

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА И ДЕЙСТВИЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

В.И. Кандрор

Эндокринологический научный центр

Пренарная лекция, прочитанная на 4-м Всероссийском тиреологическом конгрессе 10.12.2007 г.

Pathogenesis of Graves Disease and Mechanism of Action of Thyroid Hormones

V. Kandror

Federal Endocrinological Research Centre, Moscow

Недавно на одной из конференций я услышал доклад, посвященный влиянию некоторых веществ на функцию щитовидной железы при **гипертиреозе**. Любопытно, что гипертиреоз в этом исследовании моделировался введением крысам больших количеств T_4 , то есть путем создания **тиреотоксикоза**. Автор доклада просто не понимал различий между этими терминами. Поэтому прежде всего я хотел бы подчеркнуть, что **тиреотоксикоз** и **гипертиреоз** — отнюдь не синонимы (рис. 1). Гипертиреоз — это всего лишь одна из причин тиреотоксикоза, пусть и самая частая. При гипертиреозе щитовидная железа находится в состоянии гиперфункции, а при других видах тиреотоксикоза (например, при введении тиреоидных гормонов извне или их секреции тератомой яичника) — в состоянии гипофункции, или блокады. Нельзя забывать, что принцип обратных связей — один из основополагающих в физиологии и особенно в эндокринологии.

Первая часть лекции посвящена именно гипертиреозу, причем лишь одной из его форм — диффузному токсическому зобу, или болезни Базедова, или Грейвса. Важность этой проблемы подчеркивается тем обстоятельством, что на долю болезни Грейвса в разных странах приходится от 60 до 90% всех случаев тиреотоксикоза.

Когда И.И. Мечников открыл поглощение микробов макрофагами, он и не представлял себе, что макрофаги и другие клетки иммунной системы способны пожирать или повреждать молекулы и клетки собственного организма. Но уже Эрлих говорил об “ужасе аутоотоксичности”, то есть понимал, что может произойти, если наша **собственная** иммунная система по каким-то причинам начнет реагировать на наши **собственные** клетки и ткани. К несчастью, оказалось, что это не только возможно, но и встречается

довольно часто. Аутоиммунные заболевания составляют львиную долю всей эндокринной патологии, с которой сталкиваются практические врачи.

Заболевание можно считать аутоиммунным на основании трех критериев.

1. Если болезнь можно воспроизвести путем переноса антител или лимфоцитов от больного человека здоровому (или животному).

2. Если похожее заболевание возникает у экспериментальных животных при их иммунизации предполагаемым антигеном.

3. Если в пораженном органе больного человека обнаруживается инфильтрат, состоящий из клеток иммунной системы.

Около 50 лет назад было показано, что сыворотка больных болезнью Грейвса стимулирует выброс радиоактивного йода из щитовидной железы морских свинок (которым предварительно вводили ^{131}I) гораздо дольше, чем гипофизарный ТТГ. Затем было установлено, что тиреостимулирующая активность концентрируется во фракции иммуноглобулина G сыворотки больных, то есть во фракции антител. После того как с помощью меченого ТТГ на мембране тиреоцитов был обнаружен рецептор ТТГ, удалось показать, что антитела класса IgG из сыворотки больных конкурируют с ТТГ за связь с этими рецепторами. Вторым доказательством роли антител в патогенезе гипертиреоза явились данные о стимуляции щитовидной железы новорожденных материнскими антителами к рецептору ТТГ. И наконец, известно, что сохранение высоких концентраций антител к рецептору ТТГ (обнаруживаемых практически у всех больных) позволяет прогнозировать рецидив болезни Грейвса после отмены антигипертиреозной терапии.

Таким образом, реакция **собственной** иммунной системы на **собственный** рецептор ТТГ при болезни

| Тип тиреотоксикоза | Причина |
|--|--|
| <i>Гипертиреоз (активация функции щитовидной железы)</i> | |
| Болезнь Грейвса | Тиреостимулирующие антитела |
| Автономия щитовидной железы | |
| Токсическая аденома | Доброкачественная опухоль |
| Токсический многоузловой зоб | Очаги функциональной автономии |
| Рак щитовидной железы | Очаги функциональной автономии |
| ТТГ-секретирующая аденома гипофиза | ТТГ |
| Гипофизная резистентность к ТГ | Мутации генов рецепторов ТГ |
| Опухоль трофобласта | ХГЧ |
| Гестационный токсикоз | Мутация гена РТТГ, повышающая чувствительность РТТГ к ХГЧ |
| Неаутоиммунный аутосомно-доминантный гипертиреоз | Конститутивная активация РТТГ |
| Йодиндуцированный тиреотоксикоз | Избыток йодида |
| <i>Тиретоксикоз без гипертиреоза (блокада функции щитовидной железы)</i> | |
| Воспалительные заболевания | |
| Бессимптомный (безболевого) тиреоидит | Выброс готовых запасов ТГ |
| Подострый тиреоидит (включая послеродовой) | Выброс готовых запасов ТГ |
| Лекарственный тиреоидит (амиодарон, ИФН-α) | Выброс готовых запасов ТГ |
| Инфаркт аденомы щитовидной железы | Выброс готовых запасов ТГ |
| Радиационный тиреоидит | Выброс готовых запасов ТГ |
| Яичниковая струма | Токсическая аденома в дермоидной опухоли яичника |
| Экзогенные тиреоидные гормоны | Применение ТГ с лечебной целью или (реже) загрязнение пищевых продуктов ТГ или намеренный их прием |

Рис. 1. Непосредственные причины тиреотоксикоза.

ТГ – тиреоидные гормоны; ИФН-α – интерферон-альфа; ТТГ – тиреотропный гормон; ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; РТТГ – рецептор ТТГ.

