

Многофакторный вклад тиреоидных гормонов в теплообразование

Сильва Дж. Э.

Department of Medicine, Division of Endocrinology, Jewish General Hospital,
McGill University, Montreal, Quebec H3T 1E2, Canada.

Телефон: (514) 340-7550; Факс: (514) 340-7529; E-mail: enrique.silva@staff.mcgill.ca.

J. Clin. Invest. 108:35-37 (2001). DOI:10.1172/JCI200113397.

Появление гомеотермии в процессе эволюции обусловило необходимость механизмов производства тепла для поддержания температуры тела в условиях с более низкой температурой, чем температура тела. Механизмы теплообразования обычно классифицируются, как обязательные (облигатные) и необязательные (факультативные). Облигатное теплообразование (ОТ) представляет собой рассеяние энергии в виде тепла в процессе различных преобразований энергии, свойственных процессу жизнедеятельности. Как будет показано ниже, ОТ может быть выше у теплокровных организмов, что, возможно, отражает более низкую энергетическую эффективность теплокровной биологической машины по сравнению с пойкилотермической. Факультативное или адаптивное теплообразование (ФТ) представляет собой дополнительное образование тепла, которое активируется организмом в ответ на холод или чрезмерное потребление пищи. Величина ОТ определяет температуру термонейтральности — температуру окружающей среды, при которой активизируется ФТ, на уровне которой не активизируются механизмы ни теплообразования, ни рассеивания энергии, а температура тела поддерживается исключительно при помощи ОТ.

Щитовидная железа присутствует у всех позвоночных животных, и гормоны, вырабатываемые её фолликулярным эпителием (в совокупности: тиреоидные гормоны, ТГ), играют важную роль в развитии организма, самым драматичным и хорошо известным примером чего является метаморфоз амфибий. Теплокровные животные уникальны в том, что ТГ увеличивают потребление кислорода и стимулируют такие ферменты, как митохондриальная 3-фосфат-дегидрогеназа глицерина и липогенные ферменты [1], которые могут участвовать в процессе теплообразования. Эти ТГ увеличивают скорость аэробного метаболизма и образования тепла, о чём было известно более столетия назад [2], однако у нас до сих пор нет чёткого понимания физиологической роли щитовидной железы.

ТГ, ФТ и бурая жировая ткань

Долгое время считалось, что ТГ стимулируют только ОТ. Недавно было признано, что они также играют важную роль в ФТ, и это признание постепенно развивалось, начиная с осознания того, что бурая жировая ткань (БЖТ) и его уникальный механизм митохондриального расщепления белка (МРБ) являются центральными для ФТ у млекопитающих. БЖТ у страдающих гипотиреозом крыс не реагирует на холод посредством увеличения связывания гуанозиндифосфата (ГДФ) с её митохондриями (мера концентрации

и активации МРБ); но, в то время как этот гипотиреоз и связанная с ним гипотермия может быть легко исправлены путём введения физиологических доз гормона Т4, более высокие дозы этого гормона, на удивление, снижают, а не дополнительно увеличивают, связывание ГДФ [3]. Эти наблюдения привели к мысли, что ТГ играют только разрешительную роль в теплообразовании БЖТ. Эта разрешительная роль, как выяснилось позже, была более очевидной чем реальной. Во-первых, симпатическая стимуляция БЖТ имеет обратную зависимость с тиреоидным статусом [4 и ссылки в этой работе]. Во-вторых, БЖТ содержит самый активный ТГ, Т3, сильно зависящий от йодтиронин-5'-деиодиназы типа II (D2), которая активируется с помощью симпатической нервной системы и мощно ингибируется его субстратом Т4 [5]. При гипотиреозе БЖТ будет сильно стимулироваться, но будет меньше реагировать из-за отсутствия ТГ. При гипертиреозе, наоборот, БЖТ будет мало стимулироваться из-за эффекта сокращения активности D2, в результате чего снижается как симпатическая активность, так и избыток Т4.

Основываясь на таком понимании физиологической регуляции D2, становится очевидным, что уровень МРБ значительно варьируется в зависимости от концентрации гормона Т3 в БЖТ, и что D2 эффективно обеспечивает необходимый уровень Т3 для максимального теплообразования в ответ на адренергическую стимуляцию [6, 7]. В конце концов, это привело к обнаружению того, что гормон Т3 непосредственно и независимо стимулирует транскрипцию гена МРБ у крысы, как это делает цАМФ, и эти два стимула синергически повышают активность промотора МРБ [см. по ссылкам в 8]. Выводы Ribeiro и др. [9], опубликованные в этом выпуске журнала, дают дополнительную поддержку концепции о том, что ТГ играют существенную роль в ФТ и демонстрируют эту роль у другого вида — мыши, что ранее было поставлено под сомнение [10].

