

Mechanismus vnútrobunkového pôsobenia hormónov štítnej žľazy

J. Brtko

Laboratórium molekulárnej endokrinológie, Ústav experimentálnej endokrinológie SAV, Bratislava, Slovenská republika, riaditeľ MUDr. Vladimír Štrbák, DrSc.

Súhrn: Funkcia hormónov štítnej žľazy, ktoré ovplyvňujú širokú paletu rôznych biochemických a molekulárno-biologických reakcií v organizme, je prakticky nemysliteľná bez existencie plne funkčných príslušných jadrových receptorov. Z uvedeného dôvodu medzi dynamicky sa rozvíjajúce oblasti molekulárnej endokrinológie jednoznačne patrí výskum charakteru a funkcie jadrových receptorov hormónov štítnej žľazy, ktoré v bunkovom jadre plnia funkciu hormónom štítnej žľazy indukovaných transkripčných faktorov. Ich plná funkčnosť vo forme heterodiméru s jadrovým receptorom pre kyselinu 9-cis retinóvu je nevyhnutná k uskutočneniu biologických účinkov 3,5,3'-trijódtyronínu v organizme.

Kľúčové slová: L-tyroxín – jódtyronín dejodáza – 3,5,3'-trijódtyronín – jadrový receptor – kyselina 9-cis retinová – molekulárny mechanizmus účinkov hormónov štítnej žľazy

Mechanisms of the intracellular activities of thyroid gland hormones

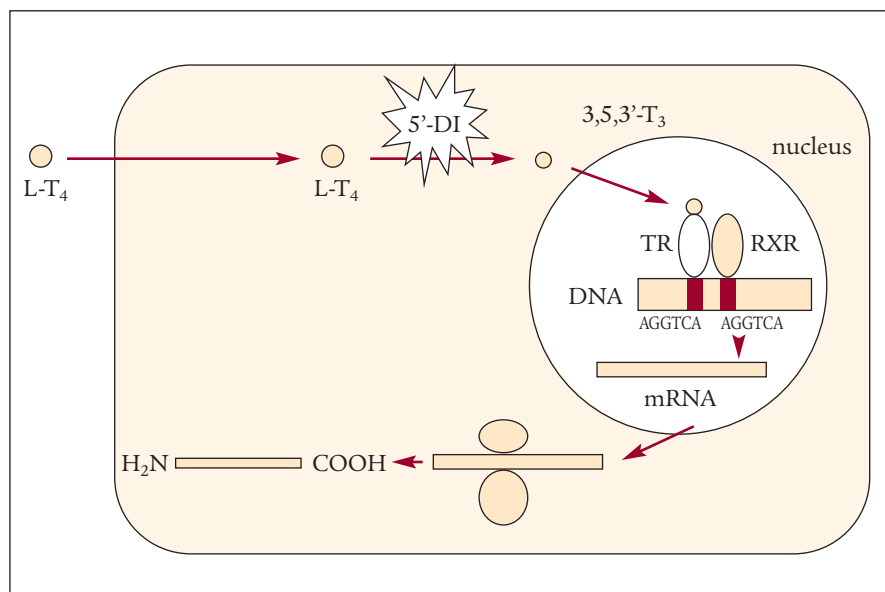
Summary: Function of thyroid hormones affecting broad spectrum of various biochemical and molecular biology reactions in organisms is unimaginable without fully functional nuclear receptors. On account of this fact, research on the role and function of thyroid hormone receptors that play a role as thyroid hormone inducible transcription factors, belongs to dynamically developing branches of molecular endocrinology. In organism, full functionality of thyroid hormone receptors in the form of heterodimer with nuclear 9-cis retinoic acid receptor is essential for biological effects of 3,5,3'-triiodothyronine.

Key words: L- thyroxine – iodothyronine deiodinase – 3,5,3'-triiodothyronine – nuclear receptor – 9-cis retinoic acid – molecular mechanism of thyroid hormones action

