

ВО ВСЕХ СФЕРАХ

Трудно назвать функции организма, которые никак не зависят от щитовидной железы. Даже стрессы, и то не обходятся без ее «помощи». Тиреоидный гормон участвует в механизмах, которые увеличивают проницаемость клеточных мембран, что позволяет передавать внутрь клеток гормоны стресса, такие как адреналин или норадреналин. Гормон щитовидной железы регулирует и рост, и развитие гонад.

ГОРМОН ЭВОЛЮЦИИ

Какими темпами шла эволюция? Постепенными «шажками» или взрывами, создававшими за относительно короткие периоды целые букеты абсолютно новых форм? Возможно, подсказку для установления истины даст нам один из самых важных гормонов в истории всего живого.

Текст: Сергей Смирнов, Федор Шкиль

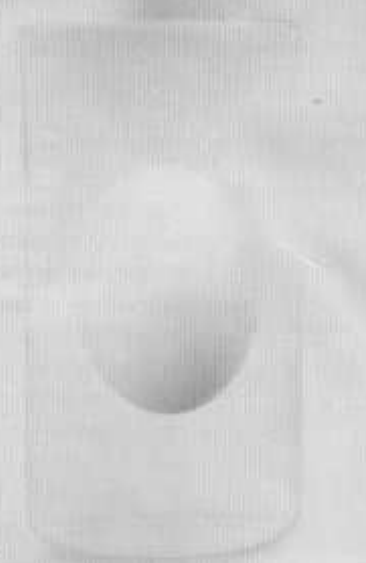
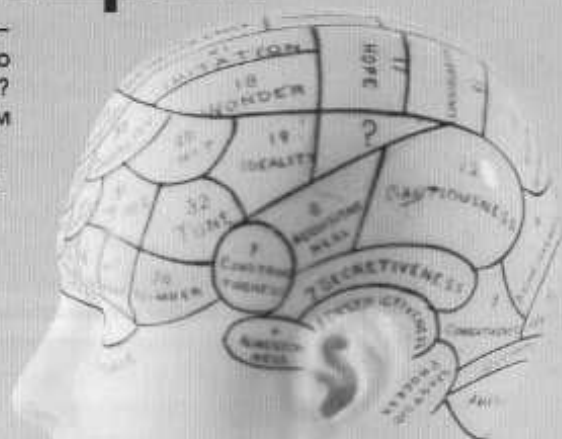
Чуть больше 100 лет назад, в 1911 году, аспирант Медицинской школы в Мюнхене, в будущем известный американский биолог Фредерик Гудернач, кормил головастиков различными тканями животного происхождения. Это несложное лабораторное исследование, которое сегодня подошло бы для школьных занятий по биологии, принесло поразительное открытие. Наевшись фраг-

ВЗРЫВ

ментов конской щитовидной железы, личинки вдруг принялись стремительно метаморфизировать, то есть превращаться во взрослых лягушек. Именно с этого момента стало ясно, что выделяемый щитовидной железой тиреоидный гормон является мощнейшим стимулятором развития, и тогда биологическая наука решила присмотреться и к гормону, и к железе максимально пристально.

Слишком чистая вода

Для человека изменения функции щитовидной железы практически всегда вызывают заболевания. Чуть ли не половина населения Земли подвержена отрицательному влиянию либо дефицита гормона щитовидной железы – тиреоидного гормона, либо его избытка. И что особенно важно, этот гормон имеет многоплановое действие. Он влияет на рост, на формирование опорно-двига-



тельной, нервной и пищеварительной систем, на обмен веществ, поддержание температуры тела и т.д. Недостаток тиреоидного гормона на ранних этапах развития человека зачастую приводит к кретинизму: замедлению роста, слабоумию и затруднению речевой функции. Тиреоидный гормон содержит йод, и поэтому наиболее серьезные проблемы, связанные с дефицитом гормона, наблюдались там, где йода не хватает. Речь далеко не всегда идет об экологически неблагоприятных районах – в недавнем прошлом в ходу был термин «альпийский кретинизм». В некоторых районах Альп, как оказалось, настолько чистая вода, что содержание йода в ней близко к нулю. Как результат – высокая частота развития кретинизма среди местного населения. С проблемой удалось справиться, включив в рацион проживающих в этих районах людей йодированную соль.

