

胰腺 β 细胞氧化还原状态对胰岛素加工与分泌的调控及其机制

刘春燕 邓蒙生 郝亚楠 崔华清 刘建辉*

(重庆理工大学, 药学与生物工程学院, 重庆 400054)

摘要 胰腺 β 细胞的氧化还原异常不仅会引起 β 细胞凋亡, 而且对胰岛素加工、分泌以及胰岛素抵抗也有重要的影响。近年来, 国内外学者就胰腺 β 细胞氧化还原状态对胰岛素加工、分泌的影响及调控机制开展了大量的研究, 取得了丰硕的成果, 为2型糖尿病的防治提供了新思路 and 靶点。该文拟就胰岛素加工、分泌与细胞氧化还原状态的关系进行综述, 以期进一步了解、认识2型糖尿病的发生和发展。

关键词 胰岛素分泌; 氧化还原状态; 2型糖尿病

Mechanism and Regulation of Redox Relativity on the Processing and Secretion of Insulin in Pancreatic β Cells

Liu Chunyan, Deng Mengsheng, Hao Yanan, Cui Huaqing, Liu Jianhui*

(College of Pharmacy & Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing 400054, China)

Abstract A growing body of evidence suggests that redox imbalance plays an essential role in pancreatic β cells, which does not only induce the cellular apoptosis, but also affects the processing and secretion of insulin. Recently, great progress has been made in understanding the mechanism and regulation of redox balance on the processing of insulin and glucose-stimulated insulin secretion, which supplies some new ideas and targets for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Herein, we try to summarize the development about the effects of redox state on the processing and secretion of insulin, and as for a further comments to understand the formation and development of type 2 diabetes mellitus.

Keywords insulin secretion; redox state; type 2 diabetes mellitus

2014年3月,《柳叶刀》杂志上发表了DNA双螺旋结构发现者、诺贝尔奖获得者Watson的题目为“2型糖尿病是一种氧化还原性疾病”的文章,提出“2型糖尿病是由于氧化不足所引起”的假说^[1]。这一假说突破了“抗氧化有助于防治2型糖尿病”的经典观念,并以事实为依据,诠释了活性氧(reactive oxygen species, ROS)是如何延缓2型糖尿病、阿尔茨海默

病、心血管疾病以及某些癌症的发生和发展的作用。而且, Walter等^[2]和Hetz等^[3]也在Science和Nature Review上撰文指出,调节细胞氧化还原状态有助于糖尿病、阿尔茨海默病、心血管疾病和某些癌症的防治。到目前为止,尽管2型糖尿病的发病机制和原因还不是十分清楚,但现有的临床和基础研究结果表明,2型糖尿病是由遗传和环境因素共同作用而引

收稿日期: 2016-05-03 接受日期: 2016-06-30

国家自然科学基金(批准号: 81373459)和重庆科技创新领军人才项目(批准号: 2014kjcxljrc0018)资助的课题

*通讯作者。Tel: 023-62563182, E-mail: jhliu@cqut.edu.cn

Received: May 3, 2016 Accepted: June 30, 2016

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81373459) and Science and Technology Innovation Talent Project of Chongqing (Grant No.2014kjcxljrc0018)

*Corresponding author. Tel: +86-23-62563182, E-mail: jhliu@cqut.edu.cn

网络出版时间: 2016-10-31 13:37:49

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20161031.1337.002.html>

起的,以胰岛素抵抗及β细胞功能障碍导致糖代谢紊乱为主的临床综合征,而且改善胰岛素抵抗和胰腺β细胞功能障碍对于2型糖尿病的防治具有十分重要的作用^[4]。因此,了解胰岛素加工、分泌及其调控机制对于2型糖尿病的防治具有重要意义。

1 胰岛素的加工和分泌

人胰岛素由A链21个氨基酸和B链30个氨基酸,共16种氨基酸组成,在胰腺β细胞中合成。胰岛素的生成过程大致如下所述。首先,在胰腺β细胞的粗面内质网中,前胰岛素原mRNA经转录而合成前胰岛素原,前胰岛素原寿命极短,为30~60 s。其次,前胰岛素原上的信号肽与内质网信号识别系统相互作用,在内质网腔蛋白酶的水解作用下,裂解成胰岛素原。再次,胰岛素原分子中6个半胱氨酸的巯基在折叠过程中自动识别并形成3个二硫键,折叠的胰岛素原经高尔基体中蛋白酶的水解,形成胰岛素和C-肽。最后,胰岛素进一步被包裹成含有胰岛素的分泌颗粒,储藏在小囊泡内,当胰腺β细胞受到刺激时,分泌颗粒将与胞质膜融合并释放其内容物,成熟的胰岛素就以胞外分泌形式进入血液循环,参与血糖水平的调节^[5-6]。胰腺β细胞合理分泌胰岛素对于维持体内葡萄糖稳态、保持β细胞正常生理功能、预防肥胖和2型糖尿病等都有十分重要的意义。胰岛素加工异常及胰腺β细胞胰岛素分泌功能衰退均为2型糖尿病的发病危险因素,影响着糖尿病的发生和发展。胰岛素的加工、分泌受到了细胞氧化还原状态的严格调控。