Грейвса не вызывает сомнений. Понятно, что это может иметь две причины. Первое: изменение самого рецептора, которое превращает его в чужой для нормальной иммунной системы. Второе: рецептор остается нормальным, а болезнь обусловлена патологией иммунной системы, которая почему-то перестает отличать свое от чужого. Этот вопрос до настоящего времени остается открытым, хотя большинство авторов считают, что **первичный** дефект кроется именно в механизмах регуляции иммунной системы, а не в особенностях аутоантигенов, против которых направлена иммунная реакция. Действительно, многократно показано, что тиреостимулирующие антитела с высоким сродством связываются с рецептором ТТГ, полностью сохраняющим нормальную первичную, вторичную и третичную структуру.

Казалось бы, болезнь Грейвса удовлетворяет всем перечисленным выше критериям, но каждый из них применительно к этой болезни требует оговорок. Во-первых, еще никому не удалось воспроизвести болезнь Грейвса путем переноса лимфоцитов от больного человека здоровому. Дело не только в эти-

ческих соображениях. Просто чужие лимфоциты в другом организме будут быстро уничтожаться его иммунной системой и не успеют сыграть свою зловредную роль. Можно было бы вводить лимфоциты больного животным, у которых отсутствуют реакции отторжения чужеродного материала. Однако, насколько мне известно, таких экспериментальных моделей гипертиреоза не существует. Что же касается переноса заболевания путем введения сыворотки и иммуноглобулинов больных, то гипертиреоз в этих случаях не полностью воспроизводит картину болезни Грейвса. Во-первых, он продолжается недолго, а во-вторых, при этом отсутствуют некоторые важнейшие проявления этой болезни, в частности ее глазные симптомы.

Второй критерий, то есть воспроизведение болезни путем иммунизации животных предполагаемым антигеном, также вызывает серьезные сомнения. В 1996 г. Шимодзо и соавт. удалось воспроизвести у мышей состояние, во многом сходное с болезнью Грейвса. Однако не следует забывать, что в этих случаях животным с **интактной** иммунной системой

вводился **чужеродный** для них антиген (человеческий рецептор ТТГ или его кДНК). Иными словами, при создании таких моделей нарушается основной постулат концепции аутоиммунности, предполагающий локализацию первичного дефекта в собственной иммунной системе.

Наконец, третий критерий. В щитовидной железе больных болезнью Грейвса действительно обнаруживается лимфоидная инфильтрация. Большинство внутрищитовидных лимфоцитов при болезни Грейвса — это Т-клетки, а В-клеточные конгломераты встречаются гораздо реже, чем, например, при хроническом лимфоцитарном тиреоидите. Деструкция фолликулов, характерная для тиреоидита Хашимото, отсутствует. Чем больше выражена очаговая лимфоидная инфильтрация, тем большими оказываются рост и пролиферация тиреоцитов. Мы нашли корреляцию между степенью лимфоидной инфильтрации щитовидной железы при болезни Грейвса и экспрессией маркера пролиферации Ки-67 на тиреоцитах. В отличие от тиреоидита Хашимото, среди клеток лимфоидного инфильтрата при болезни Грейвса преобладают так называемые Т-хелперы 2-го типа, а не супрессорные или цитотоксические Т-лимфоциты. Поэтому нельзя исключить, что лимфоидная инфильтрация при болезни Грейвса отражает воспалительный процесс в железе, вызываемый какими-то другими причинами. Таким образом, можно сказать, что представление об аутоиммунной природе болезни Грейвса основано на ее соответствии не столько каждому из перечисленных критериев, сколько их совокупности.

Ряд гипотез патогенеза болезни Грейвса все же исходит из признания первичности особенностей самого антигена, против которого направлена иммунная реакция.

1. При **вирусном** поражении клеток возможно “обнажение” ранее скрытых (секвестрированных) антигенов, то есть таких, с которыми иммунная система в норме не встречалась, и поэтому может расценивать их как чужеродные. Однако рецептор ТТГ никак нельзя отнести к скрытым антигенам, поскольку он локализован на базальной мембране тиреоцитов и “обнажен” для лимфоцитов с самого рождения (или еще раньше). Этот рецептор экспрессируется клетками стромы тимуса и костного мозга, где происходит созревание лимфоцитов и формируется их толерантность к собственным антигенам.

2. **Перекрестная специфичность, или молекулярная мимикрия.** Антигены инфекционных агентов часто обладают выраженным сходством с белками организма. Поэтому антитела против вирусных или бактериальных белков, могли бы перекрестно реагировать с собственными белками организма. Напри-

мер, у мышей, зараженных вирусом, появляются антитела, взаимодействующие с антигенами нормальных тканей поджелудочной железы, гипофиза, щитовидной железы и слизистой желудка. Это свидетельствует не только о сходстве вирусного антигена с собственными антигенами организма, но и о сходстве антигенов различных тканей между собой. Антитела к рецептору ТТГ при болезни Грейвса перекрестно реагируют с антигенами грамотрицательной бактерии *Yersinia enterocolitica*. Однако далеко не все больные с болезнью Грейвса страдают ерсиниозом.

