

©Коллектив авторов

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ НА ОРГАНОГЕНЕЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.А. Гнатенко, Е.П. Копанцев, Е.Д. Свердлов*

Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10; тел.: 8(926)6494282; эл. почта: gnatenkodmitrij@gmail.com

Факторы роста фибробластов (FGF) – ростовые факторы, регулирующие множество важных биологических процессов, в том числе деление и дифференцировку клеток во время органогенеза. В данном обзоре мы рассмотрим известную на сегодняшний день информацию о влиянии факторов FGF на процесс органогенеза поджелудочной железы. Формирование поджелудочной железы – комплексный процесс, во время которого под воздействием факторов мезенхимы происходит активация различных генов-регуляторов развития на конкретных этапах, определяя детерминацию клеток-предшественников. Нарушения в сигнальном пути FGF/FGFR во время этого процесса приводят к неправильной активации генов-мастер регуляторов, что приводит к различным типам патологий при развитии. Понимание полной картины участия факторов FGF в процессе развития поджелудочной железы позволит более точно понимать их роль и в других различных патологиях данного органа, в том числе и при канцерогенезе.

Ключевые слова: ростовые факторы, поджелудочная железа, мастер-гены, органогенез, опухоли поджелудочной железы

DOI 10.18097/PBMC20176303211

ВВЕДЕНИЕ

Поджелудочная железа (ПЖ) является жизненно важным органом, состоящим из двух пространственно обособленных и функционально различных частей – экзокринной и эндокринной области. Традиционно в экзокринную область ПЖ включают компартменты, осуществляющие синтез, секрецию и транспорт пищеварительных проферментов. Экзокринная секреторная область ПЖ состоит из поляризованных секреторных ацинарных клеток, сформированных в ацинусы. Иерархически организованная система протоков ПЖ обеспечивает транспорт продуктов секреции ацинарных клеток в двенадцатипёрстную кишку и нейтрализацию желудочного сока за счёт ионов бикарбоната, продуцируемых эпителиальными протоковыми клетками (рис. 1). Эндокринная область ПЖ организована в рассеянные по длине железы компактные клеточные кластеры – островки Лангерганса. Островки Лангерганса содержат пять типов гормон-секретирующих клеток: глюкагон-продуцирующие α-клетки, инсулин-продуцирующие β-клетки, соматостатин-продуцирующие δ-клетки, грелин-продуцирующие ε-клетки и секретирующие панкреатический полипептид РР-клетки. Гормоны островков ПЖ вовлечены в регуляцию метаболизма многих органов и контроль углеводного гомеостаза организма [1-3].

В процессе эмбриогенеза ПЖ формируется из клеток эктодермы задней части переднего отдела первичной кишки (рис. 1). ПЖ развивается из двух зародышевых зачатков (дорсальная и вентральная почки), которые образуются как результат выпячивания клеток эктодермы в окружающую эмбриональную мезенхиму. У мышей дорсальная почка становится морфологически заметной на 9 день эмбрионального развития (E9, dpc, *days post coitum*). Вентральная

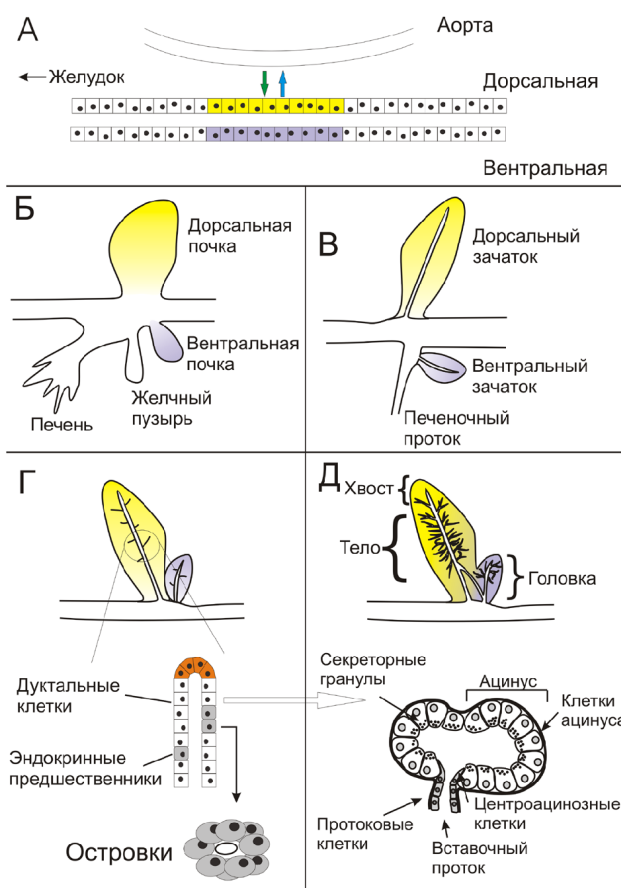


Рисунок 1. Этапы формирования ПЖ. **А)** Взаимопотенцирующее взаимодействие между энтодермой кишечной трубки и аортой. E8.5, 29dpc; **Б)** Формирование выростов E9.5, 30dpc; **В)** Образование эпителия E10.5, 34dpc; **Г)** Ветвление протоков E12, 38dpc; **Д)** Окончательное созревание, формирование ацинусов, миграция эндокринных клеток в островки. E14, 47dpc [66].

