病的关键环节,近年研究发现,自噬功能的异常可能与以上两种发病机制有关。

1 自噬

自噬是真核生物细胞中溶酶体降解胞质成分的重要代谢过程。根据底物进入溶酶体途径的不同形式,自噬可分为 3 种类型:巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。在巨自噬(通常所指的自噬)中,首先通过胞质内双层膜结构包裹需降解的胞质成分如细胞器和蛋白质,形成囊泡,称为自噬体,其外膜再

与溶酶体膜融合形成自噬溶酶体,溶酶体内的酶释放放入自噬溶酶体中,对包裹的胞质成分进行降解再利用^[1-2]。当机体处于营养缺乏、应激等不良状态时,自噬一方面可清除胞质内受损的细胞器、有害的蛋白质等,保护细胞免受损害;另一方面可降解胞内物质,其降解产物可被再次利用为细胞提供能量,对细胞内环境稳态具有重要意义。

自噬作为细胞抵抗不良环境的一种防御机制,广泛参与包括 2 型糖尿病在内的多种疾病的病理过程^[2]。胰岛素及其下游调节因子哺乳动物雷帕霉素靶蛋白均能对细胞中的自噬起抑制作用,而胰高血糖素则能上调胞内自噬水平^[3]。内质网和线粒体在维持 β 细胞生存和功能中必不可少,两者功能的正常运转及 β 细胞自身的胰岛素敏感性都依赖于自噬的作用^[4-5]。因此,自噬在 β 细胞功能和人体代谢方面起着必不可少的作用。

2 自噬和 2 型糖尿病

自噬对 2 型糖尿病的影响目前尚存争议。大多

数研究更倾向于,在 2 型糖尿病中,自噬水平的提高有利于维持胰岛 β 细胞正常的结构功能以及改善胰岛素抵抗。

2.1 自噬有利于维持胰岛 β 细胞正常的结构功能

Ebato 等^[6]探究了自噬在 β 细胞中的生理作用,该研究使用特异性敲除胰岛 β 细胞自噬相关基因 (Atg7) 小鼠模型 (Atg7 ^{Δ βcell} 小鼠),该模型小鼠以高血糖和低胰岛素血症为特征;形态学分析发现,与 Atg7^{F/F} 小鼠相比,其胰岛 β 细胞死亡率增加、细胞数量减少,同时伴随泛素化蛋白和 p62 蛋白聚集, p62 蛋白是自噬标志性蛋白 LC3 的结合蛋白,其与 LC3 的相互作用是将泛素化蛋白转运至自噬体降解所必需的。除了形态学的病变,胰岛 β 细胞功能也有变化。体外研究发现,Atg7 ^{Δ βcell} 小鼠经葡萄糖刺激后,其 β 细胞胰岛素分泌量和钙瞬变均显著降低^[7]。胰高血糖素样肽-1 类似物 exendin-4,可提高胰岛素基因的转录水平,促进胰岛素的释放,从而控制血糖浓度。Exendin-4 作用于自噬缺失性 β 细胞后,导致该细胞凋亡增加和胰岛素分泌量下降, exendin-4 增强了自噬缺失性 β 细胞胰岛素分泌的抑制效应^[8]。

近年来,氧化应激、线粒体功能障碍、内质网应激以及 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 通路的活化等都被认为是 β 细胞功能缺陷的可能机制。研究发现,自噬与几种机制都存在联系。由于胰岛 β 细胞内蛋白质合成和分泌极其活跃,且内质网高度发达,因而 β 细胞极易受到内质网应激的损伤,因此对于 β 细胞自噬在 2 型糖尿病中的重要性研究也主要集中于内质网应激和未折叠蛋白反应 (或内质网应激反应)。Jung 等^[7]报道在自噬缺失性 β 细胞中观察到内质网肿胀。与对照组相比,自噬缺失性 β 细胞中几乎所有有关内质网应激反应基因的表达均显著降低,内质网应激状态下缺少应激反应,提示 β 细胞处于一种失代偿状态^[9]。因此可以认为,自噬可能在调控未折叠蛋白反应方面起着非常重要的作用^[10]。内质网激活剂 thapsigargin 作用于自噬缺失性 β 细胞,相对于自噬正常的 β 细胞,自噬缺失性 β 细胞死亡率显著增加^[9]。与 thapsigargin 相比,游离脂肪酸是更理想的生理学方面的内质网应激激活剂。从 Atg7 ^{Δ βcell} 小鼠体内提取的胰岛细胞经棕榈酸刺激,其细胞死亡率显著增加^[11]。由此可见,自噬的存在对于 β 细胞内质网应激反应适时适量的进行必不可少,但自噬缺失性 β 细胞中内质网应激反应基因表达下调的机制还不清楚。