Т-лимфоциты, запускающие иммунную реакцию, распознают антигены только в том случае, если они находятся на поверхности антиген-представляющих клеток в комплексе с молекулами HLA 2-го класса. В норме на поверхности тиреоцитов (в отличие, например, от макрофагов) этих молекул нет. Однако при болезни Грейвса они обнаруживаются. Никто не знает, является ли экспрессия этих молекул на тиреоцитах наследственной или приобретенной способностью, так как молекулы HLA 2-го класса могут появляться на этих клетках в ответ на вирусную инфекцию (так называемый “эффект свидетеля”) или на интерферон-гамма, продуцируемый уже активированными лимфоцитами. В любом случае, экспрессия молекул HLA 2-го класса наделяет тиреоциты способностью представлять собственные антигены Т-лимфоцитам, которые по каким-то причинам исходно способны взаимодействовать с **собственными** антигенами, то есть являются **аутореактивными**. Поскольку эта гипотеза не объясняет причин появления аутореактивных лимфоцитов, экспрессию молекул HLA 2-го класса на тиреоцитах вряд ли можно считать фактором, лежащим в основе патогенеза болезни Грейвса.

Каковы же возможные **первичные** дефекты иммунной системы, которые делают ее опасной для собственного организма? Для ответа на этот вопрос необходимо вспомнить, как вообще формируется толерантность иммунной системы к собственным антигенам (рис. 2). При формировании иммунной системы плода в тимусе и в костном мозге путем апоптоза погибают более 97% развивающихся лимфоцитов, рецепторы которых распознают собственные антигены, представляемые эпителиальными и дендритными клетками этих органов. К таким антигенам, как уже говорилось, относится и рецептор ТТГ. Этот процесс, называемый **клональной делецией**, или **негативной селекцией**, лежит в основе формирования **центральной толерантности** иммунной системы к собственным антигенам. Важно подчеркнуть, что негативная селекция эффективна не на 100%, и поэтому некоторые лимфоциты, способные распознавать собственные антигены, хотя и взаимодействуют

щие с ними с низким сродством (**аутореактивные**) все же попадают в кровь.

Однако ужас “аутоксичности” настолько велик, что на периферии существуют дополнительные барьеры безопасности, или механизмы формирования толерантности лимфоцитов к собственным антигенам (рис. 3). К таким механизмам относятся : 1) клональная делеция; 2) индукция анергии; 3) игнорирование; 4) иммунное отклонение; 5) активная супрессия.

Последний механизм, то есть **активная супрессия лимфоцитов**, считается основным механизмом их периферической толерантности. Среди клеток иммунной системы различают так называемые регуляторные Т-лимфоциты, маркерами которых являются молекулы CD4 и CD25 на их мембране. Эти лимфоциты, распознавая антигены, стимулируют Т-лимфоциты-супрессоры, а они, в свою очередь, подавляют активность эффекторных лимфоцитов.

В настоящее время нет данных, которые указывали бы на нарушение механизмов центральной толерантности при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. Таким образом, если исходить из признания **первичности** дефекта именно в иммунной системе при этих заболеваниях, то важнейшую роль должен играть срыв **периферической толерантности** лимфоцитов к аутоантигенам, а среди механизмов такого срыва – нарушение супрессии аутореактивных лимфоцитов. В этом отношении весьма привлекательной представляется гипотеза Вольпе, который допускает возможность существования не только общих, но и специфических супрессоров, то есть тех, которые подавляют аутоиммунные реакции не на все, а только на те или другие **конкретные** антигены. Иначе трудно было бы понять существование органоспецифических и даже антиген-специфических (как в случае болезни Грейвса) аутоиммунных заболеваний.

Следует подчеркнуть 2 особенности этой болезни, отличающие ее от других аутоиммунных заболеваний. Первая заключается в том, что болезнь Грейвса развивается на фоне практически полной сохранности органа-мишени, тогда как другие аутоиммунные заболевания (сахарный диабет 1-го типа, тиреоидит Хашимото, первичная надпочечниковая недостаточность) клинически проявляются лишь после разрушения большей части желез-мишеней. В нашей лаборатории было показано, что тиреоциты больных с болезнью Грейвса (в отличие от нормальных клеток щитовидной железы и тиреоцитов больных с тиреоидитом Хашимото) устойчивы к повреждающему действию собственных сывороточных факторов. Мы нашли, что эта устойчивость связана с потерей рецепторов (в частности, FAS-рецептора),

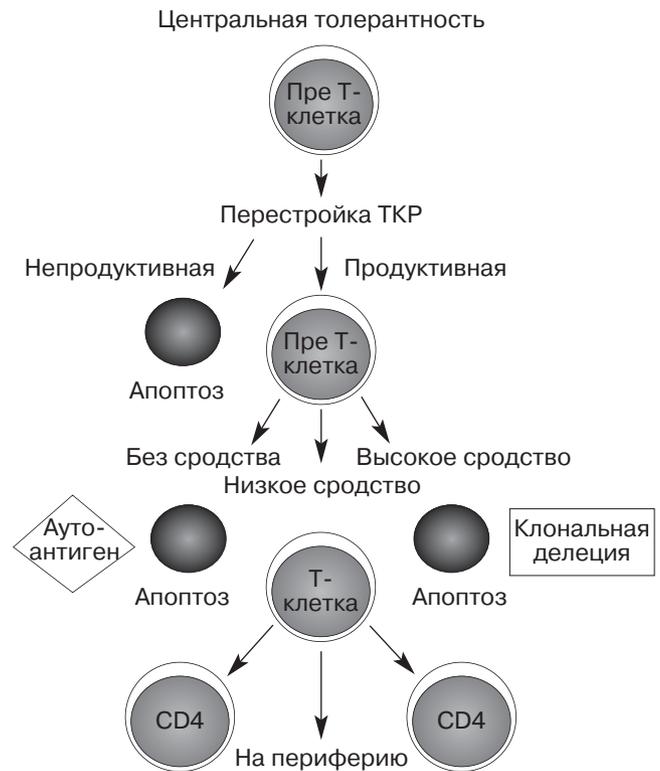


Рис. 2. Механизмы формирования центральной толерантности иммунной системы к аутоантигенам. ТКР – Т-клеточный рецептор.