2 细胞氧化还原状态与胰岛素的加工

细胞的氧化还原状态对调节细胞的各种功能至关重要,也影响着机体的健康、衰老与长寿。在正常生理条件下,机体应当保持一个相对稳定的氧化还原状态,如果细胞内ROS过度增加,打破氧化还原平衡,则会引起氧化应激。氧化应激与许多疾病(如癌症、糖尿病、动脉粥样硬化、艾滋病等)的发生、发展密切相关^[7]。但另一方面,当机体缺氧还原当量在体内过度积累时,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenosine denucleotide, NAD)的还原形式NADPH和黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD)的还原形式FADH₂不能够递出电子,亦不能产生ATP,从而造成机体缺乏能量,其危

害也是显而易见的^[8]。

细胞自身具有完整的调控机制来调节内环境的氧化还原状态,以保证细胞免受氧化应激的损伤,维持细胞正常的生理功能。Bulleid等^[9]最初在酵母菌中研究发现,内质网氧化还原酶1p(endoplasmic reticulum oxidoreductin 1p, Ero1p)能够催化二硫键的形成,在酵母菌中敲除Ero1p却干扰了二硫键的形成。Shepherd等^[10]在转染内质网氧化还原酶1α(endoplasmic reticulum oxidoreductin 1 alpha, ERO1α)的大鼠胰岛素瘤细胞-1(rat insulinoma-1, INS-1)中,利用可以改变细胞氧化还原电位的二酰胺处理细胞、脉冲分析,实时同步记录ERO1α对细胞氧化还原状态变化的响应,发现ERO1α的不同氧化形式处于一个动态平衡过程,从而对细胞的不同氧化还原状态作出响应。

在胰岛素的加工形成过程中,胰岛素原需在内质网经折叠形成具有3个二硫键的蛋白质空间结构,胰岛素原的这一氧化折叠对其自身的装配和生理功能的实现至关重要,而且巯基是胰岛素原活性中心的关键结构,巯基被氧化成二硫键常常意味着活性的丢失,但同时胰岛素的高级结构又需要二硫键来维护,过度还原可能破坏二硫键的结构,导致胰岛素不能够发挥正常的生理功能^[11-12]。

通常,二硫键与巯基的相互转化主要是通过巯基/二硫键氧化还原酶的催化而实现的,而二硫键和巯基的相互转化在胰岛素形成正确的空间结构和发挥正常的生理功能方面起着重要作用^[13]。Tavender等^[14]研究证实,相对于正常大鼠而言,2型糖尿病模型大鼠的蛋白质二硫键异构酶(protein disulfide isomerase, PDI)多肽链的还原型巯基数量增加,而这些未折叠的多肽缺少的就是二硫键,内质网需要氧化型的氧化还原电位来合成二硫键,PDI和ERO1α在其中起关键作用。PDI把二硫键插入目标多肽,同时自身被还原,被还原后的PDI失活,需要ERO1α将其激活,才能继续催化二硫键的形成,而ERO1α激活PDI后自身也被还原从而失活^[15]。相反,也有研究发现,2型糖尿病模型大鼠体内ERO1α多肽的氧化性二硫键比非糖尿病大鼠多,这与糖尿病动物模型体内具有更高水平的还原型氧化还原电位相符合^[16],这些结果表明,胰腺β细胞内质网氧化性电位不足可能是加速糖尿病进展的重要因素。He等^[17]在慢性高糖环境下研究发现,PDI过度表达的INS-1细胞的胰岛

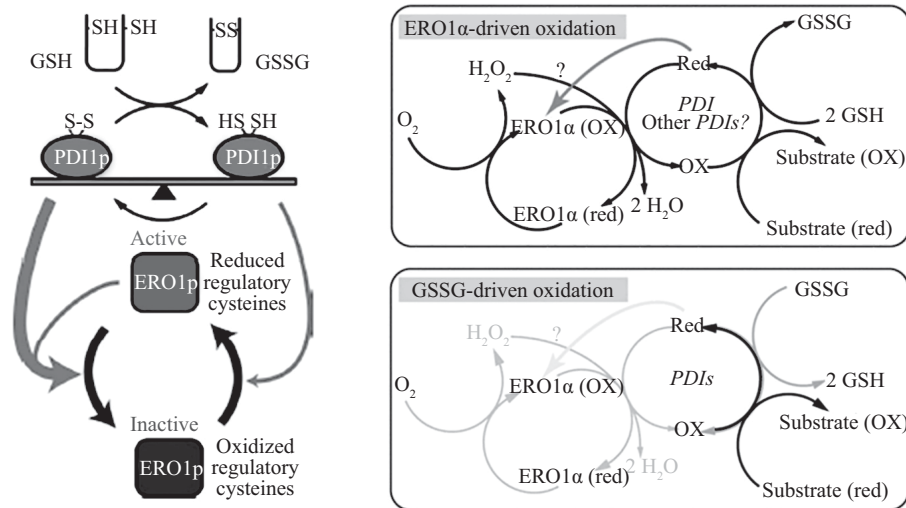


图1 细胞内不同氧化还原因子对胰岛素加工的影响(根据参考文献[15,18-20]修改)

