

22 ноября, 2013  
Каф. Зоологии Позвоночных

# Волосяной фолликул и эволюция млекопитающих



Андрей Пантелеев  
*Курчатовский Институт*



Сенсорная функция

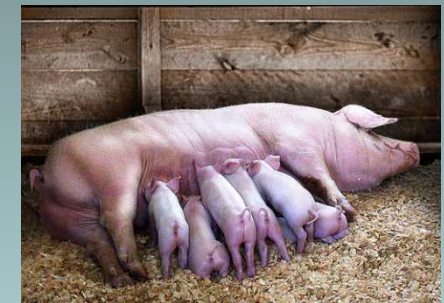


Терморегуляция



Коммуникативная функция

## Функции кожных покровов млекопитающих



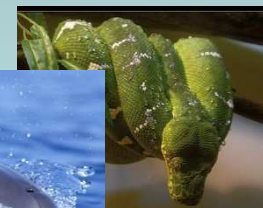
Лактация



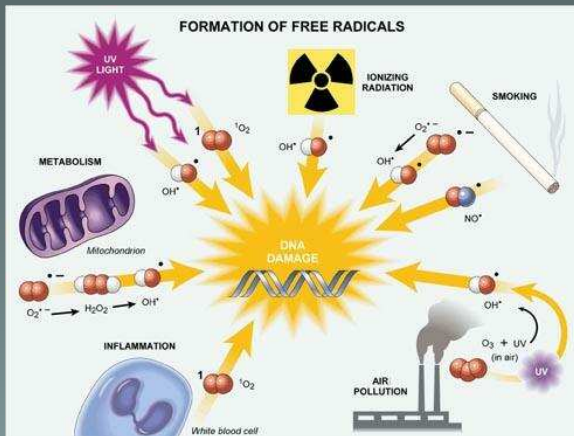
Механическая защита



Защита от  
хищников



Локомоторная  
функция



## Утилизация ROS

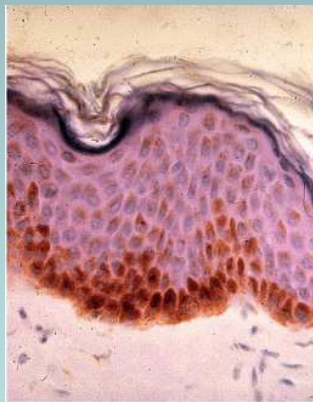
(Nrf2, Sprr2-3, Filaggrin)

- дерматозы
- старение кожи
- рак кожи

## Защита от патогенов

+

- Система комплемента (не только печень...)
- Дефенсины
- Толл-подобные рецепторы
- Нейтрофилы



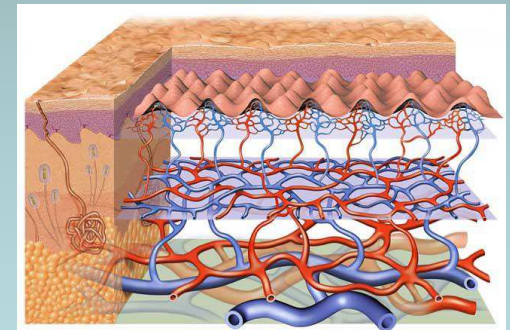
Защита от UV

## Эндокринная функция

- витамин D
- гормон роста (hGH)
- DHEA-derived estrogens and androgens

## Детоксификация

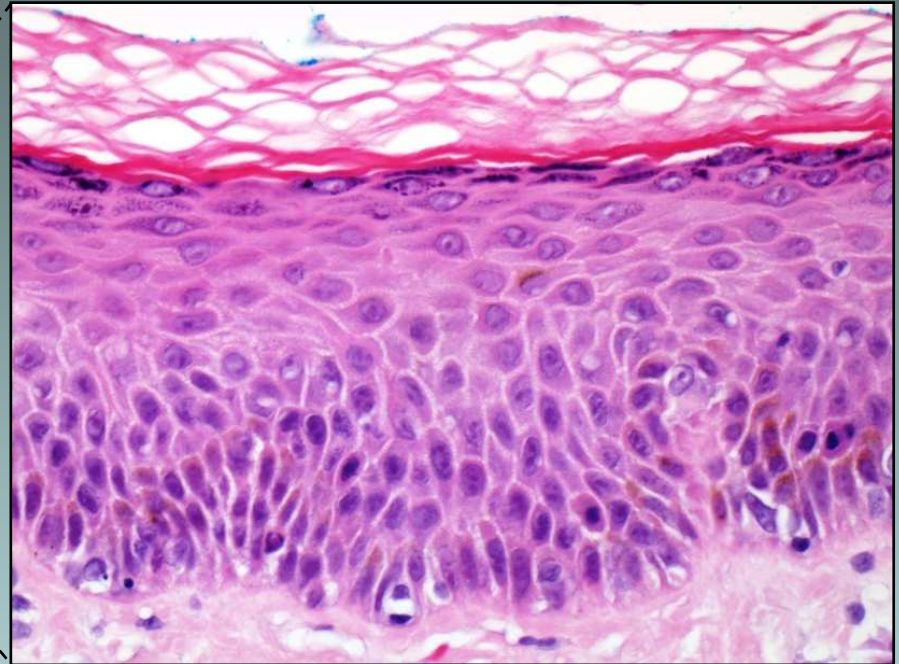
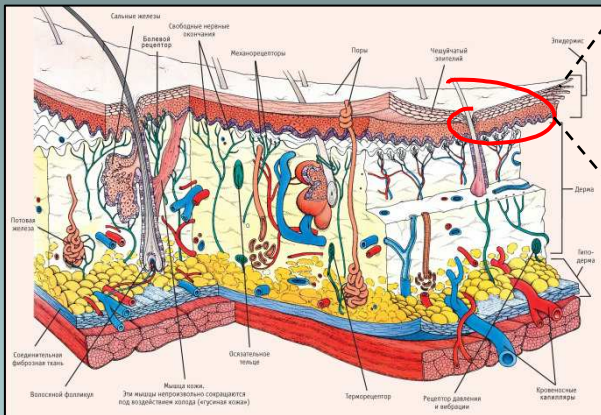
- Микросомальная активность - p450
- AhR



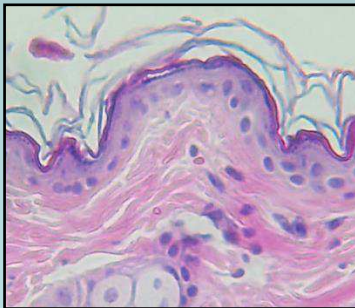
Системный сосудистый контроль



# Эпидермис



Эпидермис человека: 0,1-1 мм



Эпидермис мыши

**Барьерная функция:**

*Сохранение влаги внутри организма*

### ***Кожные покровы:***

1. Защищают организм
2. Воспринимают сигналы среды и включают адаптивные механизмы соответствующие уровню внешнего воздействия
3. Отделяют организм от окружающей среды

Наличие покровов/оболочки – необходимое условие существования жизни:

*Оболочка не только защищает организм, она делает возможным образование градиента энтропии (энергии) и, следовательно, определяет саму возможность образования какой-бы то ни было комплексной структуры.*

