

ROLA HORMONÓW TARCZYCY W REGULACJI SEZONOWEGO CYKLU REPRODUKCYJNEGO U MAŁYCH PRZEŻUWACZY

Michał Błasiak, Edyta Molik

Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, Katedra Hodowli Trzody Chlewniej i Małych Przeżuwaczy,
Pracownia Biotechnologii i Genomiki, Al. Mickiewicza 24-28, 30-059 Kraków
E-mail: rzmolik@cyf-kr.edu.pl

Prawidłowy przebieg laktopoezy jest kluczowy w procesie odchowu potomstwa. Nowo narodzone zwierzęta wymagają stałego dostępu do pełnowartościowego pokarmu, który zapewnia im rozwój i odporność w niekorzystnych warunkach środowiska. W tym szczególnie w okresie wymagana jest prawidłowa praca układu endokrynnego i obecność w organizmie matki wielu czynników hormonalnych pozostających względem siebie w ścisłych zależnościach. Wytwarzanie mleka podyktowane jest właściwą koordynacją procesów, w których ważną rolę odgrywają takie substancje jak prolaktyna (PRL), hormon wzrostu (GH), insulina, glikokortykoidy, tyreoliberyna (TRH), hormon tyreotropowy (TSH), hormon adrenokortykotropowy (ACTH), parathormon i kalcytonina. Prawidłowe funkcjonowanie tarczycy i aktywność hormonów tarczycowych ma zasadnicze znaczenie w utrzymaniu wydajności produkcyjnej zwierząt. Na stężenie hormonów tarczycowych we krwi mają wpływ czynniki endogenne oraz środowiskowe. Funkcje wydzielnicze tarczycy podlegają działaniu osi podwzgórze – przysadka – tarczyca (PPT) na zasadzie sprzężenia zwrotnego ujemnego. Dotychczas hormonom tarczycy przypisywano wyłącznie rolę hormonów metabolicznych. W ostatnich latach zwrócono uwagę na role hormonów tarczycowych w procesie zapoczątkowania i utrzymania laktacji u małych przeżuwaczy.

Słowa kluczowe: cykle sezonowe, hormony tarczycy, małe przeżuwacze

Światło jako czynnik środowiskowy wywiera znaczący wpływ na funkcje rozrodcze zwierząt wykazujących wrażliwość na zmiany długości dnia (Misztal, 1996). Informację taką wykorzystują głównie zwierzęta rozmnażające się sezonowo, między innymi konie (*Equus caballus*), owce (*Ovis aries*), sarny (*Capreolus capreolus*), chomiki (*Cricetinae*) czy susły (*Spermophilus*). Sezonowe cykle rozrodcze są przejawem przystosowania ewolucyjnego zwierząt do zmieniających się warunków środowiska, tak aby młode były wydawane na świat w najkorzystniejszych warunkach pod względem temperatury i dostępności pokarmu. Owce wykazują dużą zmienność, jeśli chodzi o początek i trwanie okresu rozrodczego. W naszych warunkach klima-