опосредующих гибель тиреоцитов путем апоптоза. Вторая особенность, о которой уже упоминалось, сводится к тому, что при болезни Грейвса преобладает реакция Т-хелперов 2-го типа, которые секретируют в основном интерлейкин-4 и стимулируют продукцию антител В-лимфоцитами. При других же аутоиммунных заболеваниях активируются в основном Т-хелперы 1-го типа, которые секретируют главным образом интерферон-гамма и стимулируют цитотоксические реакции.

В пользу первичности дефектов в иммунной системе при болезни Грейвса могут говорить данные о наследственной предрасположенности к этому заболеванию. Предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям обуславливается не одним, а несколькими независимыми генами. Наиболее надежным генетическим маркером таких заболеваний до сих пор остается генотип HLA. Однако необходимо подчеркнуть, что пока не удалось обнаружить четкой ассоциации болезни Грейвса с полиморфизмом любого из известных генов HLA. Такая ассоциация, причем довольно слабая, оказывается разной в разных популяциях и неспецифична по отношению к болезни Грейвса. Больше того, риск развития этой болезни у идентичных по HLA братьев и сестер больного мало отличается от риска заболевания среди об-

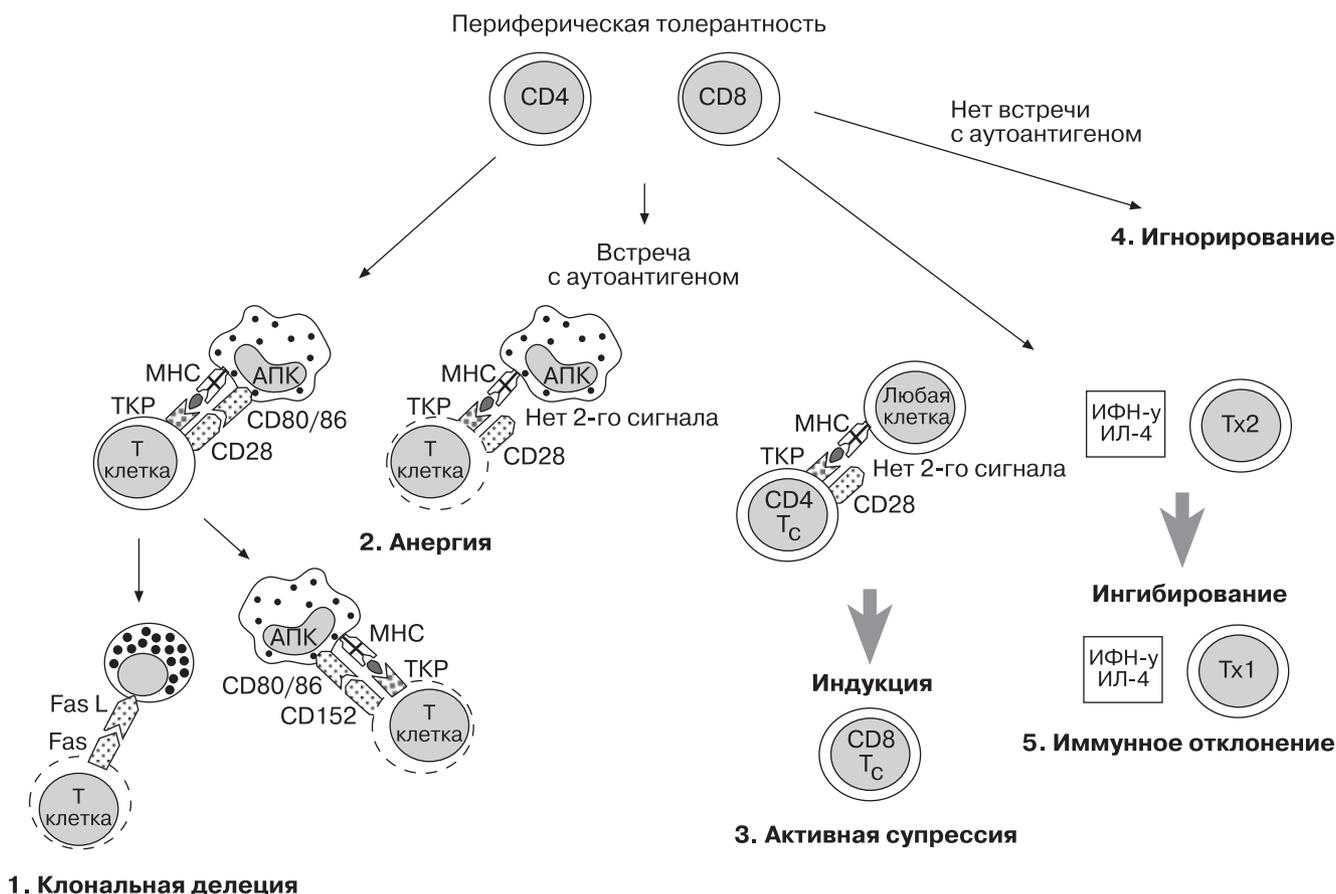


Рис. 3. Механизмы формирования периферической толерантности иммунной системы к аутоантигенам. ТКР – Т-клеточный рецептор; МНС – молекулы, кодируемые генами главного комплекса гистосовместимости (HLA); АПК – антигенпредставляющая клетка; Т_c – Т-супрессоры; Т_х – Т-хелперы; ИФН-γ – интерферон-гамма; ИЛ-4 – интерлейкин-4.

шего населения. Подсчитано, что общий вклад локусов HLA в генетическую предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы не превышает 5%. Анализ сцепленности болезни Грейвса с другими генами-кандидатами пока также не дает убедительных результатов.