**Эволюция жизни на земле является эволюцией покровов**



Келоидные рубцы



Старение кожи



Проблемы  
роста волос



## Значение кожи в нашей жизни



Трофические  
язвы



Псориаз



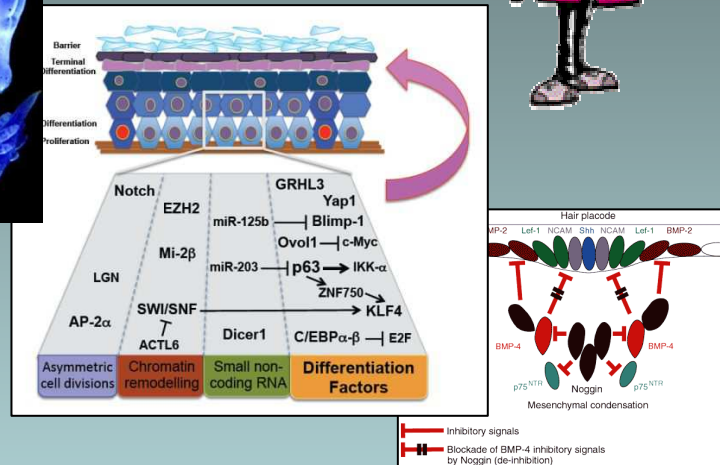
Ожоги



Наследственные  
кожные заболевания



Рак кожи



*Исследование молекулярных механизмов  
контролирующих физиологию кожи и её  
развитие*

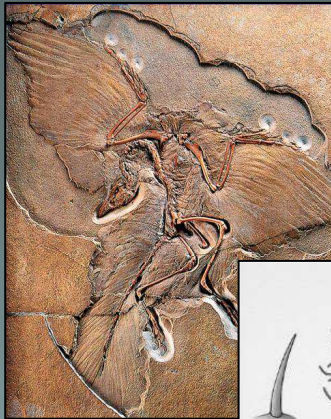
*“Nothing in biology makes sense except in the light of evolution“*

Theodosius Dobzhansky, 1967

Mammalian skin and its appendages are made of soft or fragile tissues and therefore paleontological data on the changes in skin structure during the course of mammalian evolution are largely missing (with rare exceptions, e.g., Rompler, 2006). Importantly, the skin bears key evolutionary features or “hallmarks” of mammals – hairs and mammary glands. Therefore, inability to track development of these two skin structures back into evolutionary history severely impedes our understanding of mammalian evolution in general and hence, of our own mammalian lineage.

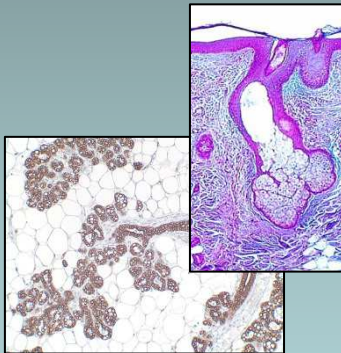
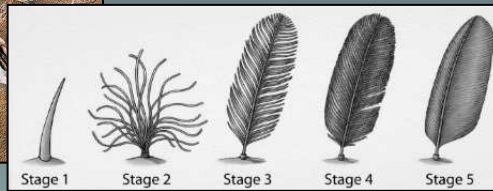
The cladistics of extinct mammalian species and therefore the current views on the origin of modern mammals are mostly based on dentition records - just one of the basic features (together with hairs and mammary glands) of class Mammalia . The use of only one feature for creation of the mammalian evolutionary tree certainly limits the validity of existing cladistics models.





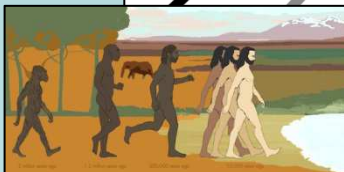
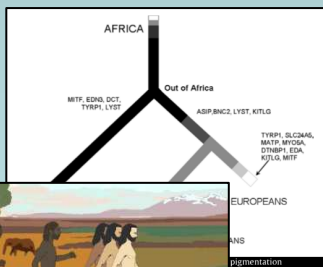
## Эволюция пера:

- Обширные палеонтологические материалы
- Мутации
- Переходные формы



## Эволюция желез, включая молочную:

- Значительные отличия в структуре и функциях внутри класса Mammalia
- Присутствие в молоке специфических белков
- Расположение желез и их протоков в костной ткани



## Эволюция кожи человека:

Nina G. Jablonski  
Distinguished Professor of Anthropology  
at The Pennsylvania State University



# Molecular evolution of the keratin associated protein gene family in mammals, role in the evolution of mammalian hair

Dong-Dong Wu<sup>1,3</sup>, David M Irwin<sup>4,5</sup> and Ya-Ping Zhang<sup>\*1,2</sup>

*BMC Evolutionary Biology* 2008, **8**:241

Among the mammals that we studied, the genomes of each species have members of most of the subfamilies suggesting that the majority of KRTAP gene subfamilies.

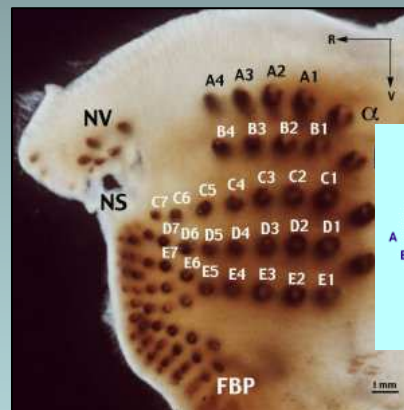
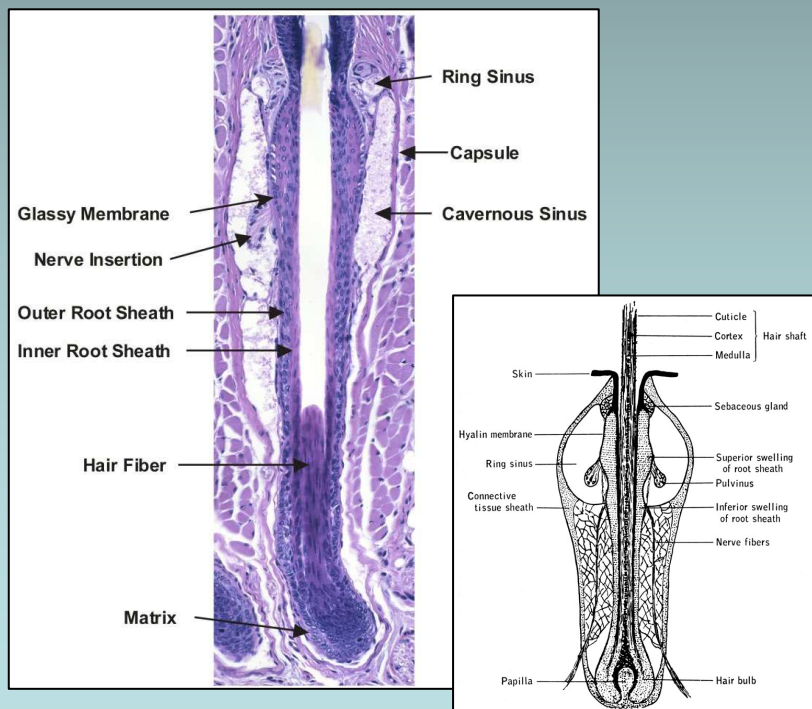
Comparative studies have concluded that hair presents similar structure and modality of growth throughout mammals [17-19]. For example, the overall ultrastructure of hair and the distribution of keratins in monotremes are similar to that of marsupial and placental mammals [18], and the localization of acidic and basic keratins in marsupial hairs is similar to that in placentals [19]. However, most studies have focused on keratins rather than the keratin associated proteins.