tycznych większość krajowych ras wykazuje objawy rujowe w jesieni, w warunkach skracającego się dnia. Jeśli nie dojdzie do zapłodnienia, regularne cykle pojawiają się do połowy zimy, kiedy dzień zaczyna się wydłużać (Gomez-Brunet i in., 2007). U małych przeżuwaczy ostatnim etapem cyklu reprodukcyjnego jest laktacja. Prawidłowy przebieg laktopoezy jest kluczowy w procesie odchowu potomstwa, gdyż nowo narodzone zwierzęta wymagają stałego dostępu do pełnowartościowego pokarmu. U zwierząt sezonalnych proces zapoczątkowania i utrzymania laktacji wymaga obecności wielu hormonów i czynników wzrostu. W procesie laktopoezy główną rolę odgrywa prolaktyna (PRL), która jest hormonem peptydowym zbudowanym z aminokwasów tworzących pojedynczy łańcuch. Charakteryzuje się heterogenicznością w budowie cząsteczki, co oznacza, że nie jest ona taka sama u wszystkich gatunków. Różnica dotyczy ilości aminokwasów wchodzących w skład łańcucha (197–199) i masy cząsteczkowej (23–24 kDa). U człowieka zawiera 199 aminokwasów i 3 wewnętrzne mostki siarczkowe. Na skutek różnic w masie cząsteczkowej prolaktyny hormon ten dzieli się na izoformy, występujące we krwi w odmiennych ilościach. We krwi ludzkiej laktotropina krąży głównie jako forma little (mała), której masa cząsteczkowa wynosi 23 kDa. Nieco mniej jest formy big (dużej) (48–56 kDa) i polimeru big – big (powyżej 100 kDa). Prolaktyna ma zbliżone działanie, budowę chemiczną i centrum aktywne do hormonu wzrostu (GH), jednak jej homologia z hormonem wzrostu wynosi tylko 16%. Na trwałość cząsteczki mammotropiny wpływa jej zdolność do wiązania cynku (Zn) (Stryer i in., 2007). Synteza prolaktyny zachodzi przede wszystkim w przednim płacie przysadki mózgowej, jednak obecność receptorów wykryto również w części nerwowej przysadki oraz w strukturach wchodzących w skład układu limbicznego takich jak jądro migdałowe, podwzgórze i hipokamp (Siaud i in., 1989). Ponadto synteza prolaktyny zachodzi w komórkach układu odpornościowego, łożysku i błonie mięśniowej macicy (Ben-Jonathan i in., 1996). Źródłem syntezy PRL mogą być również komórki niektórych nowotworów (Brody i Kruger, 2006). Ilość komórek laktotropowych jest zawsze większa u samic niż u samców; podczas ciąży następuje powiększenie liczebności i rozmiarów komórek. Proces wydzielania prolaktyny znajduje się pod kontrolą podwzgórza, które stanowi główną strukturę zarządzającą tym zjawiskiem. Czynniki pobudzającymi sekrecję PRL jest angiotensyna II (AII), naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP) oraz hormon adrenokortykotropowy (ACTH) (Thompson i Nett, 1984). Hormon adrenotytyretropowy uwalniany z przysadki pobudza korę nadnerczy do syntezy glikokortykoidów. Kontrolują one połączenie rybosomów z błoną siateczki endoplazmatycznej, modulując aktywność enzymów, które mają istotne znaczenie podczas syntezy tłuszczu, laktozy i białek mleka. Glikokortykoidy wpływają również na poziom receptora prolaktyny (PRLR), a ich udział jest niezbędny przy aktywacji cykazy adenylanowej przez PRL i insulinę. Insulina pobudza syntezę DNA i wraz z PRL stymuluje powstawanie receptorów dla glikokortykoidów. Ważnym czynnikiem stymulującym wydzielanie prolaktyny jest także tyreoliberyna (TRH). Dotychczas hormonom tarczycy przypisywano wyłącznie rolę hormonów metabolicznych. W ostatnich latach zwrócono uwagę na rolę hormonów tarczycowych w procesie zapoczątkowania i utrzymania laktacji u małych przeżuwaczy. Funkcje wydzielnicze tarczycy podlegają działaniu osi podwzgórze – przysadka – tarczyca (PPT) na