Hormóny štítnej žľazy 3,5,3',5'-tetrajód-L-tyronín (L-tyroxín, T_4) a 3,5,3'-trijód-L-tyronín (3,5,3'- T_3) zasahujú do metabolických procesov prakticky každého tkaniva a majú významnú úlohu v komplexe biologických procesov zahrňujúcich rast, vývoj a bunkovú diferenciáciu. Napriek tomu, že začiatok poznávania funkcie štítnej žľazy v ľudskom organizme možno datovať do obdobia rokov konca 19. storočia a začiatku 20. storočia, prvé seriózne úvahy o molekulárnom mechanizme účinku 3,5,3'- T_3 , biologicky približne desaťnásobne aktívnejšej formy hormónu štítnej žľazy ako je L-tyroxín, možno datovať až do obdobia 70. rokov 20. storočia. Vývoj rádioaktívne označených hormónov štítnej žľazy s vyššou špecifickou

aktivitou umožnil až v roku 1972 objaviť a prvýkrát definovať afinitu a limitovanú hodnotu maximálnej väzobnej kapacity receptorov pre 3,5,3'- T_3 [20]. Na rozdiel od množstva iných známych hormónov, ktorých receptory sú integrálnou časťou bunkovej membrány, za „skutočné“ receptory hormónov štítnej žľazy sa jednoznačne považujú jadrové proteíny, ktoré sú lokalizované v bunkových jadrách, avšak nie v oblasti membrány bunkového jadra, ale priamo v intranukleárnom priestore bunky [26,27]. Nezmieriteľný boj dvoch názorovo odlišných renomovaných vedeckých osobností, K. Sterlinga, presadzujúceho hypotézu o prenose signálu hormónu štítnej žľazy prostredníctvom receptorov v mito-

chondriách bunky, a J. H. Oppenheimer, ktorý neústupčivo zastával význam jadrových receptorov hormónov štítnej žľazy spôsobil, že len od roku 1983 sa všeobecne akceptuje poznanie, že veľká väčšina dejov iniciovaná 3,5,3'- T_3 sa začína odvíjať v bunkovom jadre cieľového tkaniva hormónu štítnej žľazy [23]. Prostredníctvom krvného riečišťa sa L-tyroxín dostáva k cieľovým tkanivám, odkiaľ je ďalej transportovaný energeticky závislým procesom do vnútrobunkového priestoru [17]. V cytoplazmatickom priestore existuje „pool“ hormónov štítnej žľazy obsahujúci prevažne biologicky aktívnejší 3,5,3'- T_3 , ktorý v bunke vzniká monodejodáciou L-tyroxínu. Ďalej je 3,5,3'- T_3 , pravdepodobne vo voľnej forme



Obr. Zjednodušená schéma vnútrobunkového mechanizmu účinku hormónov štítnej žľazy. L-T₄: L-tyroxín, 3,5,3'-T₃: 3,5,3'-trijódtyronín; 5'-DI: jódtyronín-dejodáza; TR: jadrový receptor 3,5,3'-trijódtyronínu; RXR: jadrový receptor kyseliny 9-cis retinovej.

transportovaný do bunkového jadra, kde sa špecificky viaže s väzobným miestom proteínu – receptora, ktorý je súčasťou euchromatínu a je lokalizovaný v intranukleozómovej oblasti chromozómu [6]. Tkanivá orgánov, ako sú napríklad hypofýza, pečeň, obličky, srdce a mozog obsahujú relatívne veľký počet receptorov pre 3,5,3'-T₃, na druhej strane, nízkym počtom receptorov pre 3,5,3'-T₃ sa vyznačuje slezina a semenníky [21]. Receptory pre 3,5,3'-T₃ majú povahu „kyslých“ nehistónových proteínov o molekulovej hmotnosti v rozmedzí od 47 000 do 57 000 Da [3], ktoré sú ľahko extrahovateľné z bunkových jadier, v prostredí o vyššej iónovej sile [11,29].

Významným prelomom vo výskume receptorov hormónov štítnej žľazy bol rok 1986, kedy nezávisle dve výskumné skupiny, jedna v Európe [24] a druhá v USA [32], jednoznačne dokázali, že c-erbA protoonkogén reprezentuje gén kódujúci receptory pre 3,5,3'-T₃. K uvedeným prekvapivým výsledkom a dôkazom sa došlo pri výskume onkogenézy indukovanej retrovírom AEV (vírus vtácej erytroblastózy), ktorý zapríčiňuje vznik fi-

