

DANUTA ROSOŁOWSKA-HUSZCZ, KATARZYNA LACHOWICZ, EWELINA PAŁKOWSKA

*Katedra Dietetyki
Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego
Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa
E-mail: danuta_rosolowska_huszczy@sggw.pl*

LIPIDY W INTERAKCJACH Z HORMONAMI TARCZYCY

WSTĘP

Oś podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowa (HPT) jest kluczowym, metabolicznym regulatorem koordynującym zapotrzebowanie na energię i jej wydatkowanie. Jej najwyższe piętro ulokowane w podwzgórzach otrzymuje sygnały nerwowe, hormonalne i metaboliczne, informujące o intensywności metabolizmu energetycznego i wielkości zapasów substratów energetycznych, a także o stężeniu hormonów tarczycy w krążeniu i inicjuje reakcje zmierzające do utrzymania homeostazy energetycznej ustroju. Informacje takie otrzymują także niższe piętra osi HPT. Do tkanek docelowych oprócz hormonów tarczycy (HT) docierają sygnały metaboliczne, które wpływają zarówno bezpośrednio na intensywność ścieżek metabolicznych, jak i na ekspresję genów kodujących białka biorące w nich udział. W jądrze komórkowym następuje spotkanie receptorów hormonu tarczycy i receptorów składników pokarmowych, prowadzące do ich współdziałania lub wzajemnego blokowania aktywności. Od czasu odkrycia na początku lat 90. XX w. jądrowych receptorów posiadających powinowactwo do kwasów tłuszczowych i ich utlenionych pochodnych, a potem następnych receptorów podlegających kontroli innych związków lipidowych i glukozy, prowadzone są badania nad ich interakcjami z jądrowymi receptorami hormonu tarczycy. Pomimo długoletnich badań pozostaje jeszcze wiele do wyjaśnienia, aby mógł powstać kompletny obraz tych oddziaływań.

OŚ PODWZGÓRZOWO-PRZYSADKOWO-TARCZYCOWA

Oś podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowa składa się z wydzielanej przez jądra przymorowe podwzgórz (PVN) tyreoliberyny (TRH), która stymuluje wydzielanie przez przedni płat przysadki hormonu tyreotropowego (TSH), pobudzającego z kolei wszystkie reakcje związane z syntezą i wydzielaniem hormonów tarczycy. Kluczowym enzymem w syntezie hormonów tarczycy jest tarczycowa peroksydaza jodująca (TPO), która katalizuje utlenianie jonów jodkowych do jodu, jodowanie reszt tyrozylowych tyreoglobuliny do jodotyronin i ich sprzęganie. Głównym hormonem wydzielanym przez tarczycę człowieka w ilości 80 µg na dobę jest 3,3',5,5' tetrajodotyronina (tyroksyna – T₄). W ilości czterokrotnie mniejszej jest u ludzi wydzielana 3,3',5 trijodotyronina (trijodotyronina – T₃), a w ilości dwudziestokrotnie mniejszej 3,3',5' trijodotyronina (rewers trijodotyronina, rT₃). W tkankach następuje dejodynacja pierścienia zewnętrznego T₄ w pozycji 5' lub 3' do aktywnej metabolicznie T₃ lub pierścienia wewnętrznego w pozycji 5 lub 3 do nieaktywnej rT₃. Trijodotyronina wiąże się ze specyficznymi receptorami jądrowymi i wpływa na proces transkrypcji. Ze względu na znikome powinowactwo T₄ do receptorów jądrowych uważa się ją za prohormon. Trijodotyronina hamuje w PVN ekspresję genu TRH, a w przysadce genu podjednostki β TSH, zamykając pętlę ujemnego sprzężenia zwrotnego w osi HPT (ROSOŁOWSKA-HUSZCZ 1998).

Reakcje dejodynacji jodotyronin katalizuje grupa trzech enzymów nazwanych dejodynazami. Wszystkie dejodynazy są selenoproteidami, zawierającymi selenocysteinę w centrum aktywnym. Dejodynazy typu 1 (D1) i typu 3 (D3) znajdują się w błonie komórkowej, a dejodynaza typu 2 (D2) w mikrosomach. Dejodynaza typu 1 katalizuje dejodynację pierścienia zewnętrznego lub wewnętrznego jodotyronin, D2 tylko pierścienia zewnętrznego, a D3 tylko wewnętrznego (GERBEN współaut. 2008).

