

## ROLA HORMONÓW TARCZYCY U PTAKÓW W ŚWIETLE NAJNOWSZEJ WIEDZY\*

Kinga Kowalik, Andrzej Sechman

Uniwersytet Rolniczy im. Hugona Kołłątaja w Krakowie,  
Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt, Katedra Fizjologii i Endokrynologii Zwierząt,  
Al. Mickiewicza 24/28, 30-059 Kraków  
E-mail: kinga.kowalik@urk.edu.pl

*Hormony tarczycy (HT), tyroksyna ( $T_4$ ) i trijodotyronina ( $T_3$ ), należą do podstawowych regulatorów tempa przemiany materii oraz biorą udział w procesie termoregulacji. Są one niezbędne do normalnego wzrostu oraz funkcjonowania prawie wszystkich tkanek ustroju. Uczestniczą w regulacji fotoperiodu, wpływają na funkcje osi gonadalnej oraz warunkują proces przepierzenia. Działanie metaboliczne HT w komórkach docelowych jest zależne od obecności receptorów jądrowych i/lub błonowych dla tych hormonów oraz od ich podaży. Ponieważ gruczoł tarczycy ptaków syntetyzuje i wydziela niewielkie ilości  $T_3$ , stężenie tego hormonu we krwi zależy przede wszystkim od poziomu ekspresji i aktywności dejodynaz, które uczestniczą w syntezie i metabolizmie  $T_3$  w tkankach pozataarczycowych. W artykule przedstawiono aktualne dane dotyczące budowy i funkcji gruczołu tarczycowego, syntezy jodotyronin, transportu HT we krwi i do komórek, molekularnego mechanizmu ich działania w komórkach docelowych oraz fizjologicznej roli u ptaków.*

*Słowa kluczowe: hormony tarczycy, synteza, dejodynazy, receptory, rola fizjologiczna, ptaki*

Hormony tarczycy (HT), 3,3',5,5'-tetrajodotyronina (tyroksyna;  $T_4$ ) i 3,3',5-trijodotyronina ( $T_3$ ), pełnią istotną rolę w organizmie, wpływając na przebieg procesów związanych z utrzymaniem podstawowej przemiany materii oraz homeostazy ustroju. Są one niezbędne do prawidłowego wzrostu i rozwoju oraz odgrywają istotną rolę we właściwym funkcjonowaniu komórek układu nerwowego, mięśniowego, krwionośnego i rozrodczego. U ptaków gruczoł tarczycy syntetyzuje głównie  $T_4$ , natomiast  $T_3$  pochodzi z pozataarczycowej konwersji (dejodynacji)  $T_4$ . Działanie  $T_3$ , głównego hormonu metabolicznego, w tkankach docelowych zależy m.in. od: (1) syntezy i sekrecji

---

\*Powyższy artykuł wykonano w ramach projektu badawczego Narodowego Centrum Nauki: NCN UMO-2017/27/N/NZ9/0173.

HT z tyreocytów pęcherzyków tarczycowych, (2) transportu  $T_4$  i  $T_3$  w układzie krążenia, (3) wychwytu HT przez komórki docelowe, (4) tempa dejodynacji  $T_4$  do  $T_3$  oraz  $T_3$  do 3,3'-dijodotyroniny (3,3'- $T_2$ ) w komórkach tkanek obwodowych, (5) wiązania jodotyronin z receptorami jądrowymi lub błonowymi. Ich obecność w komórkach docelowych oraz poziom ekspresji mRNA genów je kodujących warunkują wystąpienie efektów fizjologicznych. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnej wiedzy na temat budowy i funkcji tarczycy ptaków, przebiegu syntezy jodotyronin w tarczycy i dejodynacji w tkankach obwodowych, molekularnego mechanizmu działania HT w komórkach, a także ich roli fizjologicznej.

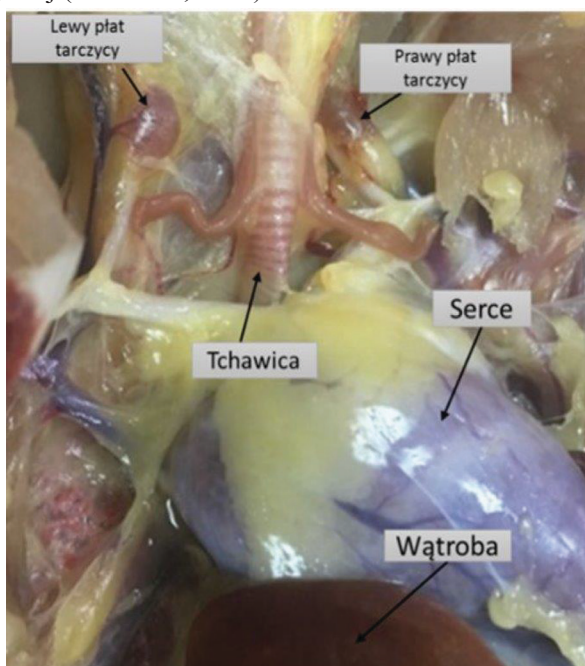
### **Anatomia i histologia gruczołu tarczowego**

Tarczycza ptaków jest owalnym, dobrze unaczynionym gruczolem wydzielania wewnętrznego. W przeciwieństwie do ssaków, wyróżnia się dwa oddzielne płaty (lewy i prawy), które położone są w sąsiedztwie krtani tylnej, po obu stronach tchawicy przy skrzyżowaniu tętnic szyjnych wspólnych z tętnicami podobojczykowymi (McNabb i Darras, 2015) (ryc. 1). Budowa histologiczna tego gruczołu u ptaków nie wykazuje znaczących różnic w porównaniu z innymi kręgowcami. Podstawowymi jednostkami strukturalnymi i funkcjonalnymi są pęcherzyki tarczycowe, tzw. gronka, stanowiące około 80% masy gruczołu. Pęcherzyki są tworzone przez pojedynczą warstwę komórek nabłonka tarczycy – tak zwane tyreocyty, które mają trójwymiarową owalną strukturę. Komórki te stają się walcowate pod wpływem stymulacji przez TSH (hormon tyreotropowy, ang. *Thyroid-stimulating hormone*), natomiast w stanie spoczynku ulegają spłaszczeniu. Wnętrze pęcherzyków zawiera białkowy koloid, otoczony przez pojedynczą warstwę komórek nabłonkowych. Głównym składnikiem koloidu jest tyreoglobulina (TG) należąca do klasy glikoprotein. Białko to pełni dwie główne funkcje: 1) stanowi substrat do syntezy HT ze względu na obecność reszt tyrozylowych, 2) zapewnia wewnątrz tarczycy, ogromny magazyn  $T_4$  i  $T_3$ . Taki sposób gromadzenia hormonów jest charakterystyczny dla tego narządu i uważany za adaptację do okresowego niedoboru jodu w organizmie – mikroelementu niezbędnego do prawidłowej syntezy jodotyronin. Zewnętrzna część pęcherzyka jest ograniczona przez podstawną błonę plazmatyczną tyreocytów i pozostaje w kontakcie z dużą siecią naczyń włosowatych krwi, umożliwiając intensywny transport składników między krwią a pęcherzykami. W komórkach tych ściśle połączenia krwionośne tworzą silną barierę międzykomórkową, która kontroluje przenikanie na drodze dyfuzji białek transbłonowych oraz zapobiega uwolnieniu się zawartości pęcherzyka tarczowego do krwionośnego. Pozostałą część wypełniają komórki C, których rolą jest synteza i wydzielanie kalcytoniny – hormonu wpływającego na gospodarkę wapniowo-fosforanową ustroju (Ritchie i Pilny, 2008; McNabb i Darras, 2015).