zasadzie sprzężenia zwrotnego ujemnego (Utiger, 1995). Tyreoliberyna uwalniana z podwzgórza stymuluje przysadkę do produkcji hormonu tyreotropowego (TSH). Hormon ten oddziałuje na tarczycę, która zwiększa wydzielanie tyroksyny (T_4) będącej prohormonem dla trijodotyroniny (T_3). Zarówno T_3 , jak i T_4 regulują gospodarkę energetyczną i biosyntezę mleka. Trijodotyronina, czyli 3-5-3' trijodotyronina jest najbardziej aktywnym hormonem produkowanym przez tarczycę. Odwrotna trijodotyronina, czyli rewers trijodotyroniny (rT_3), uznawana jest za antyhormon, ponieważ w niektórych procesach metabolicznych pełni rolę antagonisty T_3 . Zarówno T_3 , jak i rT_3 powstają w wyniku dejodynacji cząsteczki T_4 pod wpływem monodejodynaz. W zależności od tego, z której pozycji – 5' czy 5 w tyrozynie zostaje oderwany jod powstaje odpowiednio – T_3 lub rT_3 , której synteza jest istotnie mniejsza niż T_4 i wynosi 8,8% T_3 oraz 0,7% rT_3 (Todini, 2007). U dorosłych owiec przynajmniej 50% T_3 i prawie 97% jej rewersu tworzy się w wyniku dejodynacji tyrozyny w tkankach obwodowych. Dejodynacja może zachodzić w większości, jak nie wszystkich tkankach narządów. Wątroba i nerki wykazują najwyższą aktywność w tym zakresie. Profil hormonów tarczycy ma zasadnicze znaczenie w utrzymaniu produktywności zwierząt (wzrost i rozwój, przyrost okrywy włosowej czy produkcja mleka). U wielu gatunków ssaków, w tym małych przeżuwaczy (owce, kozy), wykazano wpływ hormonów tarczycy na procesy rozrodu (Reinert i Wilson, 1996). Potwierdzono rolę tyroksyny i trijodotyroniny u zwierząt sezonalnych w przejściu z okresu rozrodczego w okres spoczynku płciowego (Karsh i in., 1995). U maciorek obserwowano wyższe stężenie T_4 podczas rui, które ulegało obniżeniu w fazie lutealnej. Koncentracja T_3 osiąga wysokie wartości w fazie lutealnej, nie potwierdzono natomiast powiązań pomiędzy zmianami stężenia rT_3 a fazami cyklu płciowego (Peters i in., 1989). U jałowych owiec po zabiegu tyroidektomii obserwowano prawidłowe czynności jajników w pierwszym cyklu, jednak nie obserwowano podobnego efektu w kolejnym cyklu (Thrun i in., 1997). Wspomniane powyżej zjawisko nie występuje u tyroidektomizowanych zwierząt poddanych działaniu T_4 w sezonie rozrodczym (Dahl i in., 1994). U owiec z tarczycą obecność T_4 przyczynia się do skrócenia okresu rozrodczego i szybszego przejścia w anoestrus. Wzrost sekrecji hormonów tarczycowych pod koniec okresu rozrodczego wspomaga jego zakończenie (Maurenbrecher i Barrell, 2003). Ich hamujący wpływ na sekrecję gonadoliberyny (GnRH) i hormonu luteinizującego (LH) zachodzi bezpośrednio na poziomie centralnego układu nerwowego pomiędzy przysadką i układem sekrecyjnym GnRH i jest niezależny od działającego na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego wydzielania TSH (Viguié i in., 1999). Z przeprowadzonych obserwacji wynika, że hormony tarczycy są niezbędne do utrzymania endogennego rytmu sezonowej aktywności płciowej (Billings i in., 2002). U tryków po tyroidektomii obserwowano zahamowanie sezonowego cyklu sekrecji gonadotropin i aktywności jąder (Peters i in., 1989). W ostatnich latach stwierdzono, że zmiany fotoperiodu wywierają wpływ na ekspresję genu dejodynazy typu II (DII) w podwzgórzu, co skutkuje sezonowymi zmianami sekrecji TSH u kozłów (Yasuo i in., 2006). Kozły tyroidektomizowane w późnym sezonie rozrodczym bez problemu wchodziły w anoestrus. Co więcej, obecność T_3 na poziomie jąder indukuje syntezę rozpuszczalnego białka w komórkach Leydiga, co skutkuje zwrotną stymulacją uwalniania androgenów (Jana i in., 1996).