Umieszczenie D1 w błonie komórkowej sugeruje jej największe znaczenie w utrzymaniu stężenia T3 w osoczu. Wewnątrzkomórkowe stężenie T3 w głównej mierze zależy od intensywności dejodynacji w pozycji 5' i 5, czyli od aktywności D2 i D3. Ekspresja obydwu enzymów jest regulowana czasowo i przestrzennie w sposób specyficzny tkankowo. Oznacza to, że wewnątrzkomórkowe stężenia T3 mogą zmieniać się odmiennie w różnych tkankach (ST GERMAIN i współaut. 2009).

RECEPTORY T3

Receptory hormonów tarczycy (TR) należą do rodziny jądrowych receptorów steroidowych, czyli czynników transkrypcyjnych aktywowanych przez ligand. Kodowane są przez dwa geny: *THRA* i *THRB*. *THRA* koduje 3 warianty TR α różniące się budową C-końca: TR α 1, TR α 2 i TR α 3. Tylko TR α 1 wiąże T3 i DNA. TR α 2 i TR α 3 nie przyłączają T3. W badaniach *in vitro* wykazano ich antagonizm w stosunku do TR α 1. Istnieją także dwie skrócone formy TR α : TR Δ α 1 i TR Δ α 2, które nie są zdolne do wiązania z DNA i w badaniach *in vitro* działają antagonistycznie w stosunku do TR α . Gen *THRB* koduje 2 warianty TR β różniące się budową N-końca: TR β 1 i TR β 2, obydwa w pełni funkcjonalne (WILLIAMS i BASSETT 2011).

Aktywność transkrypcyjna TR jest regulowana na różnych poziomach. Zależy od wiązania T3, typu miejsca odpowiedzi na receptor (TRE) w promotorze regulowanego genu, rodzaju koregulatorów obecnych w komórce: korepresorów i koaktywatorów. Niepołączone z ligandem TR współzawodniczą z TR związanymi z T3 o TRE, powodując represję genów docelowych dla T3. Wolne TR tworzą heterodimery z receptorem kwasu 9-cis-retinowego (RXR) i przyłączają korepresory, które rekrutują deacetylazy histonów. Po związaniu ligandu następuje zmiana konformacyjna receptora, umożliwiającą uwolnienie korepresorów i przyłączenie koaktywatorów. Receptory HT mogą także powodować represję genów po związaniu T3, jeżeli łączą się z negatywnymi TRE. Na

aktywność transkrypcyjną TR wpływają także białka pełniące w komórce różne funkcje. Należą do nich czynniki transkrypcyjne, modulatory budowy cytoszkieletu, supresory i stymulatory nowotworów (CHENG i współaut. 2010, WILLIAMS i BASSETT 2011).

Rozmieszczenie TR α i TR β jest zróżnicowane tkankowo. Najwyższy poziom ekspresji TR α 1 i TR α 2 ma miejsce w mózgu, a poza tym zachodzi ona w nerkach, mięśniach szkieletowych, płucach, sercu i wątrobie. TR β 1 występuje głównie w nerkach, wątrobie, mózgu, sercu i tarczycy, niższa jego zawartość charakteryzuje mięśnie szkieletowe. Ekspresja TR β 2 jest ograniczona do kilku narządów. Jego wysoki poziom występuje w mózgu, siatkówce i w uchu wewnętrznym, niski w sercu i płucach (CHENG i współaut. 2010).

WPLYW HORMONÓW TARCZYCY NA METABOLIZM LIPIDÓW

Hormony tarczycy stymulują proces syntezy kwasów tłuszczowych (lipogenezy), rozkładu triglicerydów (lipolizy), utleniania kwasów tłuszczowych, syntezy cholesterolu, receptorów lipoprotein niskiej gęstości (LDL). Do genów zaangażowanych w lipogenezę w wątrobie, regulowanych pozytywnie przez HT, należą geny syntazy kwasów tłuszczowych (FAS), karboksylazy acetylo-CoA (ACC), białka spot14, enzymu jabłczanowego (ME). Do genów związanych z utlenianiem kwasów tłuszczowych pozytywnie regulowanych przez HT należą geny acylotransferazy karnitynowej (CPT), translokazy acylo-CoA (TAC), oksydazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (AOX). Na syntezę cholesterolu T3 wpływa stymulując ekspresję genu reduktazy hydroksymetyloglutarylo-CoA (RHMG) i aktywność tego enzymu. Hamowanie przez T3 ekspresji 7 α -hydroksylazy cholesterolu (CYP7A1) przyczynia się do zmniejszenia syntezy kwasów żółciowych (ZHANG i współaut. 2001, LIU i BRENT 2010).