brosarkómu a malígnej erytroblastózy, resp. erytroleukémie, v dôsledku ktorej dochádza k úhynu 100 % infikovaných zvierat v priebehu 15 dní [7]. Onkogénne vlastnosti retrovíru AEV sú zabezpečované dvoma génmi v-erbA a v-erbB, ktoré sa nachádzajú v genóme AEV, pričom prítomnosť samotného v-erbB je už postačujúca pre iniciáciu a proces transformácie bunky [2]. Analýza klonov získaných z vtáčích embryonálnych a ľudských placentárnych knižníc jednoznačne potvrdila, že izolovaný cDNA klon (c-erbA), ktorý zodpovedá v-erbA génu, kóduje jadrový receptor pre hormóny štítnej žľazy. Proteínový produkt génu c-erbA bol schopný špecificky viazať 3,5,3'-T₃, L-tyroxín ako i niektoré ďalšie chemicky pripravené biologicky aktívne analógy hormónov štítnej žľazy, a to s analogickou afinitou väzby ako jadrové receptory cieľových tkanív hormónu štítnej žľazy [24]. Weinberger et al [32] jednoznačne demonštrovali, že ľudský gén c-erbA kóduje receptor hormónov štítnej žľazy, avšak autori sa neprikláňajú jednoznačne k názoru, že by receptor pre 3,5,3'-T₃ bol úplne presným analógom vtáčieho v-erbA pro-

toonkogénu. Uvedený argument Weinberger et al [32] sa opiera o predpoklad o možnej existencii viacerých variantov erbA génov v ľudskom genóme. Naviac, dve možno najvýznamnejšie práce v oblasti výskumu receptorov hormónov štítnej žľazy publikované v 20. storočí [24,32] výrazne prispeli k identifikácii dosiaľ najväčšej známej rodiny, tzv. veľkorodiny („super family“) jadrových receptorov, do ktorej patria okrem receptorov pre hormóny štítnej žľazy aj jadrové receptory pre glukokortikoidy, mineralokortikoidy, progesterón, estrogén, receptory pre kyselinu all-trans a 9-cis retinovú, 1,25-dihydroxyvitamin D₃ a veľký počet ďalších jadrových receptorov, ku ktorým dodnes nie sú ešte známe ligandy, a tak sa táto skupina jadrových receptorov nazýva „receptory – siroty“ (orphan receptors) [6]. Dnes je všeobecne akceptované, že receptory pre 3,5,3'-T₃, ako aj vyššie uvedené jadrové receptory, patriace do špecifickej rodiny onkoproteínov, predstavujú v organizme významnú skupinu ligandom indukovaných transkripčných faktorov a ich interakcia so špecifickými úsekmi DNA – „hormone responsive elements“ (HRE) reprezentuje jeden z mechanizmov, ktorým je kontrolovaná expresia génov.

V súčasnosti sú známe dva základné typy receptorov pre 3,5,3'-T₃, ktoré sa vzájomne líšia lokalizáciou ich génov na úrovni chromozómu. Gény, kódujúce α_1 formu receptora pre 3,5,3'-T₃ (TR α_1) a jeho receptorové varianty – TR α_2 , TR α_3 a reverzná forma receptora α (Rev-erbA α) boli lokalizované na ľudskom chromozóme 17, pričom len proteínový produkt génu kódujúceho TR α_1 je skutočným predstaviteľom jedného typu receptorov pre 3,5,3'-T₃ [28]. Proteínové produkty génov, kódujúcich varianty receptorov pre hormón štítnej žľazy – TR α_2 , TR α_3 , Rev-erbA α sa vyznačujú tým, že nie sú schopné špecificky viazať 3,5,3'-T₃. Dôvodom, prečo TR α_2 nie je schopný viazať 3,5,3'-T₃,

je neprítomnosť 40 aminokyselín na karboxylovom konci polypeptidu receptora, ktoré boli substituované inými 122 aminokyselinami. Druhým typom plne funkčných receptorov pre $3,5,3'-T_3$ sú β -receptory – $TR\beta_1$ a $TR\beta_2$, ktoré sú kódované génmi, lokalizovanými na ľudskom chromozóme 3. Jadrové receptory $TR\alpha_1$ a $TR\beta_1$ boli identifikované vo všetkých tkanivách [18], avšak prítomnosť $TR\beta_2$ bola dokázaná len v prednej hypofýze a v niektorých štruktúrach hypotalamu (nucleus arcuatus, nucleus paraventricularis, nucleus ventromedialis) [4]. Relatívne vysoká koncentrácia $TR\beta_1$ je prítomná v mozgu, v pečeni a obličkách [10], prítomnosť $TR\alpha_1$, v relatívne vyššej koncentrácii v porovnaní s ostatnými tkanivami, bola dokázaná v kostrovom svalstve a v hnedom tukovom tkanive. Aká je úloha $TR\alpha_2$, ktorý nie je schopný viazať hormón štítnej žľazy, a napriek tomu sa nachádza v relatívne vysokej koncentrácii v mozgu, nie je dodnes vyjasnené.