Fig.1 The effect of different redox factors on insulin processing in cells (modified from references [15,18-20])

素原水平增加,但胰岛素分泌明显的减少。他们认为,PDI过度表达可能会改变正常二硫键的形成,阻碍胰岛素原折叠,影响平衡态,PDI过度表达促使PDI与更多复杂的二硫化物结合,进而影响有效二硫键的形成,直接影响了胰岛素的加工,进而减少胰岛素分泌。因此,胰腺 β 细胞内质网的氧化-还原体系在维持细胞正常的生理功能方面至关重要。细胞内不同氧化还原因子对胰岛素加工的影响见图1^[15,18-20]。

3 细胞氧化还原状态与胰岛素分泌

谷胱甘肽(glutathione)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)有还原型和氧化型两种形式。在糖尿病病人红细胞中,还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽(GSH/GSSG)、还原型辅酶/氧化型辅酶(NADPH/NADP⁺)的比值变化与人体内的氧化还原状态有关^[21]。细胞的氧化还原状态可以通过对多种信号分子的作用直接调节和控制细胞的多种生理功能。正常生理条件下,细胞对自身的氧化还原缓冲体系(如谷胱甘肽)、自身的抗氧化酶反应体系以及外源性氧化还原小分子等具有高度的敏感性^[22]。细胞自身可通过改变氧化还原敏感因子的比例来影响其活性。作为有氧生物的“特权”,氧化还原调节对胰腺 β 细胞中葡萄糖刺激的胰岛素分泌(glucose stimulated insulin secretion, GSIS)这一生理过程也具有重要作用。影响细胞氧化还原状态以及胰岛素分泌的相关信号分子见图2^[23-27]。

3.1 抗氧化酶与胰岛素分泌

胰岛细胞具有相对较低的抗氧化酶表达量,与肝

相比,胰岛仅含约2%的谷胱甘肽过氧化物酶1(glutathione peroxidase 1, Gpx1)和29%的超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase 1, SOD1),这使其更易受到氧化损伤,而且对由氧化酶(oxidase)、ROS等介导的GSIS调节信号更为敏感^[28-29]。

Vats等^[30]研究了不同抗氧化酶、模拟酶和应激诱导物对胰腺 β 细胞GSIS过程的影响以及各自所诱导的特有的信号通路,发现基因敲除或过表达各种抗氧化酶的动物模型产生了具有不同病理表型特征的糖尿病。过表达SOD1增强了小鼠对链脲霉素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病的抗性。Merry等^[31]和Wang等^[32]的研究发现,过表达Gpx1增加了胰腺 β 细胞中胰岛素含量、线粒体膜电势以及GSIS。Gpx1敲除小鼠则对其胰腺 β 细胞产生了相反的作用。他们进一步研究发现,将Gpx1和SOD1分别敲除或同时敲除后,对小鼠的GSIS造成了类似的损伤,但Gpx模拟酶Ebselen、SOD模拟酶CuDIPs及Gpx1活性中心微量元素硒对这些基因敲除小鼠GSIS的防治效果以及它们所激活的信号通路却各不相同,表明肌体对不同应激状态下的血糖稳态平衡可能具有不同的应答调节机制。

过氧化氢酶(catalase, CAT)作用于SOD下游,是细胞应对氧化应激的重要抗氧化酶之一,在内皮细胞的病理进程中CAT起重要作用^[33]。Robertson等^[34]研究了正值青春期的76例正常体重男孩和80例肥胖型男孩,进行耗氧量消耗70%左右的一个有氧运动后立即采血,发现正常男孩血浆中GPX、CAT、SOD的含量以及总的抗氧化能力(total antioxidant