**Lorenzo Alibardi, Università di Bologna**

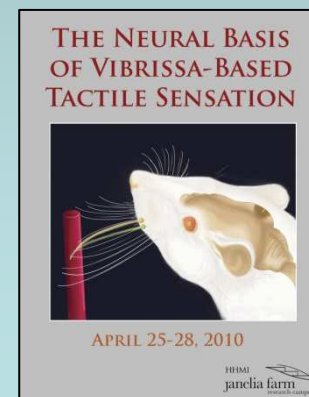
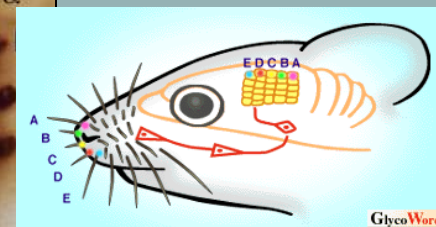
17. Alibardi L: Fine structure and immunocytochemistry of monotreme hairs, with emphasis on the inner root sheath and trichohyalin-based cornification during hair evolution. *J Morphol* 2004, **261**(3):345-363.
18. Alibardi L: Fine structure of marsupial hairs, with emphasis on trichohyalin and the structure of the inner root sheath. *J Morphol* 2004, **261**(3):390-402.
19. Alibardi L: Comparative aspects of the inner root sheath in adult and developing hairs of mammals in relation to the evolution of hairs. *J Anat* 2004, **205**(3):179-200.

# Современный взгляд на возникновение волос и волосяного покрова

1. Формирование «чувствующих» волос (вибрисс), равномерно распределенных по телу или сконцентрированных в чувствующих зонах
2. Постепенное увеличение плотности чувствующих волос (жизнь в подстилке или под землей?)
3. Постепенное приобретение волосяным покровом теплоизоляционных свойств

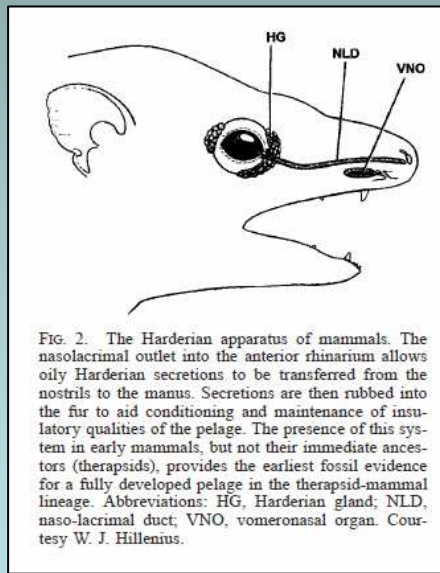


barrel field in the somatosensory cortex  
(постцентральная извилина)



## Каким образом мы можем получить информацию о эволюции кожных покровов млекопитающих?

- сравнительная морфология и физиология кожных покровов
- косвенные индикаторы
- эмбриональное развитие (при условии, что Геккель прав)

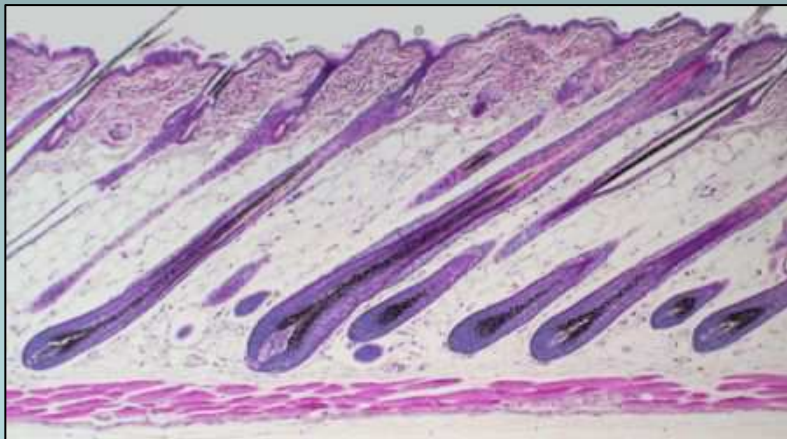




## Волосной покров млекопитающих формируется в две стадии

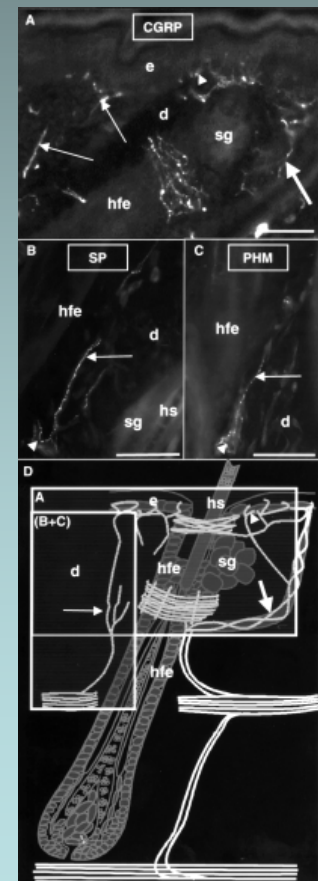
E14,5 – формирование «тилотриховых» фолликулов

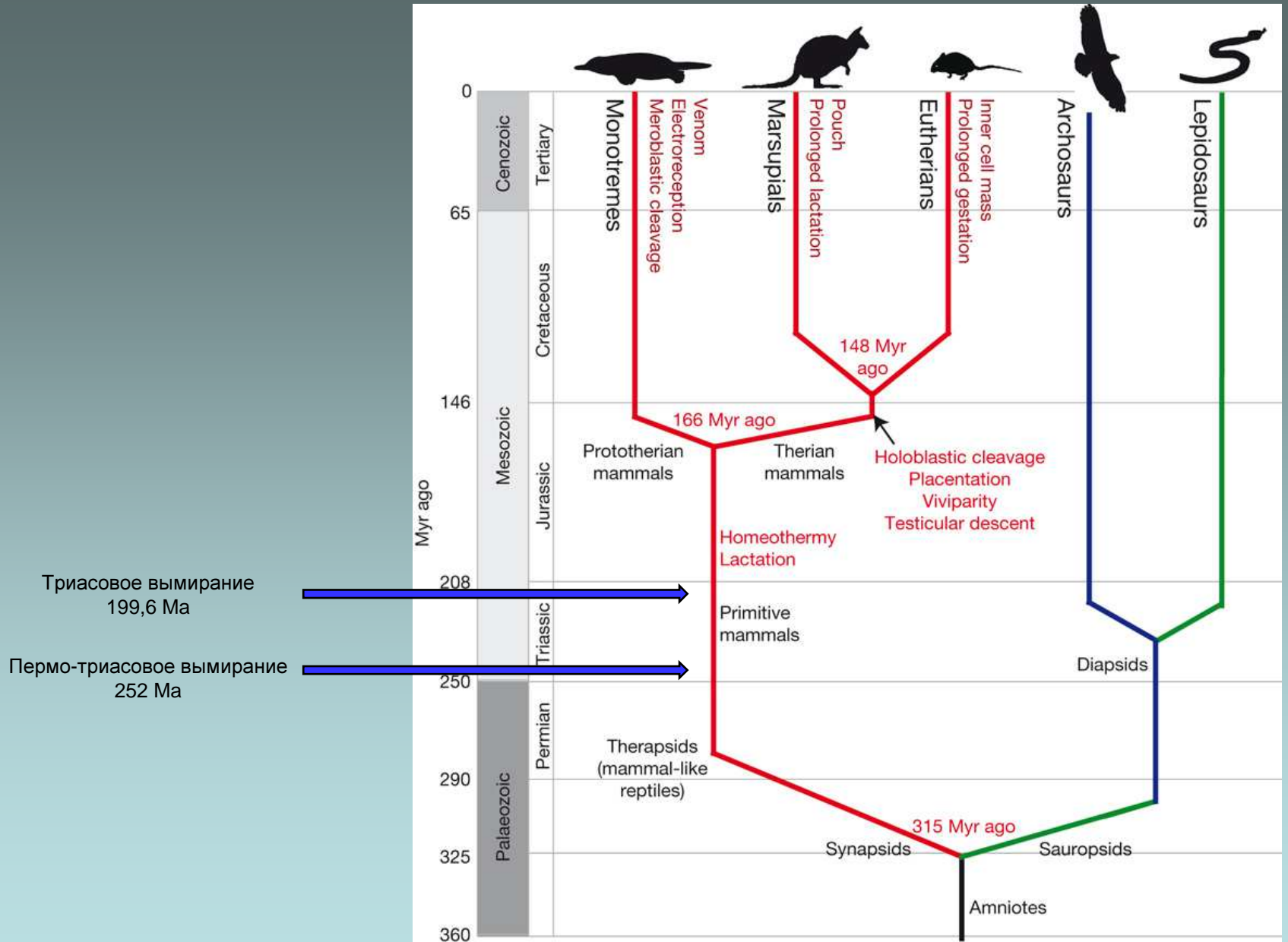
E18-PP01 – формирование «покровных» волос