Spoločným štrukturálnym znakom jadrových receptorov pre $3,5,3'-T_3$ a ostatných receptorov „super“ rodiny jadrových receptorov je existencia štyroch funkčných domén na molekule receptora. V smere od N-konca polypeptidu jadrového receptora majú tieto domény označenie: A/B, C, D, E/F [5].

Doména A/B predstavuje hypervariabilnú oblasť molekuly jadrových receptorov z hľadiska jej dĺžky, ako aj sekvencie aminokyselín. Napriek tomu, že jej funkcia je doposiaľ len málo známa, predpokladá sa, že má významný podiel pri aktivácii procesu transkripcie. Je veľmi pravdepodobné, že je funkčne zodpovedná za interakcie typu „proteín – proteín“ medzi molekulou receptora a inými regulačnými proteínmi, ktoré tvoria väzbu s DNA [1].

Doména C (nazývaná tiež „central domain“ alebo „cystein rich domain“), najkonzervatívnejšia časť molekuly receptorov, sa vyznačuje vysokým

stupňom homológie u celej „super“ rodiny jadrových receptorov. V prípade receptorov pre $3,5,3'-T_3$, doména C obsahuje 10 až 11 molekúl cysteínu, ktoré v prítomnosti iónov zinku umožňujú formovanie koordinačného komplexu úseku molekuly receptora, pričom dôjde k vytvoreniu dvoch tzv. „zinkových prstov“ („zinc fingers“), nevyhnutných pre väzbu molekuly receptora na DNA. Dva „zinkové prsty“ spája 17 aminokyselín (linker region), pričom na prvom „zinkovom prste“ pozostávajúcom z 13 aminokyselín sa nachádza tzv. „P-box“ (P – proximal), tvorený tromi aminokyselinami. Na druhom „zinkovom prste“ sa nachádza tzv. „D-box“ (D – distal), ktorý obsahuje 5 aminokyselín. Oba uvedené „boxy“ majú kritický význam z hľadiska špecifického rozpoznania primárnej sekvencie nukleotidov a štruktúry HRE („hormone responsive element“) cieľových génov [6]. Mutácie na doméne C jednoznačne vedú k zmene štruktúry molekuly receptora a k strate schopnosti receptora špecificky sa viazať na cieľový úsek DNA, dôsledkom čoho je strata schopnosti regulácie transkripcie cieľových génov [34].

Doména D sa prisudzuje úloha „pánty“ (hinge) molekuly jadrového receptora, funkčne zodpovednej za realizovanie sa sekundárnej a terciárnej štruktúry molekuly receptora. Sekundárna štruktúra domény D je veľmi flexibilná a v konečnom dôsledku tvorí vlastne pasívne spojenie domény C a E.

Doména E/F predstavuje ten úsek molekuly jadrového receptora, ktorý je priamo zodpovedný za špecifickú väzbu hormónu štítnej žľazy na receptor a proces homodimerizácie s receptorom pre ten istý hormón ($3,5,3'-T_3$), alebo heterodimerizácie, ak dimerizačným partnerom receptora pre $3,5,3'-T_3$ je jadrový receptor pre iný biologicky aktívny ligand. Mutácie na doméne E/F môžu redukovať afinitu receptora alebo až

úplne eliminovať schopnosť receptora viazať $3,5,3'-T_3$, pričom schopnosť receptora viazať sa špecificky na cieľový úsek DNA ostáva nezmenená. Úsek F na doméne E/F obsahuje miesto pre väzbu proteínov – koaktivátorov [19].

Hlbšie štúdium vlastností a funkcií jadrových receptorov hormónov štítnej žľazy prinieslo novú kvalitu v poznaní ich hlavnej úlohy ako molekúl sprostredkujúcich $3,5,3'-T_3$ indukovaný prenos genetickej informácie. Jadrové receptory $3,5,3'-T_3$ sa vo forme heterodiméru s jadrovými receptormi pre kyselinu 9-cis retinovú (RXR) viažu na presne definovaný úsek nukleotidov na molekule DNA („hormone responsive element“, HRE) [31]. Na tomto mieste treba spomenúť, že anglosaská odborná terminológia si dovoľila malé zjednodušenie pri pomenovaní tohto špecifického úseku DNA. Napriek tomu, že na tento úsek DNA sa viaže jadrový receptor, na ktorom je ale aj nemusí byť viazaný príslušný hormón alebo biologicky aktívny ligand, odborná literatúra nazýva tento úsek DNA podľa príslušného hormónu. Špecifická sekvencia nukleotidov na molekule DNA, kde sa viaže jadrový receptor pre $3,5,3'-T_3$ sa potom nazýva „thyroid hormone responsive element“ (TRE). Jadrové receptory hormónov štítnej žľazy sa viažu na príslušný TRE prednostne ako heterodiméry s molekulou RXR a to prostredníctvom dvoch identických, vo väčšine prípadov za sebou sa opakujúcich sekvencií nukleotidov hexaméru AGGTCA („direct repeats“), ktoré sú oddelené štyrmi vmedzerenými nukleotidmi („gap“). Úsek na molekule DNA, reprezentovaný jednou sekvenciou AGGTCA predstavuje takto tzv. „half site“ HRE, umožňujúce väzbu jedného jadrového receptora na molekulu DNA.