### **Oś podwzgórze–przysadka–tarczycza**

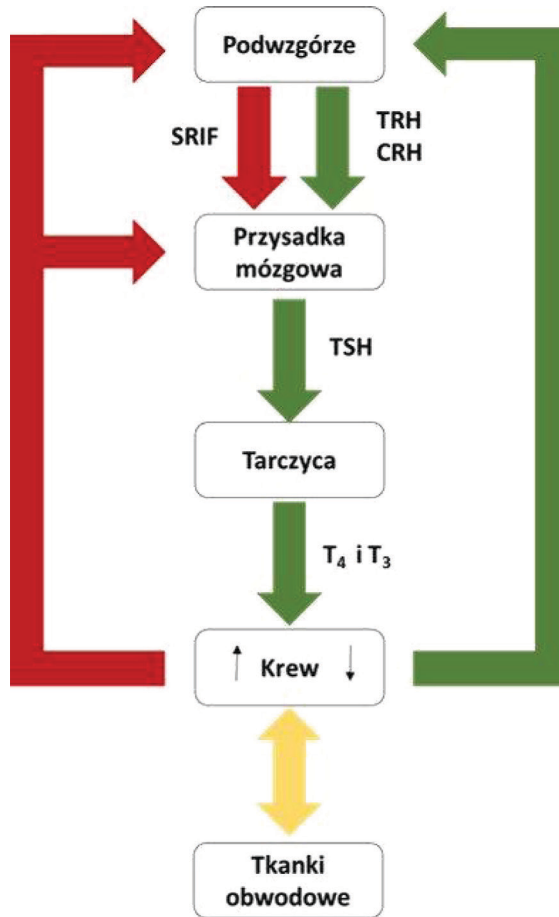
Synteza i sekrecja HT jest przede wszystkim kontrolowana przez hormony osi podwzgórze–przysadka–tarczycza (PPT). W porównaniu z ssakami u ptaków funkcja tej osi oraz mechanizm związany z regulacją stężenia  $T_4$  i  $T_3$  we krwi wykazują wiele podobieństw (McNabb, 2007). Oś PPT stanowi układ gruczołów wydzielania wewnętrznego, którego mechanizm funkcjonowania jest oparty o tak zwane ujem-

ne sprzężenie zwrotne na poziomie zarówno podwzgórza, jak i przysadki mózgowej. Gdy w organizmie wystąpi niedobór jednego z hormonów –  $T_4$  lub  $T_3$ , wówczas z podwzgórza wydzielana jest tyreoliberyna (TRH; ang. *Thyrotropin releasing hormone*), która po dotarciu do przysadki mózgowej drogą krążenia wrotnego podwzgórzowo-przysadkowego stymuluje syntezę i uwalnianie hormonu tyreotropowego. THR wpływa na czynność komórek tyreotropowych przysadki zarówno w czasie embriogenezy (Kühn i in., 1991), jak i w okresie wzrostu (Abdel-Fattah i in., 1990). U dojrzałych ptaków działanie tyreotropowe TRH ulega istotnemu zmniejszeniu na korzyść własności somatotropowych, związanych ze stymulacją uwalniania hormonu wzrostu (GH, ang. *Growth hormone*) z przysadki mózgowej (Kühn i in., 1991). TSH dzięki układowi krwionośnemu dociera do komórek tarczowych stymulując je do syntezy oraz wydzielania  $T_4$  i  $T_3$ . Hormony te dostają się do krwi, gdzie występują w postaci wolnej oraz związanej z frakcją białek (Zooler i in., 2007).  $T_4$  i  $T_3$  po osiągnięciu fizjologicznego poziomu we krwi oddziałują na podwzgórze i przysadkę, hamując zwrotnie wydzielanie TRH i TSH (ryc. 2). Wykazano, że u ptaków ważnym czynnikiem tyreotropowym jest również kortykoliberyna (CRH, ang. *Corticotropin-releasing hormone*), która działając poprzez receptory CRH typu drugiego (CRHR2), stymuluje syntezę i sekrecję TSH z komórek tyreotropowych przysadki mózgowej (De Groef i in., 2006; Watanabe i in., 2018). Oprócz TRH i CRH w regulacji funkcji osi PPT ptaków uczestniczy również podwzgórzowa somatostatyna (SRIF – ang. *Somatotropin release inhibiting factor*), która hamuje syntezę i wydzielanie TSH z przysadki mózgowej (Geris i in., 2000).



Ryc. 1. Położenie gruczołu tarczowego względem tchawicy, serca i wątroby u kury domowej (*Gallus domesticus*) (fot. K. Kowalik)

Fig. 1. Location of thyroid gland in relation to trachea, heart and liver in the domestic hen (*Gallus domesticus*) (photo K. Kowalik)



Ryc. 2. Oś podwzgórze–przesadka–tarczyca (opis w tekście pracy, schemat Autorki)

TRH – tyreoliberyna; CRH – kortykoliberyna; SRIF – somatostatyna; TSH – hormon tyreotropowy;

$T_4$  – 3,3',5,5'-tetrajodotyronina;  $T_3$  – 3,3',5-trijodotyronina

Fig. 2. The hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis

TRH – thyrotropin releasing hormone; CRH – corticotropin-releasing hormone; SRIF – somatostatin;

TSH – thyroid-stimulating hormone;  $T_4$  – 3,3',5,5'-tetraiodothyronine;  $T_3$  – 3,3',5-triiodothyronine

### Synteza jodotyronin

Czynność gruczołu tarczycowego jest związana przede wszystkim z syntezą, magazynowaniem i uwalnianiem do krwi jodotyronin ( $T_4$  i  $T_3$ ). Procesy te przebiegają w podobny sposób u ssaków i ptaków, jednak u tych ostatnich przewaga w syntezie  $T_4$  wśród jodotyronin jest bardziej zauważalna niż u innych kręgowców. Ostatnie badania potwierdziły, że zarówno w stanach podstawowych, jak i w okresie stymulacji przez czynniki endo- i egzogenne, ptasia tarczyca syntetyzuje i wydziela do krwiobiegu prawie wyłącznie  $T_4$  (co stanowi ponad 99% spośród wszystkich HT syntetyzowanych w tym gruczole) oraz niewielkie ilości  $T_3$  (McNabb i Darras, 2015). Mechanizmy syntezy i uwalniania hormonów przez ten gruczoł u ptaków i ssaków wykazują wiele podobieństw oraz są równoważne. Biosynteza HT warunkowana jest obecno-

ścią co najmniej czterech cząsteczek oddziałujących na szczytową błonę komórkową tyreocytów. Są to: jodek, TG, nadtlenek wodoru ( $H_2O_2$ ) i peroksydaza tarczycowa (TPO, ang. *Thyroid peroxidase*). Jodek wchłaniany w przewodzie pokarmowym jest transportowany wraz z krwią do tyreocytów. Mimo iż niektóre inne tkanki są również zdolne do pobierania jodku z układu krążenia, gruczoł tarczowy jest jedynym, który intensywnie koncentruje jod i gromadzi go przez dłuższy czas. Dzieje się tak ze względu na budowę histologiczną pęcherzyków tarczycy oraz zdolność tyreocytów do wbudowania jodu w reszty tyrozylowe TG. W tarczycy ptaków stwierdzono niezwykle wysokie stężenie jodku oraz przedłużoną retencję tego pierwiastka (McNabb i Darras, 2015).