研究表明,肥胖能够上调 β 细胞的内质网应激,Quan 等^[9]通过 Atg7 ^{Δ βcell} 小鼠和携带瘦素基因突变杂合子 ob/w 小鼠杂交来研究自噬缺失性 β 细胞中内质网应激,结果显示,在 ob/ob 小鼠体内未折叠蛋白反应基因表达上调,但 Atg7 ^{Δ βcell}-ob/ob 小鼠体内该基因表达下调,说明自噬缺失性 β 细胞对肥胖引起的未折叠蛋白反应调节能力下降, Atg7 ^{Δ βcell}-ob/ob 小鼠出现了严重的糖尿病伴随 β 细胞凋亡数量的增加,细胞总数的减少和细胞功能的损伤,提示体内自噬缺失性 β 细胞对于肥胖诱导的未折叠蛋白反应更易受损。对 Atg7 ^{Δ βcell} 小鼠进行高脂饮食喂养,其 β 细胞数量并没有适应性的增加^[6]。以上研究提示,自噬可能通过改善内质网应激、减少未折叠蛋白反应而降低糖尿病的发生。由此推测,自噬作为一种自我保护机制,其在糖、脂代谢异常时活性增加,能使机体避免由代谢异常所致的进一步损伤。

相反地,胰-十二指肠同源盒因子 1,也称胰岛素启动因子,是控制胰腺生长、 β 细胞成熟的重要启动因子,其缺失将降低胰岛细胞增殖,并增加细胞程序性死亡^[12]。敲除胰-十二指肠同源盒因子 1 基因后,LC3-II 和凋亡相关基因的表达均上调,因此自噬性细胞死亡的重要性还有待研究。由雷帕霉素诱导的 β 细胞功能和活力的损伤主要归因于自噬被过度的激活^[13]。究竟自噬对于 β 细胞起保护作用还是有害作用,还需更深入的研究。

2.2 自噬增加有利于改善胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降,机体代偿性分泌过多的胰岛素产生高胰岛素血症,以维持血糖的稳定。目前关于胰岛素抵抗和自噬之间关系的文献报道还非常少。

肥胖是导致胰岛素抵抗最主要的原因,2 型糖尿病确诊时 80% 伴有肥胖。在肥胖时增加的致病体液因子或代谢产物中,长链饱和脂肪酸被认为是引起胰岛素抵抗的关键因素,而增加的血清游离脂肪酸也能够诱导自噬水平的升高。Klionsky 等^[14]报道,油酸或棕榈酸等长链游离脂肪酸能够增加 INS-1 细胞中自噬标志性蛋白 LC3-I 向 LC3-II 的转化。Choi 等^[11]用棕榈酸酯处理 INS-1 细胞时发现,当自噬水平升高时棕榈酸酯诱导的 INS-1 细胞死亡率降低;然而,在自噬体形成、自噬体与溶酶体融合或者溶酶体内蛋白质分解阶段受阻时,由棕榈酸酯诱导的 INS-1 β 细胞死亡率显著增加。游离脂肪酸诱导的 β 细胞内自噬增加,可能是在胰岛素抵抗增加条件

下,为了生存而出现的保护 β 细胞的适应性反应。

肥胖者体内胰岛 β 细胞内胰岛淀粉样多肽 (IAPP) 的表达升高,从而起到抑制自噬的作用,并可导致胰岛素抵抗。人 IAPP 是一种淀粉样蛋白质,和胰岛素一样由胰岛 β 细胞合成和分泌。在 β 细胞中表达人 IAPP 的转基因小鼠仅表现为轻度葡萄糖不耐受,而 β 细胞自噬相关基因缺失的小鼠则发展为糖尿病,同时在其 β 细胞中可观察到人 IAPP 的积累,可见自噬在清除体内胰岛 β 细胞中 IAPP 的表达、改善胰岛素抵抗中起重要作用^[15-16]。相反的报道也有,认为胰岛素抵抗可抑制自噬^[17]。可见,自噬和胰岛素抵抗之间存在着密切的关联,但二者之间的直接关系还有待于进一步研究。