Štúdium mechanizmu účinku hormónov štítnej žľazy na úrovni bunky je stále predmetom intenzívneho bádania, hlavne pre veľkú rozmanitosť

ich účinkov. Metabolizmus vyšších živočíchov je prakticky na každej úrovni ovplyvňovaný hormónmi štítnej žľazy. Jedným z najintenzívnejšie študovaných procesov účinku $3,5,3'-T_3$ na molekulárnej úrovni je stimulácia expresie rastového hormónu v bunkách tumoru hypofýzy potkana. $3,5,3'-T_3$ prostredníctvom jadrových receptorov reguluje expresiu viacerých génov, z ktorých je v súčasnosti len časť poznaná. Hormóny štítnej žľazy majú najmä vplyv na aktivitu a expresiu širokej palety enzýmov, čím ovplyvňujú prakticky celý orgánový systém. Medzi klasické príklady regulácie expresie génov metabolických procesov prostredníctvom $3,5,3'-T_3$ možno zaradiť stimuláciu expresie génu kódujúceho NADP-malátdehydrogenázu, enzýmu zúčastňujúcom sa syntézy mastných kyselín [30], stimuláciu expresie génu cytosolovej fosfoenolpyruvátkarboxykinázy, enzýmu participujúcom v procese glukoneogenézy [8], stimuláciu aktivity mitochondriálnej α -glycerolfosfátdehydrogenázy, enzýmu zúčastňujúcom sa procesov v dýchaní, stimuláciu aktivity ornitín-dekarboxylázy, kľúčového enzýmu biosyntézy polyamínov, spermidínu a sperminu [22] a stimuláciu génu kódujúceho reduktázu hydroxymetylglutaryl-koenzým-A-reduktázy (HMG-CoA), kľúčového enzýmu syntézy cholesterolu, izoprenoidov a dolicholových zlúčenín [25]. Medzi príklady negatívnej regulácie expresie génov hormónmi štítnej žľazy a tým i regulácie vlastnej syntézy hormónov štítnej žľazy patria α - a β -podjednotky tyreotropného hormónu (TSH) prednej hypofýzy. Inhibícia expresie ťažkého reťazca β -myozínu vplyvom $3,5,3'-T_3$ patrí tiež medzi klasické príklady negatívnej regulácie expresie génov hormónmi štítnej žľazy [12]. Na druhej strane $3,5,3'-T_3$ stimuluje expresiu génu kódujúceho ťažký reťazec α -myozínu v srdcových komorách, avšak hormón štítnej žľazy nemá vplyv na expresiu ťažkého

reťazca α -myozínu v srdcových predsienech. $3,5,3'-T_3$ stimuluje expresiu β -adrenergického receptora v srdci potkana, atriálneho nátriuretického faktora (ANF) v neonatálnych bunkách srdca potkana, ako aj aktivitu Na^+/K^+ adenozíntrifosfatázy. Hormóny štítnej žľazy sú schopné pôsobiť ako stimulatory, ale aj ako inhibitory expresie jadrových receptorov pre $3,5,3'-T_3$ v mnohých tkanivách a bunkových líniách. Hodin et al [10] zistili, že $3,5,3'-T_3$ v prednej hypofýze zvyšuje akumuláciu mRNA $TR\beta_1$, zatiaľ čo miera akumulácie mRNA $TR\beta_2$, špecifického jadrového receptora pre prednú hypofýzu, sa vplyvom $3,5,3'-T_3$ výrazne znižuje. Na druhej strane, $3,5,3'-T_3$ nie je schopný ovplyvniť koncentráciu mRNA $TR\beta_1$ v pečeni, obličkách alebo mozgu, ale inhibuje mieru akumulácie mRNA pre $TR\alpha_1$ a $TR\alpha_2$, a to vo všetkých orgánoch, okrem mozgu. Medzi ďalšie významné komponenty, ktoré participujú v mechanizme účinku hormónov štítnej žľazy na úrovni cieľovej bunky, patria jódtyroníndejodázy, ktorých expresia a aktivita je tiež výrazne stimulovaná hormónmi štítnej žľazy [15].