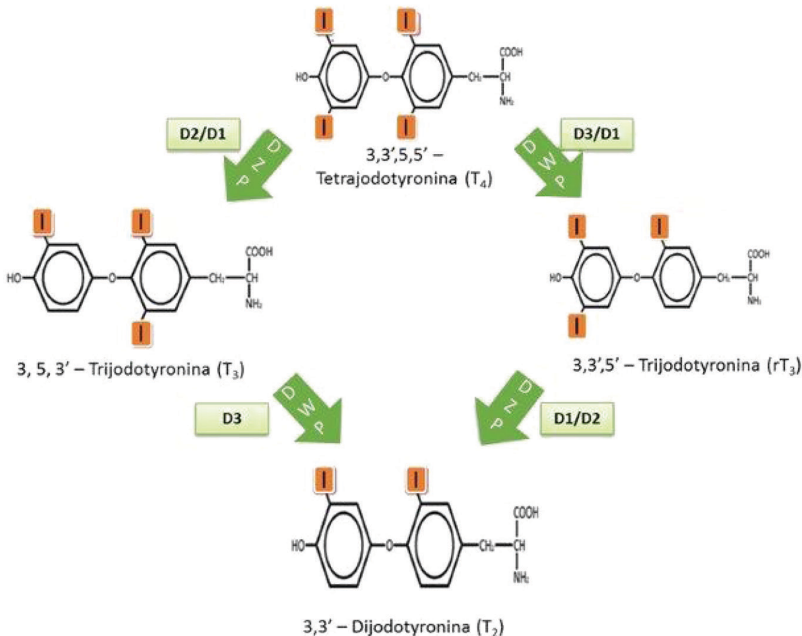
Synteza HT zachodzi na granicy ściany komórek pęcherzykowych i koloidu, a cząsteczki TG zawierające  $T_4$  i  $T_3$  są przechowywane w świetle pęcherzyka. Proces ten składa się z kilku etapów, najpierw aniony jodkowe ( $I^-$ ) są transportowane z krwi do komórek tarczycy przez błonę podstawną za pomocą symportera sodowo-jodkowego (NIS; ang. *Sodium iodide symporter*). Gradient jonowy spowodowany przemieszczaniem jonu  $I^-$  wraz z dwoma jonami  $Na^+$  do wnętrza komórki jest kompensowany aktywnością  $Na^+/K^+$ -ATP-azy, która odpowiedzialna jest za transport jonów  $Na^+$  na zewnątrz tyreocytu. W układzie tym NIS pełni funkcję aktywnego transportera jonów  $I^-$ , który pozwala na utrzymanie znacznie wyższego stężenia wolnych jodków w tyreocytach w porównaniu do stężenia w osoczu krwi. Za przekazywanie anionu  $I^-$  dalej, czyli z komórek pęcherzykowych do światła koloidu, odpowiedzialny jest inny transporter: pendryna. Następnie TPO przy udziale  $H_2O_2$  utlenia jony  $I^-$  i umożliwia ich wiązanie z resztami tyrozylowymi TG. W wyniku wbudowania jodu do cząsteczki tyrozyny powstaje monojodotyrozyna (MIT). Po związaniu drugiego atomu jodu powstaje diiodotyrozyna (DIT). Efektem sprzęgania cząsteczki MIT z cząsteczką DIT jest powstanie  $T_3$ . Natomiast połączenie dwóch cząsteczek DIT prowadzi do syntezy  $T_4$ . Proces ten jest również katalizowany przez TPO. Oprócz  $T_4$  i  $T_3$ , TG zawiera także małe ilości 3,3',5'-trijodotyroniny (odwrotna triiodotyronina;  $rT_3$ ) i 3,3'- $T_2$  (Ritchie i Pilny, 2008; McNabb i Darras, 2015; Carvalho i Dupuy, 2017).

Wydzielanie hormonów tarczycy zależy od resorpcji jodowanej TG, jej proteolizy i następującego po niej uwalniania  $T_4$  i  $T_3$  do krwi, które częściowo zachodzi poprzez transportery znajdujące się w bocznej błonie plazmatycznej tyreocytów. W proteolizie uczestniczą enzymy lizosomalne takie jak: proteazy, endopeptydazy, hydrolazy glikozydowe, fosfatazy i inne. Na pograniczu komórki pęcherzykowej i koloidu, TG jest wchłaniana do pęcherzyków koloidowych w procesie makropinocytozy lub mikropinocytozy, a następnie jest absorbowana do wnętrza tyreocytów. Następnie enzymy zawarte w lizosomach hydrolizują cząsteczkę TG uwalniając MIT, DIT,  $T_4$  i  $T_3$ . HT są uwalniane do krwiobiegu. Enzym dehydrogenaza jodotyrozynowa odłącza jod od MIT i DIT, uwalniając cząsteczkę tyrozyny oraz jodek (McNabb i Darras, 2015).

### Proces dejodynacji

Głównym źródłem  $T_3$  w organizmie ptaków jest pozatarczycowa monodejodynacja (konwersja)  $T_4$ . Proces ten, katalizowany przez enzymy należące do rodziny dejodynazy jodotyroninowych, polega na odłączeniu atomu jodu od cząsteczek poszczególnych jodotyronin. Dejodynacja  $T_4$  może przebiegać w dwóch kierunkach:

odłączenie atomu jodu zlokalizowanego w pozycji 5' skutkuje powstaniem aktywnej metabolicznie  $T_3$ , natomiast dejodynacja w pozycji 5 przekształca  $T_4$  w nieaktywną u ssaków, a u ptaków hipometaboliczną  $rT_3$  (Abdel-Fattah i in., 1990; Bobek, 2006). Jak dotąd wyróżniono trzy typy dejodynaz: dejodynazę typu I (D1), dejodynazę typu II (D2) i dejodynazę typu III (D3). Każda z nich posiada charakterystyczne dla siebie właściwości. Dejodynaza typu I jest enzymem dwufunkcyjnym, gdyż katalizuje dejodynację zarówno zewnętrznego (DZP; 5'-monodejodynacja), jak i wewnętrznego (DWP; 5-monodejodynacja) pierścienia fenolowego jodotyroniny. Dejodynaza typu II posiada aktywność DZP, podczas gdy dejodynaza typu III odpowiedzialna jest za proces DWP. Dejodynazy D1 i D2 odgrywają istotną rolę w produkcji  $T_3$  z  $T_4$ , a dejodynaza D3 w degradacji obu jodotyronin (ryc. 3). Wszystkie dejodynazy są selenoproteinami posiadającymi właściwości oksydoredukcyjne (Van Der Spek i in., 2017). Badania nad strukturą chemiczną ptasich dejodynaz wykazały, że ich struktura chemiczna jest bardzo podobna do budowy dejodynaz u ssaków (Köhrle, 2000). W cząsteczce każdego enzymu wyróżnia się trzy zasadnicze domeny:  $NH_2$ -domena końcowa, rdzeń katalityczny oraz domena  $COOH$ -końcowa. Rdzeń katalityczny jest tą strukturą, która w cząsteczkach dejodynaz wykazuje najwyższą homologię oraz zawiera resztę aminokwasu selenocysteiny. W przeciwieństwie do rdzenia katalitycznego, domeny końcowe czyli  $-NH_2$  i  $-COOH$  różnią się długością łańcucha (Köhrle, 2000).



Ryc. 3. Główne drogi dejodynacji tyroksyny (opis w tekście pracy, schemat Autorki)  
DZP – 5'-monodejodynacja; DWP – 5-monodejodynacja, D1 – dejodynaza typu I; D2 – dejodynaza typu 2;  
D3 – dejodynaza typu 3

Fig. 3. Main pathways of thyroxine deiodination  
DZP – 5'-monodeiodination; DWP – 5-monodeiodination, D1 – type 1 deiodinase; D2 – type 2  
deiodinase; D3 – type 3 deiodinase



Dejodynazy są enzymami tkankowo specyficznymi. Dejodynaza typu I jest obecna głównie w wątrobie, nerkach i mięśniach. Dejodynaza typu II występuje w mózgowiu, głównie w przysadce mózgowej, gdzie odpowiedzialna jest za lokalną syntezę ponad 75%  $T_3$ . Natomiast dejodynaza typu III występuje prawie we wszystkich tkankach; najwyższą aktywność tego enzymu stwierdzono w wątrobie i nerkach w okresie embrionalnym. U dorosłych osobników obecność tego enzymu stwierdzono między innymi w wątrobie, mózgowiu, przysadce mózgowej, sercu, mięśniach szkieletowych, tarczycy i skórze (Darras i in., 2006).

