

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОПУЛЯЦИИ α -КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИХ РОЛИ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

А.С. Плюшкина, М.С. Калигин

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Current ideas about the α -cells population and their role in the pathogenesis of diabetes mellitus

A.S. Plushkina, M.S. Kaligin

Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

Сахарный диабет является глобальной проблемой современной медицины. Во всем мире активно ведутся исследовательские работы по изучению данного заболевания с целью поиска новых эффективных методов терапии. Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о немаловажной роли глюкагона — гормона, вырабатываемого α -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, в патогенезе гипергликемии при сахарном диабете. В этом обзоре проанализированы современные представления об особенностях образования и дифференцировки α - и β -клеток поджелудочной железы. Особое внимание уделено популяции α -клеток и их роли в развитии гипергликемии при сахарном диабете.

Ключевые слова: поджелудочная железа, сахарный диабет, глюкагон, α -клетки.

В последнее время отмечается большой подъем заболеваемости сахарным диабетом (СД). На сегодняшний день по всему миру болеет более 360 млн человек. Согласно прогнозам, к 2030 г. число людей, страдающих сахарным диабетом, возрастет еще на 50,7% [1]. Кроме того, СД имеет большую социальную значимость, поскольку приводит к ранней инвалидизации и сопровождается высокой летальностью. Причиной этого являются осложнения заболевания, при которых происходит поражение сосудов жизненно важных органов: почек, сердца, конечностей и др.

СД I типа представляет собой хроническое заболевание эндокринной части поджелудочной железы (ПЖ). Причиной заболевания является поражение эндокринной части органа, а именно β -клеток островков Лангерганса. В результате развиваются хроническая инсулиновая недостаточность и гипергликемия [2].

В последние десятилетия активно ведутся работы по изучению регенерации инсулоцитов с целью возможности восстановления популяции β -клеток. В качестве источников β -клеток могут выступать клетки эпителия протоков поджелудочной железы, а также ацинарные клетки и эндокринные клетки островков [3–5]. Однако было показано, что при экспериментальном диабете у крыс, наряду с повреждением и количественным уменьшением β -клеток, отмечается увеличение популяции α -клеток [6].

Еще в 1970 г. R.H. Unger выдвинул гипотезу, согласно которой сахарный диабет является гормональным заболеванием. Таким образом, гипергликемия при СД возникает не только вследствие недостатка инсулина, вырабатываемого β -клетками островков Лангерганса, но и избытка глюкагона, выделяемого α -клетками [7]. Результаты многочисленных исследований последних лет показывают немаловажную роль глюкагона в патогенезе сахар-

Diabetes mellitus is a global problem of modern medicine. All over the world scientists are study this disease in order to find new and effective therapies. Numerous studies in recent years show very important role of glucagon, a hormone produced by α -cells of pancreas, in the pathogenesis of hyperglycemia in diabetes mellitus. The review analyzed current ideas about the features of the formation and differentiation of α - and β -cells of the pancreas. Particular attention is given to α -cells population and their role in the development of hyperglycemia in diabetes mellitus.

Keywords: pancreas, diabetes mellitus, glucagon, α -cells.

ного диабета, который вызывает повышение уровня глюкозы в крови путем стимуляции гликогенолиза в печени и глюконеогенеза. Глюкагон подавляет секрецию инсулина β -клетками, в то время как инсулин угнетает экспрессию глюкагона и его высвобождение из α -клеток [8, 9].

Дифференцировка α -клеток ПЖ происходит под влиянием различных факторов. Известно, что глюкагоноподобный пептид (GLP-1) синтезируется в L-клетках кишечника. В норме дифференцированные α -клетки поджелудочной железы продуцируют глюкагон, а GLP-1 определяется в незначительном количестве. Однако в ответ на повреждение, β -клетки вырабатывают SDF-1 (stromal cell-derived factor-1) — один из факторов, который действует на недифференцированные клетки-предшественницы α -клеток, которые начинают активно экспрессировать GLP-1 одновременно с глюкагоном. Таким образом, α -клетки, по всей видимости, обладают необычайной пластичностью и способны переключаться между производством глюкагона и GLP-1 в зависимости от относительного уровня прогормонов-конвертаз PC2 и PC1/3. Так, дифференцированные α -клетки экспрессируют только PC2 и производят глюкагон, тогда как недифференцированные про- α -клетки экспрессируют PC1/3 и PC2, а также производят GLP-1 и глюкагон [10, 11].

Исследования показали, что гиперплазия α -клеток, сопровождающаяся выраженной экспрессией GLP-1 играет неотъемлемую роль в регенерации β -клеток. Глюкагоноподобный пептид также способствует подавлению секреции глюкагона. Таким образом, GLP-1-индуцированная стимуляция инсулина и подавление глюкагона в равной степени способствуют снижению гликемии при СД [12–14].