Za katalytický proces dejodácie hormónov štítnej žľazy sú v tkanivách orgánov zodpovedné tri izoenzy my jódtyronín-5'-dejodáza, typ I, jódtyronín-5'-dejodáza, typ II a jódtyronín-5'-dejodáza, typ III. Ich úlohou je zabezpečiť pre jadrový receptor optimálnu koncentráciu $3,5,3'-T_3$, biologicky aktívnejšej formy hormónu štítnej žľazy, ako aj inaktivovať nadbytočnú koncentráciu L-tyroxínu alebo $3,5,3'-T_3$ v bunke. Na úrovni bunky majú uvedené tri enzýmy nenahraditeľnú úlohu „strážcov“ („guardians“) koncentrácie biologicky aktívneho $3,5,3'-T_3$ a týmto spôsobom zabezpečujú i kontrolu účinku hormónov štítnej žľazy na úrovni cieľovej bunky [16]. Za fyziologických podmienok ľudská štítna žľaza produkuje len 20–30 % $3,5,3'-T_3$, zvyšných 70–80 % celkovej produkcie ty-

reoidálnych hormónov štítnou žľazou je vo forme L-tyroxínu. Ďalším produktom štítnej žľazy, avšak v zanedbateľnej koncentrácii je biologicky neaktívny $3,3',5'$ -trijód-L-tyronín (reverzný T_3). V tyreologickej terminológii sa teda za hormóny štítnej žľazy považujú len L-tyroxín a $3,5,3'-T_3$, ostatné produkty štítnej žľazy alebo katalytických účinkov dejodáz patria do skupiny jódtyronínov. Približne 80 % $3,5,3'-T_3$ vzniká monodejodáciou L-tyroxínu v periférnych orgánoch, a to najmä v pečeni, obličkách, hypofýze a mozgu [15].

Ďalším významným prelomom vo výskume tvorby a mechanizmu účinku hormónov štítnej žľazy bola posledná dekáda 20. storočia, kedy došlo k identifikácii všetkých troch enzýmov, pričom sa postupne zistilo, že všetky tri izoformy jódtyroníndejodáz patria do rodiny selenoenzýmov [16].

Selenoenzým jódtyronín-5'-dejodáza, typ I (5'DI) je integrálnou časťou bunkovej membrány a endoplazmatického retikula, ktorý sa skladá z dvoch identických podjednotiek, pričom každá podjednotka má molekulovú hmotnosť 27 kDa. 5'DI je plne funkčná len ako nekovalentne asociovaný dimér (55 kDa), pričom každá podjednotka enzýmu obsahuje jeden atóm selénu vo forme seleno-L-cysteínu, lokalizovanú v aktívnom mieste enzýmu. Pre všetky tri jódtyroníndejodázy, selén predstavuje esenciálny prvok, ktorého prítomnosť je nevyhnutná pre plne funkčnú katalýzu dejodácie hormónov štítnej žľazy a jódtyronínov. Koncentrácia 5'-DI v bunke je v rozmedzí od 2 do 5 pmol/mg membránových proteínov, pričom najvyššia koncentrácia 5'DI sa nachádza v pečeni, obličkách, hypofýze a v štítnej žľaze. Prítomnosť 5'DI je však dobre dokázateľná i v centrálnom nervovom systéme, placentе, laktujúcich mliečnych žľazách, srdci, kostrovom svalstve, pľúcach, pankrease, slezine a v koži. Gén, kódujúci 5'DI (18 kB) má 4 exó-

ny a nachádza sa na chromozóme 1p32–p33 [13]. 5'DI sa prednostne zúčastňuje na tvorbe 3,5,3'-T₃ z L-tyroxínu v cieľových tkanivách jednotlivých orgánov, avšak participuje i pri degradácii 3,5,3'-T₃ a reverzného T₃. 5'-DI katalyzuje teda postupnú monodejodáciu hormónov štítnej žľazy a jódtyronínov v polohe 5' a chemicky ekvivalentnej polohe 3' fenolického jadra molekuly zlúčeniny. Aktivita selenoenzymu 5'DI je nekompetitívne inhibovateľná nízkymi koncentraciami 6-n-propyl-2-tiouracilu (PTU), ktorý vytvára s oxidovanou formou 5'DI stabilný selenosulfid [15]. Ďalším špecifickým inhibítorom aktivity 5'DI je aurotioglukóza (ATG), ktorá počas reakcie blokuje uvoľňovanie jodidu z molekuly substrátu. Za obzvlášť významný poznatok posledných rokov 20. storočia možno považovať objav dvoch špecifických úsekov DNA (HRE) na promótore génu kódujúcom 5'DI, pričom každý z nich reprezentuje kombinovaný HRE tzv. „thyroid hormone and retinoid-responsive element“ [13].

