

РОЛЬ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ЖИРОВЫХ ВКЛЮЧЕНИЙ В ВОЗНИКНОВЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



© Л.А. Астахова¹, Д.С. Кацеров¹, Л.В. Мацкова^{1,2*}

¹Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград

²Каролинский институт, Стокгольм, Швеция

Темпы роста распространенности сахарного диабета (СД) во всем мире и в России, в частности, и сопутствующих ему патологий, а также недостаточная эффективность антидиабетической терапии свидетельствуют о пробелах в понимании механизмов возникновения и течения этого заболевания. Известно, что метаболические нарушения, являющиеся причиной возникновения СД 2 типа (СД2), обусловлены нарушениями в митохондриальной активности и, как следствие, нарушениями окисления жирных кислот и уровня триглицеридов, что может приводить к накоплению внутриклеточных жировых включений (ЖВ) и инсулинорезистентности. В обзоре представлено текущее состояние знаний о новых клеточных структурах, ЖВ как сопутствующем признаке СД2. Дается биохимическая и функциональная характеристика ЖВ. Обсуждается их возможная роль в возникновении и развитии СД2. Рассматривается взаимовлияние ЖВ и митохондрий, влияние ЖВ на нервную систему. Особое внимание уделяется освещению влияния микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на динамику возникновения ЖВ. Микробиота ЖКТ играет важную роль в развитии и течении многих заболеваний человека, связанных с нарушениями метаболизма. Знание взаимосвязей между микробиотой ЖКТ и динамикой возникновения ЖВ позволит выявить скрытые аспекты молекулярного механизма функционирования митохондрий, что дает перспективу превентивным подходам в лечении ожирения, метаболических нарушений и СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; жировые включения; митохондрии; микробиота; инсулин; метаболическая болезнь

THE ROLE OF LIPID DROPLETS IN THE EMERGENCE OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

© Astakhova L.A.¹, Katserov D.S.¹, Matskova L.V.^{1,2*}

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

²Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

The increased incidence of diabetes mellitus type 2 (DM2T) all over the world and in Russia in particular, indicates a lack of effectiveness of antidiabetic therapy and suggests the existence of gaps in the understanding of the mechanisms of onset and clinical course of this disease as well as a concomitant lack of effectiveness of antidiabetic therapy. It is known that metabolic disorders that cause DM2T are caused by disturbances in mitochondrial activity resulting in increased cellular fatty acid inclusions and insulin resistance. The present review presents the current state of knowledge about new cellular structures, fat inclusions or, using a more conventional term, lipid droplets (LDs), as a pathological feature accompanying the occurrence of DM2T. The review describes the biochemical and functional characteristics of LDs and their possible role in the onset and development of diabetes. The interrelationship of LDs and mitochondria and the effect of LDs on the nervous system are considered. Particular attention is paid to highlighting the effect of the microbiota of the gastrointestinal tract on the dynamics of the emergence of LDs. The GIT microbiota plays an important role in the development and course of many human diseases associated with metabolic disorders. Further knowledge of the relationship between the gastrointestinal microbiota and the dynamics of LD emergence will uncover new aspects of the molecular mechanism of mitochondrial function, which gives the prospect of preventive approaches in the treatment of obesity, metabolic disorders and diabetes.

KEYWORDS: diabetes mellitus; fatty inclusions; lipid droplets; mitochondria; microbiota; insulin; metabolic disease

ЖИРОВЫЕ ВКЛЮЧЕНИЯ

Жировые включения (ЖВ) обнаружены во всех типах клеток и во всех подвидах животного царства, в растениях и в одноклеточных организмах. ЖВ особенно важны в тканях, специализирующихся на хранении энергии или метаболизме жиров, таких как жировая ткань, печень и кишечник [1], но также накапливаются в мышцах скелета, коре надпочечников, макрофагах и молочных железах [2]. Мышцы отвечают за подавляющую часть

инсулинзависимой утилизации глюкозы из крови, поэтому исследования биогенеза ЖВ в миоцитах, их влияния на инсулинорезистентность клеток особенно актуальны при рассмотрении патогенеза сахарного диабета 2 типа (СД2).

ЖВ состоят из триглицеридов, стероидных и ретиновых эфиров [2]. ЖВ могут продуцировать по мере необходимости энергию, компоненты мембран и сигнальные медиаторы. Нарушения в синтезе и деградации ЖВ влекут за собой тяжелые физиологические

последствия [1, 2], демонстрируя центральную роль эктопических ЖВ в поддержании энергетического баланса на уровне клетки и организма и в общем метаболизме жиров.

Форма существования ЖВ в клетке позволяет клетке обезопасить себя от излишков свободных жирных кислот (СЖК), способных повредить целостность мембран по причине своей амфифильности. СЖК могут быть активированы до ацилкарнитина, избыточное продуцирование которого может нарушить мембранный потенциал митохондрий и привести к смерти клеток. В составе триглицеридов СЖК относительно инертны, стабильны и безвредны. Возможно, это объясняет наличие повышенного содержания ЖВ при различных патологиях, характеризующихся измененным метаболизмом жиров, например, ожирении, атеросклерозе, стеатозе печени [2]. Эти же патологии ассоциируются с устойчивостью к инсулину, являющемуся решающим фактором в развитии СД2. ЖВ контролируют сигнальные пути в клетках иммунной системы и могут использоваться патогенами. Например, ЖВ служат платформой для сборки вирусов [3].

Исследования структуры, биогенезиса и метаболизма ЖВ, взаимодействия с внутриклеточными органеллами и само расположение ЖВ внутри клеток приобретают все большую актуальность в исследовании различных патологий [1, 2, 4–7]. Структура ЖВ отличается от других клеточных органелл: центральная часть гидрофобных (нейтральных) липидов окружена единственной мембраной из амфипатических липидов (в основном фосфолипидов) и белков (рис. 1).