Во всех эндокринных клетках поджелудочной железы экспрессируется ген Pdx-6. В α -клетках он необходим для экспрессии гена глюкагона (Gcg) и регулирует превращение проглюкагона в глюкагон.

e-mail: ob_alex@mail.ru

Показано, что после подавления или удаления Pax-6 у мышей, уровень мРНК глюкагона сильно снижается [15]. Было отмечено, что Pax-6 может влиять и на продукцию глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) [16]. Для дифференцировки α -клеток очень важны такие специфические факторы как Pax6, FoxA 2 и Arx. У мутантных мышей с недостатком Pax6, а также FoxA 2 α -клетки отсутствовали или были представлены в небольшом количестве [16]. Недостаток Arx приводит к истощению α -клеток поджелудочной железы у рыб, мышей и человека [17, 18].

При избыточной экспрессии Pax4 и нарушении экспрессии Arx в поджелудочной железе мыши происходит истощение α -клеток и соответственно снижается производство глюкагона, а масса β -клеток значительно увеличивается [19]. Таким образом, возможно переключение α -клеток на функционирование по типу β -клеток, то есть α -клетки могут перепрограммироваться в β -клетки.

В исследовании на мышах было показано, что в условиях избыточной экспрессии Pax4 происходит восьмикратное увеличение количества β -клеток за счет их дифференцировки из α -клеток-предшественниц. При этом количество α -клеток значительно снижается. При системном введении глюкагона этим животным наблюдалось уменьшение образования прогениторных клеток, и соответственно, образование новых β -клеток. Эти наблюдения указывают на возможность того, что глюкагон, как продукт зрелых, полностью дифференцированных α -клеток, ингибирует образование клеток-предшественников α -клеток и их последующую дифференцировку в β -клетки [20].

В α -клетках взрослой поджелудочной железы экспрессируется Maf-B (musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog-B), однако в период развития встречается и в α - и β -клетках. Тогда как Maf-A экспрессируется только в зрелых β -клетках. В работе на мышах, которые были лишены Maf-B, показано, что этот фактор регулирует основные этапы дифференцировки обоих типов клеток: и инсулин-, и глюкагон-продуцирующих [21, 22].

В эмбриональном периоде отдельные эндокринные клетки поджелудочной железы вначале способны одновременно синтезировать несколько гормонов, например инсулин и глюкагон, и лишь позднее они дифференцируются в узкоспециализированные эндокринные клетки [23]. Из этого было сделано предположение, что в поджелудочной железе изначально существует мультигормональная клетка-предшественница [24].

Количество инсулин- и глюкагон-позитивных клеток в островках Лангерганса возрастает в процессе пренатального развития поджелудочной железы и является максимальным через 2 мес. после рождения. Причём экспрессия глюкагона впервые наблюдалась на сроке 8,5 нед. гестации в клетках эпителия протоков поджелудочной железы, а инсулина — только на сроке 11,5 нед. гестации в клетках эпителия протоков и в формирующихся островках. Были обнаружены клетки, одновременно экспрессирующие C-kit (рецептор фактора стволовых клеток) и инсулин. Более того, такие клетки были выявлены не только у плодов человека, но и в поджелудочной железе новорожденных. Также с помощью двойного иммуногистохимического окрашивания было подтверждено предположение, что C-kit-позитивные клетки могут дифференцироваться не только в

β -клетки, но и в α -клетки. Причём эта дифференцировка начинается ещё в эпителии протоков, где с 8,5 нед. обнаружены C-kit-позитивные клетки, экспрессирующие глюкагон. На последующих сроках в островках также находили C-kit-позитивные клетки, содержащие глюкагон. На сроке 8,5 нед. одновременно с C-kit-позитивными клетками, экспрессирующими глюкагон, в клетках эпителия протоков было обнаружено образование м-РНК проинсулина. При этом экспрессия инсулина определялась на сроке 11,5 нед. гестации. На сроке 11,5 нед. внутриутробного развития в островках были обнаружены клетки, одновременно синтезирующие и инсулин, и глюкагон и сохраняющиеся в островках и после рождения. Результаты этого исследования позволяют сделать вывод, что популяция C-kit-позитивных клеток может служить общим источником как β - так и α -клеток, которые сначала синтезируют глюкагон, а затем и инсулин [25].