* - адресат для переписки

панкреатическая почка начинает формироваться несколько позже (E9,5), чем дорсальная и имеет несколько отличающуюся программу развития. На 10 день развития мыши (E10) и на 30-33 день развития человека зародышевая ПЖ состоит из парных почек, которые содержат быстро делящиеся мультипотентные панкреатические клетки-предшественники. В панкреатических почках начинается формирование микрополостей и инициируется процесс их слияния, который приводит к формированию первых протоков. На 12 день развития мыши начинается процесс слияния панкреатических почек и образование единого органа, у человека этот процесс происходит в течение 37-43 дня развития. Начиная со стадии E14 развития эмбриона мыши, запускается активное ветвление и ремоделирование протоков, начинается дифференцировка ацинарных клеток, формируется пул бипотентных клеток-предшественников и инициируется процесс обособления (деламинации) эндокринных клеток-предшественников. Рост и окончательное созревание экзокринной и эндокринной областей ПЖ происходит в постнатальный период. Весь эмбриональный органогенез ПЖ происходит как постоянный процесс взаимодействия между растущим эпителием железы и окружающими клетками эмбриональной мезенхимы. Многочисленные факторы мезенхимы, такие как ретиноевая кислота, различные BMP (костные морфогенетические белки [4]), лиганды сигнальных путей Notch и Wnt/b-катенин, играют определяющую роль, как в индукции ранних панкреатических зачатков первичной кишки, так и в поддержании правильного баланса между пролиферацией клеток пула панкреатических предшественников и направленной дифференцировкой этих клеток в экзокринную и эндокринную ткань железы. Важную роль в ряду этих факторов играют белки семейства фибробластных ростовых факторов (FGF) и в первую очередь белки FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-7 и FGF-10. Помимо участия в органогенезе ПЖ белки FGF выступают важными сигнальными молекулами, вовлечёнными в канцерогенез и опухолевую прогрессию рака ПЖ [5-7]. Данный обзор посвящен роли белков семейства FGF в развитии ПЖ.

1. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА FGF/FGFR СИГНАЛЬНОГО ПУТИ

Общая характеристика FGF/FGFR сигнального пути и роль FGF факторов в канцерогенезе были рассмотрены нами ранее [8]. Вкратце, семейство ростовых факторов FGF включает в себя 23 белка (рис. 2). Все они подразделяются на три группы: паракринные (1-10, 16-20, 22); эндокринные (15, 19, 21, 23); и интракринные (11-14). Предположительно, их функциональные отличия являются следствием их различного строения.

Паракринные факторы, в которые входят факторы FGF1-10, FGF16-20 и FGF22, содержат гепарин-связывающий участок и N-концевую сигнальную последовательность. Они секретируются

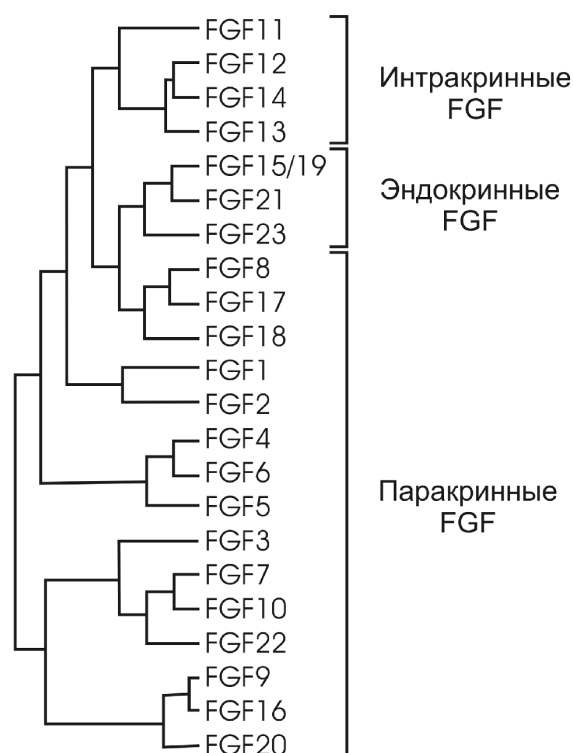


Рисунок 2. Семейства FGF [67].

в межклеточное пространство, связываются с белками экстраклеточного матрикса и воздействуют в основном на расположенные вблизи клетки-мишени.

Эндокринные свойства белков из группы FGF19 (FGF19/15, FGF21, FGF23) объясняются отсутствием гепарин-связывающего участка. Они секретируются из клетки, не задерживаются в экстраклеточном матриксе, и значительно быстрее попадают в кровоток.

Интракринные факторы, куда входят FGF11, FGF12, FGF13 и FGF14, не содержат сигнальную последовательность и слабо связываются с мембранными рецепторами FGFR. Основными их мишенями являются внутриклеточные рецепторы.

1.1. FGF, вовлечённые в органогенез ПЖ

Процесс формирования ацинусов и островков Лангерганса в поджелудочной железе разделяют на три этапа (рис. 1). У мышей первый этап заключается в детерминации и пролиферации клеток-предшественников ПЖ и появлением первых глюкагон-продуцирующих клеток (альфа-клетки) на E9.5 и E12.5 [9]. Второй этап протекает в период с E13.5 до E15.5, во время которого появляются все пять гормон-продуцирующих клеточных линий, а также секретирующие амилазу ацинарные клетки на апикальной части эмбриональных протоков [10]. Третий этап происходит в период с E16.5 до E19. В этот период эндокринные клетки обособляются и мигрируют в формирующиеся островки, а ацинарные клетки продолжают делиться [11].

Специфичные транскрипционные факторы контролируют панкреатическую детерминацию клеток энтодермы до панкреатических предшественников и затем в клетки определённых экзокринных и

эндокринных линий (рис. 3). Все клетки ПЖ берут начало из ранних клеток-предшественников, для которых характерна экспрессия гена *Pdx1* [12]. После окончания процесса дифференцировки, ген *Pdx1* продолжает экспрессироваться на высоком уровне только в бета-клетках, поскольку он участвует в регуляции транскрипционной активности гена инсулина. Также клетки предшественники экспрессируют *Sox9* и *Ptf1a* (также известный как *P48*). Во взрослом органе экспрессия *Sox9* ограничивается только небольшим количеством дуктальных и центроацинарных клеток, *Ptf1a* экспрессируется только в зрелых ацинарных клетках [13].