RECEPTORY JĄDROWE T3 A RECEPTORY JĄDROWE ZWIĄZKÓW LIPIDOWYCH

Jądrowe receptory T3 i czynniki transkrypcyjne wiążące związki o charakterze lipidowym są zaangażowane w regulację ekspresji tych samych genów, wykazują znaczne podobieństwo strukturalne, w tym miejsc wiązania DNA (DBD) i sekwencji wiążących w DNA. Wszystkie te receptory tworzą heterodimery z receptorami kwasu 9-cis-retinowego (RXR). Do receptorów jądrowych zaangażowanych w regulację metabolizmu lipidów należą receptory aktywowane przez pro-

liferatory peroksysomalne: α , β i γ (PPAR- α , PPAR- β i PPAR- γ), wątrobowe receptory X α i β (LXR- α i LXR- β), białka wiążące odcinek regulowany przez sterole 1a, 1c i 2 (SREBP-1a, SREBP-1c i SREBP-2) (PEGORIER i współaut. 2004).

Receptory T3, PPAR i LXR są receptorami aktywowanymi przez ligandy. Ich domeny wiążące DNA wykazują duże podobieństwo strukturalne. Składają się z dwóch palców cynkowych. Miejsca odpowiedzi w DNA zbudowane są z różnej liczby powtórzeń heksamerycznych sekwencji, oddzielonych różną liczbą par zasad. TR, PPAR i LXR łączą się z taką samą sekwencją AGGTCA. TR i LXR rozpoznają identyczny odcinek odpowiedzi, w którym dwie sekwencje AGGTCA są oddzielone 4 parami zasad (DR4). Domena wiążąca ligand (LBD), oprócz miejsca wiązania specyficznego ligandu, zawiera miejsca kontaktu z innymi receptorami, koaktywatorami i korepresorami. TR i PPAR mają w LBD dziewięć powtórzeń heptamerycznych sekwencji, które są podobne do suwaka leucynowego w LXR. Wszystkie te receptory mają suwak leucynowy w miejscu heterodimeryzacji z RXR (LIU i BRENT 2010).

WPLYW TŁUSZCZU DIETY NA AKTYWNOŚĆ OSI PODWZGÓRZOWO-PRZYSADKOWO-TARCZYCOWEJ

Aktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej odpowiada na zmiany w ilości i jakości spożywanego pokarmu, co pozwala na dostosowanie intensywności ścieżek metabolicznych do substratów otrzymywanych w pożywieniu. Wpływ kwasów tłuszczowych na funkcjonowanie osi HPT można zaobserwować porównując efekty diet zawierających różne rodzaje i ilości tłuszczu.

Pod wpływem diet wysokotłuszczowych (HF) stwierdzano wzrost aktywności najwyższych pięter osi HPT, jednak efekt ten zależał od rodzaju tłuszczu w diecie. Wzrost ekspresji genu TRH w podwzgórzu i stężenia TSH w surowicy stwierdzono pod wpływem diety zawierającej 60% energii z tłuszczu (smalec i olej sojowy w równych ilościach) (ARAUJO i współaut. 2010). Wyższą ekspresję podjednostki beta TSH wykazano w przypadku karmienia szczurów dietą zawierającą 20% oleju sojowego niż dietą z taką samą ilością oleju rybiego albo smalcu lub niskotłuszczową dietą standardową (TSUSHIMA i współaut. 2014). Większe stężenie TSH w osoczu obserwowano u szczurów otrzymujących dietę standardową wzbogaconą w kwas dokozaheksaenowy (C22:6 n3, DHA) – 0,7 g/100 g diety, niż u spożywających dietę z dodatkiem kwasu arachidonowego (C20:4 n6, AA) – 1,2 g/100 g diety, a u szczurów