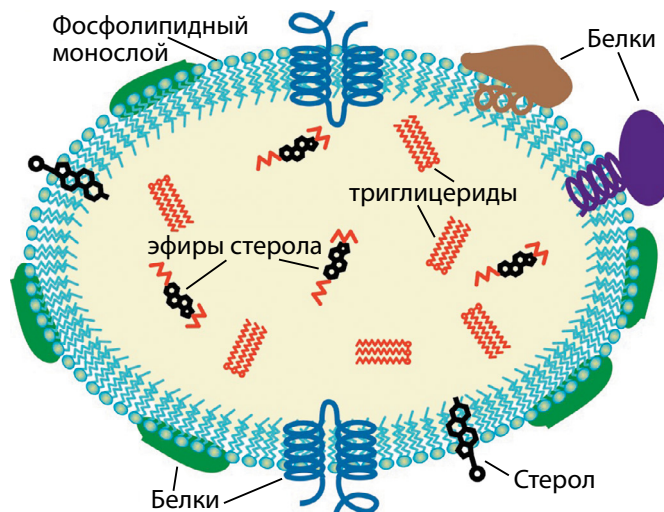


Рис. 1. Строение жирового включения. Графические элементы Adobe Illustrator (адаптировано [6]).

Триацилглицериды (ТАГ) центрального ядра ЖВ синтезируются в ходе многоступенчатого процесса [4], где финальный шаг катализируется ацил-коА-синтетазой: диацилглицерол-ацилтрансферазами DGAT1 и DGAT2, превращая диацилглицерол (ДАГ) и жирные кислоты, предварительно активированные до ацил-коА, в триглицериды (рис. 2). Оба фермента расположены в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), где ТАГ накапливаются в специальных местах формирования ЖВ [8]; зрелые ЖВ образуются вследствие постоянного роста этих структур, которые в результате отделяются от ЭР, вероятно, через процесс почкования [4]. DGAT2 расположен только на одной мем-

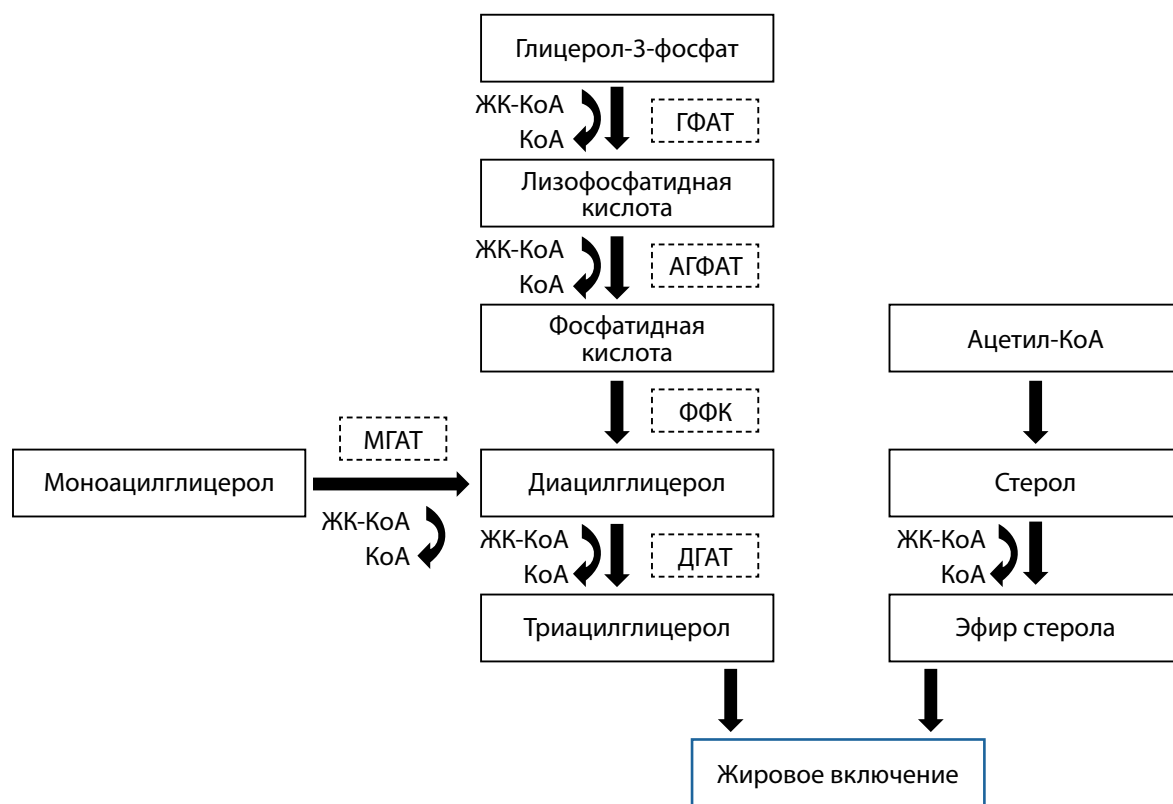


Рис. 2. Метаболический путь синтеза триглицеридов и эфиров стерола (адаптировано [4]):

ГФАТ – глицерол-3-фосфат-ацилтрансфераза; АГФАТ – 1-ацилглицерол-3-фосфат-ацилтрансфераза; ФФК – фосфатаза фосфатидной кислоты; ЖК-КоА – жирные кислоты, предварительно активированные до ацил-коА; ДГАТ – диацилглицерол-ацилтрансфераза, МГАТ – моноацилглицерол-ацилтрансфераза

бране ЭР и поэтому может диффундировать на поверхность ЖВ, способствуя синтезу ТАГ и продолжающемуся росту ЖВ в данном месте [9]. Гидрофобное ядро ЖВ может также содержать стероидные эфиры, синтез которых катализируется ацил-коА-холестерол-ацилтрансферазами. В зависимости от типа клеток стероидные эфиры могут преобладать в составе ядра ЖВ.

Молекулярные механизмы накопления ЖВ полноценно освещены в недавнем обзоре [10].