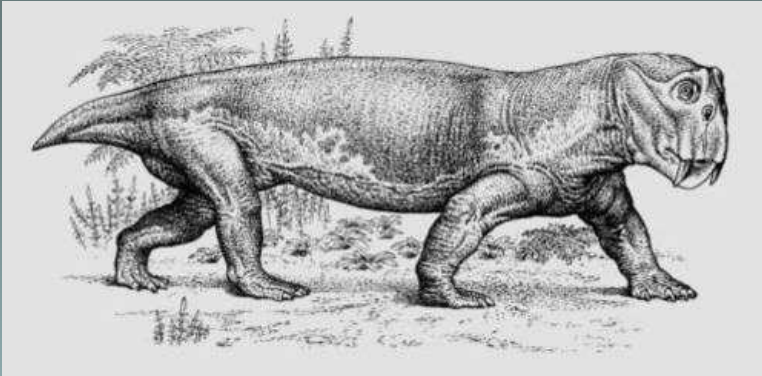
Тилотриховые – *Eda/Edar*, *Lgr4*

Покровные – *Noggin*, *Wnt*





## Пермо-триассовое вымирание – выжившие группы



### Изменения климата:

- Парниковый эффект
- Потеря озонового слоя
- Кислые дожди
- Высокий уровень CO<sub>2</sub>
- Недостаток O<sub>2</sub>

A group of reptile-mammal tetrapods, called **Lystrosaurus (Дицинодонты)**, began to thrive. About the size of pigs, Lystrosaurs were burrowing animals who ate plants. They had a lumbering, splayed gait and beaks that probably allowed them to chomp on rough vegetation. Early in the Triassic, Lystrosaurs represented 90% of all animals on the land.

Their progeny fanned out across the southern part of Pangaea, which gradually separated from the Northern half of the supercontinent and became its own continent, packed with dinosaurs and proto-mammals. Though life never completely died out, it took 30 million years for the planet to have a complete ecosystem again, packed with predators and herbivores and a wide range of flora and fauna.

# ЦИНОДОНТЫ

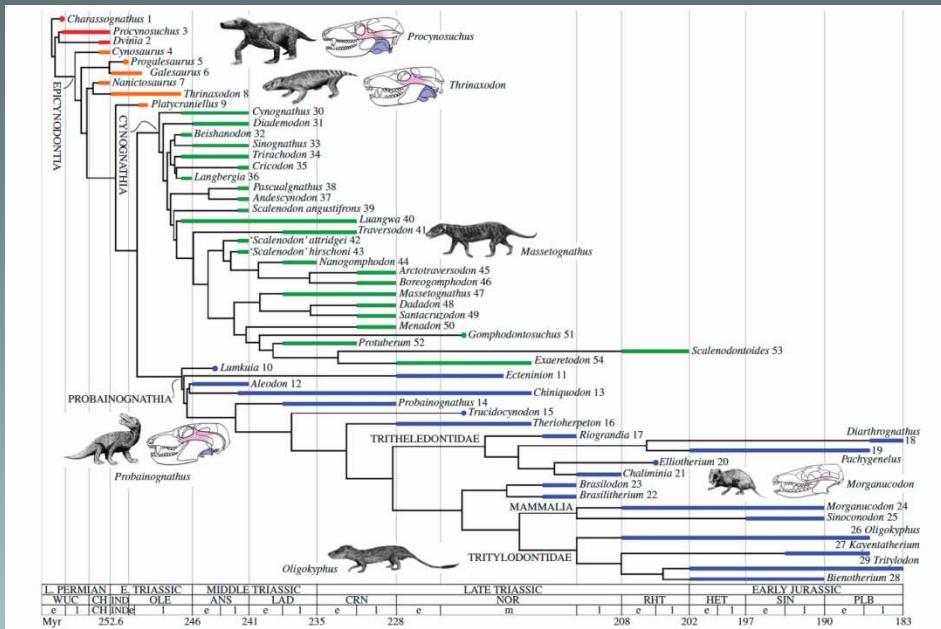
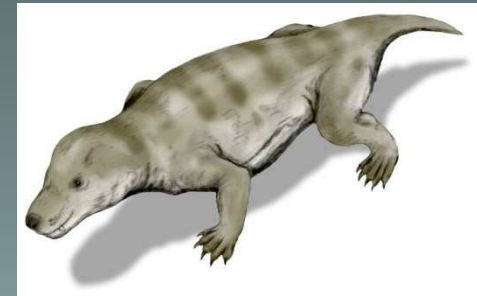


Figure 1. Cynodont tree plotted onto a stratigraphic scale; rectangular bars or dots show the known observed ranges of taxa; e, early; m, middle; l, late; each taxon is identified by a number, for ease of comparisons with the plots in figure 2a–c. For stage abbreviations, see S2d.