Бунтующая камбала

Но еще более важную роль тиреоидный гормон играет в развитии холоднокровных позвоночных, в частности рыб и амфибий. И особенно тех, в онтогенезе которых присутствует стадия метаморфоза – превращения из личиночной формы в зрелую. В статье «Недоразвитые первоходцы» («ПМ», 09'2012) подробно говорилось о феномене неотении. При неотении детская (ювенильная), часто личиночная форма живого существа никогда не приобретает вид взрослой особи, но продолжает расти и достигает половой зрелости. Так вот, выяснилось, что один из решающих факторов для возникновения неотении – пониженный уровень тиреоидного гормона.

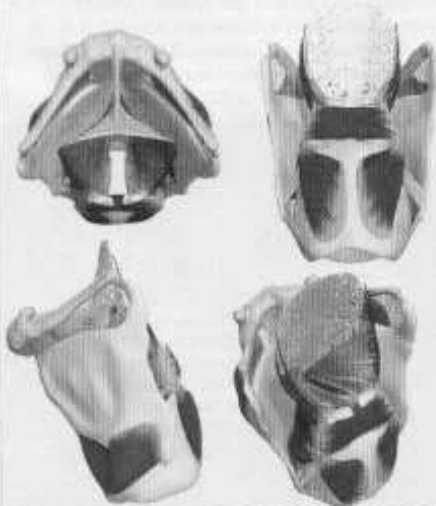
Личинка камбалы похожа на личинок обычных рыб. И лишь после метаморфоза рыба переворачивается на бок и ложится на дно, меняя при этом тип питания, а глаз со стороны, обращенной ко дну, «переезжает» на противоположную. Однако японцы, разводящие камбал на фермах, однажды заметили, что среди взрослых рыб попадаются особи, сохранившие

личиночные черты: и плавают они в толще воды, а не лежат на дне на боку, и глаза на стандартном месте, и хищные повадки камбалы отсутствуют. «Неправильные» камбалы попадались и в открытом море. У всех этих взрослых личинок есть одно общее: они не прошли стадию метаморфоза в результате нарушений функции щитовидной железы.

Неандертальский кретинизм

Согласно одной из гипотез, проблемы со щитовидной железой испытывали и неандертальцы. В строении их тел наблюдаются некоторые черты, характерные для современных людей, страдающих кретинизмом: похожая структура костей, кургузое тело, короткие нижние конечности.

Решающая роль тиреоидного гормона в развитии организмов заставляет вспомнить теорию немецко-американского биолога Рихарда Гольдшмидта, считавшего макроэволюционные изменения следствием единичной мутации, влияющей на работу эндокринных желез и вызывающей скоординированные изменения морфологии организма, а не результатом постепенного накопления небольших эволюционных изменений. К ним могли относиться и мутации, связанные с производством тиреоидного гормона, а точнее, со всей тиреоидной осью.



Коварные гойтрогены

ГОЙТРОГЕНАМИ (ОТ АНГЛИЙСКОГО GOITER – ЗОБ) НАЗЫВАЮТСЯ ВЕЩЕСТВА, КОТОРЫЕ ПОДАВЛЯЮТ СИНТЕЗ ТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Недоумение гипофиза

Щитовидная железа начинает синтезировать гормон в ответ на получение из гипофиза другого (тиреотропного) гормона. Когда же срабатывает гойтроген, синтез железа подавляется, и организм чувствует недостаток тиреоидного гормона. В ответ гипофиз увеличивает подачу своего гормона, как бы настойчиво «напоминает» щитовидке о невыполненных обязательствах. Но она не может нормально работать под действием гойтрогенов и только увеличивается в размерах. Так возникает заболевание, известное как «зоб».