Можно отметить согласие в том, что повышение содержания ЖВ и увеличенный размер ЖВ ассоциируются с недостаточной активацией аденозинмонофосфат-протеинкиназы (АМПК), увеличением уровня малонил-коА фермента, нарушением циркуляции рецептора глюкозы GLUT4 (в цитоплазме вместо того, чтобы быть на поверхности клеток мышц скелета) [11, 12]. АМПК фосфорилирует белок перилипипин 2 (PLIN 2) на поверхности ЖВ в гепатоцитах и фибробластах мышей [13], что способствует деградации ЖВ. У пациентов с СД2 отмечена подавленная активность АМПК, что может объяснять увеличенный размер ЖВ у пациентов с СД2. Малонил-коА оказывает ингибирующее действие на палмитоилтрансферазу, необходимую для транспортировки СЖК в митохондрии для последующего окисления [11]. Можно предполагать, что это будет препятствовать деградации ЖВ и/или способствовать секреции СЖК во внеклеточное пространство.

Разрушение ЖВ может происходить двумя различными путями. Расположенные на поверхности ЖВ липазы гидролизуют ТАГ до ДАГ и жирных кислот в цитоплазме. ДАГ может дальше превращаться в два шага в жирные кислоты и глицерол. В адипоцитах жировой ткани и в других клетках основная часть гидролиза ТАГ осуществляется адипоцит-триглицерид-липазой (ATGL) [14]. ЖВ могут также поглощаться аутолизосомами в процессе аутофагоцитоза. Гидролазы лизосом деградируют содержание аутофагосом; особенно ТАГ являются субстратом лизосомной кислотной липазы (LAL) [14]. Обнаруженная впервые в клетках печени аутофагия ЖВ (липофагия) оказывает разнобразное влияние на разложение ТАГ в зависимости от типа клеток и физиологических состояний [15].

ЖВ образуются в ЭР и обычно находятся в цитоплазме, часто на значительном расстоянии от ядра. Тем не менее становится все более очевидной роль ЖВ в функционировании ядра. ЖВ могут связывать на себе компоненты хроматина и транскрипционные факторы, например, NFAT5 (nuclear factor of activated T cells 5) [16]) ферменты, осуществляющие ядерные функции. Было показано, что цитоплазматические ЖВ в адипоцитах объединяются благодаря комплексу NFAT5 с другим ЖВ-ассоциированным белком Fsp27 (CIDEC) [17, 18]. Про NFAT5 белок известно, что он экспрессируется в цитоплазме при гипотонических условиях, а при создании гипертонических условий NFAT5 перемещается в ядро, где активирует транскрипцию осмопротективных генов, что предполагает роль ЖВ в этих процессах [16, 19].

Существует также популяция ЖВ в ядре, чей биохимический состав отличается от ЖВ цитоплазмы, хотя морфологически эти популяции схожи [20]. Пока неясно, как ядерные ЖВ образуются, в чем заключаются их функции и полный состав. Ядерные ЖВ могут служить источником сигналов, необходимых для осуществления транс-

крипционного контроля, включая гены, ответственные за метаболизм углеводов. ЖВ могут оказывать влияние на транскрипционную программу клетки, например, участвуя в посттрансляционной модификации. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) транскрипционные факторы активируются после присоединения липидных лигандов, включая жирные кислоты и их производные. Предполагают, что ATGL-опосредованный гидролиз ТАГ генерирует лиганды для PPARa транскрипционного фактора [21]. Но, скорее всего, этот путь активации PPARa является тканеспецифичным [22]. В окислительных тканях, таких как сердце млекопитающих и печень, активированные PPAR-факторы стимулируют экспрессию белков, вовлеченных в синтез липидов [22].

Становится ясным, что движение липидов из ЖВ и внутрь ЖВ – это контролируемый процесс. Жирные кислоты, образующиеся в ходе гидролиза ТАГ в ЖВ, направляются в ядро и активируют ядерные рецепторы, как сказано выше; жирные кислоты, высвобождающиеся в процессе аутофагии, проходят через ЖВ, прежде чем попадут в митохондрии для АТФ-синтеза. Сами ЖВ способны обмениваться ТАГ. Были идентифицированы белковые факторы, участвующие в процессе переноса ТАГ из более мелких ЖВ в более крупные [18].

На клеточном уровне гомеостаз жиров поддерживается балансом между абсорбцией СЖК из потока крови и их внутриклеточным синтезом и гидролизом. Сверхнакопление жиров в периферических тканях может нарушать эти процессы, что в конечном счете может служить причиной патологических изменений. Чаще всего это выражается в развитии СД2. Рост заболеваемости СД2 и стоимости лечения СД2 ставит исследование процессов развития СД2 в фокус здравоохранения во всем мире. В случае накопления жиров сверх способности жировой ткани безопасно хранить излишки жира баланс между гидролизом жиров и их эстерификацией (образованием ТАГ) сдвигается в сторону гидролиза. В результате этого уровень в крови СЖК резко повышается, что детектируется через рецепторы к жирным кислотам на поверхности клеток, активация которых ведет к ингибированию прохождения сигналов от инсулинового рецептора. Таким образом, инсулиновый рецептор находится под перекрестным контролем рецептора СЖК и инсулина [23]. Далее СЖК поглощаются периферическими тканями, что нарушает пути внутриклеточного прохождения сигналов от инсулина. Так как мышцы поглощают более 70% глюкозы из крови, высокое содержание СЖК в крови пациентов с ожирением приводит к нарушениям ответа на инсулин именно в клетках мышц [24].

Последние данные говорят о том, что внутриклеточное расположение ЖВ имеет значение. Так, расположение ЖВ у профессиональных атлетов и у малоподвижных людей с ожирением отличается [25]. В клетках мышц атлетов ЖВ располагаются между волокнами актина – МВЖВ, у людей с ожирением и у пациентов с СД – под плазматической мембраной клетки – ПЖВ. Уровень МВЖВ находится в прямой связи с устойчивостью к инсулину [25]. Более того, повышение МВЖВ в мышцах скелета сопровождается накоплением промежуточных продуктов метаболизма, ДАГ и нейроамида, которые также влияют на развитие нечувствительности к инсулину [26]. Площадь поверхности ЖВ у атлетов превышает эту вели-

чину у людей с ожирением, что говорит о более дисперсном характере ЖВ у атлетов. Хотя уровень МВЖВ и выше у спортсменов, что может свидетельствовать об устойчивости к инсулину, именно эта фракция уменьшается в первую очередь во время физических нагрузок [25], что подтверждено магнитно-резонансной спектроскопией с использованием меченых радиоизотопов, флуоресцентной и электронной микроскопией [25].