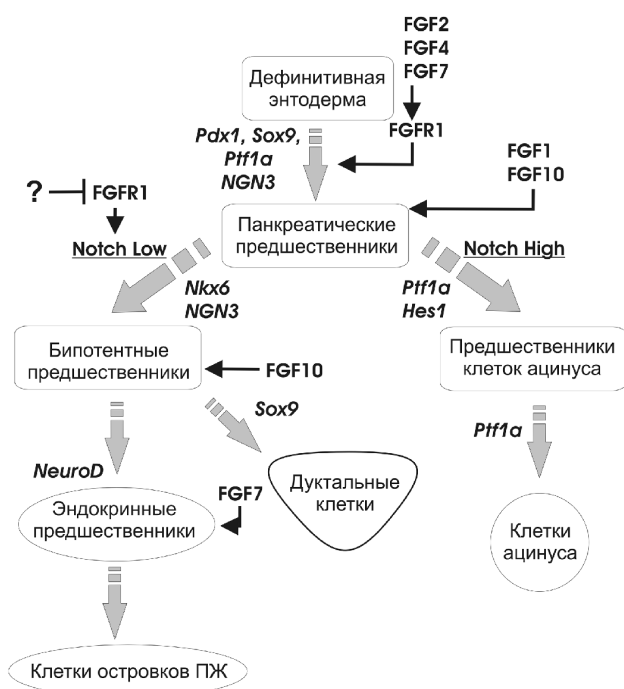


Рисунок 3. Процесс дифференцировки экзокринных и эндокринных клеток ПЖ. Активность генов-мастер регуляторов на каждом из этапов и предполагаемое влияние секретируемых из мезенхимы факторов FGF [56].

На всём пути панкреатогенеза активность генов-мастер регуляторов развития [14] и транскрипционных факторов, определяющих рост и дифференцировку клеток, ПЖ контролируется воздействием разнообразных белковых факторов, секретируемых прилегающей мезенхимой. Они включают многочисленные ростовые факторы семейства FGF, из которых наиболее важными для развития ПЖ являются факторы FGF1, FGF2, FGF4, FGF7 и FGF10, роль которых будет рассмотрена далее. В литературе можно найти информацию и о других, не упомянутых в этом обзоре белках FGF, которым приписывают функции регулирования органогенеза ПЖ. Так, подобные упоминания есть о роли FGF5, FGF8, FGF9, FGF11, FGF18 и FGF23 [15]. Различные уровни экспрессии этих факторов наблюдаются в поджелудочной железе на различных этапах процесса её формирования. Однако их участие нельзя назвать строго обязательным. Их роль во многом сводится к дополнительному стимулированию или ингибированию пролиферации ранних клеток

предшественников. При недостатке их секреции, они обычно замещаются другими FGF, тем самым не вызывая серьезных нарушений развития ПЖ. У большинства этих дополнительных FGF, участвующих в формировании ПЖ, нельзя выделить один доминантный физиологический эффект на определённый тип клеток. Почти все они способны оказывать различные эффекты на различные типы клеток развивающейся ПЖ [16, 17].

Далее приводятся известные на сегодняшний день экспериментальные данные по функциональной активности различных FGF в процессе эмбриогенеза ПЖ.

1.1.1. FGF1. Это кислый (acidic), полифункциональный белок, который синтезируется во многих типах клеток, в том числе в клетках эмбриональной мезенхимы, фибробластах и эндотелиальных клетках взрослой ПЖ. FGF1 является единственным лигандом, способным связываться со всеми типами рецепторов FGFR и их изоформами [8]. Белок FGF1 (как и FGF2) не содержит классическую сигнальную последовательность, поэтому его секреция происходит по альтернативному пути без участия аппарата Гольджи. Известно, что FGF1 способен индуцировать и поддерживать деление мультипотентных панкреатических клеток-предшественников, а также стимулировать развитие экзокринной ткани. Есть сведения о наличии сигнала ядерной локализации в последовательности белка FGF1, и определенной важности этой аминокислотной последовательности для функционирования белка, поскольку его удаление ведет к ослаблению FGF1 митогенного эффекта [18, 19].

1.1.2. FGF2. Это основной (basic) FGF белок, последовательность которого на 55% идентична FGF1. Обнаружено четыре различные формы белка FGF2, образующиеся в результате использования альтернативных стартов трансляции мРНК FGF2 [20] и различающиеся по молекулярной массе (18 кДа, 22,5 кДа, 23,1 кДа и 24,2 кДа). В эмбриогенезе FGF2 секретируется из клеток сердечной мезодермы, задает паттерны формирования близлежащей мультипотентной вентральной кишечной энтодермы и определяет органогенез печени или лёгких. Сигнал передается в основном через IIIc изоформу рецепторов FGFR1, 2 и 3, однако данный [8] белок также способен с низкой аффинностью связываться с рецепторами FGFR1-IIIb и FGFR4. FGF2 выполняет индуктивную роль в отношении формирования дорсального зачатка ПЖ во время эмбрионального развития. Индукция вентральной панкреатической почки может происходить и в отсутствие сердечной мезодермы и FGF2 [21].