В экспериментальной работе на крысах было показано, что после повреждения β -клеток аллоксаном в крови повышается уровень глюкозы, что является стимулом для активации стволового компартмента островков. На мембране клеток-предшественниц островков появляется C-kit, который связывается со своим лигандом — фактором стволовых клеток, что запускает процесс дифференцировки C-kit⁺ клеток. Причём это происходит через стадию C-kit⁺/глюкагон⁺ клеток. Далее C-kit⁺-клетки синтезируют глюкагон и инсулин. Постепенно клетки становятся только инсулин-продуцирующими [6].

Эта дифференцировка очень напоминает пренатальное развитие эндокриноцитов, когда C-kit⁺ клетки протоков ПЖ начинают первым синтезировать глюкагон с 8,5 нед. гестации, а затем в этих же клетках синтезируется инсулин. Также в островках имеются C-kit⁺ клетки одновременно синтезирующие глюкагон и инсулин. Таким образом, результаты этого исследования опровергают данные о том, что развитие популяций β - и α -клеток происходит независимо друг от друга. Наоборот, они подтверждают, что существует одна общая клетка-предшественница β и α -клеток островков поджелудочной железы. По мере дифференцировки эндокринных клеток количество C-kit на мембране уменьшается, и образуются дифференцированные эндокриноциты. Обнаружение одной клетки-предшественницы для β - и α -клеток поджелудочной железы, которая сначала синтезирует глюкагон, а затем и инсулин, требует дальнейшего изучения и пересмотра патофизиологических основ сахарного диабета I типа. Ученые предполагают, что при сахарном диабете I типа гипергликемия является следствием не только недостатка инсулина, но и избытка глюкагона. То есть клетка-предшественница начинают дифференцироваться, чтобы восполнить недостаток инсулина. При этом они сначала начинают синтезировать глюкагон, который еще более усугубляет ситуацию. То, что C-kit⁺ клетки способны дифференцироваться в α - и β -клетки ПЖ позволяет утверждать, что именно этот маркер является истинным для клеток-предшественниц эндокриноцитов, что открывает перспективы для разработки новых методов лечения сахарного диабета I типа путём трансплантации C-kit⁺ клеток ПЖ, которые будут синтезировать гормоны и корректировать нарушения углеводного обмена [6]. Учеными было замечено, что при экспериментальном аллоксановом диабете у крыс в островках ПЖ и ацинусах появляются и

увеличиваются количественно десмин-позитивные звёздчатые клетки. Эти клетки по своему фенотипу и свойствам очень напоминают звёздчатые клетки печени. Клетки обеих популяций накапливают витамин А, секретируют широкий спектр факторов роста, синтезируют макромолекулы межклеточного вещества. В литературе встречаются данные о том, что эти клетки могут быть источником развития эндокриноцитов [26]. По мнению авторов, звёздчатые клетки обеспечивают необходимое микроокружение для дифференцировки C-kit-позитивных клеток в эндокриноциты. Таким образом, авторы делают предположение, что при аллоксановом диабете происходит активация звёздчатых клеток ПЖ, которые начинают синтезировать факторы роста и цитокины. Синтезированные факторы роста взаимодействуют с рецепторами прогениторных клеток, в частно-

сти с рецептором фактора стволовых клеток C-kit. Это взаимодействие приводит к дифференцировке C-kit⁺ клеток в β -клетки через стадию глюкагон-продуцирующих клеток [27, 28].

Также в исследовании на рыбах учеными была продемонстрирована транскрипционная дифференцировка α - в β -клетки. Результаты этой работы свидетельствуют, что для запуска этого процесса необходима активация гена глюкагона [29].

Таким образом, действие глюкагона, синтезируемого α -клетками островков Лангерганса ПЖ, можно расценивать как один из патогенетических факторов СД. В клинической практике врачей необходимо особое внимание обращать на уровень глюкагона в крови. А дальнейшее изучение α -клеток и выделяемого ими гормона откроет новые перспективы в терапии СД.

ЛИТЕРАТУРА:

- Whiting D.R., Guariguata L., Weil C. et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011; 94(3): 311-21.
- Потемкин В.В. Эндокринология. М: Медицина; 1999: 488-95.
- Ramiya V.K., Maraist M., Arfors K.E. et al. Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells. *J. Nat. Med.* 2000; 6: 278-82.
- Yamada S., Kojima I. Regenerative medicine of the pancreatic β cells. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2005; 12: 218-26.
- Gu G., Dubauskaite J., Melton D. A. Direct evidence for the pancreatic lineage: NGN3⁺ cells are islet progenitors and are distinct from duct progenitors. *J. Dev. Biol.* 2002; 244: 5-17.
- Плюшкина А.С., Калигин М.С., Андреева Д.И. и др. C-kit-позитивные клетки островков поджелудочной железы крысы как клетки-предшественницы эндокриноцитов при аллоксановом диабете. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2012; 7(3): 138-41.
- Unger R.H., Aguilar-Parada E., Müller W.A. et al. Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 1970; 49(4): 837-48.
- Kawai K., Yokota C., Ohashi S. et al. Evidence that glucagon stimulates insulin secretion through its own receptor in rats. *Diabetologia* 1995; 38: 274-6.
- Kawamori D., Kulkarni R.N. Insulin modulation of glucagon secretion: the role of insulin and other factors in the regulation of glucagon secretion. *Islets* 2009; 1: 276-9.
- Joel H.F., Stanojevic V. α -cell role in β -cell generation and regeneration. *Islets* 2012; 4: 188-98.
- Kilimnik G., Kim A., Steiner D.F. et al. Intra-islet production of GLP-1 by activation of prohormone convertase 1/3 in pancreatic α -cells in mouse models of β -cell regeneration. *Islets* 2010; 2(3): 149-55.
- Donath Marc Y., Burcelin R. GLP-1 Effects on Islets: Hormonal, Neuronal, or Paracrine? *Diabetes Care* 2013; 36(2): 145-8.
- Hansen A. M. K., Bødvarsdóttir T.B., Nordestgaard N.E. et al. Upregulation of alpha cell glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in *Psammomys obesus* – an adaptive response to hyperglycaemia? *Diabetologia* 2011; 54: 1379-87.
- Holst J.J., Christensen M., Lund A. et al. Regulation of glucagon secretion by incretins. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13(1): 89-94.
- Gosmain Y., Cheyssac C., Masson M.H. et al. Pax6 is a key component of regulated glucagon secretion. *Endocrinology* 2012; 153(9): 4204-15.
- Gosmain Y., Marthinet E., Cheyssac C. et al. Pax6 controls the expression of critical genes involved in pancreatic α cell differentiation and function. *J. Biol. Chemistry* 2010; 285(43): 33381-93.
- Mastracci, T.L., Wilcox, C.L., Arnes, L. et al. Nkx2.2 and Arx genetically interact to regulate pancreatic endocrine cell development and endocrine hormone expression. *Dev. Biol.* 2011; 359: 1-11.
- Djiojtsa, J., Verbruggen, V., Giacomotto, J., et al. Pax4 is not essential for beta-cell differentiation in zebrafish embryos but modulates alpacell generation by repressing arx gene expression. *BMC Dev. Biol.* 2012; 12:37.
- Collombat P., Mansouri A., Hecksher-Sorensen J. et al. Opposing actions of Arx and Pax4 in endocrine pancreas development. *Genes and Dev.* 2003; 17(20): 2591-603.
- Collombat P., Xu X., Ravassard P. et al. The ectopic expression of Pax4 in the mouse pancreas converts progenitor cells into alpha and subsequently beta-cells. *Cell* 2009; 138: 449-62.
- Nishimura W., Kondo T., Salameh T. et al. A switch from MafB to MafA expression accompanies differentiation to pancreatic beta-cells. *Dev. Biol.* 2006; 293: 526-39.
- Cheng-ho Chung, Ergeng H., Piran R. et al. Pancreatic b-Cell Neogenesis by Direct Conversion from Mature a-Cells. *Stem Cells* 2010; 28: 1630-8.
- De Krijger R.R., Aanstoot H.J., Kranenburg G. et al. The midgestational human fetal pancreas contains cells coexpressing islet hormones. *J. Dev. Biol.* 1992; 153: 368-75.
- Jensen J., Heller R. S., Funder-Nielsen T. et al. Independent development of pancreatic α - and β -cells from neurogenin3-expressing precursors: a role for the notch pathway in repression of premature differentiation. *J. Diabetes.* 2000; 49: 163-76.
- Калигин М.С., Гумерова А.А., Титова М.А. и соавт. C-kit маркер стволовых клеток эндокриноцитов поджелудочной железы. *Морфология* 2011; 140 (4): 32-7.
- Kordec C., Sawitz A. et al. Stellate cells from rat pancreas are stem cells and can contribute to liver regeneration. *PLoS ONE* 2012; 7: 51878.
- Калигин М.С., Плюшкина А.С., Титова А.А. и др. C-kit и десмин-позитивные клетки островков поджелудочной железы при экспериментальном диабете у крыс. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2013; 8 (3): 113-5.
- Плюшкина А.С., Калигин М.С. Возможности использования стволовых клеток в лечении сахарного диабета. *Гены и клетки* 2014; 9 (3): 22-4.
- Lihua Ye, Morgan A. R., Daniel Hesselson et al. Glucagon is essential for alpha cell transdifferentiation and beta cell neogenesis. *Dev.* 2015; 142: 1407-17.

Поступила: 01.12.2015