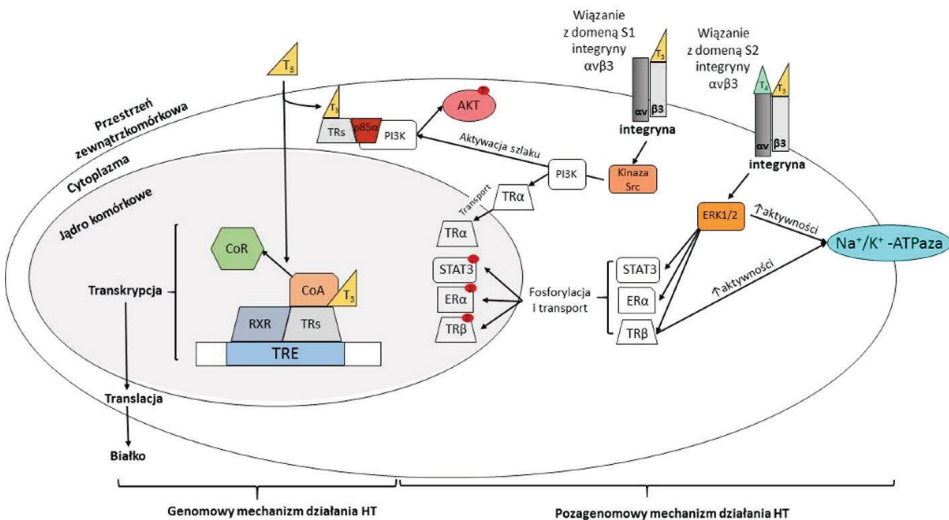
Procesy dejodynacji pełnią istotną rolę w regulacji stężenia hormonów tarczycy. Jak już wcześniej wspomniano, gruczoł tarczowy ptaków syntetyzuje prawie wyłącznie  $T_4$ , a to  $T_3$  jest uważana za hormon fizjologicznie czynny i wykazujący duże powinowactwo do receptorów tarczycowych zlokalizowanych w komórkach większości tkanek organizmu. Niezbędna jest zatem konwersja  $T_4$  do  $T_3$ , która u ptaków jest podstawowym źródłem  $T_3$  (Darras i in., 2006). W wątrobie, nerkach i mięśniach proces ten jest katalizowany przez dejodynazę D1, natomiast w mózgowiu przez dejodynazę D2. Ważną rolę w utrzymaniu obwodowej homeostazy  $T_3$  pełni również dejodynaza D3, która uczestnicząc w konwersji  $T_3$  do  $3,3'$ - $T_2$ , a także  $T_4$  do  $rT_3$ , chroni organizm przed skutkami zbyt wysokiego stężenia metabolicznej  $T_3$  (Orozco i in., 2012).

### Transport hormonów tarczycy

HT zsyntetyzowane w gruczole tarczowym oraz w procesie dejodynacji zachodzącym w tkankach pozatarczycowych dostają się do krwiobiegu, gdzie wiązane są przez białka nośnikowe. W osoczu krwi ptaków wyróżnia się następujące białka uczestniczące w transporcie jodotyronin: transtyretyna (TTR – ang. *Transthyretin*), albumina, witellogenina (VTG – ang. *Vitellogenin*), lipoproteiny o małej (LDL – ang. *Low-density lipoprotein*) i bardzo małej gęstości (VLDL – ang. *Very low-density lipoprotein*) oraz apolipoproteina D (apo D – ang. *Apolipoprotein D*). Większość jodotyronin jest transportowana przez TTR (zaliczaną do frakcji prealbumin) oraz albuminy. W osoczu krwi dojrzałych płciowo ptaków około 20–30%  $T_4$  jest wiązane przez TTR. Natomiast udział VLDL, LDL oraz VTG w przenoszeniu  $T_4$  wynosi poniżej 5%. Lipoproteiny są bardziej zaangażowane w transport  $T_3$ ; 13,5%  $T_3$  jest wiązane przez frakcję VLDL/LDL oraz 5,9% przez VTG. Pozostała ilość  $T_4$  i  $T_3$  wiązana jest przez albuminy osocza krwi i w tej formie jest transportowana do komórek docelowych. Ponadto w transporcie jodotyronin uczestniczy także apo D, której obecność potwierdzono w żółtku ptasich oocytów, co sugeruje, że uczestniczy ona w transporcie jodotyronin z krwiobiegu do wnętrza oocytu (Power i in., 2000).

HT występujące w osoczu krwi w formie frakcji wolnej są transportowane do komórek docelowych. Aby spełnić swoją rolę jako regulatory transkrypcji genów, muszą przejść przez błonę plazmatyczną otaczającą komórki. Niedawne badania wielu naukowców wskazują, że proces ten jest wspomagany przez białka transbłonowe, które ułatwiają transport jodotyronin do i z komórek (McNabb i Darras, 2015; Bourgeois i in., 2016). Należą one do trzech rodzin: (i) transportery monokarboxylowe (MCTs – ang. *Monocarboxylate transporters*), (ii) białka OATPs (ang. *Na-Independent organic anion transporting polypeptides*) i (iii) transportery aminokwasów typu L (LATs – ang. *L-Type amino acid transporters*) (Van Der Deure i in., 2010). U ludzi

i gryzoni transporterami wykazującymi najwyższe powinowactwo do hormonów tarczycy są białko OATP1C1 (uczestniczące przede wszystkim w transporcie  $T_4$  i  $rT_3$  przez błonę komórkową) oraz białka MCT8 i MCT10 (skutecznie transportujące zarówno  $T_4$  jak i  $T_3$ ) (Visser i in., 2008). U ptaków do niedawna znany był tylko jeden przekaźnik HT – białko OATP1C1 (kodowane przez gen *SLCO1C1*), które podobnie jak u ssaków okazało się wysoko specyficznym transporterem  $T_4$  (Nakao i in., 2006). W 2016 r. Bourgeois i inni sklonowali sekwencję kodującą MCT8 (*SLC16A1*), MCT10 (*SLC16A10*) i LAT1 (*SLC7A5*) kury domowej i wykazali, że pomimo pewnych niewielkich różnic dotyczących swoistości i powinowactwa względem ligandu, mają one cechy funkcjonalne podobne do ich ludzkich ortologów. Co więcej, badacze ci stwierdzili, że u ptaków zarówno OATP1C1 jak i MCT8 są transporterami wykazującymi duże powinowactwo do  $T_4$ , natomiast  $T_3$  jest transportowany do wnętrza komórki przez MCT8 i MCT10, z kolei LAT1 jest odpowiedzialny za przenoszenie 3, 3'- $T_2$  (Bourgeois i in., 2016).



Ryc. 4. Pozagenomowy i genomowy mechanizm działania hormonów tarczycy (opis w tekście pracy, schemat Autorki)

HT – hormony tarczycy; TR – receptor hormonu tarczycy; PI3K – kinaza 3-fosfatydyloinozytolu; AKT – kinaza białkowa AKT; PKB – kinaza białkowa B; Src – kinaza tyrozynowa Src; ERK 1/2 – kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo; ER $\alpha$  – receptor estrogenowy; STAT3 – przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji 3; Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaza – pompa sodowo-potasowa; p85 $\alpha$  – podjednostka regulatorowa kinazy 3-fosfoinozytydowej; RXR – receptor kwasu 9-cis-retinowego; TRE – element odpowiedzi na hormon tarczycy;  $T_4$  – 3,3',5,5'-tetrajodotyronina;  $T_3$  – 3,3',5-trijodotyronina

Fig. 4. Genomic and extragenomic mechanisms of thyroid hormone action

HT – thyroid hormones; TR – thyroid hormone receptor; PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase; AKT – protein kinase AKT; PKB – protein kinase B; Src – tyrosine kinase Src; ERK 1/2 – extracellular signal-regulated kinase; ER $\alpha$  – estrogen receptor; STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3; Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase – sodium-potassium pump; p85 $\alpha$  – regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase; RXR – 9-cis retinoic acid receptor; TRE – thyroid hormone response element;  $T_4$  – 3,3',5,5'-tetraiodothyronine;