FGF2 способен индуцировать дифференцировку клеток кишечной энтодермы сразу в нескольких направлениях в зависимости от его концентрации. Так, низкие концентрации FGF2 определяют линию печёночной дифференцировки, в то время как средние и высокие дозы индуцируют формирование клеток поджелудочной и лёгочной линий [22]. Было показано, что индукция PDX1+ клеток-предшественников ПЖ

частично зависит от FGF2-опосредованной активации MAPK сигнального пути. Предполагается также, что FGF2 оказывает влияние на активацию гена *NKX6.1*, что позволяет предположить участие FGF2 в формировании зрелых бета-клеток ПЖ. В связи с этим нужно отметить, что в разных тканях эффект FGF2 на рост и дифференцировку клеток может различаться. Так, изолированные из мозга мультипотентные стволовые клетки при культивировании в присутствии FGF2 неограниченно делятся, но не вступают в дифференцировку. При удалении FGF2 из культуральной среды, стволовые клетки дифференцируются в нейрональные или глиальные типы клеток [23-26].

Возможно, основной механизм воздействия FGF2 на процесс раннего органогенеза ПЖ заключается в ингибировании сигнального пути Hh (Hedgehog) в клетках энтодермы задней части переднего отдела первичной кишки. Ингибирование экспрессии энтодермального фактора Sonic hedgehog (Shh) совместным действием мезенхимальных ActivinB и FGF2 важно для регионализации дорсальной области первичной кишки, из которой позднее формируется дорсальная почка ПЖ [27, 28]. Снижение содержания энтодермального Shh приводит к повышению экспрессии генов, кодирующих транскрипционные факторы *Pdx1*, *Isl1* и *Pax6*. Эти факторы являются основными для последующей клеточной дифференцировки и экспрессии генов, необходимых для нормального развития ПЖ [29]. Взаимодействие между тканью дорсальной аорты, кардиальной мезодермы и энтодермой может влиять на последующее взаимодействие между мезенхимой и эпителием зачатков ПЖ [30,31].

1.1.3. FGF4. Этот фактор экспрессируется в непосредственной близости от задней энтодермы в гастрале и у эмбрионов в раннем сомитогенезе (начиная с 21 дня эмбрионального развития). Сигнал FGF4 главным образом передается в клетки через рецепторы FGFR1IIIc и FGFR2IIIc [8], и в меньшей степени через FGFR3IIIc и FGFR4. Считалось, что FGF4 обладает активностью, необходимой для регулирования паттерна формирования эктодермы кишечника. В частности, в исследованиях на куриных эмбрионах, FGF4 стимулировал в зависимости от концентрации экспрессию маркеров задней энтодермы, и ингибировал маркеры передней энтодермы, такие как *Hex1* и *Nkx2.1* [32, 33].

Однако существуют данные, показывающие, что самостоятельно FGF4 не способен к индукции препанкреатической энтодермы. В исследованиях на Активин А-индуцированных человеческих hESC и мышинных mESC клетках FGF4 не показал способности к индукции гена *PDX1* и не влиял на экспрессию маркеров передней и задней кишки, вне зависимости от концентрации. Это привело к выводу, что он не ответственен за определение паттерна первичной кишки во время органогенеза. При совместном воздействии на hESC и mESC клетки FGF4 и ретиноевой кислотой экспрессия мРНК *PDX1* увеличивалась на 12 день стимуляции, что было

подтверждено и на белковом уровне. В этих экспериментах было отмечено повышение клеточной выживаемости стимулированных клеток. При воздействии на эти же клетки ретиноевой кислотой с одновременным блокированием FGF сигнального пути, отмечался более низкий уровень мРНК *PDX1*. Поэтому было высказано предположение, что основная роль белка FGF4 заключается в частичном поддержании эффекта ретиноевой кислоты и повышении выживаемости *PDX1+* клеток энтодермы передней кишки [32, 15].

Экспериментальное повышение экспрессии FGF4 в формирующейся поджелудочной железе приводит к тому, что вместо нормального органа формируется неоформленная циста, с большим количеством протоковых и ацинарных клеток. Количество эндокринных клеток у этих мышей было снижено, а вместо организованных островков эти клетки были беспорядочно распределены в окружающем эпителии. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что FGF4 либо может специфично функционировать как ростовой фактор для протоковых клеток с одновременным подавлением других линий развития, либо что он в основном воздействует на прилежащую мезенхиму. В таком случае все наблюдаемые эффекты являются результатом ненормального ответа мезенхимальных клеток на повышенный сигнал FGF4 [15].

1.1.4. FGF7. FGF7 – ростовой фактор, синтезируемый фибробластами, но проявляющий митогенную активность только в отношении эпителиальных клеток, и не влияющий на пролиферацию фибробластов и эндотелиальных клеток. Из-за этого получил альтернативное название кератиноцитный фактор роста (KGF). FGF7 секретируется мезенхимными клетками ПЖ и, связываясь с рецептором FGFR2-IIIb, предположительно воздействует на процесс панкреатогенеза сразу в нескольких направлениях [34]. Как и другие факторы FGF, FGF7 обладает свойством индуцировать пролиферацию эпителиальных клеток. Однако, этот эффект не является специфичным и не ограничивается только линией развития эндокринных клеток ПЖ. Митогенный эффект FGF7 на протоковые и бета-клетки является более слабым, по сравнению с FGF1 и FGF2. Другим важным свойством FGF7 является его влияние на клетки дефинитивной энтодермы, которое приводит к активации экспрессии *Pdx1*, и нескольких других маркеров панкреатических клеток-предшественников: *Hnf6*, *Nkx6.1*, *P48* [35]. Влияние FGF7 на дифференцировку клеток на более поздних этапах остаётся неясным. В исследованиях на индуцированных *PDX1*-позитивных mESC, комбинированное воздействие FGF7, GLP-1 (глобального пептида 1) и никотинамида заставляло дифференцироваться их в секретирующие амилазу, карбоксипептидазу А и химотрипсиноген В ацинарные клетки [36]. С другой стороны, имеются подтвержденные данные, что FGF7 *in vivo* вызывает пролиферацию протоковых клеток. Более того, было показано, что FGF7 может еще и положительно

влиять *in vivo* на количество островковых β -клеток за счёт активации в протоковых клетках *Glut 2*, транскрипционной мишени *PDX1*, с последующей их дифференцировкой в β -клетки напрямую или, возможно, с наличием этапа дедифференцировки [37]. Можно отметить, что *FGF7* не является фактором, обязательным для нормального функционирования ПЖ, поскольку у мышей с инактивацией гена, кодирующего этот белок, все равно происходит появление потомства без метаболических дефектов [18, 38-41].