На данный момент существует консенсус, что активация DAG-ПКCε-INSR пути в гепатоцитах является общепризнанным механизмом влияния ЖВ на чувствительность к инсулину [27]. В то время как уровни ДАГ в мышцах скелета у активно двигающихся и подверженных ожирению малоподвижных крыс сравнимы, концентрация фосфатидилэтанолamines, содержащих соли пальмитиновой кислоты, уменьшена у малоподвижных крыс с избыточным весом. Это говорит о том, что двигательная активность влияет на композицию жиров в мышцах скелета. Но полной картины о содержании жировых включений в мышцах скелета в условиях активной деятельности и в покое пока нет.

ЖИРОВЫЕ ВКЛЮЧЕНИЯ И МИТОХОНДРИИ

Доказано, что митохондриальные дисфункции могут приводить к нечувствительности к инсулину [28]. На данный момент есть множество свидетельств того, что митохондрии и ЖВ физически взаимодействуют, предполагая функциональную связь между мобилизацией и использованием запасов ЖВ [29]. Активность в цепи переноса электронов в подплазменных митохондриях у пациентов с СД значительно ниже, чем у худых добровольцев. Возможно, это связано с уменьшением копий митохондриальной ДНК [30].

В условиях голодания запас ЖВ стимулирует синтез АТФ в процессе бета-окисления липидов в митохондриях. Источником липидов являются ТАГ жировых включений и мембран внутриклеточных органелл, продуцируемые, соответственно, либо в процессе липолиза, либо аутофагоцитоза. Нарушения гидролиза ТАГ в ЖВ, например, вследствие нарушенной экспрессии АТGL-липазы, вызывают наибольшие проблемы с транспортом жирных кислот в митохондрии по сравнению с нарушениями в процессе аутофагоцитоза.

Быстрое перемещение жирных кислот в митохондрии происходит предположительно благодаря непосредственному контакту двух органелл [31–33]. Такая ассоциация минимизирует риск токсичных, неспецифических эффектов СЖК, таких как повреждения мембран и неспецифическое активирование сигналов в ядре.

Интересно, что во время голодания число и размер ЖВ и суммарный уровень ТАГ увеличиваются [34]. Это происходит за счет аутофагосомного разрушения мембранных органелл. Предположительно, это является механизмом предотвращения повреждения митохондрий, а жирные кислоты, происходящие из фосфолипидов в аутолизосомах, используются для пополнения ТАГ-запасов ЖВ во время голодания.

Митохондрии проходят процессы деления и слияния [35], что позволяет им образовывать высокосвязанную сеть или существовать в виде индивидуальных, фрагментированных, органелл. В голодающих клетках

митохондрии объединены, что, вероятно, является критичным для эффективного поглощения и окисления жирных кислот [32]. Хотя процесс бета-окисления протекает как во фрагментированных, так и в объединенных митохондриях, только в объединенных митохондриях этот процесс поддерживается достаточно долго. Вероятно, это объясняется более полным контактом с ЖВ в случае объединенных митохондрий. В поддержку этой гипотезы говорит тот факт, что в случае использования глутамина в качестве источника энергии фрагментация митохондрий не имеет значения. Глутамин свободно диффундирует через цитоплазму и может попадать в митохондрии независимо от наличия и расположения ЖВ. Жирные кислоты, не прошедшие курс бета-окисления в митохондриях, возвращаются обратно в цитоплазму и либо сохраняются в ЖВ, либо секретируются во внеклеточное пространство [32].

Важность обмена липидами между ЖВ, митохондриями и ЭР подчеркивается недавним наблюдением, что объединение митохондрий необходимо для успешного синтеза ЖВ и стероидного сигнального у плодовых мушек (*Drosophila*) [35].

Методами световой микроскопии и лазерной конфокальной 3D-реконструкции было показано, что ЖВ располагаются в основном в местах агрегации митохондрий [36]. Взаимодействие с митохондриями способствует появлению новых ЖВ, так как митохондрии ответственны за синтез АТФ-синтетазы, нужной для ТАГ-производства. Показано, что белок перилипин 5 (PLIN5), который располагается на мембране ЖВ, способствует привлечению митохондрий. Более того, показано, что завышенная экспрессия PLIN5 достаточна для привлечения митохондрий к периферии ЖВ. PLIN5 экспрессируется в окислительных тканях (печени, скелетных мышцах, сердце и коричневой жировой ткани). В то же время показано взаимодействие PLIN5 с АТGL, ферментом, инициирующим липолиз ТАГ, и с его активатором АВНD5 [37, 38]. Таким образом, контакт ЖВ и митохондрий приводит как к липогенезису, так и к липолизу. В коричневой жировой ткани показано, что взаимодействие ЖВ и митохондрий может обеспечиваться другой парой белков PLIN1 на ЖВ и митофузином 2 (MFN2) на внешней оболочке митохондрий, и их взаимодействие усиливается в процессе липолиза [39]. Поскольку контакт между ЖВ и митохондриями наблюдается во многих других типах клеток, где эти белки не экспрессируются, вероятно существуют неизвестные пока комплексы белков, связывающих митохондрии и ЖВ. Было показано, что содержание белков в митохондриях, ассоциированных с МВЖВ, гораздо выше, чем в митохондриях, ассоциированных с ПЖВ, что свидетельствует о большей их активности [25, 40]. Физические нагрузки у атлетов способствуют не только биосинтезу ЖВ, но и биосинтезу митохондрий [26]. Было обнаружено, что белок SNAP23 регулирует взаимодействие между ЖВ и митохондриями [36]. В то же время SNAP23 участвует в транслокации чувствительного к инсулину белка, транспортера глюкозы GLUT4, на поверхность клетки, если SNAP23 частично находится на поверхности клеток [36]. В клетках с увеличенным содержанием ЖВ SNAP23 располагается в основном на поверхности ЖВ, что увеличивает взаимодействие ЖВ с митохондриями, но уменьшает количество GLUT4 мо-

лекул на поверхности клетки, что снижает поглощение глюкозы из крови [36].