$T_3$  – 3,3',5-triiodothyronine



### Mechanizm działania hormonów tarczycy

U ptaków, podobnie jak u innych kręgowców, hormony tarczycy oddziałują na komórki w tkankach docelowych głównie za pośrednictwem receptorów TR (ang. *Thyroid hormone receptors*), które należą do nadrodziny receptorów jądrowych (duża grupa receptorów hormonalnych, które mają podobne struktury domenowe). Efekty fizjologiczne zachodzące za pośrednictwem tych receptorów występują w komórkach docelowych z opóźnieniem czasowym trwającym kilka godzin lub dni. Spośród wszystkich jodotyronin receptory TR wykazują największe powinowactwo do  $T_3$ , są one czynnikami transkrypcyjnymi, które regulują ekspresję genów podlegających funkcji tarczycy. Jako jądrowe czynniki transkrypcyjne, TR, które najczęściej tworzą kompleks heterodimeru z receptorem RXR (RXR-TRs), wiążą się z elementami reagującymi na hormon tarczycy (TRE – ang. *Thyroid hormone response elements*), które znajdują się w regionie promotora genów aktywowanych przez te hormony. Przyłączenie ligandu do receptora TR powoduje wymianę korepresorów (CoR) na koaktywatory (CoA) (ryc. 4). U ptaków TR są kodowane przez dwa oddzielne geny (*THRA* i *THRB*), których transkrypcja prowadzi do syntezy trzech różnych cząsteczek mRNA, a następnie trzech różnych izoform TR ( $TR\alpha$ ,  $TR\beta_0$  i  $TR\beta_2$ ) (Decuypere i in., 2005; Vella i Hollenberg, 2017).  $TR\alpha$  i  $TR\beta_0$  zostały zidentyfikowane m.in. w mózgowiu, wątrobie, sercu, mięśniach i jajniku (Sechman i in., 2009), natomiast  $TR\beta_2$  w podwzgórzu oraz innych obszarach mózgowia, jak również w uchu wewnętrznym i siatkówce oka (Darras i in., 2011).

Obok genomowego (kanonicznego) mechanizmu istnieje również inny, pozagenomowy (niekanoniczny) mechanizm działania jodotyronin zachodzący za pośrednictwem receptorów zlokalizowanych w błonach plazmatycznych, cytoplazmie i mitochondriach, w wyniku którego efekty działania HT są obserwowane już po kilku minutach czy nawet sekundach (Cheng i in., 2010). Przykładem takiego mechanizmu działania jodotyronin jest wzrost zużycia tlenu w komórkach i tkankach, hamowanie aktywności dejodynazy D2 w przysadce mózgowej czy zwiększenie absorpcji glukozy w komórkach w wyniku oddziaływania  $T_3$  na jej transport błonowy. W mechanizmie pozagenomowym uczestniczy integrynowy receptor błonowy (ITGR $\alpha$ V $\beta$ 3), który wiąże nie tylko  $T_3$ , lecz również inne jodotyroniny:  $T_4$ , r $T_3$  oraz 3,5- $T_2$  (Davis i in., 2008). Integryna  $\alpha$ V $\beta$ 3 zawiera dwie domeny wiążące HT.  $T_3$  oddziałuje z domeną S1 integryny  $\alpha$ V $\beta$ 3, aktywując szlak sygnałowy kinaza 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K; ang. *Phosphoinositide 3-kinase*)/kinaza białkowa AKT/kinaza białkowa B (PKB; ang. *Protein kinase B*) przez kinazę tyrozynową Src, co prowadzi do transportu  $TR\alpha$  z cytoplazmy do jądra komórkowego. HT, głównie  $T_4$ , oddziałują również z domeną S2 integryny  $\alpha$ V $\beta$ 3, aktywując szlak sygnałowy MAPK (kinazy białkowej aktywowanej mitogenem, ang. *Mitogen-activated protein kinase*)/ERK1/2 (kinazy regulowanej zewnątrzkomórkowo, ang. *Extracellular-signal regulated kinases*) oraz powodując fosforylację i jądrowy transport  $TR\beta$ , ER $\alpha$  (receptor estrogenowy) i STAT3 (przeźwornik sygnału i aktywator transkrypcji 3, ang. *Signal transducer and activator of transcription 3*). Aktywowane w cytoplazmie ERK1/2 i  $TR\beta$  zwiększają aktywność pompy sodowo-potasowej (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> – ATPaza).  $T_3$  wiążąc się z receptorem  $TR\alpha$ , oddziałuje z podjednostką p85 $\alpha$  w PI3K prowadząc do aktywacji kinazy AKT (ryc. 4). HT poprzez receptor integrynowy są zaangażowane w regulację: błonowych kana-

łów jonowych oraz pompy sodowo-potasowej (Scapin i in., 2009), receptorów związanych z białkiem G (Giguere i in., 1996), czy też kinaz tyrozynowych i białkowych kinaz aktywowanych mitogenem (Davis i in., 2009). Również obecne w cytoplazmie receptory TR $\beta$  po związaniu z jodotyroniną aktywują kinazę fosfatydyloinozytolową. Efektem tego jest zwiększenie stężenia fosfatydyloinozytolu (PIP3; ang. *Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate*), którego działanie widoczne jest w zmianie metabolizmu komórki lub reorganizacji cytoszkieletu (Davis i in., 2008). Mechanizm ten na poziomie molekularnym został szczegółowo zbadany u ssaków (Davis i in., 2009). W ostatnich latach, zarówno u ptaków jak i ssaków, szczególną uwagę badaczy skupia proces termogenezy zachodzący nie tylko za pośrednictwem receptorów jądrowych, lecz również receptorów mitochondrialnych włączonych w pozagenomowy mechanizm działania jodotyronin (Cheng i in., 2010).

### **Czynniki wpływające na stężenie jodotyronin w osoczu**

Stężenie T<sub>4</sub> w osoczu krwi ptaków jest kilkukrotnie wyższe niż T<sub>3</sub>. U wielu gatunków stężenie T<sub>4</sub> waha się w granicach 5–15 ng/mL (6–19 pmol/mL), a stężenie T<sub>3</sub> od 0,5–4 ng/mL (0,7–1,5 pmol/mL). W porównaniu do ssaków, osocze ptaków zawiera blisko 10-krotnie mniej T<sub>4</sub>, natomiast stężenie T<sub>3</sub> waha się w podobnym zakresie (McNabb i Darras, 2015).

Poziom hormonów tarczycy w osoczu zależy od wielu czynników endo- (synteza tarczycowa, oś PPT, proces dejodynacji) i egzogennych. Wśród czynników zewnętrznych wpływających na czynność tarczycy wyróżnia się między innymi: sezonowość ze względu na pory roku, porę dnia, temperaturę otoczenia, dostępność pokarmu, dostępność jodu. Nie bez znaczenia są także rasa czy wiek zwierzęcia (McNabb i Darras, 2015). Wydaje się jednak, że to dostępność pokarmu i temperatura mają największy wpływ na stężenie jodotyronin we krwi. Zarówno krótko- jak i długoterminowe pozbawienie pokarmu związane jest ze spadkiem stężenia HT w osoczu krwi, szczególnie T<sub>3</sub> (Scanes, 2009). Z kolei przywrócenie pokarmu po okresie głodzenia skutkuje powrotem stężenia HT do wartości podstawowych (Reyns i in., 2002). Nie tylko dostępność paszy, ale także jej skład czy poziom energii metabolicznej jest istotny. Ponadto w okresie zimy w czasie zmniejszonej aktywności gruczołu, średnica pęcherzyków powiększa się i towarzyszy temu gromadzenie koloidu w pęcherzykach oraz spłaszczenie komórek nabłonkowych. Jest to związane z aklimatyzacją organizmu do zimna i większymi wydatkami energetycznymi (Schmidt i Reavill, 2008). Zmiany fotoperiodu również wpływają na stężenie HT we krwi ptaków; w ciągu dnia stężenie T<sub>4</sub> we krwi maleje, a wzrasta poziom T<sub>3</sub>. W nocy jest odwrotnie. Wykazano, że obniżenie temperatury otoczenia aktywuje oś PPT, co skutkuje zwiększoną syntezą hormonów w gruczole tarczycy, jednak we krwi obserwuje się tylko istotny wzrost T<sub>3</sub>. Jest to związane ze zmniejszonym okresem półtrwania tyroksyny, a także ze wzrostem obwodowej konwersji T<sub>4</sub> do T<sub>3</sub>, a więc stymulacją ekspresji mRNA i aktywności dejodynazy D1 (Collin i in., 2003).