1.1.5. FGF10. Этот фактор имеет первичную структуру, близкую к *FGF7*, что может объяснить его пролиферативный эффект в отношении кератиноцитов. Однако, в отличие от *FGF7*, *FGF10* при высоких концентрациях способен проявлять митогенную активность по отношению к фибробластам. *FGF10* отличается большим, чем *FGF7* сродством к гепарину, что приводит к значительным различиям в функциональных свойствах данных белков. Так, *FGF10* в основном связан с экстраклеточным матриксом и находящимся в нем гепарансульфат-протеогликанами, а *FGF7* более свободно диффундирует в межклеточном пространстве. Эффект *FGF10* сконцентрирован на узкой границе эпителиально/мезенхимального контакта, что приводит к росту и удлинению препанкреатической почки. *FGF7* оказывает влияние на всю длину препанкреатической почки, что приводит к её ветвлению [42]. Это объясняет, почему гепарин ингибирует митогенную активность *FGF7* и усиливает в 5-10 раз активность *FGF10*. Как и *FGF7*, *FGF10* экспрессируется в основном в мезенхимных клетках ПЖ [43, 44].

Белок *FGF10* является важным ростовым фактором, участвующим в формировании ПЖ и влияющим на пролиферацию эпителиальных клеток. *FGF10* принимает участие на нескольких этапах развития ПЖ, в основном при переходе от дефинитивной энтодермы к этапу формирования пула панкреатических клеток-предшественников. Критичность *FGF10* для панкреатогенеза подтверждается тем, что у мышей с генетическим нокаутом гена *FGF10* отмечается дисгенез ПЖ [45]. Роль *FGF10* во время эмбрионального развития может быть двойственной: поддерживать панкреатические клетки-предшественники в недифференцированном состоянии и задавать пролиферативный сигнал. Во время нормального развития ПЖ *FGF10* преимущественно экспрессируется в мезенхиме и по мере формирования органа, количественное соотношение мезенхимной и эпителиальной тканей смещается в сторону увеличения последней. Следовательно, на поздних стадиях формирования органа концентрации белка *FGF10* может быть уже недостаточно для ингибирования дифференцировки и стимулирования пролиферации, и, как следствие, происходит активация процесса дифференцировки [24, 46].

Основной механизм, через который белок *FGF10* влияет на клетки предшественники в панкреатическом эпителии, является активация мастер-гена *Sox9* [47]. Транскрипционный фактор *Sox9* является

специфическим маркером и поддерживающим фактором мультипотентных клеток-предшественников во время органогенеза ПЖ и других органов. В поджелудочной железе на ранних стадиях органогенеза ген *Sox9* экспрессируется во всех эпителиальных клетках [48]. Специфическая инактивация *Sox9* приводит к значительной гипоплазии органа из-за уменьшения пула клеток-предшественников. На основании этого было предположено, что *Sox9* поддерживает клетки-предшественники ПЖ, стимулируя их пролиферацию, выживаемость, и удерживает их в недифференцированном состоянии [49]. Секретируемый в панкреатической мезенхиме *FGF10* связывается с мембранным рецептором *FGFR2-IIIb*. Активация рецептора приводит к запуску сигнального пути, который, в конечном итоге, активирует экспрессию *Sox9*. *Sox9* активирует синтез факторов, поддерживающих пролиферацию и недифференцированное состояние, выживаемость клеток и их коммитирование в панкреатическую линию развития, а также повышает количество рецепторов *FGFR2b* на мембране клетки. Последнее приводит к тому, что клетка становится более чувствительной к *FGF10*, образуя в итоге петлю положительной обратной связи. При нарушении процесса передачи сигнала *FGF10*, снижении экспрессии *Sox9* и *FGFR2-IIIb*, также наблюдается нарушения в коммитировании клеток и отмечается начало альтернативных программ дифференцировки, таких как печёночная линия дифференцировки [50-52].

FGF10, возможно, необходим также для поддержки специфичной экспрессии гена *Ptf1a* для ПЖ в клетках-предшественниках (рис. 3). Эктопическая экспрессия *FGF10* в панкреатическом эпителии приводит к гиперплазии органа, характеризующейся увеличением числа *Pdx1+/Nkx6.1+* клеток-предшественников и нарушенной дифференцировкой эндокринных и экзокринных клеток [53, 45].

Эффекты каждого из компонентов *FGF/FGFR* сигнального пути в органогенезе ПЖ, а также патологии при гиперэкспрессии или гипоекспрессии каждого из них выведены в таблице.

2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ FGFR И NOTCH

Сигнальный путь *Notch* выполняет критически важную роль, контролируя процессы деления или дифференцировки клеток-предшественников [54]. Конечным результатом индукции *Notch* сигнального пути становится активация гена транскрипционного репрессора *Hes1*, который подавляет активность гена *NGN3*. Активация сигнального пути *Notch*, активация гена *Hes1* и подавление гена *NGN3* смещают детерминацию панкреатических клеток-предшественников в сторону преацинарных клеток (рис. 3). В случае если *Notch* и, соответственно, *Hes1* подавлены, то происходит активация *NGN3*, которая определяет дифференцировку в сторону бипотентных клеток-предшественников. Функционирование *FGF10* также связано с сигнальным путём *Notch* [55].