Детальные исследования роли ЖВ в норме и патологии потребуют приемов клеточной биологии и биохимии.

ЖИРОВЫЕ ВКЛЮЧЕНИЯ И ГЕТЕРОГЕННОСТЬ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ

Отмечена гетерогенность клеточной популяции по уровню ЖВ [41]. На гепатоцитах было показано постоянное появление фракции клеток, обогащенных ЖВ. Предположили, что обособление клеток, которые аккумулируют ЖВ, особенно эффективно – это наиболее успешная стратегия для выживания всей популяции клеток. В условиях недостаточного питания эта фракция клеток способна секретировать ЖВ в соседние клетки. Чтобы доказать это, изолировали клетки с высоким содержанием флуоресцентно меченных ЖВ [42]. После совместного культивирования этих клеток с клетками, которые содержали мало ЖВ и были мечены другим флуоресцентным красителем, отмечалось выравнивание содержания ЖВ в обеих популяциях, то есть фракция с высоким содержанием ЖВ теряла их, а фракция с низким содержанием ЖВ приобретала их. Если клетки растить на богатой жирными кислотами среде, клеточная популяция распадается на две по содержанию ЖВ. Если обе популяции поместить в стандартную среду, содержание ЖВ выравнивается во всех клетках и популяцию невозможно разделить по содержанию ЖВ. Если обе популяции опять растить на среде с высоким содержанием жирных кислот, то в популяциях снова появляются клетки с широким разбросом по уровню ЖВ.

В то же время высокое содержание ЖВ представляет опасность появления свободных жирных кислот и их токсичных метаболитов, способных повреждать клеточные мембраны и вызывать повреждения ДНК. Так, было показано, что клетки с высоким содержанием ЖВ демонстрировали более высокий уровень активных форм кислорода. Флуоресцентно меченные клетки с низким уровнем ЖВ культивировали совместно с немечеными клетками либо с низким уровнем ЖВ, либо на среде с высоким содержанием ЖВ. Измеряли уровень активных форм кислорода в популяции меченых клеток после этого. Он был значительно ниже, если совместная инкубация была с фракцией клеток с высоким содержанием ЖВ. Более того, общий уровень активного кислорода во всей клеточной популяции также был ниже в этом случае. То есть популяция клеток с высоким содержанием ЖВ предохраняла популяцию клеток от токсичных свободных форм кислорода. Клетки с высоким содержанием ЖВ способны более эффективно поглощать СЖК из внеклеточного пространства, предохраняя, таким образом, от них соседние клетки.

Использование ингибиторов показало, что гетерогенность возникает из-за изменений в биохимических путях, контролирующих липолиз, окисление жирных кислот и белковый синтез. Подобная гетерогенность может возникать вследствие нарушений липидного метаболизма. Но, как видно из этих экспериментов, – эти нарушения обратимы. Данная гетерогенность наблюдалась в популяциях культивируемых клеток различного происхождения. В нормальных условиях межклеточный

обмен липидами способствует накоплению ЖВ только в ограниченной популяции клеток [42]. Возможно, нарушения в механизме межклеточного обмена липидами обуславливают результирующую, ЖВ-ассоциированную, инсулинорезистентность миоцитов, что делает исследования клеточной гетерогенности актуальными, а главное, технически возможными в настоящее время [43].

На уровне целого организма гетерогенность в содержании ЖВ также является общим явлением. Многие животные имеют жировые ткани, предназначенные для хранения липидов.

ЖИРОВЫЕ ВКЛЮЧЕНИЯ И НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Показана критическая роль ЖВ в функционировании нервной системы вследствие влияния на мембранные функции и прохождение сигналов [44, 45]. Белок *aSynuclein* локализован на ЖВ [46, 47]. Повышенная экспрессия нейронного белка *aSynuclein* связана с развитием болезни Паркинсона. Нарушения функционирования ЖВ могут приводить к нейродегенерации. Интересно влияние повышенного содержания ЖВ в глиальных клетках на функционирование нейронов. В здоровых нейронах и глии ЖВ почти отсутствуют. Повышенный уровень активных форм кислорода в нейронах вследствие митохондриальных нарушений в них ведет к накоплению ЖВ в глии и нейродегенерации. Если повысить экспрессию ключевого фермента гидролиза ТАГ, триглицеридлипазы (ATGL), либо в нейронах, либо в глии, либо в обеих популяциях, уровень ЖВ в глии уменьшается, и процесс нейродегенерации замедляется, указывая на влияние жирового метаболизма в нейродегенерации [46, 47]. Интересно, что накопление ЖВ в глии при отсутствии активных форм кислорода не ведет к нейродегенерации, то есть основной причиной нейродегенерации являются окисленные липиды [48].

ЖИРОВЫЕ ВКЛЮЧЕНИЯ И БАКТЕРИИ, НАСЕЛЯЮЩИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ОРГАНИЗМ

ЖВ играют важную роль в функционировании иммунной системы. Там синтезируются эйкозаноиды, сигнальные липиды, необходимые в процессе регулирования воспаления, защиты от патогенов и онкогенной трансформации [49]. Некоторые патогены, в свою очередь, используют ЖВ как источник необходимых липидов [50]. Клетки, опять же опираясь на ЖВ, разработали стратегию борьбы с патогенами. Например, клеточный белок виперин, локализованный на ЖВ, препятствует вирусной репликации там [51].

Различные виды вне- и внутриклеточных бактерий способны манипулировать метаболизмом жиров, особенно нейтральных ЖВ, в организме хозяина. Например, *Helicobacter pylori*, возбудитель хронического атрофического гастрита и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, разрушает кластеры липидов в мембранах клеток хозяина, чтобы получить доступ к холестеринам хозяина [52].