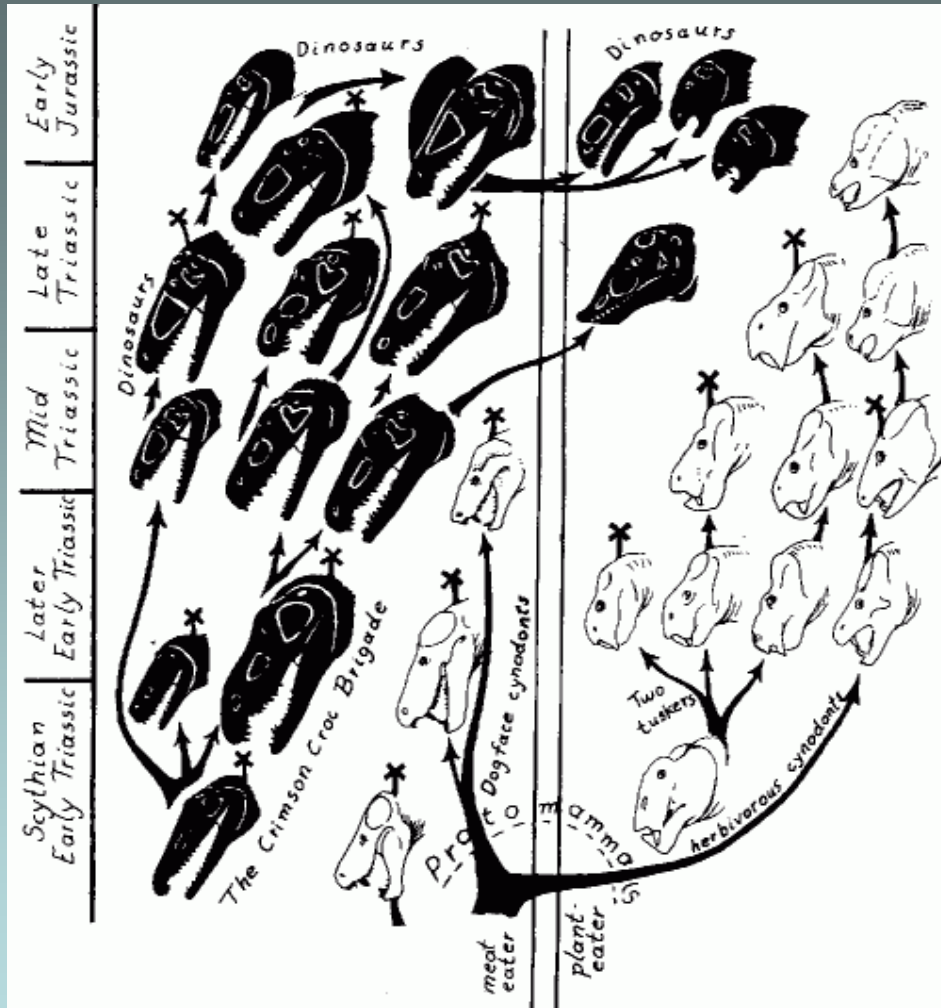
*Thrinaxodon liorhinus*, an early triassic cynodont

Marcello Ruta – radiation of Cynodonts

Cynodont therapsids diversified extensively **after** the Permo-Triassic mass extinction event, and gave rise to mammals in the Jurassic.

Disparity analyses reveal a heterogeneous distribution of cynodonts in a morphospace derived from cladistic characters. Pairwise morphological distances are weakly correlated with phylogenetic distances. Comparisons of disparity by groups and through time are non-significant, especially after the data are rarefied. A disparity peak occurs in the Early/Middle Triassic, after which period the mean disparity fluctuates little. Cynognathians were characterized by high evolutionary rates and high diversity early in their history, whereas probainognathian rates were low. Community structure may have been instrumental in imposing different rates on the two clades.





## The Triassic Takeover:

Archosaurs (in black) drive the Cynodonts and Dicynodonts (in white) into extinction in every major herbivorous and carnivorous niche. Near the top you can also see some early dinosaurs like *Dilophosaurus*, *Heterodontosaurus*, and *Plateosaurus*.

(Image from Bakker's 1986 book *The Dinosaur Heresies*, p. 417)

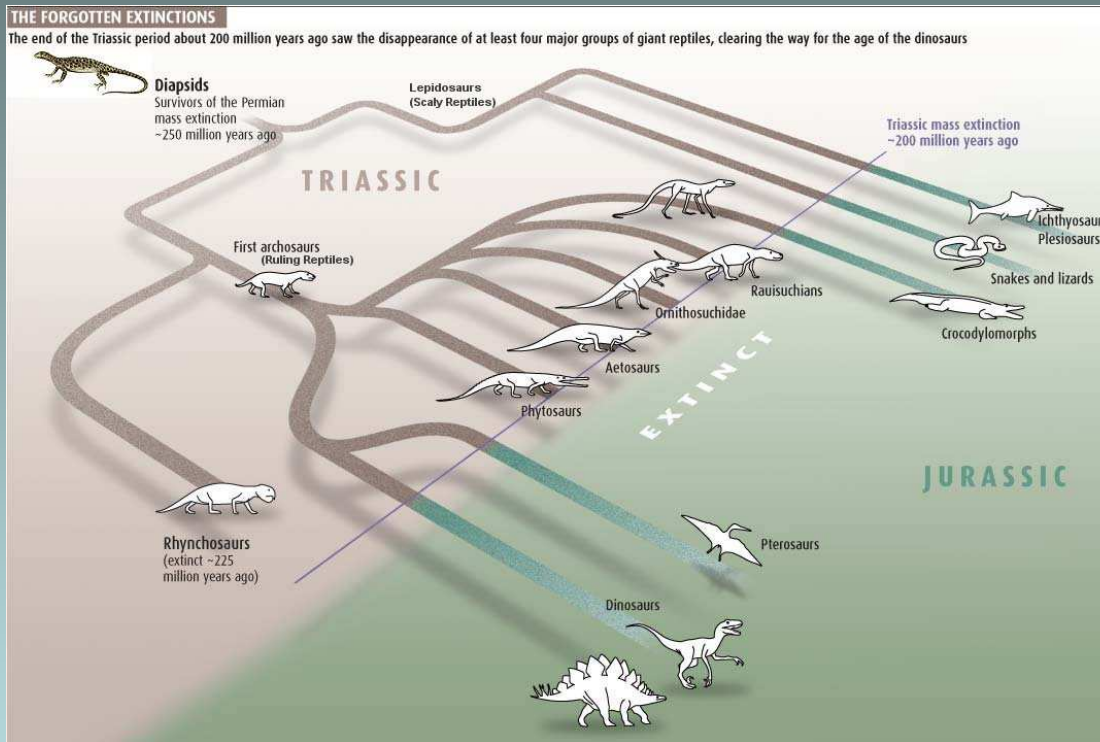
## Триассовый период - Summary

- Преобладание крупных форм
- У продвинутых форм (цинодонты) – высокий уровень метаболизма и возможная теплокровность
- Наличие волосоподобных чувствующих образований (вибриссы?)
- Вторичное небо, зубные и челюстные преобразования, характерные для млекопитающих
- Постепенные изменения характера локомоции
- Очевидно, мягкая (не покрытая чешуями или роговыми пластинами), но толстая кожа

Никаких объективных признаков волосяного покрова

# Триасовое вымирание (Triassic-Jurassic extinction) 199,6 Ma

Причины не ясны – астероид, вулканизм



Вымирание архозавров освободило пространство не только для динозавров...

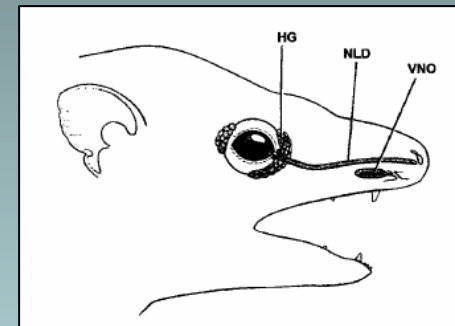
- The smallest of Cynodonts, Therocephalians, and Dicynodonts were the only therapsids that survived the annihilation of their once grand clade.