Что касается значения **факторов внешней среды** в патогенезе болезни Грейвса, то наиболее убедительным доказательством их роли является довольно низкая конкордантность однояйцовых близнецов по этому заболеванию, которая не превышает 5–7%. Среди провоцирующих болезнь Грейвса факторов внешней среды, как уже упоминалось, подозревают инфекцию, но это остается недоказанным. Данные о присутствии ретровирусов в щитовидной железе при этом заболевании также не получили подтверждения.

Второй фактор – это стресс. Среди больных тиреотоксикозом, наблюдавшихся Парри в 1825 г., была молодая женщина, у которой симптомы тиреотоксикоза появились после падения с лестницы в инвалидной коляске. С тех пор многие обращали

внимание на развитие болезни Грейвса после тяжелых потрясений. Известна, например, высокая частота этого заболевания среди узников немецких концлагерей. Это имеет свое объяснение. Дело в том, что стресс сопровождается усиленной секрецией кортизола, а глюкокортикоиды подавляют активность супрессорных Т-лимфоцитов. В результате аутореактивные лимфоциты освобождаются от супрессорного влияния и могут в полной мере проявлять свою активность.

Третий фактор – половые стероиды. Частота болезни Грейвса среди женщин почти в 10 раз выше, чем среди мужчин. Это трудно связать с действием эстрогенов, поскольку она не стимулируют, а подавляют продукцию антител. С другой стороны, прогестерон усиливает продукцию цитокинов Т-хелперами 2-го типа, что должно активировать синтез аутоантител В-лимфоцитами. Таким образом, хотя влияние женских половых гормонов отрицать невозможно, но механизмы такого влияния остаются неясными.

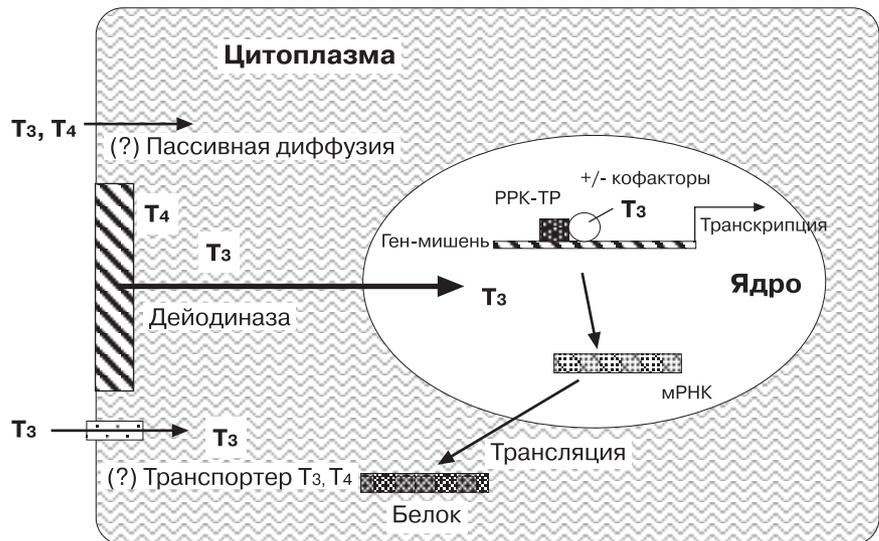


Рис. 4. Современная модель механизма действия тиреоидных гормонов. РРК-ТР –гетеродимер “тиреоидный рецептор–рецептор ретиноевой кислоты”.

Гипертиреоз часто развивается или рецидивирует после родов, и его возникновение коррелирует с увеличением титра тиреостимулирующих аутоантител. Обычно это наблюдается через 3–6 мес в после родов и считается проявлением “феномена отдачи”, то есть усиления иммунных реакций после их длительного подавления во время беременности.

Важным фактором, провоцирующим болезнь Грейвса, является избыток йода. Известно, например, что избыточно йодированный тиреоглобулин более иммуногенен. Компенсация дефицита йода часто сопровождается так называемой йодиндуцированной болезнью Грейвса.

В заключение, можно сказать, что в настоящее время существуют 3 основные гипотезы развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, и в частности болезни Грейвса: 1-я – молекулярная мимикрия, 2-я – эффект свидетеля и 3-я – дефект специфических лимфоцитов-супрессоров. Какая из этих гипотез верна, должны показать дальнейшие исследования.

Перейдем теперь ко второй части, то есть к анализу данных о **механизмах действия тиреоидных гормонов**. В этой проблеме также имеются свои интриги, главная из которых заключается в неясности связи между молекулярными эффектами этих гормонов и клиническими проявлениями их действия. Более 100 лет назад было показано, что тиреоидные гормоны стимулируют основной обмен организма, то есть потребление кислорода в покое. С тех пор предложено много гипотез механизма этого эффекта. К ним относятся:

- 1) разобщение окислительного фосфорилирования;
- 2) стимуляция энергозатрат вследствие активации Na^+ , K^+ -АТФазы;
- 3) непосредственное влияние на митохондриальные транспортеры адениннуклеотидов.

Все эти эффекты могут возникать в результате действия тиреоидных гормонов на процессы, протекающие вне ядра клетки. Однако уже в 1966 г. Тата и соавт. показали, что гиперметаболизм (то есть усиление основного обмена) не проявляется, если тиреоидные гормоны вводить животным, у которых предварительно заблокирован синтез белка, то есть функция генетического аппарата клеток, локализованного в ядре. В 70-х годах прошлого века группа Оппенгеймера обнаружила в ядрах клеток участки, которые с высоким сродством связывают тиреоидные гормоны. Сродство этих участков к тиреоидным гормонам коррелировало с биологической активностью йодированных тиронинов, то есть они связывали трийодтиронин прочнее, чем тироксин. Успехи молекулярной биологии за последние 15 лет позволили предложить общую схему регуляторного влияния тиреоидных гормонов на транскрипцию генов.