Для поддержания долговременного сосуществования с организмом хозяина бактериям необходимо избегать иммунного ответа организма. Для этого внутриклеточные бактерии стимулируют продукцию

противовоспалительных медиаторов, таких как простагландин E2 (PGE2) и интерлейкин-10 (IL10), источником которых как раз и служат ЖВ [3]. Показано, что эти факторы подавляют продукцию и секрецию провоспалительного цитокина IL12 и оксида азота (NO). Таким образом, внутриклеточные бактерии (*C. pneumoniae*, *C. burnetii*, *M. bovis*) используют ЖВ для подавления иммунного ответа. А в случае заражения *C. trachomatis* и *P. aeruginosa* подавление иммунного ответа ведет к повреждению ткани и обострениям заболевания [53].

Механизм взаимодействия многих видов бактерий с ЖВ, цель взаимодействий, индивидуальные белки, участвующие во взаимодействии, роль в росте бактерий и в возникновении патологии – все эти вопросы являются фокусом актуальных исследований. Большинство бактерий (за исключением *P. aeruginosa*) вызывают повышение уровня ЖВ. Точный механизм этого для каждого бактериального вида пока не выяснен, но можно предположить, что ЖВ необходимы в жизнедеятельности бактерий. Бактерии, специализирующиеся в использовании ЖВ, используют ЖВ в процессе синтеза, а другие – в процессе разложения ЖВ. Важность ЖВ для роста внутриклеточных бактерий и развития патологии, вовлеченность бактериальных белков в эти процессы предполагает, что изменения в ЖВ контролируются бактериями. В то же время есть сведения, что накопление ЖВ играет положительную роль в борьбе с бактериальными патологиями. Именно бактериальные лиганды способствуют высвобождению ЖВ-ассоциированных гистонов, что оказывает антибактериальный эффект на грамположительные *Staphylococcus epidermidis* и грамотрицательные *E. coli* [53]. На данный момент актуальными являются следующие вопросы: существуют ли различия во взаимодействии с ЖВ вне- и внутриклеточных бактерий? Изменения в ЖВ контролируются бактериями или организмом хозяина или это динамический процесс? Какие именно бактериальные и клеточные белки вовлечены во взаимодействие с ЖВ? На какой стадии бактериального роста важны ЖВ?

Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наряду с патогенными микроорганизмами, также оказывает влияние на метаболизм ЖВ в клетках. Так, у личинок рыбы Данио-рерио, выросших в стерильной среде, вследствие использования антибиотиков уровень ЖВ в эпителии кишечника уменьшен [54]. Более того, у круглых червей (*Caenorhabditis elegans*) микробиота, источником которой являлась пища, влияла на накопление ЖВ [55]. Круглые черви, получавшие бактерию – производитель молочной кислоты, полученную из сыра моцарелла, традиционного итальянского сыра, накапливали больше ЖВ, чем черви, диета которых содержала коммерческие штаммы пробиотиков *L. rhamnosus GG* (LGG). Интересно, что черви, в пище которых содержались другие штаммы молочнокислых бактерий, не LGG, а *Lactobacillus delbrueckii*, *L. fermentum* и *Leuconostoc lactis*, показали более крупные ЖВ и отличались укороченной продолжительностью жизни [55]. Это показывает, что микробиота, поступающая с пищей, влияет на метаболизм ЖВ и их накопление. Но специфические аспекты влияния ЖВ на продолжительность жизни организма пока неясны. Также у мышей и в модели клеточных линий различные бактерии-комменсалы влияют на накопление ЖВ в энтероцитах