Selenoenzym jódtyronín-5'-dejojodáza, typ II (5'DII), obdobným spôsobom ako 5'DI, katalyzuje monodejodáciu L-tyroxínu na 3,5,3'-T₃, avšak uprednostňuje ako substrát L-tyroxín pred reverzným T₃. 5'DII na rozdiel od 5'DI nie je inhibovateľná PTU. Vplyvom L-tyroxínu nedochádza k stimulácii jeho aktivity ako je to v prípade 5'DI, ale naopak, k inhibícii aktivity 5'DII [16]. Prítomnosť a plná funkčnosť 5'DII bola dokázaná najmä v hypofýze, hneďom adipoznom tuku a v mozgu. Najnovšie literárne údaje jednoznačne naznačujú, že 5'DII predstavuje hlavný katalytický systém pre tvorbu 3,5,3'-T₃ z L-tyroxínu v mozgu, nakoľko periférne cirkulujúci 3,5,3'-T₃ nie je schopný sa samovoľne dostať do mozgových štruktúr, takže zásobovanie centrálného nervového systému extrémne závisí od lokálnej dejodácie L-tyroxínu na 3,5,3'-T₃ za katalytického pôsobenia 5'DII.

Selenoenzym jódtyronín-5'-dejojodáza, typ III (5'DIII) má úlohu v kontrole inaktivácie L-tyroxínu, 3,5,3'-T₃ ako aj 3,5,3'-T₃-4'-O-sulfátov a to prostredníctvom katalyzovanej selektívnej dejodácie uvedených zlúčenín v polohe 5 tyrozylového kruhu molekuly. Produkty monodejodácie za katalytického účinku 5'DIII nie sú schopné sa špecificky viazať na jadrové receptory pre 3,5,3'-T₃. Navyiac, jedným z hlavných produktov katalyzovanej reakcie selenoenzymom 5'DIII je biologicky neaktívny reverzný T₃ [16].

Záverom uvedeného prehľadu o súčasných poznatkoch týkajúcich sa úlohy jadrových receptorov hormónov štítnej žľazy v prenose genetickej informácie možno konštatovať, že mechanizmus účinku hormónov štítnej žľazy je oveľa komplikovanejší ako si pred niekoľkými dekadami rokov bolo možné predstaviť [33].