Различная роль α - и β -изоформ ТГ

С более широкой перспективы Ribeiro и др. [9] предоставили дальнейшую поддержку пониманию того, что в ходе эволюции были отобраны несколько механизмов по теплообразованию при помощи ТГ. Они подтверждают, что ТГ способствуют тому, что КЖТ осуществляет теплообразование двумя способами: путём стимулирования экспрессии критичных элементов сигнального пути норадреналина (НА) и непосредственной индукции МРБ. Кроме того, они показывают, что действие ТГ на конечный элемент сигнального пути НА осуществляется через α_1 -рецептор ТГ (ТР), в то время как использование β -ТР достаточно для стимулирования МБР. Тем не менее, с точки зрения абсолютной потребности теплообразовательного эффекта в МБР [11] и отсутствие дефектов теплообразования у мышей с отсутствующими β -ТР [12], становится очевидным, что наличие α_1 -ТР является необходимым условием для передачи сигналов НА, β -ТР не является строго обязательным для стимуляции МБР. Следует отметить, что большинство работ по определению элементов ответа на ТГ в гене МБР используют клетки с β_1 -ТР [13], который является наиболее распространённой изоформой β -ТР. Таким образом, интерес будет представлять повтор таких экспериментов, но теперь с α_1 -ТР изоформой, экспрессированной в клетках.

Селективное или преимущественное использование ТГ изоформ ТР не является беспрецедентным. Рецептор β -ТР, по видимому, играет важную роль в регуляции ТТГ и развитии улитки [14], в то время как α -ТР выглядит более важным в посредничестве хронотропного и инотропное действие ТГ на сердце [15, 16]. Нижняя температура тела у

мышей с отсутствием α_1 -ТР, но не отсутствующими β -ТР [15, 16], как представляется, вовлекает α_1 -ТР в эффект ТГ теплообразования. Вслед за этим наблюдением, Ribeiro и др. [9] показывают, что в настоящее время α -ТР имеет важное значение для восстановления уровней факторов в сигнальном пути НА вниз по следованию адренергических рецепторов, что ограничивается при гипотиреозе. Они отмечают, что когда крысы с гипотиреозом лечатся при помощи β -ТР-селективного аналога GC1 [9], не только поколение цАМФ в БЖТ остаётся ухудшенным, но и частоту сердечных сокращений у животных не удаётся увеличить, в отличие от животных, которым дан ТЗ. Таким образом, изоформа α_1 -ТР является важной для передачи сигналов НА в другие ткани. В свою очередь, это исследование позволяет предположить, что нарушенная передача сигналов НА лежит в основе дефицита терморегуляции у мышей с отсутствующими α_1 -ТР, и выводу о дальнейшем подтверждении факта того, что ФТ остаётся нарушенным у страдающих гипотиреозом мышей, получающих GC1, хотя аналог восстанавливает нормальный уровень МБР. Можно утверждать, что у мышей с отсутствием α_1 -ТР температура тела ниже при комнатной температуре из-за симпатической недостаточности. Поскольку 22 — 23 °С («комнатная температура») ниже точки термонеutrальности у мышей (28 — 30 °С), мыши держались при 22 °С для активации ФТ, чтобы поддерживать их базовую температуру. Это рассуждение, однако, не исключает участия α_1 -ТР в поддержании ОТ, как это описано ниже.

Важность термодинамической неэффективности в теплообразовании

Как это ни парадоксально, несмотря на сравнительно недавнее осознание роли ТГ в ФТ, мы знаем больше механизмов, участвующих в активации этой формы теплообразования, чем для ОТ. Теплообразование БЖТ показывает нам, что снижение термодинамической эффективности биологических процессов может содействовать процессу образования тепла для поддержания температуры тела. Возможно ли, что такая же «стратегия» также была выбрана для повышения ОТ? Ответ, вероятно, «да», и ТГ, скорее всего, играют центральную роль. Рассмотрим пойкилотермных животных (например, ящериц), размещённых при температуре термонеutrальности млекопитающего того же размера (например, мыши, 30 °С). В то время как ящерица быстро восстановит равновесие температуры тела с окружающей средой, мышь останется теплокровной и без активации ФТ, поскольку по определению находится при температуре термонеutrальности. Из этого простого наблюдения мы можем сделать вывод, что ОТ выше у мыши, чем у ящерицы, и в самом деле млекопитающее имеет более быструю скорость метаболизма, как на глобальном уровне, так и на уровне взаимодействия органов [17]. Кроме того, другие данные свидетельствуют о том, что увеличение производства тепла, по меньшей мере частично, происходит из-за более низкой термодинамической эффективности млекопитающего [18], а не просто из-за большего числа энергетических операций в биохимической машине млекопитающих. Любопытно, что сравнение мышц у гипотиреоидных и эутиреоидных крыс показывает, что для любого данного количества механической работы, эутиреоидные мышцы генерируют больше тепла [19]. Аналогично, эутиреоидные гепатоциты тратят больше АТФ, чтобы генерировать такое же количество гликогена из лактата, чем гипотиреоидные гепатоциты [20]. Таким образом, ТГ, по-видимому, снижают термодинамическую эффективность биохимической машины теплокровного животного для производства тепла. Анализ возможных механизмов позволяет сделать предположение, что стимуляцией оборота АТФ, отражая более «метаболический бизнес», можно объяснить