## Морганукодон

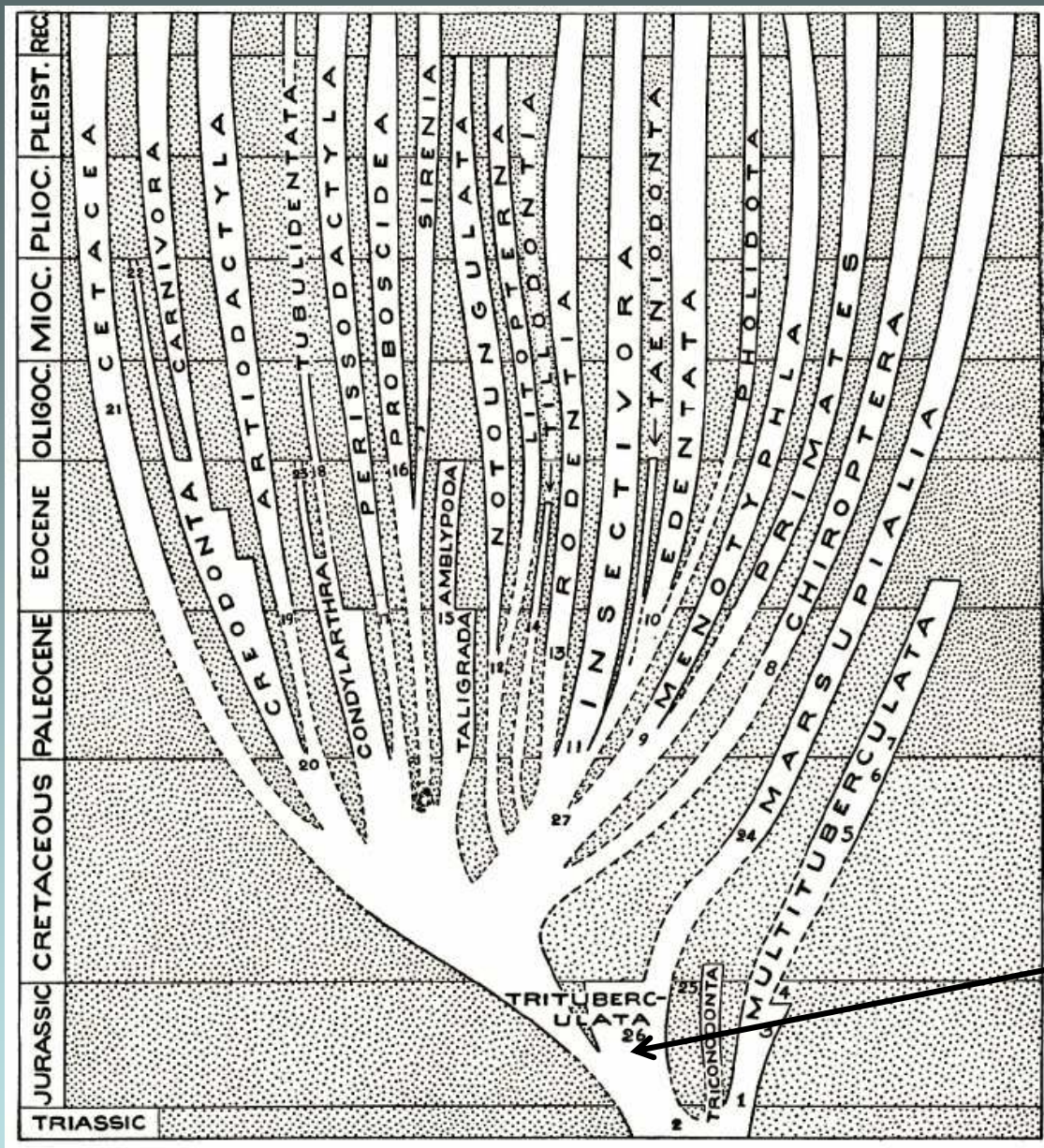
Впервые появляется около 200 Ма  
(Триассовое вымирание?)

*Morganucodon* was a small animal. The tail was moderately long. According to Kemp (2005) "the skull was 2-3 cm in length and a presacral body length of about 10 cm. In general appearance it would have looked like a shrew or mouse". There is evidence that it had specialized glands used for grooming, which may indicate that, like more advanced mammaliaformes, it had fur.



These early mammals were almost certainly active at night and are thought to have lived on insects or small vertebrates. Therefore, early mammals were **very small animals** with progressive structure of maxillary apparatus. They were active during the night, so they should develop **homoiothermy** in order to be active during the night. They needed an effective **thermoisolation** since their body was small. Most likely, hair cover developed even long before the development of homoiothermy and other specific mammalian features. Development of homoiothermy occurred to be possible since **they already had hair cover**. This statement is also supported by the presence of well developed and uniformly organized hair cover in all modern subgroups of mammals like marsupials, monotremata and eutheria despite they perform dramatic anatomical and physiological differences.





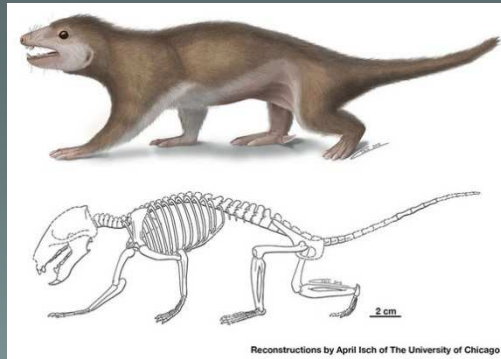
Радияция плацентарных

Мел-палеогеновое  
вымирание  
65 Ma

Monotreme  
175 Ma



Триасовое вымирание  
199,6 Ma



## Megaconus mammaliaformis

The animal living about **165 million years ago**. It is one of two recently described ancestral mammal fossils that provide a significant leap forward for research in early mammal evolution.

**Hair impressions were also found on the fossil.** The hair — which appears darker on the animal's back and lighter on its belly — are among the only pre-mammalian hair impressions ever discovered. The hair likely evolved to keep the animals warm, which could indicate that it would otherwise lose heat quickly through a fast metabolism typical of modern rodents.

"This is very important because the presence of hair was always postulated, but the direct evidence was never well preserved in fossils". "This is direct evidence, not just interpolated evidence."

To escape predators, the animal evolved a spur on the back of its heel that the researchers believe contained poison, similar to modern platypus.

A Jurassic mammaliaform and the earliest mammalian evolutionary adaptations.  
[Chang-Fu Zhou, Nature](#). 2013 Aug 8;500(7461):163-7



## *Juramaia sinensis*

A small, **160-million-year-old** Chinese fossil.

Its body would have been just a few cm in length.

"*Juramaia* is an insectivorous mammal. It weighed about 15 -17 grams, more or less the size of a shrew,"

The shrew-like creature is the earliest known example of an animal whose kind evolved to provide nourishment to their unborn through a placenta.

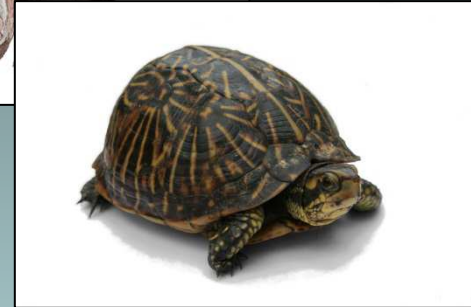
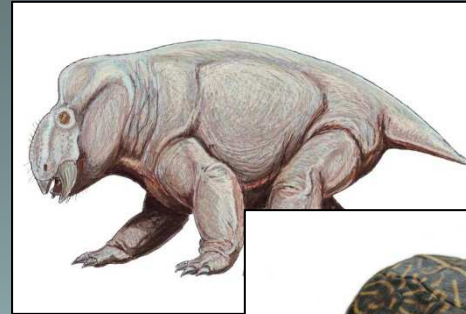
Zhe-Xi Luo (25 August 2011). ["A Jurassic eutherian mammal and divergence of marsupials and placentals"](#). Nature 476: 442–445.