otrzymujących diety wzbogacone w wielonienasycone kwasy tłuszczowe stężenie TSH przewyższało występujące w grupie na diecie standardowej (CLANDININ i współaut. 1998). Stężenie TSH było także wyższe u szczurów otrzymujących dietę zawierającą 20% oleju rybiego niż u karmionych dietami z olejem rzepakowym, smalcem lub olejem winogronowym (SOTOWSKA i ROSOŁOWSKA-HUSZCZ 2004), a także u szczurów na diecie zawierającej 20% smalcu niż na diecie standardowej niskotłuszczowej (SHAO i współaut. 2014). Nie stwierdzono natomiast różnic w stężeniu TSH u szczurów otrzymujących w diecie olej rybi z kukurydzianym w stosunku 6:1 albo sojowy w przypadku diet niskotłuszczowych, zawierających 7% tłuszczu (SOUZA i współaut. 2010).

Intensywność syntezy hormonów w tarczycy także może zależeć od ilości i jakości tłuszczu w diecie. Wyniki badań wskazują na stymulujący wpływ na ten proces kwasów wielonienasyconych, zwłaszcza n3, a hamujący kwasów nasyconych. W badaniach, w których szczury otrzymywały diety różniące się poziomem (5%, 10% i 20%) i rodzajem (olej rybi, rzepakowy i palmowy) tłuszczu, aktywność TPO była skorelowana dodatnio ze spożyciem AA, kwasu eikosaenowego (EA, C20:5 n3) i DHA (ROSOŁOWSKA-HUSZCZ i LACHOWICZ 2004). Stwierdzono wzrost aktywności TPO wraz z ilością spożywanego tłuszczu w przypadku oleju rzepakowego, bogatego w kwas oleinowy (C18:1 n9) i kwas α -linolenowy (C18:3 n3), a obniżenie w przypadku oleju słonecznikowego o dużej zawartości kwasów n6 oraz oleju palmowego, charakteryzującego się wysokim poziomem kwasu palmitynowego (C16:0) (LACHOWICZ i współaut. 2009). Pod wpływem diety zawierającej 20% smalcu, tłuszczu o przewadze kwasów nasyconych, obserwowano w tarczycy zmiany wskazujące na zmniejszenie aktywności gruczołu: powiększenie pęcherzyków tarczycowych i spłaszczenie komórek pęcherzykowych w porównaniu do efektów diety standardowej. Ponadto stwierdzono obniżenie poziomu białek związanych z syntezą HT: tarczycowego czynnika transkrypcyjnego 1 (TTF-1) i symportera sodowo-jodowego (NIS) (SHAO i współaut. 2014).

Wpływ tłuszczu diety na obwodowy metabolizm HT, aktywności dejodynaz, funkcjonowanie receptorów i stężenia hormonów, przedstawia obraz złożony. Na diecie zawierającej 60% tłuszczu w postaci mieszaniny oleju sojowego i smalcu, stężenie całkowitej T4 i wolnej T4 (fT4) oraz całkowitej T3 i wolnej T3 (fT3) w osoczu szczurów nie różniło się od obserwowanego na diecie standardowej, natomiast wyższe było stężenie rT3. Aktywność D1 wzrosła na diecie HF w tar-

czycy, wątrobie i w nerkach. Aktywność D2 uległa obniżeniu na diecie HF w przysadce i w brunatnej tkance tłuszczowej (BAT), a nie zmieniła się w podwzgórze. Nie zmieniła się ekspresja genu D3 w żadnej z badanych tkanek (tarczyca, wątroba, BAT, nerki, przysadka) (ARAUJO i współaut. 2010). W innych badaniach aktywność D1 w wątrobie korelowała dodatnio ze spożyciem AA i DHA, a ujemnie ze spożyciem całkowitego tłuszczu i kwasu stearynowego (C:18) (ROŚOŁOWSKA-HUSZCZ i LACHOWICZ 2004).

Wzrost stężenia całkowitej T4 i T3 w osoczu, bez zmiany w stężeniu wolnych frakcji T4 i T3 w porównaniu do diety standardowej, obserwowano pod wpływem diety HF, w której tłuszcz stanowił 59% energii i zawierał 85% oleju kukurydzianego oraz 15% EA i DHA. Na diecie HF wyższa była ekspresja i aktywność D1 w białej tkance tłuszczowej (WAT) i w wątrobie, ale nie obserwowano zmian w aktywności D2 i D3 (MACEK JILKOVA i współaut. 2010).

Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniach T3 i T4 w surowicy oraz aktywności D1 u szczurów otrzymujących dietę zawierającą 7% tłuszczu w postaci oleju sojowego lub rybiego z kukurydzianym w stosunku 6:1. Wykazano natomiast wyższą ekspresję TR β 1 i większą aktywność dehydrogenazy α -glicerofosforanu w wątrobie u szczurów otrzymujących olej rybi. Wysłunieto wobec tego przypuszczenie, że wpływ kwasów tłuszczowych na działanie HT charakteryzuje się specyficnością w stosunku do genów docelowych (SOUZA i współaut. 2010).

Dieta wysokotłuszczowa bogata w kwasy nasycone spowodowała obniżenie poziomu mRNA receptora T3 w wątrobie i jego pojemności (NOEL-SUBERVILLE i współaut. 1998). Podobnie ekspresję genu TR α 1 i TR β 1 w wątrobie szczurów obniżyła dieta kafeteryjna, złożona z różnych rodzajów pieczywa, w tym ciastek i innych słodczy wybieranych dowolnie przez zwierzęta (REDONNET i współaut. 2001).

Pomimo dużego zróżnicowania wyników badań dotyczących wpływu ilości i rodzaju tłuszczu w diecie na aktywność osi HPT, w podsumowaniu można stwierdzić, że w przypadku spożywania kwasów tłuszczowych wielonienasyconych, zwłaszcza należących do rodziny n3, aktywność osi HPT jest większa niż wtedy, kiedy dieta obfituje w kwasy nasycone.

WSPÓŁZAWODNICTWO HORMONÓW TARCZYCY I KWASÓW TŁUSZCZOWYCH O OSOCZOWE BIAŁKA WIAŻĄCE

Kwasy tłuszczowe współzawodniczą z HT o wiązanie z osoczymi białkami transpor-

tującymi. Wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu może powodować wzrost stężenia wolnych HT i drogą ujemnego sprzężenia zwrotnego hamować wydzielanie TRH i TSH. Badano interakcje wolnych kwasów tłuszczowych z białkami wiążącymi HT u człowieka: globuliną wiążącą hormony tarczycy (TBG) i transtyretyną (TTR). Kwasy wielonienasycone hamowały wiązanie znakowanej T4 do TBG. Ich powinowactwo do TBG w stosunku do powinowactwa nieznakowanej T4 wahało się od 0.005% do 0.0016%. Powinowactwo jednonienasyconego kwasu oleinowego wynosiło 0.0005%. Kwasy nasycone, m.in. palmitynowy i stearynowy, nie wykazywały powinowactwa do TBG. Wiązanie T4 do TTR hamował tylko kwas arachidonowy (LIM i współaut. 1995). W naszych badaniach na szczurach otrzymujących tłuszcze o różnym składzie (olej rybi, rzepakowy i palmowy) osocze stężenie fT4 korelowało dodatnio ze stężeniem kwasu arachidonowego w osoczu (ROŚOŁOWSKA-HUSZCZ i LACHOWICZ 2004).

RECEPTORY HORMONÓW TARCZYCY I PPAR- α

Naturalnymi ligandami PPAR- α są nienasycone kwasy tłuszczowe, leukotrieny i kwasy hydroksyeikozatetraenowe, sztucznymi natomiast fibraty, stosowane jako leki przeciwmiażdżycowe. Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomalne typu α zaangażowane są w indukcję ekspresji genów enzymów związanych z utlenianiem kwasów tłuszczowych, jak syntaza acylo-CoA, acylotransferaza karnitynowa, translokaza, enzymy beta oksydacji, peroksysomalna oksydaza długołańcuchowych acylo-CoA (DESVERGNE i WAHLI 1999). Ekspresja genów tych enzymów jest także indukowana przez T3, podobnie jak ekspresja genu PPAR- α (FLORES-MORALES i współaut. 2002, LIU i BRENT 2010).

We wczesnych badaniach interakcji TR i PPAR- α wykazano, że mogą one wzajemnie hamować swoją aktywność transkrypcyjną. Stwierdzono, że PPAR- α hamuje, indukowaną przez T3 za pośrednictwem TR, ekspresję genu enzymu i odblokowuje hamowaną przez T3 ekspresję podjednostki beta TSH (BOGAZZI i współaut. 1994). Trijodotyronina za pośrednictwem TR α 1 hamowała aktywność transkrypcyjną PPAR- α uaktywnianego przez klofibrat (MIYAMOTO i współaut. 1997) i ciprofibrat (CHU i współaut. 1995).