ФАКТОРЫ РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ И ОРГАНОГЕНЕЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Таблица. Роль компонентов FGF/FGFR сигнального пути в органогенезе ПЖ, а также наблюдаемые патологические сдвиги при изменении в них

	Роль в органогенезе ПЖ	Патологии при нарушенном воздействии
FGF1	Индукция пролиферации клеток-предшественников [18]	Гипоплазия ткани [18]
FGF2	Индукция пролиферации клеток-предшественников [21, 29]	Гипоплазия ткани [26]
FGF4	Индукция пролиферации дуктальных клеток [32]	Нарушение морфологии [15]
FGF7	Индукция пролиферации клеток-предшественников [35]	Гипоплазия ткани Гиперплазия дуктальной ткани [37]
FGF10	Индукция пролиферации клеток-предшественников [46]	Гипоплазия ткани и/или дисгенез органа [45]
FGFR1		-
FGFR2	Формирование экзокринной части поджелудочной железы [41]	Дисплазия эпителия поджелудочной железы [41]
FGFR3		Гиперплазия ткани [53]

Показано, что при воздействии FGF10 на клетки в них активируются и компоненты Notch пути. Существует несколько предположений о механизме взаимосвязи этих двух путей. Так, была обнаружена взаимосвязь между FGF10 и белком Lunatic Fringe (LFNG). LFNG известен своей способностью усиливать активность Notch сигнала. Это подтверждается тем, что максимальный уровень экспрессии LFNG в клетках в процессе панкреатогенеза мыши наблюдается между E12 и E16 стадиями эмбриогенеза, в период максимальной экспрессии поджелудочной мезенхимной белка FGF10 [55].

Альтернативной точкой зрения является предположение о существовании сигнального каскада с промежуточным звеном, включающим белок Sox9. Основанием для этого является то, что Sox9 контролирует экспрессию большого количества транскрипционных факторов, в том числе и Ngn3, который активирует экспрессию Notch-лиганда Delta, связывающегося с Notch-рецептором [56]. Связывание лиганда Delta приводит к последующему протеолитическому расщеплению рецептора, что высвобождает фрагмент внутриклеточного домена, который транслоцируется в ядро, и воздействует на целевые гены мишени. Активация Notch-рецептора усиливает экспрессию *Hes1*, который в свою очередь подавляет экспрессию *Ngn3* в результате чего клетки удерживаются в пролиферативно-зачаточном состоянии. Напротив, когда происходит подавление сигналов Notch, Ngn3 активируется, и происходит последующая дифференцировка в эндокринные клетки-предшественники [57, 58].

Отмечается [59], что экспрессия гена *NGN3* находится в противофазе с активностью FGFR1 и PDX1. Возможно, что FGFR1 оказывает существенное влияние на процесс дифференцировки клеток. Предположительный механизм такого влияния выглядит следующим образом (рис. 3) [59]. В клетках дефинитивной энтодермы активация рецептора FGFR1 напрямую или опосредованно через промежуточные факторы приводит к усилению транскрипции *PDX1*, что определяет спецификацию клеток в первичные панкреатические

предшественники. Далее, инактивация рецептора приводит к снижению экспрессии *PDX1* и увеличению экспрессии *NGN3*, ограничивая тем самым направление дифференцировки бипотентными клетками-предшественниками. На поздних этапах созревания эндокринных клеток, ген *PDX1* повторно активируется, поскольку он необходим для транскрипционной активации гена инсулина при дифференцировке бета-клеток. Происходит ли это из-за возобновления действия сигнального пути FGFR1, пока неизвестно.

Пока не доказанным в настоящее время остаётся предполагаемое взаимодействие между FGF/FGFR и Wnt/ β -catenin сигнальными путями, как один из возможных механизмов, определяющих формирование ПЖ [60]. Сигнальные молекулы Wnt – это секретируемые белки, способные связываться с трансмембранными рецепторами Frizzled. Это приводит к каскаду взаимодействий между цитоплазматическими молекулами, стабилизацией и накоплением белка β -catenin, его транслокации в ядро, где он способен контролируемо воздействовать на целевые гены. Во время органогенеза ПЖ, Wnt/ β -catenin сигнальный путь активен от момента формирования энтодермы, до дифференцировки экзокринных и эндокринных клеток [61]. Согласно последним данным, активация Wnt сигнального пути необходима для пролиферации предшественников эндокринных и ацинарных клеток. Предположение о наличии возможной связи между сигнальными путями FGF и Wnt в панкреатических клетках-предшественниках базируется на экспериментальной демонстрации того, что в пространственно близких клетках-предшественниках печени при связывании FGF10 с FGFR2b происходит активация β -катенина [62, 63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Суммируя известные эффекты факторов FGF, которые экспрессируются в течение формирования ПЖ, можно полагать, что основные эффекты эти факторы проявляют на начальных этапах