Внутриклеточный пул T_3 формируется не только за счет поступления этого гормона из крови. В ряде тканей из поступившего в клетки T_4 образуется T_3 , так сказать, для внутреннего пользования. Из цитоплазмы T_3 поступает в клеточное ядро, где с высоким сродством и специфичностью связывается с ядерными рецепторами (рис. 4). T_4 , главный продукт щитовидной железы, во многих отношениях можно рассматривать как прогормон, из которого образуется более активный T_3 .

Основная доля T_3 сыворотки образуется путем 5'-дейодирования наружного кольца T_4 под действием дейодиназы 1-го типа, которая присутствует на мембране клеток многих периферических тканей (в основном, печени и почек). В головном мозге, в том числе в гипоталамусе и гипофизе, и некоторых

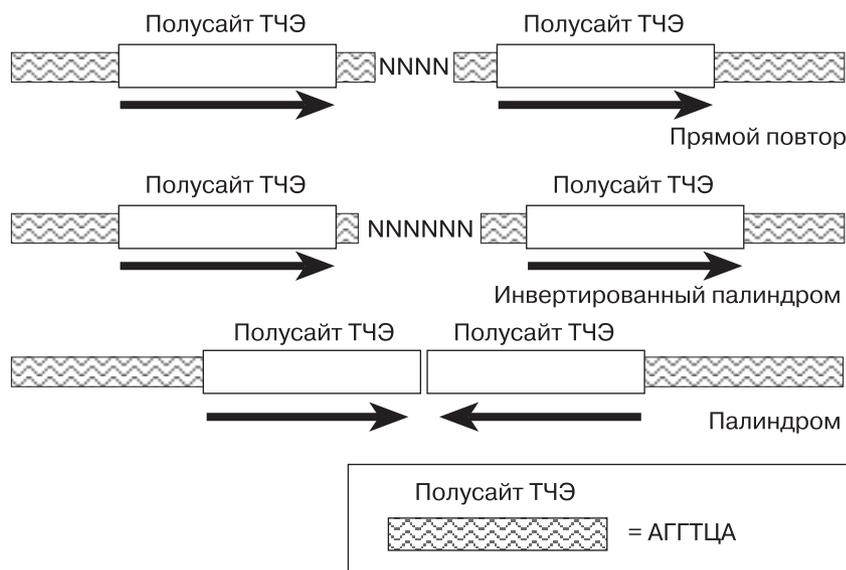


Рис. 5. Структура тиреоидчувствительных элементов (ТЧЭ) ДНК.

других тканях присутствует дейодиназа 2-го типа, и в этих тканях, как уже говорилось, внутриклеточная концентрация T_3 определяется не столько его поступлением из крови, сколько именно внутриклеточным образованием из T_4 . Поэтому реакция тканей, содержащих дейодиназу 2-го типа, может отличаться от реакции тех тканей, которые зависят исключительно от поступления T_3 из крови. В плаценте и некоторых других тканях присутствует дейодиназа 3-го типа, которая превращает T_4 в неактивный rT_3 .

В 1986 г. Венстром и Ивенс выделили и клонировали гены тиреоидных рецепторов. Выяснилось, что эти рецепторы принадлежат к суперсемейству ядерных белков, которое включает также рецепторы стероидных гормонов, витамина D, ретиноевых кислот и ряд других. Тиреоидные рецепторы (ТР) локализируются в клеточном ядре, где тесно ассоциированы с хроматином и действуют как регулируемые три-одтиронином факторы транскрипции.

Ядерные ТР образуют димеры не только друг с другом, но и с рецепторами ретиноевых кислот (РРК или РХР), и в виде таких гетеродимеров связываются с определенными последовательностями ДНК, называемыми тиреоидчувствительными элементами (ТЧЭ). ТЧЭ, с которыми связаны ТР, находятся, как правило, в промоторной области генов-мишеней, перед сайтом инициации транскрипции.

ТЧЭ разных генов состоят из разных последовательностей нуклеотидов. Однако, как правило, эти последовательности формируют два полусайта, которые представляют собой либо прямые повторы, либо инвертированные или прямые палиндромы и разделены вставками из четырех или шести нуклеотидов (рис. 5). Разные гормоны могут действовать на одни и те же гены, но рецепторы этих гормонов

взаимодействуют с разными гормон-чувствительными элементами одного и того же гена, и специфичность действия гормона может зависеть от строения гормон-чувствительных элементов гена (особенно от числа нуклеотидов, разделяющих полусайты).

Существует несколько изоформ тиреоидных рецепторов, которые кодируются двумя разными генами, расположенными на хромосомах 17 (ТР α) и 3 (ТР β). В результате альтернативного сплайсинга мРНК ТР β образуются два рецепторных белка, являющиеся антагонистами друг друга, так как ТР α 2 (иначе *c-erbA α -2*) не связывает T_3 , но конкурирует с ТР α 1 за связывание с ТЧЭ генов. Ген ТР β также кодирует два рецепторных белка — ТР β 1 и ТР β 2. Оба они с высоким сродством связываются как с T_3 , так и с ТЧЭ генов. В гипофизе и гипоталамусе избирательно синтезируется ТР β 2.

В ТР различают центральный участок (или домен), который связывается с ТЧЭ генов, и лиганд-связывающий домен. Между ними располагается шарнирный участок рецептора, богатый остатками лизина, которые удерживают рецептор в хроматине. Рецептор ретиноевых кислот, находящийся в комплексе с ТР, увеличивает прочность связывания последнего с ТЧЭ ДНК и замедляет диссоциацию этой связи.