Za znaczeniem współzawodnictwa o RXR w interakcjach PPAR- α i TR w przypadku regulacji ekspresji genów enzymów zaangażowanych w utlenianie kwasów tłuszczowych przemawiają wyniki badań z zastosowaniem

mutacji punktowych. Mutacje uniemożliwiające połączenie PPAR- α z RXR znoszą jego hamujący wpływ na działanie TR, natomiast nie wpływają na nie mutacje zmieniające wiązanie PPAR- α z DNA (JUGE-AUBRY i współaut. 1995). Mutacje pozbawiające TR zdolności do heterodimeryzacji z RXR także znoszą jego zdolność do obniżania aktywności PPAR- α , a podwyższenie poziomu RXR w komórce częściowo znosi efekt wzajemnego hamowania aktywności między PPAR- α i TR (CHU i współaut. 1995).

Oprócz współzawodnictwa o partnera do heterodimeryzacji, w niektórych docelowych genach występuje także współzawodnictwo TR i PPAR- α o miejsca odpowiedzi w DNA. Wykazano, że u szczurów TR α 1 przyłącza się do PPRE w genie AOX, hamując w ten sposób wiązanie heterodimerów PPAR- α i RXR do PPRE (HUNTER i współaut. 1996). W innych badaniach, w których wykorzystano TR α z mutacją w domenie wiążącej DNA, stwierdzono, że DBD decyduje o hamującym wpływie TR α 1 na indukcję genu AOX przez PPAR- α (MIYAMOTO i współaut. 1997).

Receptory T3 niepołączone z ligandem hamują działania PPAR- α , co oznacza ograniczenie działania PPAR- α w sytuacji niskiego stężenia HT. W nieobecności trijodotyroniny TR α 1 redukuje aktywność transkrypcyjną PPAR- α w stosunku do CPT-1 α , a T3 znosiła ten efekt (LIU i BRENT 2010).

W komórkach beta wysepek Langerhansa uaktywnienie PPAR- α przeciwdziała efektom nadczynności tarczycy. Nadczynność tarczycy wywołana przez podawanie T3 spowodowała u szczurów na diecie standardowej i HF zmniejszenie wydzielania insuliny w odpowiedzi na glukozę (GSIS), chociaż podczas głodzenia zapobiegła wzrostowi progu stężenia glukozy koniecznego dla stymulacji wydzielania insuliny. Podanie agonisty PPAR α , WY14643, zwiększyło GSIS u szczurów na diecie HF oraz przeciwdziałało się efektom nadczynności tarczycy podczas głodzenia. Wysłunięto przypuszczenie, że obserwowane efekty wynikają ze współzawodnictwa PPAR- α i TR o RXR. Uznano, że wzrost aktywności PPAR- α i zmniejszenie działania receptorów HT ułatwia adaptację komórek beta wysp Langerhansa do głodzenia (HOLNESS i współaut. 2008).

RECEPTORY HORMONÓW TARCZYCY I PPAR- γ

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomalne typu γ wywierają bezpośredni wpływ na geny markerów różnicowania WAT. Do genów, których promotory zawierają miejsca wiążące PPAR- γ należą geny

lipazy lipoproteinowej (LPL), białka transportującego kwasy tłuszczowe (FATP), translokazy kwasów tłuszczowych, syntazy acyl-CoA, białka wiążącego kwasy tłuszczowe w adipocytach, aP2, karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej (PEPCK), enzymu jabłczanowego i transportera glukozy Glut-4. Za wykazujący największe powinowactwo naturalny ligand PPAR- γ uważa się prostaglandynę 15 Δ PGJ2, sztucznymi jego ligandami są leki antycukrzycowe, tiazolidinediony (LIU i BRENT 2010).