только около 50 % от термогенного эффекта ТГ [21]. Harper и Brand пришли к тому же выводу при изучении гепатоцитов у гипо-, ау- и гипертиреоидных крыс [22], и предложили, что разница приходится на разобщающий синтез АТФ с помощью регулируемой утечки протонов, таким же образом как МБР раскрывает процесс фосфорилирования в БЖТ. Клонирование генов UCP2 и UCP3 даёт надежду на то, что их продукты могут объяснить теплообразовательный эффект через ТГ-индуцированное снижение термодинамической эффективности генерирования АТФ. Однако целевое разрушение соответствующих генов, по-видимому, не поддерживает это ожидание [23, 24].

В то время как отдельные молекулярные механизмы, посредством которых ТГ стимулируют ОТ, по-прежнему неизвестны, в статье Ribeiro и др. [9] приглашает к обсуждению той степени, в которой α -TR может опосредовать метаболические эффекты ТГ. Как уже упоминалось выше, можно утверждать, что наполовину более низкая температуры ядра у α_1 -TR-дефицитных мышей [16] из-за уменьшения ФТ вызвана ограничением на α_1 -TR-зависимый фактор в пути сигнализации HA. Тем не менее степень, в которой ФТ участвует в поддержании температуры тела при комнатной температуре (около 22 °C), определена не была. МБР-нулевые мыши, по-видимому, не испытывают гипотермии при комнатной температуре, и их чувствительность к холоду была обнаружена посредством экспозиции их при температуре 5 °C [11]. Поэтому вполне возможно, что ФТ не играет важной роли в поддержании температуры при умеренно холодной температуре; следовательно, гипотермию у α_1 -TR-нулевых мышей может быть вызвана, в значительной степени, посредством снижения ОТ. Было бы интересно изучить этих мышей в точке термонеutralности, а также в условиях блокады симпатической нервной системы, чтобы определить роль предполагаемого обесценивания симпатической нервной системы в недостаточности их терморегуляции. Кроме того, было бы интересно исследовать другие ответы на адренергическую стимуляцию, такие как липолиз и глюконеогенез, чтобы определить, в какой степени изоформы α_1 -TR участвуют в липолизе или в других метаболических эффектах ТГ, которые могут быть необходимы для теплообразования.

Потенциальные клинические применения

Имеется несколько потенциальных клинических применений выводов Ribeiro и др. [9] и новой концепции TR-селективного ответа на ТГ. Необходим дальнейший анализ селективности изоформ TR и многочисленных эффектов ТГ. Наличие агониста у α_1 -селективного-TR может позволить получить прямой тест для того, чтобы определить, какой из эффектов ТГ является специфическим для данной изоформы рецептора, после чего исследовать источники изменчивости ответов на ТГ при дисфункции щитовидной железы. В этом отношении, безусловно, будет полезна разработка дополнительных изоформ-специфичных агонистов и антагонистов. Можно даже, например, получить возможность вызвать специфичные последствия ТГ, активизируя теплообразование без одновременного стимулирования аппетита и липогенеза, которые противодействуют диссипации энергии, вызванной ТГ. Недавно мы показали, что расход энергии в состоянии покоя является очень чувствительным к незначительным изменениям в доступности ТГ [25], но мы знаем, что больные раком щитовидной железы не демонстрируют потери веса в ответ на мягкий гипертиреоз, который мы специально вызывали при помощи L-T₄ для поддержания сниженного уровня ТТГ. Это указывает на то, что повышенный аппетит и липогенез компенсируют увеличение расхода энергии. Это имеет смысл в том, что теплообразовательный эффект ТГ использовался в процессе эволюции для стимуляции

аппетита и липогенеза; в противном случае, проявление теплообразовательного эффекта ТГ увеличил бы спрос на энергию, не давая при этом метаболической энергии для его удовлетворения. Это было бы полезно для лечения ожирения, если мы могли бы разделить эти эффекты.