Связывание T_3 с лиганд-связывающим доменом рецепторного белка сопровождается резкими изменениями конформации этого домена, что влияет на его взаимодействие с так называемыми коактиваторами и корепрессорами. В отсутствие T_3 тиреоидный рецептор не просто связывается с ТЧЭ ДНК, но и подавляет (репрессирует) базальную транскрипцию тех генов, активность которых регулируется T_3 (рис. 6). Это свойство ТР отличает их от рецепторов стероидных гормонов, которые при отсутствии лиганда на транс-

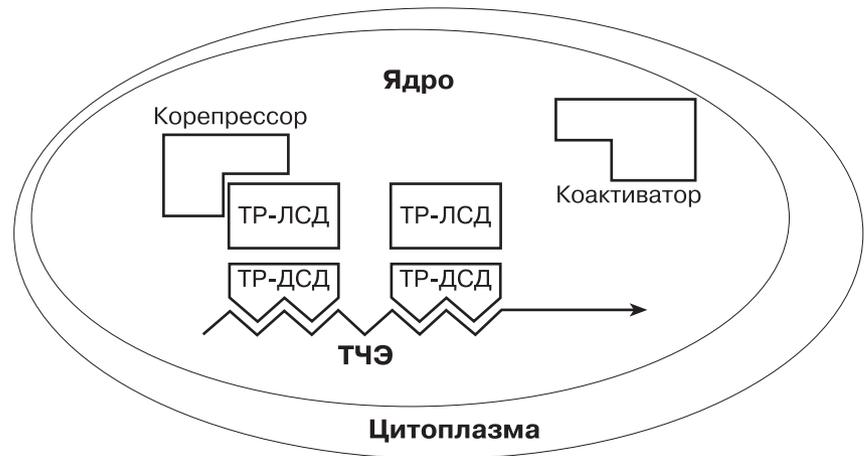


Рис. 6. Репрессия транскрипции под действием тиреоидного рецептора в отсутствие T_3 .

ТР-ЛСД – лигандсвязывающий домен тиреоидного рецептора; ТР-ДСД – ДНК-связывающий домен тиреоидного рецептора; ТЧЭ – тиреоидчувствительный элемент гена.

крипцию генов не влияют. Важно помнить, что репрессию генов осуществляют не сами по себе ТР, а их комплекс с корепрессорами. Среди последних главную роль играют, по-видимому, два белка: общий корепрессор ядерных рецепторов (NCoR) и так называемый сайленсор (или “тушитель”) рецептора ретиновых кислот (который связан с ТР). Корепрессоры могут образовывать и комплексы с деацетилазой гистонов. Деацетилирование гистонов вблизи ДНК так меняет структуру хроматина, что нарушается контакт генов с РНК-полимеразой II, и транскрипция гена становится невозможной. Не исключена и роль метилирования ДНК в репрессии генов).

Тиреоидные гормоны в разных тканях повышают или снижают экспрессию многих генов. К ним относятся гены, определяющие множество различных биохимических процессов и клеточных функций, включая глюконеогенез, липогенез, проведение внутриклеточных сигналов от рецептора инсулина и от цАМФ, пролиферацию и апоптоз. Одни из этих генов регулируются T_3 непосредственно, то есть содержат ТЧЭ, а другие могут регулироваться другими белками, синтез которых зависит от тиреоидных гормонов. Некоторые гены, напротив, активируются в отсутствие T_3 и репрессируются в его присутствии. К таким **негативно регулируемым** генам относятся гены гипоталамического ТРГ и субъединиц ТТГ. Эта негативная регуляция формирует основу механизма отрицательной обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. Механизмы негативного влияния T_3 на транскрипцию генов-мишеней изучены хуже, чем механизмы позитивного влияния.

В присутствии T_3 его рецепторы отсоединяются от корепрессоров и присоединяют к себе коактиваторы (рис. 7). Среди последних важную роль играет белок – коактиватор стероидных рецепторов с молекулярной массой 160 000. В присутствии T_3 он прямо взаимодействует с ТР и усиливает их активирующее влияние на транскрипцию генов. Аналогичный

эффект оказывают и другие белки. Некоторые из них, обладая ферментативной активностью, изменяют структуру хроматина, способствуя контакту гена с аппаратом базальной транскрипции (например, с РНК-полимеразой II). В настоящее время выяснены многие детали взаимодействия корепрессоров и коактиваторов с ТР, но их изложение требует специальной лекции.

Тот факт, что ТР, даже при отсутствии T_3 , изменяют уровень транскрипции генов, имеет важное значение. При низкой концентрации тиреоидных гормонов, то есть при гипотиреозе, свободные от T_3 рецепторы, как мы видели, подавляют экспрессию генов-мишеней. С другой стороны, при инактивации таких рецепторов базальная транскрипция сохраняется, даже если нет тиреоидных гормонов. Поэтому инактивирующие мутации или нокаут генов тиреоидных рецепторов определяют более легкий гипотиреоз, чем в тех случаях, когда эти рецепторы есть, но нет лиганда, то есть при недостаточности щитовидной железы (рис. 8).

Таким образом, основные эффекты T_3 осуществляются через ядерные рецепторы, которые регулируют транскрипцию генов-мишеней. Однако доказано, что тиреоидные гормоны действуют и вне генома, то есть независимо от своих ядерных рецепторов. Внеядерные эффекты тиреоидных гормонов в отличие от ядерных развиваются в течение нескольких секунд или минут и опосредуются обычно мембранными сигнальными механизмами.