Badania dotyczące roli hormonów tarczycowych prowadzone na owcach w okresie prenatalnym i postnatalnym wykazały, że stężenie T_4 jest porównywalne lub nieco wyższe od stężenia we krwi zwierząt dorosłych. Natomiast stężenie T_3 oraz rT_3 było istotnie wyższe we krwi płodu. Podczas ciąży aktywność tarczycy ulega intensyfikacji, co potwierdzono u wszystkich przebadanych gatunków ssaków (Glinoer, 2001). Pod koniec ciąży u kóz płód odgrywa rolę konkurencyjną w stosunku do organizmu matki odnośnie wychwytu jodu (aktywność tarczycy jest wyższa u płodu niż u matki), co skutkuje spadkiem stężenia T_4 w osoczu krwi matki (McDonald i in., 1988). Poziom T_3 i T_4 we krwi kóz w połowie ciąży wzrasta w porównaniu ze stężeniem tych czynników tuż przed rują. U owiec koncentracja T_4 jest najwyższa na początku ciąży, następnie spada tuż przed porodem i po wydaniu na świat potomstwa. Stężenie T_3 i T_4 u kóz w przypadku ciąży bliźniaczej jest niższe w porównaniu ze stężeniem u ciężarnych owiec (Yildiz i in., 2005). Po urodzeniu podwyższone stężenie rT_3 stopniowo się obniżało, aż w ciągu kilku dni osiągało poziom obserwowany u dorosłych zwierząt. Różnice w stężeniu hormonów były związane z obwodową aktywnością dejodynazy. Na obszarze tarczycy obserwowano podobieństwo poziomów T_3 i T_4 u płodów i u dorosłych owiec (Wu i in., 2006). W początkowej fazie laktacji poziom hormonów tarczycowych u owiec jest niski (Mitin i in., 1986). Wraz z upływem laktacji następuje wzrost stężenia T_4 , natomiast u kóz stężenie wspomnianych czynników jest odwrotnie proporcjonalne. W okresie laktacji ważnym aspektem jest modulacja profilu prolaktyny. Jak wykazały przeprowadzone badania, hormony tarczycy, a zwłaszcza T_3 , hamują proces transkrypcji genu prolaktyny, co może wpływać na syntezę mleka. W trakcie laktacji niezwykle ważną funkcję pełnią parathormon i kalcytonina, które regulują poziom wapnia (Ca) i fosforu (P). Pierwiastki te mają kluczowy wpływ na skład chemiczny mleka. Parathormon zwiększa wchłanianie wapnia z jelit poprzez zwiększenie syntezy aktywnego D_3 (1,25 dihydroksycholekalciferolu) [1,25(OH) $_2$ D $_3$], który pobudza wiązanie wapnia z białkami. Głównym egzogennym regulatorem aktywności gruczołu tarczycowego jest temperatura otoczenia. U jagniąt Blackface w okresie okołoporodowym stwierdzono wyższe stężenie T_3 i T_4 niż u owiec Suffolk, co skutkowało wyższą temperaturą ciała i lepszą zdolnością termoregulacji (Wu i in., 2006). Działanie czynników stresu termicznego u 3-dniowych jagniąt spowodowało wzrost stężenia hormonów tarczycowych (Doubek i in., 2003). W warunkach przegrzania organizmu obniżeniu ulegało stężenie T_3 i T_4 , jak również następował spadek sekrecji mleka. U jagniąt poddanych działaniu niskich temperatur stężenie hormonów tarczycowych wzrastało (Merchant i Riach, 2002).

Przeprowadzone badania w warunkach *in vitro* na eksplantach tarczycy wykazały, że u owiec sekrecja hormonów tarczycowych jest zależna od długości dnia. Badania te wykazały wyższe stężenie T_4 w okresie skracania się dnia, a niższe w okresie wydłużania się dnia (marzec–maj). W przypadku trijodotyroniny obserwowano wyższe stężenie w miesiącach letnich, a niższe podczas dni krótkich. Natomiast podanie melatoniny jako biochemicznego sygnału dnia krótkiego spowodowało wzrost syntezy T_3 (Klocek-Górka i in., 2010).

Dotychczas uważano, że o produktywności zwierząt decydują czynniki genetyczne, żywieniowe i środowiskowe. Prawidłowa sekrecja hormonów tarczycy zapewnia prawidłowy przebieg rozrodu i laktacji u wielu gatunków ssaków (Tucker, 2000).