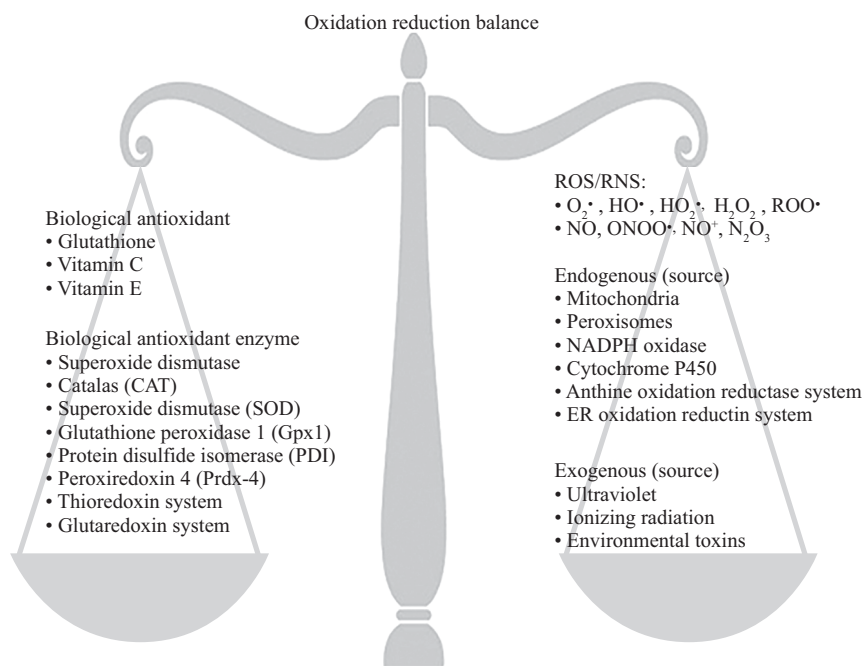


图2 细胞氧化还原状态的调控(根据参考文献[23-27]修改)

Fig.2 The regulation of cellular oxidation reduction balance (modified from references [23-27])

capacity, TAC)比肥胖型男孩明显增强。有研究表明,在法国人群中, CAT能够延缓2型糖尿病的发生和发展^[35]。

3.2 抗氧化剂与胰岛素分泌

谷胱甘肽是降低细胞内氧化应激的重要物质,当大量的NADPH被消耗,还原酶的作用降低, GSH生成减少时,细胞内氧化应激反应增加,就会造成细胞损伤^[36]。Sun等^[37]在MIN6细胞和胰岛细胞上,使用超氧化物增加线粒体基质的ROS,激活解耦联蛋白-2(uncoupling protein-2, UCP-2)介导的质子漏,阻碍GSIS,细胞谷胱甘肽氧化还原比(GSH/GSSG)增加。但若提供外源ROS(H_2O_2 , 10 $\mu\text{mol/L}$)激活UCP-2介导的质子漏,则增强GSIS。研究表明,谷胱甘肽调节了UCP-2介导的GSIS,细胞不同部位和不同ROS诱导剂可能对GSIS有相反的作用。Sharma等^[38]的研究发现,在高糖环境下,过多葡萄糖通过线粒体氧化代谢,使线粒体内NADH和NADPH增多,氮氧化物(nitrogen oxides, Noxs)催化底物NADH/NADPH产生的ROS也增加,ROS激活UCP-2信号通路,使线粒体膜两侧电化学梯度直接转化为热能释放,ATP生成减少,这在一定程度上缓解了电化学梯度的过度蓄积和ROS的产生,但是ATP生成减少,会导致胰腺β细胞对GSIS不敏感。而且,糖尿病患者体内的高血糖环境,使氮氧化物代谢产物(nitric oxide metabolite)

异常增加,使细胞更易遭受Noxs所致的氧化应激损伤^[39-40]。Mohammed等^[41]发现, NADPH氧化酶抑制剂——夹竹桃麻素(apocynin)能降低STZ诱导的糖尿病模型大鼠体内Noxs水平、减弱氧化应激、显著改善胰岛素分泌。

维生素D缺乏以及炎症反应与胰岛素抵抗和2型糖尿病密切相关。Roy等^[42]发现,维生素D体外治疗皮下脂肪细胞可一定程度缓解炎症反应,而且对接受减肥手术的7名男性和8名女性患者进行研究发现,单独服用脂多糖后有11例出现2型糖尿病,但是服用维生素D后明显地降低了脂多糖引起的高血糖症。Paltoglou等^[43]在初诊患有2型糖尿病的中青年男性中,发现维生素D水平明显地影响了胰岛素抵抗和胰岛素早期分泌功能。来自德国的一项研究显示,生理剂量的维生素C、维生素E抑制了运动促进胰岛素的降血糖作用^[44]。目前也有人认为,过度补充抗氧化剂可能降低细胞内活性氧水平低至正常二硫键形成所需的浓度,进而影响细胞胰岛素的分泌。

3.3 Txnip与胰岛素分泌

硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)体系是细胞内拮抗氧化应激的关键体系,它通过其二硫键还原酶活性调节蛋白质的巯基/二硫键平衡, Trx还能直接降解细胞中的 H_2O_2 ^[45]。在细胞中,硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, Txnip)是与Trx相互

作用的最重要的分子,它是Trx的负调节因子,Txnip中的Cys63和Cys247可与Trx的活性位点的巯基形成混合二硫键,抑制Trx活性并导致氧化应激,增强细胞的氧化性氧化还原电位^[46]。Masson等^[47]研究发现,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,过表达Txnip却明显抑制葡萄糖诱导的ATP产生和胰岛素分泌。这些研究结果证实,Txnip表达与葡萄糖代谢水平和胰岛素分泌有直接的联系。而且大量研究表明,Txnip可以激活NOD样受体(NOD-like receptor, NLR)炎症体,使无活性的胱冬肽酶-1(caspase-1)前体转化为有活性的胱冬肽酶-1,后者介导细胞因子-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的释放,使胰岛素分泌受损^[48-50]。Koenen等^[51]在人和小鼠脂肪组织中研究发现,高糖环境通过Txnip途径激活人和小鼠脂肪组织中的胱冬肽酶-1介导IL-1 β mRNA表达水平升高,从而导致脂肪组织中IL-1 β 分泌增多进而引起胰岛素抵抗。