органогенеза. Ростовые факторы, среди которых несколько белков семейства FGF, секретируемые из кардиальной мезенхимы и дорсальной аорты, являющиеся определяющими в активации мастер-генов, регуляторов программы развития ПЖ, таких как *Sox9*, *Pdx1*, *Pf1a*, хотя отмечаются и другие важные эффекты, такие как поддержка недифференцированного состояния и ускорение деления клеток. В большинстве случаев изменение уровней экспрессии этих ростовых факторов оказывает сильное влияние на общую организацию ПЖ, приводя к значительной гипоплазии органа, дисгенезу, или гиперплазии, в случаях недостаточного влияния эффекторов, ограничивающих деление и запускающих дифференцировку. На поздних этапах формирования факторы FGF преимущественно поддерживают пролиферацию пула недифференцированных клеток ПЖ [64, 65]. Таким образом, несмотря на довольно обильную информацию, требуются дополнительные исследования для получения интегральной картины участия FGF и их рецепторов в регуляторной сети, определяющей развитие ПЖ. Получение такой информации позволит более точно определить мишени терапевтического воздействия при различных патологиях ПЖ.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-50-00131).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Mastracci T.L., Sussel L.* (2012) Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol., **1**(5), 609-628.
2. *Ackermann A.M., Gannon M.* (2007) J. Mol. Endocrinol., **38**(1-2), 193-206.
3. *Slack J.M.* (1995) Development, **121**(6), 1569-1580.
4. *Ahnfelt-Rønne J., Ravassard P., Pardanaud-Glavieux C., Scharfmann R., Serup P.* (2010) Diabetes, **59**(8), 1948-1956.
5. *Pan F.C., Brissova M.* (2014) Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes., **21**(2), 77-82.
6. *Best M., Carroll M., Hanley N.A., Piper Hanley K.* (2008) Mol. Cell Endocrinol., **288**(1-2), 86-94.
7. *Murtaugh L.C.* (2007) Development, **134**(3), 427-438.
8. *Гнатенко Д.А., Копанцев Е.П., Свердлов Е.Д.* (2016) Биомед. химия, **62**, 622-629. DOI: 10.18097/PBMC20166206622.
9. *Herrera P.L.* (2000) Development, **127**, 2317-2322.
10. *Wang J., Kilic G., Aydin M., Burke Z., Oliver G., Sosa-Pineda B.* (2005) Dev. Biol., **286**, 182-194.
11. *Bouwens L., Rومان I.* (2005) Physiol. Rev., **85**, 1255-1270.
12. *Wu H., MacFarlane W.M., Tadayyon M., Arch J.R., James R.F., Docherty K.* (1999) Biochem. J., **344**, 813-818.
13. *Hald J., Sprinkel A.E., Ray M., Serup P., Wright C., Madsen O.D.* (2008) J. Histochem. Cytochem., **56**, 587-595.
14. *Kondratyeva L.G., Vinogradova T.V., Chernov I.P., Sverdlov E.D.* (2015) Genetika, **51**(11), 1221-1233.
15. *Dichmann D.S., Miller C.P., Jensen J., Scott Heller R., Serup P.* (2003) Dev Dyn., **226**(4), 663-674.
16. *Oliver-Krasinski J.M., Staffers D.A.* (2008) Genes Dev., **22**(15), 1998-2021.
17. *Lodh S., O'Hare E.A., Zaghoul N.A.* (2014) Birth Defects Res. C Embryo Today, **102**(2), 139-158.
18. *Inchovska M., Ogneva V., Martinova Y.* (2006) Cell Prolif., **39**(6), 537-550.
19. *Powers C.J., McLeskey S.W., Wellstein A.* (2000) Endocr. Relat. Cancer, **7**(3), 165-197.
20. *Okada-Ban M., Thiery J.P., Jouanneau J.* (2000) Int. J. Biochem. Cell Biol., **32**(3), 263-267.
21. *Le Bras S., Miralles F., Basmaciogullari A., Czernichow P., Scharfmann R.* (1998) Diabetes., **47**(8), 1236-1242.
22. *Ameri J., Ståhlberg A., Pedersen J., Johansson J.K., Johannesson M.M., Artner I., Semb H.* (2010) Stem Cells, **28**(1), 45-56.
23. *Talavera-Adame D., Dafeo D.C.* (2015) World J. Exp. Med., **5**(2), 40-49.
24. *Kumar M., Jordan N., Melton D., Grapin-Botton A.* (2003) Dev Biol., **259**(1), 109-122.
25. *Kim S.K., Hebrok M.* (2001) Genes Dev., **15**(2), 111-127.
26. *Xu X., Browning V.L., Odorico J.S.* (2011) Mech. Dev., **128**(7-10), 412-427.
27. *Apelqvist A., Ahlgren U., Edlund H.* (1997) Curr Biol., **7**(10), 801-804.
28. *Fogarty M.P., Emmenegger B.A., Grasfeder L.L., Oliver T.G., Wechsler-Reya R.J.* (2007) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **104**(8), 2973-2978.
29. *Hebrok M., Kim S.K., Melton D.A.* (1998) Genes Dev., **12**(11), 1705-1713.
30. *Mfopou J.K., Willems E., Leyns L., Bouwens L.* (2005) Int. J. Dev. Biol., **49**(8), 915-922.
31. *Jaramillo M., Mathew S., Task K., Barner S., Banerjee I.* (2014) PLoS One, **9**(4), e94307.
32. *Johannesson M., Stehlberg A., Ameri J., Sand F.W., Norrman K., Semb H.* (2009) PLoS One, **4**(3), e4794.
33. *Bayha E., Jørgensen M.C., Serup P., Grapin-Botton A.* (2009) PLoS One, **4**(6), e5845.
34. *Elghazi L., Cras-Méneur C., Czernichow P., Scharfmann R.* (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **99**(6), 3884-3889.
35. *Shirasawa S., Yoshie S., Yokoyama T., Tomotsune D., Yue F., Sasaki K.* (2011) Stem Cells Dev., **20**(6), 1071-1078.
36. *Takizawa-Shirasawa S., Yoshie S., Yue F., Mogi A., Yokoyama T., Tomotsune D., Sasaki K.* (2013) Cell Tissue Res., **354**(3), 751-759.
37. *Uzan B., Figeac F., Portha B., Movassat J.* (2009) PLoS One, **4**(3), e4734.
38. *Kumar S.S., Alarfaj A.A., Munusamy M.A., Singh A.J., Peng I.C., Priya S.P., Hamat R.A., Higuchi A.* (2014) Int. J. Mol. Sci., **15**(12), 23418-23447.
39. *Delaspre F., Massumi M., Salido M., Soria B., Ravassard P., Savatier P., Skoudy A.* (2013) PLoS One, **8**(1), e54243.
40. *Pagliuca F.W., Millman J.R., Gürtler M., Segel M., Van Dervort A., Ryu J.H., Peterson Q.P., Greiner D., Melton D.A.* (2014) Cell, **159**(2), 428-439.
41. *Miralles F., Czernichow P., Ozaki K., Itoh N., Scharfmann R.* (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **96**(11), 6267-6272.
42. *Naye F., Voz M.L., Detry N., Hammerschmidt M., Peers B., Manfroid I.* (2012) Mol. Biol. Cell, **23**(5), 945-954.
43. *Shih H.P., Wang A., Sander M.* (2013) Annu. Rev. Cell Dev. Biol., **29**, 81-105.
44. *Ye F., Duviillé B., Scharfmann R.* (2005) Diabetologia, **48**(2), 277-281.
45. *Hart A., Papadopoulou S., Edlund H.* (2003) Dev Dyn., **228**(2), 185-193.
46. *Kawaguchi Y.* (2013) J. Clin. Invest., **123**(5), 1881-1886.
47. *Seymour P.A.* (2014) Rev Diabet Stud., **11**(1), 51-83.
48. *Seymour P.A., Freude K.K., Tran M.N., Mayes E.E., Jensen J., Kist R., Scherer G., Sander M.* (2007) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **104**(6), 1865-1870.