## Does size matter?

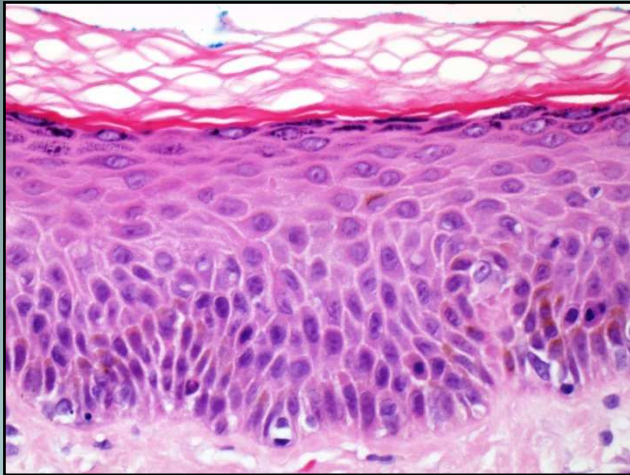
Две возможных стратегии защиты:

1. Формирование толстого «пассивного» защитного слоя
2. Формирование тонкого покрова, обладающего активными молекулярно-биохимическими элементами защиты





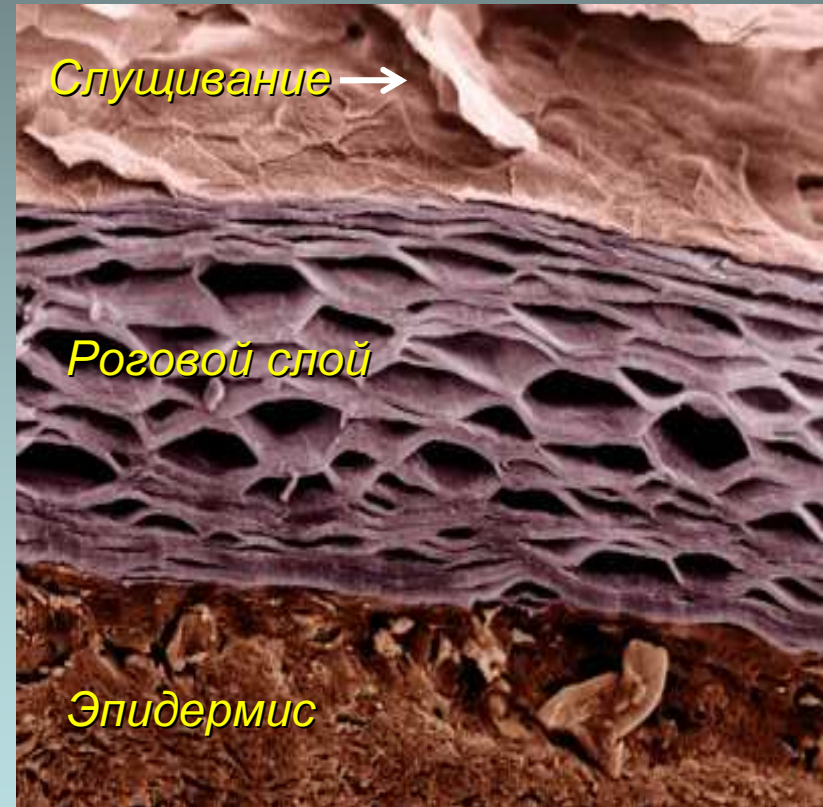
## Специфические изменения в эпидермисе как движущий фактор эволюции млекопитающих



Потеря влаги – главная проблема наземной жизни.

Решение проблемы – постоянное обновление эпидермиса.

Функциональный эпидермис формируется у эмбриона мыши на стадии E16,5 – **непосредственно перед закладкой покровных волос.**



# Триасовое вымирание

## Пережили только очень мелкие цинодонты

- The Therapsids, **initially small** and insignificant, overran the still cold-blooded diapsids and spread all over the Earth.

Early Jurassic Period mammal - *Hadrocodium*.

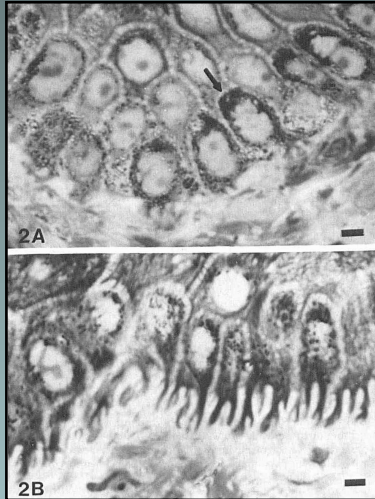
The study also looked at the influence of body hair development on brain size. The authors speculate that hairy early mammals were quick to develop a keen sense of touch or tactile sensitivity, along with enhanced motor coordination.

[Fossil Evidence on Origin of the Mammalian Brain](#). 2011. T. Rowe, et al.  
Science 332: 955-957.

Серьезные изменения в структуре и функционировании мозга мышей происходят на 17-18 день эмбрионального развития.

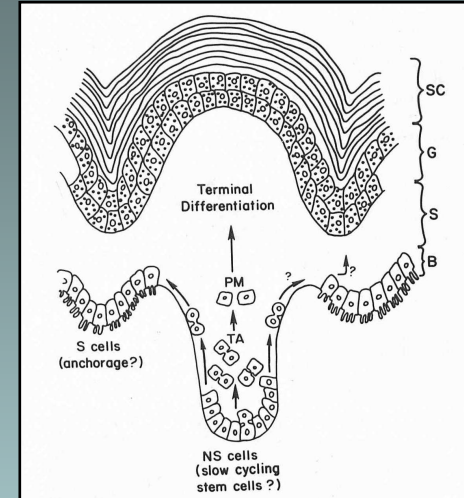


## Морфологическое и клональное разнообразие эпидермальных кератиноцитов



[<sup>3</sup>H]thymidine incorporation

Lavker & Sun, *JID*, 1983



**Three clonal types of keratinocyte with different capacities for multiplication.** Barrandon & Green, *PNAS* 1987

The holoclone – the smallest colony-forming cell with highest proliferative potential.

Human epidermal stem cells can be enriched based on their rapid adherence to the  $\beta$ 1-integrin ligand - type IV collagen.

Chino et al., *Am J Pathol*, 2008

### Markers:

$\alpha$ 6-integrin

p63

*Abcb1* (P-glycoprotein)