大量研究结果表明,Txnip与糖尿病的形成密切相关^[52-54]。Spindel等^[52]发现,Txnip基因敲除的HCB-19小鼠体内Trx活性增加,能够保护大鼠免受STZ诱导的胰腺 β 细胞损伤。Lu等^[53]研究发现,Txnip失活与硫醇氧化还原(GSH/GSSG)比例有关。进一步研究发现,对Txnip基因敲除的HCB-19小鼠,无论是喂食还是禁食,血浆胰岛素浓度和C-肽水平都增加,禁食18 h后,血浆胰岛素浓度和血浆C-肽水平增加更为明显。Wu等^[54]发现,高脂饲养的Txnip^{-/-}小鼠明显的增加了胰岛素敏感性,而且在脂肪和骨骼肌中葡萄糖转运能力明显增强。上述研究结果证实,Txnip的氧化还原依赖特性在调节胰岛素敏感性、葡萄糖摄取以及葡萄糖刺激的胰岛素分泌中也具有重要作用。

3.4 其他氧化还原因子与胰岛素分泌

内质网氧化还原酶1 β (endoplasmic reticulum oxidoreductin 1 beta, ERO1 β)是胰腺 β 细胞中特定的二硫化物氧化酶^[55]。ERO1 β 过表达的胰腺 β 细胞中,不仅引起内质网应激,同时胰岛素分泌受损^[56]。在小鼠和人体中,敲除ERO1 β 引起胰岛素原的错误折叠。Zito等^[57]研究发现,在高糖条件下,MIN6细胞ERO1 β 过表达,胰岛素分泌明显减少。Wang等^[58]对db/db大鼠的胰岛进行研究,与对照组misty/misty大鼠的胰岛相比,db/db大鼠的胰岛中ERO1 β mRNA水平明显下降,胰岛素分泌减少,而且ERO1 β mRNA的减

少量与糖尿病的病理进展呈正相关。

除此之外,内质网过氧化物酶-4(peroxiredoxin-4, Prdx-4)也可以利用内质网腔H₂O₂作为激活剂促进二硫键的形成,在调节胰岛素加工和形成过程中发挥重要作用^[59]。Wu等^[60]研究发现,在过表达Prdx-4的胰腺 β 细胞中,内质网腔中H₂O₂水平显著升高,GSIS增强,同时胰岛素原mRNA的水平 and 胰岛素含量增加。在Prdx-4基因沉默的胰腺 β 细胞,尽管内质网腔中H₂O₂含量或 β 细胞功能没有明显变化。但是,在高糖条件下,Prdx-4基因沉默的胰腺 β 细胞对氧化状态敏感性明显增加。他们进一步研究证实,在胰岛素需求增加的情况下,Prdx-4主要通过改善内质网功能维持细胞内胰岛素平衡。

4 结语与展望

上述研究进展表明,细胞的氧化还原状态与胰腺 β 细胞胰岛素加工、分泌密切相关,从细胞氧化还原状态的角度,为2型糖尿病的早期干预提供了新思路和新靶点。而且,现有的部分降血糖作用的化学药物、植物提取物及其有效化学成分在调节细胞氧化还原过程中都表现出一定的作用。淫羊藿总黄酮提取物平衡心肌细胞的氧化还原状态,剂量依赖地降低心肌细胞的早期凋亡率^[61]。白藜芦醇通过维持细胞内GSH的平衡和抑制细胞凋亡,保护细胞免于三氧化二砷诱导的氧化损伤,而且在肥胖小鼠中,增强小鼠的抗氧化能力以及有效地改善高脂导致肥胖小鼠的高血压。槲皮素平衡肝癌细胞的氧化还原信号因子,改善曲霉毒素(ochratoxin A, OTA)诱导的氧化应激^[62]。酚酸苯胺衍生物调节细胞的氧化还原状态,保护辐射诱导的骨细胞损伤^[63]。丹参素调节肺癌A549细胞的氧化还原状态及相关转录因子,最终抑制肺癌A549细胞的生长^[64]。因此,在细胞和分子水平上进一步探索这些药物对细胞氧化还原状态的调节作用及其作用机制,结合更多的动物和人体实验,将有助于进一步了解2型糖尿病的发病机制及发展过程,可为2型糖尿病的防治提供更多的思路和靶点。

参考文献 (References)

- 1 Watson JD. Type 2 diabetes as a redox disease. *Lancet* 2014; 383(9919): 841-3.
- 2 Walter P, Ron D. The unfolded protein response: From stress pathway to homeostatic regulation. *Science* 2011; 334(6059): 1081-6.