Список литературы

1. Weirich R. T., Schwartz H. L., Oppenheimer J. H. 1987. *An analysis of the interrelationship of nuclear and plasma triiodothyronine in the sea lamprey, lake trout, and rat: evolutionary considerations*. Endocrinology. 120:664-677.
2. Magnus-Levy A. 1895. *Ueber den respiratorischen Gaswechsel unter Einfluss de Thyroidea sowie unter verschiedenen pathologische Zustand*. Berlin Klin. Wochschr. 32:650-652.
3. Triandafillou J., Gwilliam C., Himms-Hagen J. 1982. *Role of thyroid hormone in coldinduced changes in rat brown adipose tissue mitochondria*. Can. J. Biochem. 60:530-537.
4. Silva J. E. 2000. *Catecholamines and the sympathoadrenal system in thyrotoxicosis*. In Werner and Ingbar's The Thyroid: a fundamental and clinical text. L. E. Braverman and R. D. Utiger, editors. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland, USA. 642-651.
5. Silva J. E., Larsen P. R. 1986. *Interrelationships among thyroxine, growth hormone, and the sympathetic nervous system in the regulation of 5'-iodothyronine deiodinase in rat brown adipose tissue*. J. Clin. Invest. 77:1214-1223.
6. Bianco A. C., Silva J. E. 1987. *Intracellular conversion of thyroxine to triiodothyronine is required for the optimal thermogenic function of brown adipose tissue*. J. Clin. Invest. 79:295-300.
7. Bianco A. C., Silva J. E. 1987. *Optimal response of key enzymes and uncoupling protein to cold in brown adipose tissue depends on local T3 generation*. Am. J. Physiol. 253:E255-E263.
8. Silva J. E., Rabelo, R. 1997. *Regulation of the uncoupling protein gene expression*. Eur. J. Endocrinol. 136:251-264.
9. Ribeiro M. O. et al. 2001. *Thyroid hormone-sympathetic interaction and adaptive thermogenesis are thyroid hormone receptor isoform-specific*. J. Clin. Invest. 108:97-105.
10. Rehnmark S. et al. 1989. *Brown adipocytes differentiated in vitro can express the gene for the uncoupling protein thermogenin: effects of hypothyroidism and norepinephrine*. Exp. Cell Res. 182:75-83.
11. Enerbäck S. et al. 1997. *Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese*. Nature. 387:90-94.
12. Weiss R. E. et al. 1998. *Thyroid hormone action on liver, heart, and energy expenditure in thyroid hormone receptor beta-deficient mice*. Endocrinology. 139:4945-4952.
13. Rabelo R., Schifman A., Rubio A., Sheng X., Silva, J. E. 1995. *Delineation of thyroid hormone responsive sequences within a critical enhancer in the rat uncoupling protein gene*. Endocrinology. 136:1003-1013.
14. Forrest D., Erway L. C., Ng L., Altschuler R., Curran T. 1996. *Thyroid hormone receptor beta is essential for development of auditory function*. Nat. Genet. 13:354-357.
15. Johansson C., Gothe S., Forrest D., Vennstrom B., Thoren P. 1999. *Cardiovascular phenotype and temperature control in mice lacking thyroid hormone receptor- β or both α 1 and β* . Am. J. Physiol. 276:H2006-H2012.
16. Wikstrom L. et al. 1998. *Abnormal heart rate and body temperature in mice lacking thyroid hormone receptor alpha 1*. EMBO J. 17:455-461.
17. Else P. L., Hulbert A. J. 1981. *Comparison of the "mammal machine" and the "reptile machine": energy production*. Am. J. Physiol. 240:R3-R9.

18. Woledge R. C. 1989. *Energy transformations in living muscle*. In *Energy transformations in cells and organisms*. W. Wieser and E. Gnaiger, editors. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. New York, New York, USA. 36-45.
19. Leijendekker W. J., van Hardeveld C., Elzinga G. 1987. *Heat production during contraction in skeletal muscle of hypothyroid mice*. *Am. J. Physiol.* 253:E214-E220.
20. Berry M. N. et al. 1989. *The thermodynamic regulation of cellular metabolism and heat production*. In *Energy transformations in cells and organisms*. W. Wieser and E. Gnaiger, editors. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. New York, New York, USA. 18-27.
21. Silva J. E. 1995. *Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance*. *Thyroid.* 5:481-492.
22. Harper M. E., Brand M. D. 1993. *The quantitative contributions of mitochondrial proton leak and ATP turnover reactions to the changed respiration rates of hepatocytes from rats of different thyroid status*. *J. Biol. Chem.* 268:14850-14860.
23. Gong D. W. et al. 2000. *Lack of obesity and normal response to fasting and thyroid hormone in mice lacking uncoupling protein-3*. *J. Biol. Chem.* 275:16251-16257.
24. Arsenijevic D. et al. 2000. *Disruption of the uncoupling protein-2 gene in mice reveals a role in immunity and reactive oxygen species production*. *Nat. Genet.* 26:435-439.
25. Al-Adsani H., Hoffer L. J., Silva J. E. 1997. *Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82:1118-1125.