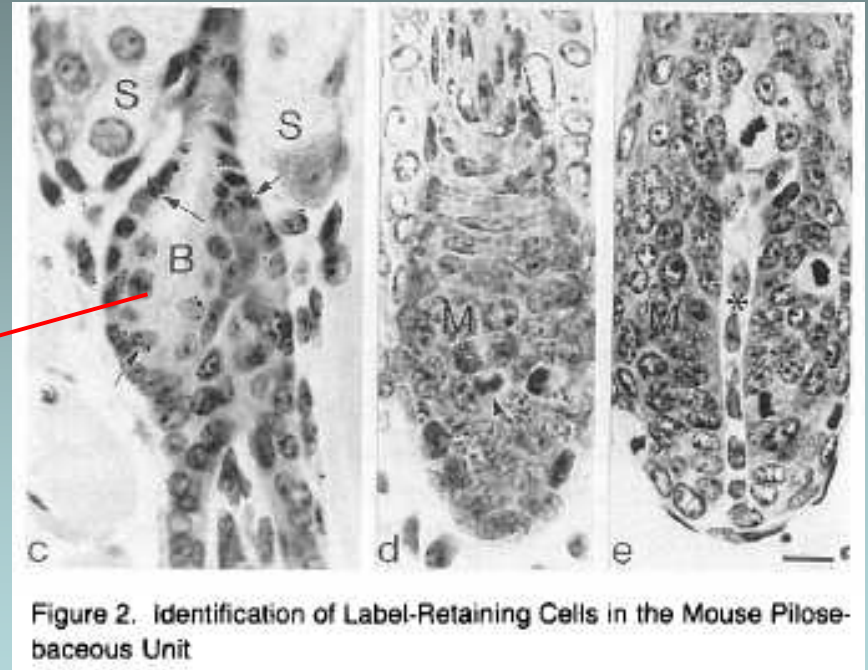
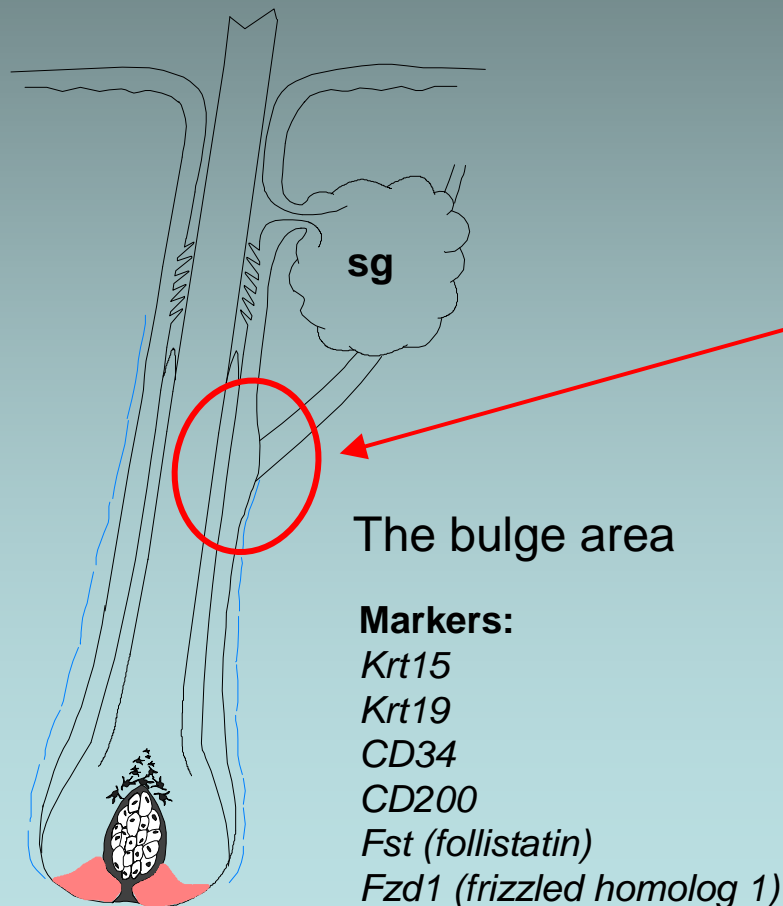
$\beta$ -catenin (Wnt pathway)

*Tfrc* (Cd71 low-absent)

**Nevertheless, isolation of pure and viable population of EpSC has not yet been achieved**

## СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ВОЛОСЯНОГО ФОЛЛИКУЛА

**Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM.** Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell*, 1990

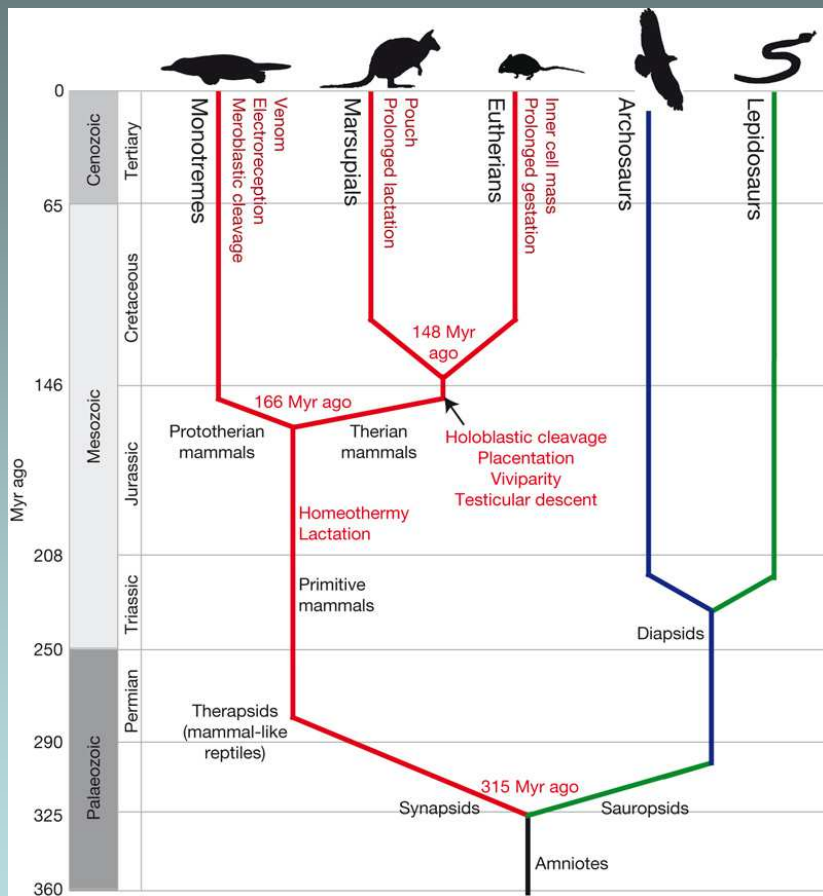


## Выводы:

1. Сенсорные волосы существуют у предков млекопитающих, как и других групп наземных позвоночных, вероятно, с раннего Триаса. С возникновением шерстного покрова у предков млекопитающих этот тип волос **не связан**.
2. Образование тонкого, функционально активного эпидермиса явилось ключевым событием в эволюции настоящих млекопитающих, так как дало возможность резкого уменьшения размеров тела и увеличения подвижности.
3. Эти изменения дали предкам млекопитающих перейти к питанию насекомыми и, таким образом, освоить совершенно новую экологическую нишу и пережить Триасовое вымирание.
4. Переход к новому образу жизни стимулировал соответствующие изменения мозга, структуры зубов и метаболизма (т.е., изменения эпидермиса – первичны).
5. Уменьшение толщины эпидермиса и необходимость защиты эпителиальных стволовых клеток обусловили формирование глубоких дермальных впячиваний эпителия, содержащих популяцию стволовых клеток в проксимальной части. Эти впячивания, содержащие стволовые клетки, послужили основой формирования волос.
6. Климатические изменения, сопутствующие Триасовому вымиранию, были движущим фактором всех вышеперечисленных функциональных изменений кожи.



## Структура кожи и волосяного покрова всех Mammalia практически идентична



Monotreme



Marsupialia



Placentalia



Курчатовский Институт

**Москва:**

Ольга Богданова  
Елена Сытина  
Владимир Сапрыкин  
Светлана Силина  
Елена Супруненко  
Катя Тверье  
Елена Соловьева  
Стас Рудяк  
Лев Усакин



**Финансирование:**

Гранты РФФИ