в тонком кишечнике при стандартной диете. В то время как колонизация *Escherichia coli* была связана с уменьшением размеров ЖВ в энтероцитах, *L. paracasei* инициировала сдвиг в сторону большего размера ЖВ [56]. Предполагается, что колонизация *E. coli* может способствовать тому, что организм получает энергию не из расщепления углеводов пищи, а жиров, поступающих с пищей, которые впоследствии окисляются в митохондриях для стимуляции метаболических процессов. И наоборот, колонизация *L. paracasei* может приводить к более эффективному извлечению энергии из сложных полисахаридов пищи и, следовательно, к пониженной абсорбции жиров [56]. Поэтому *E. coli* и *L. paracasei* могут по-разному влиять на метаболизм жиров, приводя либо к усиленному катаболизму жиров, либо к накоплению ЖВ в цитоплазме соответственно [57]. То есть микробиота ЖКТ влияет на ЖВ в клетках кишечника, что делает исследование зависимости появления и функционирования внутриклеточных ЖВ от состава микробиоты ЖКТ особенно остроактуальными, чтобы понимать условия поддержания здоровья пищеварительного тракта человека и патологических состояний при ожирении и заражении патогенами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование стойких внутриклеточных ЖВ становится одним из фокусов исследования патогенеза СД2. В нормально функционирующих клетках печени ЖВ являются динамическими клеточными структурами, призванными обеспечивать энергетические потребности клетки в меняющихся условиях окружающей среды, вследствие взаимодействия с митохондриями, механизм которого до сих пор не выявлен полностью. Выявленные морфологические различия ЖВ в клетках больных СД2, вероятно, отражают нарушения во взаимодействиях ЖВ и митохондрий, что делает поиск и характеризацию белков, связывающих ЖВ и митохондрии, актуальной задачей. Несмотря на доступную методологическую базу исследования ЖВ, как то: селективная экстракция жиров, масс-спектроскопия, конфокальная и флуоресцентная микроскопия, биохимические и функциональные исследования, пока нет возможности селективно выделять различающиеся по форме и, очевидно, функционально межволоконные и подплазменные жировые внутриклеточные включения. Выявление молекулярных механизмов взаимодействия ЖВ и митохондрий, особенно роли кишечной микробиоты, влияющей на эти взаимодействия, несомненно будет способствовать появлению новых, более эффективных препаратов для устранения метаболических нарушений, характерных для СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Мацкова Л.В. – формулирование идеи, поиск литературы, составление плана рукописи; Кацеров Д.С. – поиск литературы, написание; Астахова Л.А. – поиск литературы, написание, оформление рукописи для подачи в журнал.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Gross DA, Silver DL. Cytosolic lipid droplets: from mechanisms of fat storage to disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2014;49(4):304–326. doi: <https://doi.org/10.3109/10409238.2014.931337>
- Walther TC, Farese RV Jr. Lipid droplets and cellular lipid metabolism. *Annu Rev Biochem.* 2012;81:687–714. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061009-102430>
- Saka HA, Valdivia R. Emerging roles for lipid droplets in immunity and host-pathogen interactions. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2012;28:411–437. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-092910-153958>
- Pol A, Gross SP, Parton RG. Review: biogenesis of the multifunctional lipid droplet: lipids, proteins, and sites. *J Cell Biol.* 2014;204(5):635–646. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.201311051>
- Guo Y, Cordes KR, Farese RV Jr, Walther TC. Lipid droplets at a glance. *J Cell Sci.* 2009;122(Pt 6):749–752. doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.037630>
- Onal G, Kutlu O, Gozuacik D, Dokmeci Emre S. Lipid droplets in health and disease. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):128. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0521-7>
- Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005;365(9467):1333–1346. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61032-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61032-X)
- Kassan A, Herms A, Fernández-Vidal A, et al. Acyl-CoA synthetase 3 promotes lipid droplet biogenesis in ER microdomains. *J Cell Biol.* 2013;203(6):985–1001. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.201305142>
- Wilfling F, Wang H, Haas JT, et al. Triacylglycerol synthesis enzymes mediate lipid droplet growth by relocalizing from the ER to lipid droplets. *Dev Cell.* 2013;24(4):384–399. doi: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2013.01.013>
- Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133–2223. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- Jeukendrup AE. Regulation of fat metabolism in skeletal muscle. *Ann NY Acad Sci.* 2002;967:217–235. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04278.x>
- Olofsson SO, Andersson L, Häversen L, et al. The formation of lipid droplets: possible role in the development of insulin resistance/type 2 diabetes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2011;85(5):215–218. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2011.04.019>
- Kaushik S, Cuervo AM. "AMPK-dependent phosphorylation of lipid droplet protein PLIN2 triggers its degradation by CMA". *Autophagy.* 2016;12(2):432–438. doi: <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1124226>
- Zechner R, Zimmermann R, Eichmann TO, et al. Signals-lipases and lipolysis in lipid metabolism and signaling. *Cell Metab.* 2012;15(3):279–291. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.12.018>
- Singh R, Kaushik S, Wang Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature.* 2009;458(7242):1131–1135. doi: <https://doi.org/10.1038/nature07976>
- Aramburu J, Drews-Elger K, Estrada-Gelonch A, et al. Regulation of the hypertonic stress response and other cellular functions by the Rel-like transcription factor NFAT5. *Biochem Pharmacol.* 2006;72(11):1597–1604. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.07.002>
- Jambunathan S, Yin J, Khan W, et al. FSP27 promotes lipid droplet clustering and then fusion to regulate triglyceride accumulation. *PLoS One.* 2011;6(12):e28614. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028614>
- Gong J, Sun Z, Wu L, et al. Fsp27 promotes lipid droplet growth by lipid exchange and transfer at lipid droplet contact sites. *J Cell Biol.* 2011;195(6):953–963. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.201104142>
- Ueno M, Shen WJ, Patel S, et al. Fat-specific protein 27 modulates nuclear factor of activated T cells 5 and the cellular response to stress. *J Lipid Res.* 2013;54(3):734–743. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M033365>
- Uzbekov R, Roingard P. Nuclear lipid droplets identified by electron microscopy of serial sections. *BMC Res Notes.* 2013;6:386. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-386>
- Haemmerle G, Moustafa T, Woelkart G, et al. ATGL-mediated fat catabolism regulates cardiac mitochondrial function via PPAR- α and PGC-1. *Nat Med.* 2011;17(9):1076–1085. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2439>
- Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest.* 2006;116(3):571–580. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI27989>
- Supruniuk E, Miklosz A, Chabowski A. The Implication of PGC-1 α on Fatty Acid Transport across Plasma and Mitochondrial Membranes in the Insulin Sensitive Tissues. *Front Physiol.* 2017;8:923. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00923>
- Shaw CS, Jones DA, Wagenmakers AJ. Network distribution of mitochondria and lipid droplets in human muscle fibres. *Histochem Cell Biol.* 2008;129(1):65–72. doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-007-0349-8>
- Tarnopolsky MA, Rennie CD, Robertshaw HA, et al. Influence of endurance exercise training and sex on intramyocellular lipid and mitochondrial ultrastructure, substrate use, and mitochondrial enzyme activity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(3):R1271–1278. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00472.2006>
- Amati F. Revisiting the diacylglycerol-induced insulin resistance hypothesis. *Obes. Rev.* 2012;13:40–50. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01036.x>
- Eiden M, Koulman A, Hatunic M, et al. Mechanistic insights revealed by lipid profiling in monogenic insulin resistance syndromes. *Genome Med.* 2015;7:63. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0179-6>
- Sergi D, Naumovski N, Heilbronn LK, et al. Mitochondrial (Dys) function and insulin resistance: from pathophysiological molecular mechanisms to the impact of diet. *Front Physiol.* 2019;10:532. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00532>
- Gordaliza-Alaguero I, Cantó C, Zorzano A. Metabolic implications of organelle-mitochondria communication. *EMBO Rep.* 2019;20(9):e47928. doi: <https://doi.org/10.15252/embr.201947928>
- Skuratovskaia D, Litvinova L, Vulf M, et al. From normal to obesity and back: the associations between mitochondrial DNA copy number, gender, and body mass index. *Cells.* 2019;8(5):430. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/cells8050430>
- Gordaliza-Alaguero I, Cantó C, Zorzano A. Metabolic implications of organelle-mitochondria communication. *EMBO Rep.* 2019;20(9):e47928. doi: <https://doi.org/10.15252/embr.201947928>
- Hoppins S. The regulation of mitochondrial dynamics. *Curr Opin Cell Biol.* 2014;29:46–52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccb.2014.03.005>
- Olzmann JA, Carvalho P. Dynamics and functions of lipid droplets. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(3):137–155. doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0085-z>
- Rambold AS, Cohen S, Lippincott-Schwartz J. Fatty acid trafficking in starved cells: regulation by lipid droplet lipolysis, autophagy, and mitochondrial fusion dynamics. *Dev Cell.* 2015;32(6):678–692. doi: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2015.01.029>
- Li Z, Thiel K, Thul PJ, et al. Lipid droplets control the maternal histone supply of drosophila embryos. *Curr Biol.* 2012;22(22):2104–2113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.09.018>
- Strauss JA, Shaw CS, Bradley H, et al. Immunofluorescence microscopy of SNAP23 in human skeletal muscle reveals colocalization with plasma membrane, lipid droplets, and mitochondria. *Physiol Rep.* 2016;4(1). pii: e12662. doi: <https://doi.org/10.14814/phy2.12662>
- Wang H, Sreenivasan U, Hu H, et al. Perilipin 5, a lipid droplet-associated protein, provides physical and metabolic linkage to mitochondria. *J Lipid Res.* 2011;52(12):2159–2168. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M017939>
- Granneman JG, Moore HP, Mottillo EP, et al. Interaction of perilipin-5(Plin5) with adipose triglyceride lipase. *J Biol Chem.* 2011;286(7):5126–5135. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.180711>
- Boutant M, Kulkarni SS, Joffraud M, et al. Mfn2 is critical for brown adipose tissue thermogenic function. *EMBO J.* 2017;36(11):1543–1558. doi: <https://doi.org/10.15252/embr.201694914>
- Cermelli S, Guo Y, Gross SP, Welte MA. The lipid-droplet proteome reveals that droplets are a protein-storage depot. *Curr Biol.* 2006;16(18):1783–1795. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.07.062>
- Herms A, Bosch M, Ariotti N, et al. Cell-to-cell heterogeneity in lipid droplets suggests a mechanism to reduce lipotoxicity. *Curr Biol.* 2013;23(15):1489–1496. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.06.032>