人体研究也发现,2 型糖尿病患者的胰岛中自噬体数量增加,然而其具体机制还不清楚,因为自噬活性增强或者自噬中溶酶体降解环节受阻都有可能自噬体数量的增加^[18]。

3 展望

近年来,自噬作为细胞的一种防御机制越来越受到研究者的关注,其在 2 型糖尿病中的作用也越来越受到重视。然而,自噬在糖尿病领域的研究目前还处于初步阶段,许多问题还未得到解决。进一步探究自噬在 2 型糖尿病发生、发展中的作用机制,将会给糖尿病的治疗带来新的希望。

参 考 文 献

- [1] Klionsky DJ, Abdalla FC, Abeliovich H, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy[J]. *Autophagy*, 2012, 8(4): 445-544.
- [2] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728-741. DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.026.
- [3] Pfeifer U. Inhibition by insulin of the formation of autophagic vacuoles in rat liver. A morphometric approach to the kinetics of intracellular degradation by autophagy[J]. *J Cell Biol*, 1978, 78(1): 152-167.
- [4] Ashrafi G, Schwarz TL. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria[J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(1): 31-42. DOI: 10.1038/cdd.2012.81.
- [5] Bernales S, Schuck S, Walter P. ER-phagy: selective autophagy of the endoplasmic reticulum[J]. *Autophagy*, 2007, 3(3): 285-287.
- [6] Ebato C, Uchida T, Arakawa M, et al. Autophagy is important in islet homeostasis and compensatory increase of beta cell mass in response to high-fat diet[J]. *Cell Metab*, 2008, 8(4): 325-332. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.08.009.
- [7] Jung HS, Chung KW, Won Kim J, et al. Loss of autophagy diminishes pancreatic beta cell mass and function with resultant hyperglycemia[J]. *Cell Metab*, 2008, 8(4): 318-324. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.08.013.
- [8] Abe H, Uchida T, Hara A, et al. Exendin-4 improves β -cell function in autophagy-deficient β -cells[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(12): 4512-4524. DOI: 10.1210/en.2013-1578.
- [9] Quan W, Hur KY, Lim Y, et al. Autophagy deficiency in beta cells leads to compromised unfolded protein response and progression from obesity to diabetes in mice[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(2): 392-403. DOI: 10.1007/s00125-011-2350-y.
- [10] Houck SA, Ren HY, Madden VJ, et al. Quality control autophagy degrades soluble ERAD-resistant conformers of the misfolded membrane protein GnRHR[J]. *Mol Cell*, 2014, 54(1): 166-179. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.02.025.
- [11] Choi SE, Lee SM, Lee YJ, et al. Protective role of autophagy in palmitate-induced INS-1 β -cell death [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(1): 126-134. DOI: 10.1210/en.2008-0483.
- [12] Fujimoto K, Hanson PT, Tran H, et al. Autophagy regulates pancreatic beta cell death in response to Pdx1 deficiency and nutrient deprivation[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(40): 27664-27673. DOI: 10.1074/jbc.M109.041616.
- [13] Tanemura M, Ohmura Y, Deguchi T, et al. Rapamycin causes upregulation of autophagy and impairs islets function both *in vitro* and *in vivo*[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(1): 102-114. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03771.x.
- [14] Klionsky DJ, Abeliovich H, Agostinis P, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy in higher eukaryotes[J]. *Autophagy*, 2008, 4(2): 151-175.
- [15] Kim J, Cheon H, Jeong YT, et al. Amyloidogenic peptide oligomer accumulation in autophagy-deficient β cells induces diabetes[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(8): 3311-3324. DOI: 10.1172/JCI69625.
- [16] Rivera JF, Costes S, Gurlo T, et al. Autophagy defends pancreatic β cells from human islet amyloid polypeptide-induced toxicity[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(8): 3489-3500. DOI: 10.1172/JCI71981.
- [17] Liu HY, Han J, Cao SY, et al. Hepatic autophagy is suppressed in the presence of insulin resistance and hyperinsulinemia: inhibition of FoxO1-dependent expression of key autophagy genes by insulin[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(45): 31484-31492. DOI: 10.1074/jbc.M109.033936.
- [18] Masini M, Bugliani M, Lupi R, et al. Autophagy in human type 2 diabetes pancreatic beta cells[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(6): 1083-1086. DOI: 10.1007/s00125-009-1347-2.

(收稿日期:2015-09-06)