Уголь, сорго и капуста

Гойтрогены встречаются повсеместно и негативно действуют на человека. Например, в районах угольных шахт в воздухе и воде содержится масса сопровождающих уголь веществ, которые подавляют функцию щитовидной железы. Пока не додумались добавлять в пищу жителей этих мест йод, у них были серьезные проблемы со здоровьем и развитием детей. Есть гойтрогены, которые содержатся в растительной пище, например в сорго, маисе и батате. В местностях, где сорго является основным продуктом питания (это в основном отдельные районы Африки), местные жители сталкиваются с проблемой дефицита тиреоидного гормона, который зачастую сказывается на ментальных способностях, приводит к развитию зоба, а в крайних случаях – кретинизма. Носителями природных гойтрогенов являются и крестоцветные: капуста, репа, редька, редиска. Употребление этих овощей не сказывается на здоровье людей с нормальным уровнем тиреоидного гормона, но если уровень понижен – возможны негативные последствия. Даже у такого любителя капусты, как заяц, продолжительная капустная диета вызвала в эксперименте развитие зоба. Есть гойтроген и в сое. Некоторое время назад сою начали использовать в детском питании, но затем японцы заметили нежелательные побочные эффекты у малышей. С тех пор в детское питание стали добавлять йод, необходимый для синтеза тиреоидного гормона.

ТАК ВЫГЛЯДИТ ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА ЧЕЛОВЕКА. Аналоги этого органа имеются у всех позвоночных (хоть и не у всех имеют вид компактной железы), а вырабатываемый ими гормон идентичен по химическому составу как для человека, так и для ланцетника.

Неправильный пучок

На то, что эволюция, по крайней мере временами, носила взрывной характер, указывает существование феномена «пучка видов» (species flock). Долгое время считалось, что наиболее вероятным механизмом видообразования была аллопатрия – разделение ареала предкового вида на несколько частей, приводящее к репродуктивной изоляции популяций. Симпатрическое видообразование (формирование нескольких видов из популяций, не разделенных географическими барьерами) долгое время оставалось гипотетическим.

И вдруг один за другим стали обнаруживаться «пучки видов». Среди наиболее известных – пучки из 200 и 500 видов цихлид из Великих Африканских озер: Танганьики и Виктории. В каждом из них было найдено множество генетически близкородственных видов рыб, предположительно произошедших от одного предка. Рыбы эти, однако, столь сильно отличаются друг от друга, что их можно отнести не то что к разным видам, но и к разным родам. Зачастую озера, в которых образуются «пучки», имеют к тому же и весьма короткую геологическую историю, что говорит о том, что видообразование имело стремительный, взрывной характер. Нет ли в такой скоротечной эволюции следа тиреоидного гормона?

Чудеса Эфиопии

Чтобы подтвердить или опровергнуть эту гипотезу, авторы этой статьи проводят исследования в составе совместной российско-эфиопской биологической

экспедиции на берегах крупнейшего в Эфиопии озера Тана. В его водах возник, пожалуй, один из самых известных «пучков видов» карповых рыб, состоящий из 15 видов больших африканских усачей, хорошо различающихся по морфологии, образу жизни, поведению и типу питания. Более половины этих видов – активные хищники, что для карповых в высшей степени нетипично, ведь у них нет челюстных зубов, только глоточные. Причем среди хищников есть огромные рыбыны, в то время как родительская форма весьма невелика. Озеро Тана не однажды в своей истории пересыхало и последний раз заполнилось водой 15 000 лет назад. Таким образом, все это разнообразие – и морфологическое, и поведенческое – возникло за время, которое по меркам эволюции сопоставимо с долями секунды.

Гормональные терзания

Первым шагом исследования было получение оплодотворенной икры от рыб предковой формы. Большин-

ство видов танских усачей нерестятся в реках, ападающих в озеро, причем уходят довольно далеко вверх по течению (на 50–70 км), где ищут небольшие перекаты с дном, покрытым мелким гравием, чистую и богатую кислородом воду и быстрое течение. Нерестятся усачи преимущественно ночью, что затрудняет поимку нерестовой группы, то есть готовых к размножению самки и самцов одного вида. Если такую группу удастся обнаружить, ее вылавливают накидной сетью. Из самки выдавливают икру в специальную чашку Петри с высокими сетчатыми бортами, рядом добавляют сперму одного из самцов. Затем сперма и икра аккуратно перемешиваются и промываются речной водой. Оплодотворенная икра усачей обладает высокой клейкостью и моментально прилипает к дну и бортам чашки Петри. Когда икринки начинают отклеиваться от дна и бортов чашки, их аккуратно переливают в пластиковую бутылку с речной водой и перевозят в лабораторию (порой на расстояние более 100 км),