Należy zatem zwracać uwagę na biologiczne aspekty produktywności zwierząt. Prawidłowy i niezaburzony profil hormonów gonadotropowych i laktogenicznych przyczynia się do zdrowego funkcjonowania organizmu.

Piśmiennictwo

- Ben-Jonathan N., Mershon J.L., Allen D.L., Steinmetz R. (1996). Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr. Rev.*, 17: 639–669.
- Billings H.J., Viguié C., Karsch F.J., Goodman R.L., Connors J.M., Anderson G.M. (2002). Temporal requirements of thyroid hormones for seasonal changes in LH secretion. *Endocrinology*, 143: 2618–2625.
- Brody S., Kruger T.H. (2006). The post-orgasmic prolactin increase following intercourse is greater than following masturbation and suggests greater satiety. *Biol. Psychol.*, 71: 5–312.
- Dahl G.E., Evans N.P., Moenter S.M., Karsch F.J. (1994). The thyroid gland is required for reproductive neuroendocrine responses to photoperiod in the ewe. *Endocrinology*, 135: 10–15.
- Doubek J., Slosarkova S., Fleischer P., Malà G., Skrivanek M. (2003). Metabolic and hormonal profiles of potentiated cold stress in lambs during early postnatal period. *Czech J. Anim. Sci.*, 48: 403–411.
- Glinoe D. (2001). Pregnancy and iodine. *Thyroid*, 11: 471–481.
- Gómez-Brunet A. (2007). Endogenous circannual cycles of ovarian activity and changes in prolactin and melatonin secretion in wild and domestic female sheep maintained under a long-day photoperiod. *Biol. Reprod.*, 78: 552–562.
- Jana N.R., Halder S., Bhattacharya S. (1996). Thyroid hormone induces a 52 kDa soluble protein in goat testis Leydig cell which stimulates androgen release. *Biochim. Biophys. Acta*, 1292: 209–214.
- Karsch F.J., Dahl G.E., Hachigian T.M., Thrun L.A. (1995). Involvement of thyroid hormones in seasonal reproduction. *J. Reprod. Fert. Supp.*, 49: 409–422.
- Klocek-Górka B., Szczesna M., Molik E., Zieba D. (2010). The interaction of season, leptin and melatonin levels with thyroid hormone secretion, using an *in vitro* approach. *Small Ruminant Res.*, 2: 231–235.
- Maurenbrecher S., Barrell G.K. (2003). Suppression of thyroid gland function and its effects on the breeding season of Coopworth ewes. *New Zeal. J. Agr. Res.*, 46: 1–7.
- McDonald B.J., Stocks D.C., Connell J.A., Hoey W.A. (1988). Thyroxine concentration in maternal and foetal plasma during pregnancy in Australian feral goats. *J. Agr. Sci. Cambridge*, 110: 25–30.
- Merchant M., Riach D.J. (2002). The effect of plane of nutrition and shearing on the pattern of the moult in Scottish Cashmere goats. *Anim. Sci.*, 74: 177–188.
- Misztal T., Romanowicz K., Barcikowski B. (1996). Seasonal changes of melatonin secretion in relation to the reproductive cycle in sheep. *J. Anim. Feed Sci.*, 5: 35–48.
- Mitin V., Mikulec K., Karadjole I. (1986). Thyroid hormones and insulin concentration in sheep. *Vet. Arhiv.*, 55: 573–575.
- Peters R., Buys N., Pauwels T., Kuhn E.R., Decuyper E., Siau O., Van Isterdael J. (1989). Relationship between the thyroidal and gonadal axes during the estrus cycle of ewes of different breeds and ages. *Reprod. Nutr. Dev.*, 29: 237–245.
- Reinert B.D., Wilson F.E. (1996). The thyroid and the hypothalamus-pituitary-ovarian axis in American tree sparrows (*Spizella arborea*). *Gen. Comp. Endocr.*, 103: 60–70.
- Siaud P., Manzoni O., Balmeffrezol M., Barbarel G., Assenmacher I., Alonso G. (1989). The organization of prolactin-like immunoreactive neurons in the rat central nervous system. *Cell Tissue Res.*, 225: 107–115.
- Stryer L., Tymoczko J., Berg J.M. (2007). *Biochemia*. Wyd. Nauk. PWN, Warszawa 2007, s. 411.
- Thompson D.L., Nett T.M. (1984). Thyroid stimulating hormone and prolactin secretion after thyrotropin releasing hormone administration to mares: dose response during anestrus in winter and during estrus in summer. *Domest. Anim. Endocrin.*, 1: 263–268.