- 3 Hetz C, Chevet E. Theme series-UPR in cancer. *Semin Cancer Biol* 2015; 33(11): 2212-22.
- 4 Das S, Biswas R, Mukherjee B. Reorientational jump dynamics and its connections to hydrogen bond relaxation in molten acetamide: An all-atom molecular dynamics simulation study. *J Phys Chem B* 2015; 119(1): 274-83.
- 5 Khan S, Wang C. ER stress in adipocytes and insulin resistance: Mechanisms and significance (Review). *Mol Med Rep* 2014; 10(5): 2234-40.
- 6 Rutter G, Pullen T, Hodson D, Martinez-Sanchez A. Pancreatic β-cell identity, glucose sensing and the control of insulin secretion. *Biochem J* 2015; 466(2): 203-18.
- 7 Poole O, Hanna M, Pitceathly R. Mitochondrial disorders: Disease mechanisms and therapeutic approaches. *Discov Med* 2015; 20(111): 325-31.
- 8 Klotz L, Sánchez-Ramos C, Prieto-Arroyo I, Urbánek P, Steinbrenner H, Monsalve M. Redox regulation of FoxO transcription factors. *Redox Biol* 2015; 6(2): 51-72.
- 9 Bulleid N, van Lith M. Redox regulation in the endoplasmic reticulum. *Biochem Soc Trans* 2014; 42(4): 905-8.
- 10 Shepherd C, Oka O, Bulleid N. Inactivation of mammalian Ero1α is catalysed by specific protein disulfide-isomerases. *Biochem J* 2014; 461(1): 107-13.
- 11 Oka O, Yeoh H, Bulleid N. Thiol-disulfide exchange between the PDI family of oxidoreductases negates the requirement for an oxidase or reductase for each enzyme. *Biochem J* 2015; 469(2): 279-88.
- 12 Zhang L, Lai E, Teodoro T, Volchuk A. GRP78, but not protein-disulfide isomerase, partially reverses hyperglycemia-induced inhibition of insulin synthesis and secretion in pancreatic β cells. *J Biol Chem* 2009; 284(8): 5289-98.
- 13 Oka O, Bulleid N. Forming disulfides in the endoplasmic reticulum. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833(11): 2425-9.
- 14 Tavender T, Bulleid N. Peroxiredoxin IV protects cells from oxidative stress by removing H₂O₂ produced during disulphide formation. *J Cell Sci* 2010; 123(15): 2672-9.
- 15 Ramming T, Okumura M, Kanemura S, Baday S, Birk J, Moes S, *et al.* A PDI-catalyzed thiol-disulfide switch regulates the production of hydrogen peroxide by human Ero1. *Free Radic Biol Med* 2015; 83: 361-72.
- 16 Okumura M, Kadokura H, Hashimoto S, Yutani K, Kanemura S, Hikima T, *et al.* Inhibition of the functional interplay between endoplasmic reticulum (ER) oxidoreductin-1α (Ero1α) and protein-disulfide isomerase (PDI) by the endocrine disruptor bisphenol A. *J Biol Chem* 2014; 289(39): 27004-18.
- 17 He K, Cunningham C, Manickam N, Liu M, Arvan P, Tsai B. PDI reductase acts on Akita mutant proinsulin to initiate retrotranslocation along the Hrd1/Sel1L-p97 axis. *Mol Biol Cell* 2015; 26(19): 3413-23.
- 18 Araki K, Iemura S, Kamiya Y, Ron D, Kato K, Natsume T, *et al.* Ero1-α and PDIs constitute a hierarchical electron transfer network of endoplasmic reticulum oxidoreductases. *J Cell Biol* 2013; 202(6): 861-74.
- 19 Appenzeller-Herzog C, Riemer J, Zito E, Chin K, Ron D, Spiess M, *et al.* Disulphide production by Ero1α-PDI relay is rapid and effectively regulated. *EMBO J* 2010; 29(19): 3318-29.