ФАКТОРЫ РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ И ОРГАНОГЕНЕЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

49. Wang J., Rhee S., Palaria A., Tremblay K.D. (2015) *Dev. Dyn.*, **244**(3), 431-443.
50. Murakami S., Kan M., McKeehan W.L., de Crombrughe B. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**(3), 1113-1118.
51. Bhonde R.R., Sheshadri P., Sharma S., Kumar A. (2014) *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **46**, 90-102.
52. Miralles F., Lamotte L., Couton D., Joshi R.L. (2006) *Int. J. Dev. Biol.*, **50**(1), 17-26.
53. Arnaud-Dabernat S., Kritzik M., Kayali A.G., Zhang Y.Q., Liu G., Ungles C., Sarvetnick N. (2001) *Genes Dev.*, **15**(2), 111-127.
54. Hosokawa S., Furuyama K., Horiguchi M., Aoyama Y., Tsuboi K., Sakikubo M., Goto T., Hirata K., Tanabe W., Nakano Y., Akiyama H., Kageyama R., Uemoto S., Kawaguchi Y. (2015) *Sci. Rep.*, **17**(5), 8518.
55. Habener J.F., Kemp D.M., Thomas M.K. (2005) *Endocrinology*, **146**(3), 1025-1034.
56. Jensen J. (2004) *Dev. Dyn.*, **229**(1), 176-200.
57. Ahnfelt-Rønne J., Jørgensen M.C., Klinck R., Jensen J.N., Füchtbauer E.M., Deering T., MacDonald R.J., Wright C.V., Madsen O.D., Serup P. (2012) *Development*, **139**(1), 33-45.
58. Rulifson I.C., Karnik S.K., Heiser P.W., ten Berge D., Chen H., Gu X., Taketo M.M., Nusse R., Hebrok M., Kim S.K. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**(15), 6247-6252.
59. Yamashita-Sugahara Y., Matsumoto M., Ohtaka M. et al. (2016) *Scientific Reports*, **6**, 35908.
60. Wang Q.M., Zhang Y., Yang K.M., Zhou H.Y., Yang H.J. (2006) *World J. Gastroenterol.*, **12**(16), 2615-2619.
61. Papadopoulou S., Edlund H. (2005) *Diabetes*, **54**(10), 2844-2851.
62. Berg T., Rountree C.B., Lee L., Estrada J., Sala F.G., Choe A., Veltmaat J.M., De Langhe S., Lee R., Tsukamoto H., Crooks G.M., Bellusci S., Wang K.S. (2007) *Hepatology*, **46**(4), 1187-1197.
63. Itoh N. (2015) *Cytokine Growth Factor Rev.*, S1359-6101(15)30006-X.
64. Jennings R.E., Berry A.A., Strutt J.P., Gerrard D.T., Hanley N.A. (2015) *Development*, **142**(18), 3126-3137.
65. Kong X., Li L., Li Z., Xie K. (2012) *Cytokine Growth Factor Rev.*, **23**(6), 343-356.
66. Gittes G.K. (2009) *Dev. Biol.*, **326**(1), 4-35.
67. Nunes Q.M., Li Y., Sun C., Kinnunen T.K., Fernig D.G. (2016) *Peer J.*, **4**, e1535.

Поступила: 18. 04. 2017.
Принята к печати: 19. 04. 2017.

FIBROBLAST GROWTH FACTORS AND THEIR EFFECTS IN PANCREAS ORGANOGENESIS

D.A. Gnatenko, E.P. Kopantzev, E.D. Sverdlov

Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
16/10 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117997 Russia; tel.: 8(926)6494282; e-mail: gnatenkodmitrij@gmail.com

Fibroblast growth factors (FGF) – growth factors that regulate many important biological processes, including proliferation and differentiation of embryonic cells during organogenesis. In this review, we will summarize current information about the involvement of FGFs in the pancreas organogenesis. Pancreas organogenesis is a complex process, which involves constant signaling from mesenchymal tissue. This orchestrates the activation of various regulator genes at specific stages, determining the specification of progenitor cells. Alterations in FGF/FGFR signaling pathway during this process lead to incorrect activation of the master genes, which leads to different pathologies during pancreas development. Understanding the full picture about role of FGF factors in pancreas development will make it possible to more accurately understand their role in other pathologies of this organ, including carcinogenesis.

Key words: growth factors, pancreas, master genes, organogenesis, pancreas tumors