Literatúra

1. Apriletti JW, Ribeiro RC, Wagner RL et al. Molecular and structural biology of thyroid hormone receptors. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; Suppl 25: S2–S11.
2. Beug H, Kahn P, Vennström B et al. How do retroviral oncogenes induce transformation in avian erythroid cells? *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1985; 226: 121–126.
3. Casanova J, Horowitz ZD, Copp RP et al. Photoaffinity labelling of thyroid hormone nuclear receptors. Influence of n-butyrate and analysis of the half-lives of the 57 000 and 47 000 molecular weight forms. *J Biol Chem* 1984; 259: 12084–12091.
4. Cook CB, Kakucska I, Lechan RM et al. Expression of thyroid hormone receptor β_2 in rat hypothalamus. *Endocrinology* 1992; 130: 1077–1079.
5. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988; 240: 889–895.
6. Glass CK, Holloway JM. Regulation of gene expression by thyroid hormone receptor. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1032: 157–176.
7. Graf T, Beug H. Role of the v-erbA oncogenes of avian erythroblastosis virus in erythroid cell transformation. *Cell* 1983; 34: 7–9.
8. Hartong R, Wiersinga WM, Lamers WH. Nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor occupancy, phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) messenger ribonucleic acid levels and PEPCK enzyme activity in rat liver. *Endocrinology* 1987; 120: 2460–2467.
9. Hodin RA, Lazar MA, Wintman BI et al. Identification of a thyroid hormone receptor that is pituitary-specific. *Science* 1989; 244: 76–79.
10. Hodin RA, Lazar MA, Chin WW. Differential and tissue-specific regulation of multiple rat c-erbA messenger RNA species by thyroid hormone. *J Clin Invest* 1990; 85: 101–105.
11. Ichikawa K, Brtko J, DeGroot LJ et al. Stabilization, accurate determination, and purification of rat liver nuclear thyroid hormone receptor. *J Endocrinol* 1989; 120: 237–243.
12. Izumo S, Mahdavi V. Thyroid hormone receptor α isoforms generated by alternative splicing activate myosin HC gene transcription. *Nature* 1988; 334: 539–542.
13. Jakobs TC, Hoehler MR, Schmutzler C et al. Structure of the human type I iodothyronine 5'-deiodinase gene and localization to chromosome 1p32–p33. *Genomics* 1997; 42: 361–363.
14. Köhrle J. Thyroid hormone deiodination in target tissues – a regulatory role for the trace element selenium? *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 63–89.
15. Köhrle J, Schomburg L, Drescher S et al. Rapid stimulation of type I 5'-deiodinase in rat pituitaries by 3,5,3'-triiodo-L-thyronine. *Mol Cell Endocr* 1995; 108: 17–21.
16. Köhrle J. The selenoenzyme family of deiodinase isoenzymes controls local thyroid hormone availability. *Rev Endocr Metab Disorders* 2000; 1: 49–58.
17. Krenning E, Docter R, Bernard B et al. Characteristics of active transport of thyroid hormone into rat hepatocytes. *Biochim Biophys Acta* 1981; 676: 314–320.
18. Lazar MA, Berrodin TJ, Harding HP. Differential DNA binding by monomeric, and potentially heteromeric of the thyroid hormone receptor. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 5005–5015.
19. McKenna NJ, Lanz RB, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators: Cellular and molecular biology. *Endocr Rev* 1999; 20: 321–344.

20. Oppenheimer JH, Koerner K, Schwartz HL et al. Specific nuclear triiodothyronine binding sites in rat liver and kidney. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 330–333.
21. Oppenheimer JH, Schwartz HL, Surks MI. Tissue differences in the concentration of triiodothyronine nuclear binding sites in the rat: Liver, kidney, pituitary, heart brain, spleen and testis. *Endocrinology* 1974; 95: 897–903.
22. Russell DH. Ornithine decarboxylase as a biological and pharmacological tool. *Pharmacology* 1980; 20: 117–129.
23. Samuels HH. Identification and characterization of thyroid hormone receptors and action using cell culture techniques. In: Oppenheimer JH, Samuels HH (eds). *Molecular Basis of Thyroid Hormone Action*. New York: Academic Press 1983; 36–65.
24. Sap J, Mu'oz A, Damm K et al. The c-erbA protein is a high affinity receptor for thyroid hormone. *Nature* 1986; 324: 633–640.
25. Simonet WS, Ness GC. Transcriptional and posttranscriptional regulation of rat hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase by thyroid hormones. *J Biol Chem* 1988; 263: 12448–12453.
26. Surks MI, Koerner D, Dillmann WH et al. Limited capacity binding sites for L-triiodothyronine in rat liver nuclei: Localization to the chromatin and partial characterization. *J Biol Chem* 1973; 248: 7066–7072.
27. Surks MI, Koerner D, Oppenheimer JH. In vitro binding of L-triiodo-thyronine to receptors in rat liver nuclei: Kinetics of binding, extraction properties and lack of requirement for cytosol proteins. *J Clin Invest* 1975; 55: 50–60.
28. Thompson CC, Weinberger C, Lebo R et al. Identification of a novel thyroid hormone receptor expressed in the mammalian central nervous system. *Science* 1987; 237: 1610–1614.
29. Torresani J, DeGroot LJ. Triiodothyronine binding to liver nuclear solubilized proteins in vitro. *Endocrinology* 1975; 96: 1201–1209.
30. Towle HC, Mariash CN, Schwartz HL et al. Quantitation of rat liver messenger ribonucleic acid for malic enzyme induction by thyroid hormone. *Biochemistry* 1981; 20: 3486–3491.
31. Tsai MJ, O'Malley BW. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 451–486.
32. Weinberger C, Thompson CC, Ong ES et al. The c-erbA gene encodes a thyroid hormone receptor. *Nature* 1986; 324: 641–646.
33. Yen PM, Ando S, Feng X et al. Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 246: 121–127.
34. Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. *Ann Rev Physiol* 2000; 62: 439–466.

Ing. Július Brtko, DrSc.

www.endo.sav.sk

e-mail: julius.brtko@savba.sk

Doručeno do redakcie: 20. 6. 2006