- 20 Chu Y, Chen X, Yang Y, Tang Y. Identification of small molecular inhibitors for Ero1p by structure-based virtual screening. *Bioorg Med Chem Lett* 2011; 21(4): 1118-21.
- 21 Malardé L, Rebillard A, Le Douairon-Lahaye S, Vincent S, Zguira M, Lemoine-Morel S, *et al.* Superoxide production pathways in aortas of diabetic rats: Beneficial effects of insulin therapy and endurance training. *Mol Cell Biochem* 2014; 389(1/2): 113-8.
- 22 MacDonald M, Brown L, Longacre M, Stoker S, Kendrick M, Hasan N. Knockdown of both mitochondrial isocitrate dehydrogenase enzymes in pancreatic beta cells inhibits insulin secretion. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830(11): 5104-11.
- 23 Mohammed A, Kowluru A. Activation of apocynin-sensitive NADPH oxidase (Nox2) activity in INS-1 832/13 cells under glucotoxic conditions. *Islets* 2013; 5(3): 129-31.
- 24 Syed I, Kyathanahalli C, Jayaram B, Govind S, Rhodes C, Kowluru R, *et al.* Increased phagocyte-like NADPH oxidase and ROS generation in type 2 diabetic ZDF rat and human islets: role of Rac1-JNK1/2 signaling pathway in mitochondrial dysregulation in the diabetic islet. *Diabetes* 2011; 60(11): 2843-52.
- 25 Reinbothe T, Ivarsson R, Li D, Niazi O, Jing X, Zhang E, *et al.* Glutaredoxin-1 mediates NADPH-dependent stimulation of calcium-dependent insulin secretion. *Mol Endocrinol* 2009; 23(6): 893-900.
- 26 Appenzeller-Herzog C. Glutathione- and non-glutathione-based oxidant control in the endoplasmic reticulum. *J Cell Sci* 2011; 124(6): 847-55.
- 27 Fang S, Jin Y, Zheng H, Yan J, Cui Y, Bi H, *et al.* High glucose condition upregulated Txnip expression level in rat mesangial cells through ROS/MEK/MAPK pathway. *Mol Cell Biochem* 2011; 347(1/2): 175-82.
- 28 Jensen M, Joseph J, Ronnebaum S, Burgess S, Sherry A, Newgard C. Metabolic cycling in control of glucose-stimulated insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295(6): 1287-97.
- 29 Bagulho A, Vilas-Boas F, Pena A, Peneda C, Santos F, Jerónimo A, *et al.* The extracellular matrix modulates H₂O₂ degradation and redox signaling in endothelial cells. *Redox Biol* 2015; 6: 454-60.
- 30 Vats P, Sagar N, Singh T, Banerjee M. Association of superoxide dismutases (SOD1 and SOD2) and glutathione peroxidase 1 (GPx1) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. *Free Radic Res* 2015; 49(1): 17-24.
- 31 Merry T, Tran M, Stathopoulos M, Wiede F, Fam B, Dodd G, *et al.* High-fat-fed obese glutathione peroxidase 1-deficient mice exhibit defective insulin secretion but protection from hepatic steatosis and liver damage. *Antioxid Redox Signal* 2014; 20(14): 2114-29.
- 32 Wang X, Vatamaniuk M, Roneker C, Pepper M, Hu L, Simmons R, *et al.* Knockouts of SOD1 and GPX1 exert different impacts on murine islet function and pancreatic integrity. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14(3): 391-401.
- 33 Grajeda-Iglesias C, Salas E, Barouh N, Baréa B, Panya A, Figueroa-Espinoza M. Antioxidant activity of protocatechuates evaluated by DPPH, ORAC, and CAT methods. *Food Chem* 2016; 194: 749-57.
- 34 Robertson R, Tanaka Y, Takahashi H, Tran P, Harmon J.