42. Ioannou MS, Liu Z, Lippincott-Schwartz J. A neuron-glia co-culture system for studying intercellular lipid transport. *Curr Protoc Cell Biol.* 2019;84(1):e95. doi: <https://doi.org/10.1002/cpcb.95>
43. Liu Y, Chen X, Zhang Y, Liu J. Advancing single-cell proteomics and metabolomics with microfluidic technologies. *Analyst.* 2019;144(3):846–858. doi: <https://doi.org/10.1039/c8an01503a>
44. Davletov B, Montecucco C. Lipid function at synapses. *Curr Opin Neurobiol.* 2010;20(5):543–549. doi: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.06.008>
45. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15(12):771–785. doi: <https://doi.org/10.1038/nrn3820>
46. Cole NB, Murphy DD, Grider T, et al. Lipid droplet binding and oligomerization properties of the Parkinson's disease protein alpha-synuclein. *J Biol Chem.* 2002;277(8):6344–6352. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M108414200>
47. Gavgiotaki E, Filippidis G, Kalognomou M, et al. Third Harmonic Generation microscopy as a reliable diagnostic tool for evaluating lipid body modification during cell activation: the example of BV-2 microglia cells. *J Struct Biol.* 2015;189(2):105–113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2014.11.011>
48. Liu L, Zhang K, Sandoval H, et al. Glial lipid droplets and ROS induced by mitochondrial defects promote neurodegeneration. *Cell.* 2015;160(1–2):177–190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.019>
49. Walpole GF, Grinstein S, Westman J. The role of lipids in host–pathogen interactions. *IUBMB Life.* 2018;70(5):384–392. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.1737>
50. Herker E, Ott M. Unique ties between hepatitis C virus replication and intracellular lipids. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(6):241–248. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.03.004>
51. Hinson ER, Cresswell P. The antiviral protein, viperin, localizes to lipid droplets via its N-terminal amphipathic alpha-helix. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(48):20452–20457. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0911679106>
52. Jan HM, Chen YC, Shih YY, et al. Metabolic labelling of cholesteryl glucosides in *Helicobacter pylori* reveals how the uptake of human lipids enhances bacterial virulence. *Chem Sci.* 2016;7(9):6208–6216. doi: <https://doi.org/10.1039/c6sc00889e>
53. Anand P, Cermelli S, Li Z, et al. A novel role for lipid droplets in the organismal antibacterial response. *Elife.* 2012;1:e00003. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.00003>
54. Sheng Y, Ren H, Limbu SM, et al. The presence or absence of intestinal microbiota affects lipid deposition and related genes expression in zebrafish (*Danio rerio*). *Front Microbiol.* 2018;9:1124. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01124>
55. Zanni E, Laudenzi C, Schifano E, et al. Impact of a complex food microbiota on energy metabolism in the model organism *Caenorhabditis elegans*. *Biomed Res Int.* 2015;2015:621709. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/621709>
56. Russell WR, Hoyles L, Flint HJ, Dumas ME. Colonic bacterial metabolites and human health. *Curr Opin Microbiol.* 2013;16(3):246–254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.07.002>
57. Xiao C, Stahel P, Carreiro AL, et al. Recent advances in triacylglycerol mobilization by the gut. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(3):151–163. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.12.001>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мацкова Людмила Валентиновна**, PhD, в.н.с. [**Liudmila V. Matskova**, PhD, leading research associate]; адрес: Россия, 263000, Калининград, ул. Университетская, д. 2 [address: 2, Universitetskaya street, 263000 Kaliningrad, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-1560>; ResearcherID: J-3843-2017; eLibrary SPIN: 4756-7437; e-mail: liudmila.matskova@ki.se

Астахова Лидия Анатольевна, м.н.с. [Lidiia A. Astakhova, junior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-1560>; eLibrary SPIN: 8527-7457; e-mail: astahovalidiya@mail.ru

Кацеров Дмитрий Сергеевич, аспирант [Katserov Dmitrij Sergeevich, PhD student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6780-1820>; eLibrary SPIN: 1451-4514; e-mail: dkatze39@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Астахова Л., Кацеров Д.С., Мацкова Л.В. Роль внутриклеточных жировых включений в возникновении сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №3. — С. 267-274. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10251>

TO CITE THIS ARTICLE:

Astakhova LA, Katserov DS, Matskova LV. The role of lipid droplets in the emergence of diabetes mellitus type 2. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(3):267-274. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10251>