- Thrun L.A., Dahl G.E., Evans N.P., Karsch F.J. (1997). Effect of thyroidectomy on maintenance of seasonal reproductive suppression in the ewe. *Biol. Reprod.*, 56: 1035–1040.
- Todini L. (2007). Thyroid hormones in small ruminants: effects of endogenous, environmental and nutritional factors. *Animal*, 1, 7: 997–1008.
- Tucker H.A. (2000). Hormones, mammary growth, and lactation: a 41-year perspective. *J. Dairy Sci.*, 83: 874–884.
- Utiger R.D. (1995). The thyroid: physiology, thyrotoxicosis, hypothyroidism, and the painful thyroid. *Endocrinol. Metab.*, 3: 435–519.
- Viguié C., Battaglia D.F., Krasa H.B., Thrun L.A., Karsch F.J. (1999). Thyroid hormones act primarily within the brain to promote the seasonal inhibition of luteinizing hormone secretion in the ewe. *Endocrinology*, 140: 1111–1117.
- Wu S.Y., Polk D.H., Huang W.S., Green W.L., Thai B., Fisher D.A. (2006). Fetal- to- maternal transfer of thyroid hormone metabolites in late gestation in sheep. *Ped. Res.*, 59: 102–106.
- Yasuo S., Nakao N., Ohkura S., Iigo M., Hagiwara S., Goto A., Ando H., Yamamura T., Watanabe M., Watanabe T., Oda S., Maeda K., Lincoln G.A., Okamura H., Ebihara S., Yoshimura T. (2006). Long-day suppressed expression of type 2 deiodinase gene in the mediobasal hypothalamus of the Saanen goat, a short-day breeder: implications for seasonal window of thyroid hormone action on reproductive neuroendocrine axis. *Endocrinology*, 147: 432–440.
- Yıldız A., Balıkcı E., Gurdogan F. (2005). Changes in some serum hormonal profiles during pregnancy in single- and twin-foetus-bearing Akkaraman sheep. *Med. Weter.*, 61: 1138–1141.

Zatwierdzono do druku 7 V 2014

MICHAŁ BŁASIAK, EDYTA MOLIK

The role of thyroid hormones in regulating the seasonal reproductive cycle of small ruminants

SUMMARY

The correct course of lactopoiesis is crucial in the process of rearing offspring. Newborn animals require constant access to wholesome food that ensures their development and provides them with resistance to adverse environmental conditions. In this particular period it is essential that the endocrine system works well and that many closely related hormonal factors are present in the mother's body. Milk production is dependent on the proper coordination of processes in which an important role is played by substances such as prolactin (PRL), growth hormone (GH), insulin, glucocorticoids, thyrotropin releasing hormone (TRH), thyroid stimulating hormone (TSH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), parathyroid hormone, and calcitonin. The proper functioning of the thyroid gland and thyroid hormone activity are essential in maintaining the productivity of the animals. The concentration of thyroid hormones in the blood is influenced by endogenous and environmental factors. The secretory function of the thyroid is determined by the hypothalamic-pituitary-thyroid axis (HPT) based on the principle of negative feedback. Until today, thyroid hormones were attributed the role of metabolic hormones. In recent years, attention was drawn to the role of thyroid hormones in the initiation and maintenance of lactation in small ruminants.

Key words: seasonality, thyroid hormones, small ruminants