- Prevention of oxidative stress by adenoviral overexpression of glutathione-related enzymes in pancreatic islets. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1043(1): 513-20.
- 35 Kodydková J, Vávrová L, Kocík M, Žák A. Human catalase, its polymorphisms, regulation and changes of its activity in different diseases. *Folia Biol* 2014; 60(4): 153-67.
- 36 Barlow J, Affourtit C. Novel insights into pancreatic β -cell glucolipototoxicity from real-time functional analysis of mitochondrial energy metabolism in INS-1E insulinoma cells. *Biochem J* 2013; 456(3): 417-26.
- 37 Sun L, Jiang B, Li W, Zou J, Shi Y, Liu Z. MicroRNA-15a positively regulates insulin synthesis by inhibiting uncoupling protein-2 expression. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91(1): 94-100.
- 38 Sharma N, Kapoor M, Nehru B. Apocyanin, NADPH oxidase inhibitor prevents lipopolysaccharide induced α -synuclein aggregation and ameliorates motor function deficits in rats: Possible role of biochemical and inflammatory alterations. *Behav Brain Res* 2016; 296(4): 790-5.
- 39 Lin N, Chen H, Zhang H, Wan X, Su Q. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) inhibition ameliorates palmitate-induced INS-1 beta cell death. *Endocrine* 2012; 42(1): 107-17.
- 40 Andres A, Ratliff E, Sachithanatham S, Hui S. Diminished AMPK signaling response to fasting in thioredoxin-interacting protein knockout mice. *FEBS Lett* 2011; 585(8): 1223-30.
- 41 Mohammed A, Syeda K, Hadden T, Kowluru A. Upregulation of phagocyte-like NADPH oxidase by cytokines in pancreatic beta-cells: attenuation of oxidative and nitrosative stress by 2-bromopalmitate. *Biochem Pharmacol* 2013; 85(1): 109-14.
- 42 Roy P, Nadeau M, Valle M, Bellmann K, Marette A, Tchernof A, *et al.* Vitamin D reduces LPS-induced cytokine release in omental adipose tissue of women but not men. *Steroids* 2015; 104: 65-71.
- 43 Paltoglou G, Fatouros IG, Valsamakis G, Schoina M, Avloniti A, Chatzinkolaou A, *et al.* Antioxidation improves in puberty in normal weight and obese boys, in positive association with exercise-stimulated growth hormone secretion. *Pediatr Res* 2015; 78(2): 158-64.
- 44 Yu L, Li G, Li M, Xu F, Beta T, Bao J. Genotypic variation in phenolic acids, vitamin E and fatty acids in whole grain rice. *Food Chem* 2016; 197(Pt A): 776-82.
- 45 Shalev A. Lack of TXNIP protects beta-cells against glucotoxicity. *Biochem Soc Trans* 2008; 36(Pt 5): 963-5.
- 46 Chen J, Fontes G, Saxena G, Poutout V, Shalev A. Lack of TXNIP protects against mitochondria-mediated apoptosis but not against fatty acid-induced ER stress-mediated beta-cell death. *Diabetes* 2010; 59(2): 440-7.
- 47 Masson E, Koren S, Razik F, Goldberg H, Kwan E, Sheu L, *et al.* High beta-cell mass prevents streptozotocin-induced diabetes in thioredoxin-interacting protein-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296(6): 1251-61.
- 48 Wu J, Xu X, Li Y, Kou J, Huang F, Liu B, *et al.* Quercetin, luteolin and epigallocatechin gallate alleviate TXNIP and NLRP3-mediated inflammation and apoptosis with regulation of AMPK in endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 2014; 745: 59-68.
- 49 Gao P, Meng X, Su H, He F, Chen S, Tang H, *et al.* Thioredoxin-interacting protein mediates NALP3 inflammasome activation in podocytes during diabetic nephropathy. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843(11): 2448-60.
- 50 Abais J, Xia M, Li G, Chen Y, Conley S, Gehr T, *et al.* Nod-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome activation and podocyte injury via thioredoxin-interacting protein (TXNIP) during hyperhomocysteinemia. *J Biol Chem* 2014; 289(39): 27159-68.
- 51 Koenen T, Stienstra R, van Tits L, de Graaf J, Stalenoef A, Joosten L, *et al.* Hyperglycemia activates caspase-1 and TXNIP-mediated IL-1beta transcription in human adipose tissue. *Diabetes* 2011; 60(2): 517-24.
- 52 Spindel O, World C, Berk B. Thioredoxin interacting protein: Redox dependent and independent regulatory mechanisms. *Antioxid Redox Signal* 2012; 16(6): 587-96.
- 53 Lu J, Holmgren A. Thioredoxin system in cell death progression. *Antioxid Redox Signal* 2012; 17(12): 1738-47.
- 54 Wu N, Zheng B, Shaywitz A, Dagon Y, Tower C, Bellinger G, *et al.* AMPK-dependent degradation of TXNIP upon energy stress leads to enhanced glucose uptake via GLUT1. *Mol Cell* 2013; 49(6): 1167-75.
- 55 Araki K, Nagata K. Functional *in vitro* analysis of the ERO1 protein and protein-disulfide isomerase pathway. *J Biol Chem* 2011; 286(37): 32705-12.
- 56 Tavender T, Bulleid N. Molecular mechanisms regulating oxidative activity of the Ero1 family in the endoplasmic reticulum. *Antioxid Redox Signal* 2010; 13(8): 1177-87.
- 57 Zito E, Chin K, Blais J, Harding H, Ron D. ERO1-beta, a pancreas-specific disulfide oxidase, promotes insulin biogenesis and glucose homeostasis. *J Cell Biol* 2010; 188(6): 821-32.
- 58 Wang L, Zhu L, Wang C. The endoplasmic reticulum sulfhydryl oxidase Ero1 β drives efficient oxidative protein folding with loose regulation. *Biochem J* 2011; 434(1): 113-21.
- 59 Zhao F, Wang Q. The protective effect of peroxiredoxin II on oxidative stress induced apoptosis in pancreatic β -cells. *Cell Biosci* 2012; 2(1): 22.
- 60 Konno T, Pinho Melo E, Lopes C, Mehmeti I, Lenzen S, Ron D, *et al.* ERO1-independent production of H₂O₂ within the endoplasmic reticulum fuels Prdx4-mediated oxidative protein folding. *J Cell Biol* 2015; 211(2): 253-9.
- 61 Wang Z, Song N, Ren Y. Anti-proliferative and cytoskeleton-disruptive effects of icariin on HepG2 cells. *Mol Med Rep* 2015; 12(5): 6815-20.
- 62 Guo S, Yao Q, Ke Z, Chen H, Wu J, Liu C. Resveratrol attenuates high glucose-induced oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis through AMPK. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 4(12): 85-94.
- 63 Kim K, Kook S, Song J, Lee J. A phenolic acid phenethyl urea derivative protects against irradiation-induced osteoblast damage by modulating intracellular redox state. *J Cell Biochem* 2014; 115(11): 1877-87.
- 64 Tao L, Wang S, Zhao Y, Chen W, Wang A, Lu Y. Effect of danshensu on redox state and relevant nuclear transcription factors in non-small cell lung cancer A549 cells. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2012; 37(9): 1265-8.