T_3 является липофильным соединением и способен пассивно диффундировать через клеточную мембрану. Однако на мембране клеток обнаружены участки, с высоким сродством связывающие тиреоидные гормоны. Более того, внутриклеточная концентрация L- T_3 в эритроцитах в 55 раз превышает его концентрацию в плазме, а D- T_3 – лишь в 4 раза. Это не может быть результатом ядерного связывания гормона (так как в эритроцитах нет ядер) и указывает на существо-

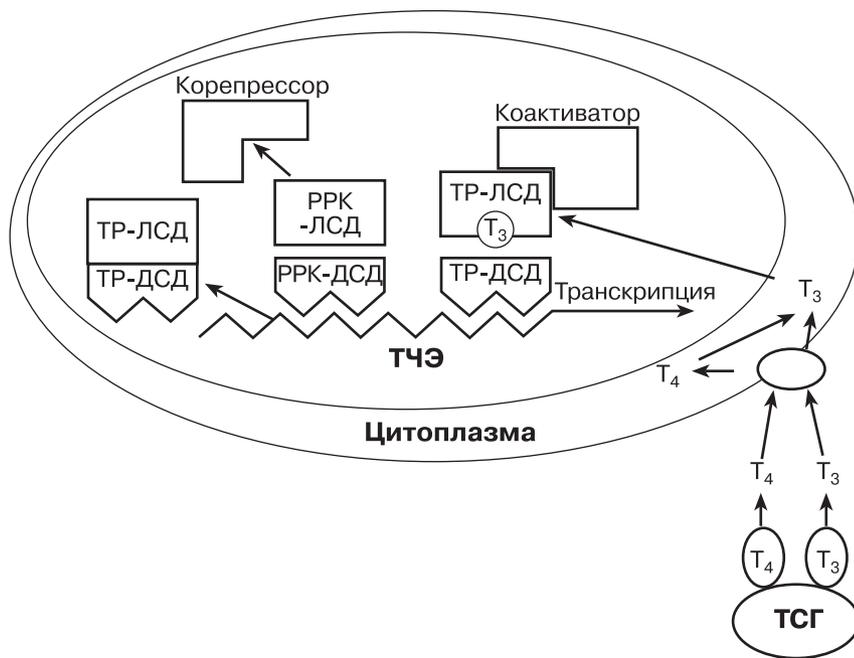


Рис. 7. Активация транскрипции в присутствии T_3 . 5'-Д- 5'-дейодиназа; ТСГ — тироксин-связывающий глобулин. Остальные обозначения, как на рис. 5.

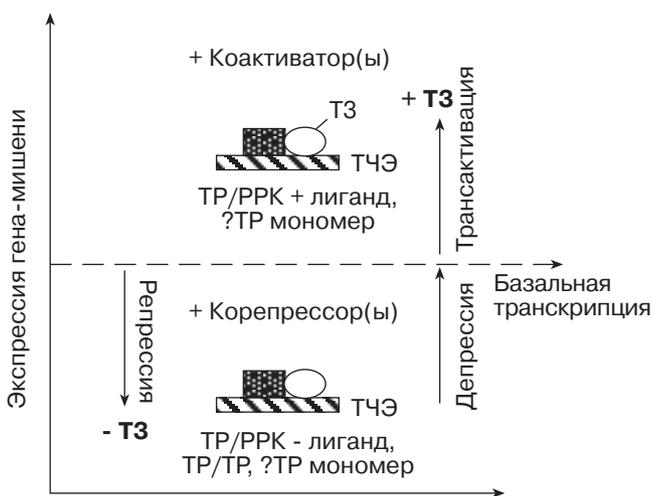


Рис. 8. Регуляция активности генов-мишеней рецепторами тиреоидных гормонов в присутствии и отсутствии T_3 .

вание не просто активного транспорта тиреоидных гормонов через клеточную мембрану, но и на стереоспецифичность этого транспорта. В качестве транспортеров тиреоидных гормонов через клеточную мембрану могут выступать гликопротеин Р (белок множественной лекарственной устойчивости), а также транспортеры органических анионов, монокарбоксилата или L-аминокислот. Действительно, мутации гена транспортера монокарбоксилата сопровождаются синдромом резистентности к тиреоидным гормонам и нарушением развития центральной нервной системы.

К возможным мембранным мишеням тиреоидных гормонов относятся кальциевая АТФаза, адени-

латциклаза и транспортеры глюкозы. T_3 усиливает поглощение глюкозы тканями даже на фоне блокады синтеза белка, то есть действуя явно не через активацию транскрипции генов. Кроме того, T_4 аллостерически ингибирует активность дейодиназы 2 типа. Негеномное влияние T_4 на полимеризацию актина в клетках центральной нервной системы могло бы определять разветвление нейронов, аксональный транспорт и формирование межклеточных контактов в процессе развития головного мозга.

Непосредственное влияние тиреоидных гормонов на митохондрии могло бы прямо объяснять их основной макроэффект — повышение потребления кислорода. Некоторые авторы считают, что мишенью тиреоидных гормонов в митохондриях является транслоказа, переносящая адениннуклеотиды через митохондриальную мембрану. Таким образом, существование быстрых негеномных эффектов тиреоидных гормонов в настоящее время не вызывает сомнений. Однако молекулярные механизмы таких эффектов (включая характеристику внеядерных рецепторов) во многом остаются неизвестными. В последние годы появились указания на возможность перехода ядерных рецепторов из ядра в цитоплазму и обратно. Поэтому не исключено, что внегеномные эффекты тиреоидных гормонов опосредуются их классическими ядерными рецепторами.

В заключение позвольте выразить надежду, что расширение наших знаний хотя бы в двух затронутых мною областях тиреологии будет способствовать разработке новых подходов к лечению распространенной эндокринной патологии, какой является гипертиреоз вообще и болезнь Грейвса, в частности.