### **Fizjologiczna rola hormonów tarczycy**

Działanie hormonów tarczycy w ustroju zapewnia prawidłową czynność wszystkich tkanek oraz warunkuje prawidłowy rozwój organizmu. Oprócz złożonego dzia-

łania ogólnoustrojowego związanego z utrzymaniem odpowiedniego tempa podstawowej przemiany materii, stałej temperatury ciała i wpływu na procesy wzrostu i rozwoju, HT są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania układu rozrodczego. HT w zależności od stężenia wykazują odmienne działanie na metabolizm białek, węglowodanów i lipidów. W niskich stężeniach działają anabolicznie, stymulując syntezę białek, glikogenu i lipidów, natomiast w wyższych stężeniach – katabolicznie, hamując syntezę i/lub pobudzając reakcję rozkładu i utleniania wcześniej wspomnianych związków (Decuyperre i in., 2005). Ponadto podczas rozwoju stymulują proliferację i różnicowanie się komórek, a także uczestniczą w ich dojrzewaniu. Wzrost masy ciała związany jest nie tylko ze wzrostem proliferacji, czyli namnażania się komórek, lecz także ze zwiększeniem ich rozmiaru (przerost komórek). Nadmiar HT we krwi spowodowany nadczynnością tarczycy skutkuje zahamowaniem wzrostu. Odpowiedzialny jest za to wzmożony metabolizm, podczas którego stymulowane są procesy kataboliczne. HT pełnią istotną rolę w inicjowaniu procesów różnicowania komórek w wielu tkankach. U ssaków ich rola w rozwoju została dokładnie zbadana w przewodzie pokarmowym, sercu, mięśniach szkieletowych, skórze, kościach i tkance nerwowej. Regulują przemianę kreatyny w mięśniach szkieletowych oraz procesy skurczu. W odniesieniu do gospodarki węglowodanowej zwiększają jelitowe wchłanianie glukozy i stymulują syntezę glikogenu. Wiadomo, że są kluczowe dla rozwoju mózgowia oraz narządów uczestniczących w czuciu teleceptywnym (siatkówki oka i ucha wewnętrznego; McNabb i Darras, 2015). Badania, które przeprowadzono na mózdzku kury domowej, wykazały, że są niezbędne do rozwoju prawidłowej architektury tej części mózgu i połączeń neuronalnych ważnych dla funkcji sieci sygnalizacyjnych. Stymulują dojrzewanie fotoreceptorów w siatkówce oka (Fischer i in., 2011) i prawdopodobnie uczestniczą w rozwoju ucha wewnętrznego (Geysens i in., 2012). Są również niezbędne do wczesnego uczenia się, ponieważ warunkują początek specyficznego okresu, w którym zwierzę uczy się wzorca swojego rodzica czy zachowań typowych dla gatunku (wdrukowanie, ang. *Imprinting*). Ponadto mogą stymulować mózg do późniejszej nauki (Yamaguchi i in., 2012). Pomiędzy HT, hormonem wzrostu, a insulinopodobnym czynnikiem wzrostu (IGF-I), którego synteza w wątrobie jest stymulowana głównie przez GH, występuje interakcja. W latach 90-tych przeprowadzono liczne badania, w których autorzy dowiedli, że HT hamują sekrecję GH z przysadki mózgowej, natomiast stymulują wątrobową syntezę IGF-I (Decuyperre i in., 2005; Scanes, 2009).

U zwierząt stałocieplnych HT wpływają na regulację podstawowej przemiany materii i są niezbędne do utrzymania stałej temperatury ciała, a także są odpowiedzialne za zmiany adaptacyjne związane z zmianami temperatury otoczenia. Rozwój tarczycy i kontrola osi PPT wydają się mieć kluczowe znaczenie w rozwoju termoregulacji zarówno u zagniazdowników, jak i gniazdowników. U zagniazdowników os PPT zaczyna funkcjonować w późnym okresie rozwoju zarodkowego. Jeszcze przed wykluciem, w odpowiedzi na spadek temperatury otoczenia, obserwuje się wychładzanie zarodków, co jest związane z reakcją endotermiczną, w której otoczenie pochłania ciepło. Jako pisklęta zyskują zdolność utrzymywania stałej temperatury ciała. Zarodki kury mogą wykazywać pewne reakcje endotermiczne w późnej fazie inkubacji. Inaczej jest u gniazdowników, u których os PPT zaczyna

się rozwijać znacznie później, gdyż dopiero po kilku dniach po wykluciu zdolność do wymiany temperatury z otoczeniem i do utrzymania stałej temperatury ciała wykształca się stopniowo wraz z upływającymi tygodniami po wykluciu (McNabb i Darras, 2015).

HT pełnią również istotną rolę w funkcjonowaniu układu rozrodczego i osi podwzgórze–przysadka–gonady (Sechman, 2013; Tamai i Yoshimura, 2017). U samic ptaków domowych, w tym m.in. u kur typu nieśnego, zdolności reprodukcyjne i związana z nimi liczba zniesionych jaj są szczególnie ważne dla wielu hodowców, natomiast u ptaków wolno żyjących decydują o przetrwaniu gatunku. W jajniku kury domowej obecność HT stwierdzono w żółtku oocytów i jaja (Sechman i Bobek, 1988), w zrębie jajnika (tzw. stroma) oraz ścianie wszystkich pęcherzyków jajnikowych (Sechman, 2003). Jodotyroniny akumulowane przez pęcherzyki jajnika i obecne w żółtku jaja mogą być cennym źródłem HT dla rozwijającego się poza organizmem matki zarodka, szczególnie w początkowej fazie embriogenezy (Sechman i Bobek, 1988; Darras, 2019). Wykazano również, że w ścianie pęcherzyków jajnikowych kury domowej zachodzi ekspresja mRNA receptorów TR (Sechman i in., 2009). Badania prowadzone w warunkach *in vitro* na izolowanych białych pęcherzykach prehierarchicznych (1-8 mm) oraz fragmentach warstwy osłonki i warstwy ziarnistej trzech największych pęcherzyków przedowulacyjnych (F3, F2 i F1) wykazały, że: (i)  $T_3$  jest modulatorem procesu steroidogenezy; hormon ten zmniejsza podstawowe i stymulowane przez hormon luteinizujący (LH; ang. *Luteinizing hormone*) wydzielanie estradiolu z białych pęcherzyków prehierarchicznych i osłonki pęcherzyków przedowulacyjnych oraz stymuluje sekrecję progesteronu z warstwy ziarnistej pęcherzyków przedowulacyjnych; (ii) efekty działania  $T_3$  w pęcherzykach jajnikowych kury zachodzą za pośrednictwem mechanizmu genomowego (związanego z regulacją ekspresji mRNA i aktywności enzymów procesu steroidogenezy pęcherzykowej), jak i pozagenomowego polegającego na modulowaniu syntezy cAMP i aktywności cykazy adenylanowej i/lub fosfodiesterazy w komórkach steroidogennych osłonki i warstwy ziarnistej pęcherzyka; (iii)  $T_3$  wpływa na ekspresję mRNA białka StAR (ang. *Steroidogenic acute regulatory protein*), enzymu odszczepiającego boczny łańcuch cholesterolu (CYP11A1; ang. *Cytochrome P450 Family 11 Subfamily A Member 1*), dehydrogenazy  $3\beta$ -hydroksysteroidowej ( $3\beta$ -HSD; ang. *3\beta-Hydroxysteroid dehydrogenase*) i aromatazy (CYP19A1; ang. *Cytochrome P450 Family 19 Subfamily A Member 1*) w pęcherzykach jajnikowych (Sechman i in., 2009, 2011; Sechman, 2013). Natomiast doświadczenia prowadzone w warunkach *in vivo* wykazały, że hipertyreozę wywołaną podawaniem egzogennej  $T_3$  hamuje czynność osi podwzgórze–przysadka–jajnik, wpływa na proces steroidogenezy pęcherzykowej poprzez zmniejszenie ekspresji mRNA  $3\beta$ -HSD i CYP19A1 odpowiednio w warstwie ziarnistej i osłonce pęcherzyków jajnikowych, co w konsekwencji prowadzi do silnej atrezji pęcherzyków przedowulacyjnych (Sechman, 2013).