Уязвимая ось

ПОЧЕМУ ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА И ЕЕ ГОРМОНЫ СЧИТАЮТСЯ НАИБОЛЕЕ ВОЗМОЖНЫМИ ФАКТОРАМИ, ВЫЗЫВАЮЩИМИ ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ?

Все начинается с мозга

Дело в том, что это лишь часть большой регуляторной оси – ГГТ-оси (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной), которая начинается в гипоталамусе. Второе ее звено – гипофиз, третье – щитовидная железа. Связь между звеньями осуществляют гормоны. Гипоталамус, важнейший орган нейрогуморальной регуляции, управляет развитием организма и многими жизненными функциями. Все многообразие сигналов, обрабатываемых нервной

системой, транслируется гипоталамусом в гормоны, в том числе и в тиреотропин-релизинг-гормон (ТРГ), стимулирующий гипофиз к синтезу тиреотропного гормона. Его концентрация в крови регулирует активность производства тиреоидных гормонов щитовидной железой.

База для эволюции

Из щитовидной железы в кровь поступает неактивный прогормон – тироксин. Попадая в клетки, он трансформируется энзимами-дейодиназами в активную форму – трийодтиронин, который, образуя комплекс со специфическим рецептором, может включать или выключать экспрессию генов-мишеней. Активность ГГТ-оси крайне изменчива. Гипоталамус, как часть нервной системы, изменяет ее в ответ на изменения во внешней среде. Внутренние факторы, в том числе и генетически обусловленные, тоже играют значимую роль. Малейшие изменения активности дейодиназ, доступность рецепторов, состояние генов-мишеней и т.д. приводят к изменению конечного результата работы ГГТ-оси. Учитывая, что развитие и морфология организма зависят от тиреоидных гормонов, изменчивость ГГТ-оси создает прекрасный ресурс для естественного отбора и эволюции.



ГИПОТАЛАМУС – отдел промежуточного мозга, контролирующей эндокринную систему. Он также фиксирует все изменения, происходящие в крови и спинномозговой жидкости.

где затем происходит выращивание личинок и молоди усачей. В лаборатории икру разделяют на группы: контрольная группа, выращиваемая в чистой воде, группа, выращиваемая в условиях гипертиреозидизма – при повышенной концентрации тиреоидного гормона (для этого активную форму гормона добавляют непосредственно в воду), и группа, содержащаяся в условиях гипотиреозидизма или дефицита тиреоидного гормона (для этого в воду добавляется гойтроген – вещество, подавляющее активность щитовидной железы).

Виды и даже роды рыб различаются по нескольким важным признакам: это количество чешуй, глоточных зубов, костей, лучей в плавниках и т.д. Обнаружилось, что изменение уровня тиреоидного гормона вызывает изменение числа этих структур. Признаками, на основании которых различают виды танских усачей, служат форма и пропорции головы и тела. Оказалось, что при высоком уровне гормона у них происходит укорачивание морды (отличительный признак одного из видов). Когда же снижали концентрацию гормона, то получали рыб, более похожих на некоторые виды хищных усачей, чем на родителей – предковую форму, являющуюся всеядной.

Еще один пример. В спине рыб над позвоночником между головой и спинным плавником расположены кости – супраневралии. У древних рыб таких костей было много, а у современных карповых их число сильно сократилось. У танских усачей их всего шесть-семь штук. Воздействием высоких доз тиреоидного гормона нам удалось добиться еще более заметного сокращения их числа. При содержании личинок усачей в условиях дефицита гормона число супраневралий увеличилось, причем удалось установить, что каждая из них является сложной костью и формируется в результате слияния нескольких зачатков. Сходные последствия изменений уровня гормона были обнаружены и на других скелетных структурах. Значит, снижение уровня гормона щитовидной железы

во время развития частично возвращает живое существо к предковому состоянию, а высокий уровень гормона приводит к появлению более эволюционно продвинутых признаков. Эти факты позволяют предположить, что изменения гормональной регуляции могут лежать в основе формирования не только видов, но и групп более высокого порядка, что и предполагал Гольдшмидт.