U ptaków charakteryzujących się sezonowością rozrodu HT wpływają m.in. na fotoperiodyczną inicjację cykli reprodukcyjnych. Wykazano, że  $T_4$  i  $T_3$  mogą mieć efekt zarówno pro- jak i antygonadowy. U niektórych gatunków ptaków takich jak szpak zwyczajny (*Sturnus vulgaris*) czy wróblík amerykański (*Spizella arborea*) fotostymulacja skutkuje wzrostem stężenia gonadoliberyny I [cGnRH-I – hormon stymu-

lujący wydzielanie gonadotropin: LH i FSH (hormon folikulotropowy; ang. *Follicle stimulating hormone*) z płata przedniego przysadki mózgowej] w podwzgórzu i  $T_4$  we krwi. Badania przeprowadzone na tych gatunkach ptaków wykazały, że  $T_4$  jest niezbędną do indukcji wzrostu i rozwoju jajnika w okresie fotostymulacji oraz warunkuje wystąpienie fotorefrakcji, która kończy okres rozrodczy i prowadzi do rozpoczęcia okresu przepierzania (Reinert i Wilson, 1993). Yoshimura i in. (2003) wykazali na modelu przepiórki japońskiej, że za wzrost wydzielania cGnRH-I odpowiedzialna jest  $T_3$  syntetyzowana z  $T_4$  przy udziale dejodynazy D2 w podwzgórzu. Wzrost ekspresji mRNA tej dejodynazy jest z kolei warunkowany przez TSH (Yoshimura i in., 2003; Tamai i Yoshimura, 2017). Natomiast antygonadowe działanie HT wykazano w badaniach prowadzonych na mniszku muszkatotowym (*Lonchura punctulata*). Po usunięciu tarczycy następowało zatrzymanie sezonowej regresji gonad, a podawanie ptakom fizjologicznych dawek  $T_4$  hamowało rozwój lub prowadziło do regresji jajnika (Pant i Chandola-Saklani, 1994). Badania zależności pomiędzy jodotyroninami a rozrodem u kury domowej dowiodły, że hormony te odgrywają istotną rolę w końcowej fazie dojrzewania płciowego, czyli pomiędzy 15. a 22. tygodniem życia (Sechman i in., 1998). Doświadczenie przeprowadzone na niedojrzałych kurach, które były traktowane  $T_4$ , doprowadziło do zahamowania procesu oogenezy i do regresji jajnika, co potwierdziło istnienie ujemnej zależności między stężeniem  $T_4$  i  $T_3$  we krwi a funkcją jajnika (Sharp i in., 1984; Sechman i in., 2000). HT regulują także szereg innych procesów (np. przepierzanie), wymagających dostarczenia energii i zachodzących w tym samym czasie co procesy reprodukcyjne, zapewniając równowagę energetyczną (Pietras, 1981). Podawanie substancji antytarczycowych (tzw. goitrogenów) przepiórkom japońskim spowodowało niedoczynność tarczycy i zahamowało znośnienie jaj. Natomiast niższe dawki goitrogenów u kur nie skutkowały przerwą w nieśności (McNabb i Darras, 2015).

### Podsumowanie

Prawidłowe funkcjonowanie gruczołu tarczowego jest warunkowane przez szereg mechanizmów kontrolujących syntezę, sekrecję, degradację oraz wiązanie jodotyronin przez receptory komórek docelowych, co ostatecznie decyduje o końcowym stężeniu tych hormonów we krwi i ich fizjologicznej roli w organizmie. HT oddziałują na liczne procesy i są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Wpływają zarówno na rozwój osobnika, przemiany metaboliczne i termoregulację. Odgrywają istotną rolę w procesach związanych z rozwojem szczególnie układu nerwowego. Brak hormonów tarczycy zmniejsza liczbę neuronów i ich różnicowanie się w korze mózgowej, hipokampie i mózdzku. Ponadto są one wymagane do prawidłowego rozmnażania oraz odgrywają ważną rolę w sezonowych wydarzeniach, takich jak zapoczątkowanie nieśności, czy też przepierzanie. Podczas procesu wykluwania, obserwuje się wzrost stężenia HT we krwi, co jest związane z przejściem zarodka na oddychanie tlenowe i zwiększeniem metabolizmu komórkowego. Działanie HT u ptaków jest plejotropowe, dlatego utrzymanie fizjologicznego stężenia jodotyronin w osoczu krwi jest szczególnie ważne w utrzymaniu homeostazy, a także prawidłowego funkcjonowania wielu narządów i układów.



## Podziękowania

Powyższy artykuł wykonano w ramach projektu badawczego Narodowego Centrum Nauki: NCN UMO-2017/27/N/NZ9/0173.

## Piśmiennictwo

- Abdel-Fattah K.I., Bobek S., Pietras M., Sechman A., Niezgodna J. (1990). Hypometabolic effect of 3,3',5'-triiodothyronine in chickens: Interaction with hypermetabolic effect of 3,5,3'-triiodothyronine. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 77: 9–14.
- Bobek S. (2006). Rewers trójiodotyronina – synteza i rola. *Med. Weter.*, 62: 1362–1365.
- Bourgeois N.M., Van Herck S.L., Vancamp P., Delbaere J., Zevenbergen C., Kersseboom S., Darras V.M., Visser T.J. (2016). Characterization of chicken thyroid hormone transporters. *Endocrinology*, 157: 2560–2574.
- Carvalho D.P., Dupuy C. (2017). Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 458: 6–15.
- Cheng S.Y., Leonard J.L., Davis P.J. (2010). Molecular actions of thyroid hormone actions. *Endocr. Rev.*, 31: 139–170.
- Collin A., Buyse J., Van As P., Darras V.M., Malheiros R.D., Moraes V.M., Reyns G.E., Taouis M., Decuyper E. (2003). Cold-induced enhancement of avian uncoupling protein expression, heat production, and triiodothyronine concentrations in broiler chicks. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 130: 70–77.
- Darras V.M. (2019). The role of maternal thyroid hormones in avian embryonic development. *Front. Endocrinol.*, 10, 66.
- Darras V.M., Verhoelst C.H., Reyns G.E., Kühn E.R., Van Der Geyten S. (2006). Thyroid hormone deiodination in birds. *Thyroid.*, 16: 25–35.
- Darras V.M., VanHerck S.L., Heijlen M., DeGroef B. (2011). Thyroid hormone receptors in two model species for vertebrate embryonic development: chicken and zebrafish. *J. Thyroid. Res.*, 402320.
- Davis P.J., Leonard J.L., Davis F.B. (2008). Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front. Neuroendocrinol.*, 29: 211–218.
- Davis P.J., Davis F.B., Lin H.Y., Mousa S.A., Zhou M., Luidens M.K. (2009). Translational implications of nongenomic actions of thyroid hormone initiated at its integrin receptor. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 297: E1238–E1246.
- De Groef B., Van Der Geyten S., Darras V.M., Kühn E.R. (2006). Role of corticotropin-releasing hormone as a thyrotropin-releasing factor in nonmammalian vertebrates. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 146: 62–68.
- Decuyper E., Van As P., Van DerGeyten S., Darras V. M. (2005). Thyroid hormone availability and activity in avian species: a review. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 29: 63–77.
- Fischer A.J., Bongini R., Bastaki N., Sherwood P. (2011). The maturation of photoreceptors in the avian retina is stimulated by thyroid hormone. *Neuroscience*, 178: 250–260.
- Geris K.L., Meeussen G., Kühn E.R., Darras V.M. (2000). Distribution of somatostatin in the brain and of somatostatin and thyrotropin-releasing hormone in peripheral tissues of the chicken. *Brain Res.*, 873: 306–309.
- Geysens S., Ferran J. L., VanHerck S.L., Tylzanowski P., Puellas L., Darras V.M. (2012). Dynamic mRNA distribution pattern of thyroid hormone transporters and deiodinases during early embryonic chicken brain development. *Neuroscience*, 221: 69–85.
- Giguere A., Fortier S., Beaudry C., Galo-Payet N., Bellabarba D. (1996). Effect of thyroid hormones on G protein in synaptosomes of chick embryo. *Endocrinology*, 137: 2558–2564.
- Köhrle J. (2000). The selenoenzyme family of deiodinase isozymes controls local thyroid hormone availability. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 1: 49–58.
- Kühn E.R., Herremans M., Dewil E., Vanderpooten A., Rudas P., Baryha T., Verheyen G., Berghman L., Decuyper E. (1991). Thyrotropin-releasing hormone (TRH)