Не сошлись характером

Как же случилось, что озеро Тана так быстро заселили столь разные виды, произошедшие от одного предка? Очевидно, когда предковый вид заселял озеро, там была очень бедная ихтиофауна и множество мест, где можно было обосноваться, причем с довольно разнообразными условиями. Есть глубокие места, мелководье, участки с разной концентрацией кислорода и разным количеством пищи, со слабым перемешиванием воды, есть участки, где впадают реки с большим выносом. А потребность в кислороде и активность поведения также напрямую зависят от скорости метаболизма и, следовательно, от уровня тиреоидного гормона. Изменчивость уровня метаболизма позволила предковому виду занимать разные биотопы и в каждом из них чувствовать себя хорошо.

В 2010 году японский биолог Джун Китано со своими коллегами из Японии и США исследовал рыбу, которая называется колюшка трехиглая. У нее

есть две формы: морская (исторически первичная) и речная, сформировавшаяся в результате колонизации колюшками пресных водоемов. Морские и речные колюшки различаются не только средой обитания, но и морфологией, и физиологией. Китано удалось установить различие между ними в уровне тиреоидного гормона и доказать, что это различие наследуется, то есть закреплено генетически. Для обитания в местах с нехваткой кислорода и пониженными пищевыми ресурсами адаптивен низкий уровень гормона. Для форм активных нужен повышенный уровень. Таким образом, разный уровень гормона способствовал разделению форм одного вида по средам обитания и фактически создал предпосылки для возникновения новых видов.

Вероятно, нечто подобное происходило и в озере Тана, однако причину быстрой эволюции усачей еще предстоит выяснить. Найдем ли мы эту причину в генетических мутациях или в области эпигенетики, то есть в изменениях экспрессии одних и тех же генов, покажут дальнейшие исследования. Но уже сейчас можно с большой долей уверенности сказать, что тиреоидный гормон сыграл серьезную роль в эволюционных преобразованиях.

ПМ

АВТОРЫ СТАТЬИ: С.В. СМЯРНОВ, ДОКТОР БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК, ВЕДУЩИЙ НАУЧНЫЙ СОТРУДНИК ИГЭЗ РАН ИМ. А.Н. СЕВЕРЦОВА; Ф.Н. ШКИЛЬ, КАНДИДАТ БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК, СТАРШИЙ НАУЧНЫЙ СОТРУДНИК ИНСТИТУТА БИОЛОГИИ РАЗВИТИЯ РАН ИМ. Н.К. КОЛЬЦОВА

У МИНОГИ ВСЕ НАОБОРОТ

Известно, что щитовидная железа эволюционно восходит к эндостиллю – трубчатому органу, являющемуся частью системы пищеварения у таких примитивных родственников позвоночных, как асцидии и ланцетники. У большинства рыб нет компактной щитовидной железы, а ее фолликулы разбросаны по телу. Щитовидка появилась лишь у наземных позвоночных. Однако все эти органы, начиная с эндостилля, синтезируют общий для всех хордовых животных тиреоидный гормон. Интересен пример миноги (нижнее позвоночное класса круглоротых). У ее личинки, которая сильно отличается от взрослой особи и живет в прибрежном песке, имеется эндостиль. После метаморфоза эндостиль сменяется щитовидной железой, животное выбирается из песка и уходит в море. Однако если у рыб или амфибий метаморфоз запускается резким повышением уровня тиреоидного гормона, то у миног наоборот – метаморфозу способствует столь же резкое снижение уровня. Таким образом, вырабатываемый эндостилем гормон, подобно специальному гормону у насекомых, до поры до времени консервирует личиночную стадию, и лишь падение его уровня открывает личинке новую жизнь.