- is not thyrotropic but somatotropic in fed and starved adult chickens. *Reprod. Nutr. Dev.*, 31: 431–439.
- McNabb F.M.A. (2007). The hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis in birds and its role in bird development and reproduction. *Crit. Rev. Toxicol.*, 37: 163–193.
- McNabb F.M.A., Darras V.M. (2015). Thyroids. W: Sturkie's Avian Physiology. Sixth edition, Scanes C.G. (red.). Academic Press, USA, ss. 535–544.
- Nakao N., Takagi T., Iigo M., Taukamoto T., Yasuo S., Masuda T., Yanagisawa T., Ebihara S., Yoshimura T. (2006). Possible involvement of organic anion transporting polypeptide 1c1 in the photoperiodic response of gonads in birds. *Endocrinology*, 147: 1067–1073.
- Orozco A., Valverde R.C., Olvera A., Garcia G.C. (2012). Iodothyronine deiodinases: a functional and evolutionary perspective. *J. Endocrinol.*, 215: 207–219.
- Pant K., Chandola-Saklani A. (1994). A role for thyroid hormones in the development of pre-migratory disposition in redheaded bunting, *Emberiza bruniceps*. *J. Comp. Physiol.*, 19: 453–466.
- Pietras M. (1981). Metabolic rate and thyroid activity of hens in relation to the state of feathering. *Acta Physiol. Pol.*, 32: 455–459.
- Power D.M., Elias N.P., Richardson S.J., Mendes J., Soares C.M., Santos C.R. (2000). Evolution of the thyroid hormone-binding protein, transthyretin. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 119: 241–255.
- Reinert B.D., Wilson F.E. (1993). Thyroid dysfunction and thyroxine-dependent programming of photoinduced ovarian growth in American tree sparrows (*Spizella arborea*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, 103: 71–81.
- Reyns G.E., Janssens K.A., Buyse J., Kühn E.R., Darras V.M. (2002). Changes in thyroid hormone levels in chicken liver during fasting and refeeding. *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.*, 132: 239–245.
- Ritchie M., Pilny A.A. (2008). The anatomy and physiology of the avian endocrine system. *Vet. Clin. North. Am. Exot. Anim. Pract.*, 11: 1–14.
- Scanes C.G. (2009). Perspectives on the endocrinology of poultry growth and metabolism. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 163: 24–32.
- Scapin S., Leoni S., Spagnuolo S., Fiore A.M., Incerci S. (2009). Short-term effects of thyroid hormones on Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase activity of chick embryo hepatocytes during development: focus on signal transduction. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 296: C4–C12.
- Schmidt R.E., Reavill D.R. (2008). The avian thyroid gland. *Vet. Clin. North. Am. Exot. Anim. Pract.*, 11: 15–23.
- Sechman A. (2003). Jajnik – tkanka docelowa dla hormonów tarczycy u kury (*Gallus domesticus*). *Zesz. Nauk. AR w Krakowie*, 292, 101 ss.
- Sechman A. (2013). The role of thyroid hormones in regulation of chicken ovarian steroidogenesis. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 190: 68–75.
- Sechman A., Bobek S. (1988). Presence of iodothyronines in the yolk of the hen's egg. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 69: 99–105.
- Sechman A., Rząsa J., Mika M. (1998). Effect of cGnRH-I on the plasma thyroid hormones level in the domestic hen during growth and sexual maturation. *Arch. Geflügelk.*, 62: 183–187.
- Sechman A., Paczoska-Eliasiewicz H., Rząsa J., Hrabia A. (2000). Simultaneous determination of plasma ovarian and thyroid hormones during sexual maturation of the hen (*Gallus domesticus*). *Folia Biol. (Kraków)*, 48: 7–12.
- Sechman A., Pawłowska K., Rząsa J. (2009). Influence of triiodothyronine (T<sub>3</sub>) on secretion of steroids and thyroid hormone receptor expression in chicken ovarian follicles. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 37: 61–73.
- Sechman A., Pawłowska K., Hrabia A. (2011). Effect of 3,3',5'-triiodothyronine and 3,5-diiodothyronine on progesterone production, cAMP synthesis and mRNA expression of STAR, CYP11A1, and HSD3B genes in granulosa layer of chicken preovulatory follicles. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 41: 137–149.
- Sharp P.J., Klандorf H., Lea R.W. (1984). Influence of lighting cycles on daily rhythms in concentrations of plasma triiodothyronine and thyroxine in intact and pinealectomized immature broiler hens (*Gallus domesticus*). *J. Endocrinol.*, 103: 337–345.
- Tamai T.K., Yoshimura T. (2017). Molecular and neuroendocrine mechanisms of avian seasonal reproduction. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1001: 125–136.

- Van Der Deure W.M., Peeters R.P., Visser T.J. (2010). Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *J. Mol. Endocrinol.*, 44: 1–11.
- Van Der Spek A.H., Fliers E., Boelen A. (2017). The classic pathways of thyroid hormone metabolism. *Mol. Cell. Endocrinol.* 458: 29–38.
- Vella K.R., Hollenberg A.N. (2017). The actions of thyroid hormone signalling in the nucleus. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 458: 127–135.
- Visser W.E., Friesema E.C., Jansen J., Visser T.J. (2008). Thyroid hormone transport in and out of cells. *Trends. Endocrinol. Metab.*, 19: 50–56.
- Watanabe Y., Grommen S.V.H., De Groef B. (2018). Thyrotropic activity of corticotropin-releasing hormone in an altricial bird species, the zebra finch (*Taeniopygia guttata*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, 258: 99–108.
- Yamaguchi S., Aokin N., Kitajima T., Iikubo E., Katagiri S., Matsushima T., Homma K.J. (2012). Thyroid hormone determines the start of the sensitive period of imprinting and primes later learning. *Nat. Commun.*, 3, 1081.
- Yoshimura T., Yasuo S., Watanabe M., Iigo M., Yamamura T., Hirunagi K., Ebihara S. (2003). Light-induced hormone conversion of  $T_4$  to  $T_3$  regulates photoperiodic response of gonads on birds. *Nature*, 426: 178–181.
- Zoller R.T., Tan S.W., Tyl R.W. (2007). General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Crit. Rev. Toxicol.*, 37: 11–53.

Zatwierdzono do druku: 13 X 2020

KINGA KOWALIK, ANDRZEJ SECHMAN

### Role of thyroid hormones in birds in the light of recent knowledge

#### SUMMARY

Thyroid hormones (TH), thyroxine ( $T_4$ ) and triiodothyronine ( $T_3$ ) are the basic regulators of the metabolic rate and participate in the thermoregulation process. They are essential for normal growth and the functioning of almost all body tissues. They take part in the regulation of the photoperiod, influence the functions of the gonadal axis and are involved in moulting. The metabolic effect of TH in target cells depends on the presence of nuclear and/or membrane receptors for these hormones and their supply. As the avian thyroid gland synthesizes and secretes small amounts of  $T_3$ , the concentration of this hormone in the blood depends primarily on the level of expression and activity of deiodinases, which are involved in the synthesis and metabolism of this iodothyronine in extra-thyroid tissues. The article presents current data on the structure and function of the avian thyroid gland, the synthesis of iodothyronines, transport of TH in the blood and into cells, the molecular mechanism of their action in target cells, and their physiological role in birds.

Key words: thyroid hormones, synthesis, deiodinases, receptors, physiological role, birds