Wykazano współzawodnictwo między PPAR- γ i TR o RXR (JUGE-AUBRY i współaut. 1995) oraz o miejsca wiążące w DNA (MIYAMOTO i współaut. 1997, ARAKI i współaut. 2005). Szczególnie ważny może być wpływ PPAR- γ na ekspresję genu TRH w PVN podwzgórza stwierdzony u myszy, a polegający na przeciwdziałaniu represji tego genu przez T3. Domózgowe podanie tego agonistów PPAR- γ (pioglitazon i roziglitazon) powodowało wzrost transkrypcji genu TRH i poziomu T4 we krwi. Efekt hamowania przez PPAR- γ represji T3 był znoszony przez koekspresję TR β 1 lub RXR, tworzącego heterodimery zarówno z PPAR- γ , jak i TR β 1. Współzawodnictwo o RXR może więc być jednym z mechanizmów obserwowanych interakcji (KOUIDHI i współaut. 2010).

PPAR- γ wpływają na regulację termogenezy przez HT w BAT. Podawanie szczurom ligandu PPAR- γ , roziglitazonu, spowodowało między innymi obniżenie w BAT ekspresji D2, TR α 1 i TR β , a także zmniejszenie tempa metabolizmu noradrenaliny, wzrost zawartości triglicerydów i liczby adipocytów unilocularnych, z położoną centralnie wakuolą zawierającą tłuszcz, charakterystycznych dla białej tkanki tłuszczowej. Obserwowano także obniżenie w jądrach łukowatego podwzgórza syntezy peptydu regulowanego przez kokainę i amfetaminę (CART). Neurony CART są anatomicznie powiązane z unerwieniem współczulnym BAT i ich aktywność wpływa stymulująco na aktywność współczulną w BAT (FESTUCCIA i współaut. 2008).

W badaniach na myszach z dominującą negatywną mutacją genu TR β (PV) powodującą zmianę w miejscu wiążącym T3 i utratę zdolności wiązania hormonu wykazano, że tak zmieniony TR może powodować represję genu PPAR- γ oraz transkrypcyjnej aktywności PPAR- γ w tarczycy, co sugeruje interakcję TR β z PPAR- γ (KAMIYA i współaut. 2003). Pomimo obecności roziglitazonu, liganda PPAR- γ , receptor PV związany z PPRE powodował rekrutację korepresora NCoR do promotora genu lipazy lipoproteinowej, natomiast znosił rekrutację koaktywatora SRC1 (ARAKI i współaut. 2005).

WPLYW PPAR- γ NA RÓŻNICOWANIE KOMÓREK I PROCESY ZAPALNE W TARCZYCY

PPAR- γ i jego ligandy wydają się pełnić ważną rolę w różnicowaniu komórek tarczycy. Prostaglandyna 15 Δ PGJ2 w warunkach *in vitro* indukowała w ludzkich tyrocytach ekspresję tyreoglobuliny i wzmacniała efekt wywierany przez TSH (KASAI i współaut. 2000). O ochronnym działaniu na komórki tarczycy kwasu eikozapentaenowego, który należy do rodziny kwasów n-3 wykazujących powinowactwo do PPAR- γ , świadczą wyniki badań, w których podawanie jego estru etylowego szczurom traktowanym antytyrocytowym lekiem metimazolem zapobiegło destrukcji tkanki tarczycy oraz obniżeniu stężeń T3 i T4 w surowicy (MAKINO i współaut. 2001).

Przyczyną transformacji nowotworowej komórek nabłonkowych tarczycy jest fuzja genów dwóch czynników transkrypcyjnych: Pax8 i PPAR- γ . Hybrydowe białko zaburza normalną regulację transkrypcyjną, doprowadza do wzrostu proliferacji i hamowania różnicowania komórek tarczycy (KROLL i współaut. 2000). W tarczycy myszy pozabawionych jednego allela genu PPAR- γ stwierdzono wzmożoną proliferację i znacznie obniżoną apoptozę tyrocytów (KATO i współaut. 2006). Wykazano hamujący wpływ ligandu PPAR- γ , ciglitazonu, na proliferację różnych linii komórek nowotworowych tarczycy (MARTELLI i współaut. 2002). Inny ligand PPAR- γ , rozigitazon, w liniach komórek nowotworowych tarczycy indukował reekspresję takich białek jak tyreoglobulina, receptor TSH, TPO i NIS (AIELLO i współaut. 2006).

Ligandy PPAR- γ przeciwdziałają rozwojowi autoimmunologicznych chorób tarczycy hamując uwalnianie chemokin przez tyrocyty. W pierwszej fazie tych chorób następuje wzrost uwalniania chemokiny CXCL10. Pod wpływem rozigitazonu zmniejsza się jej uwalnianie z tyrocytów i z fibroblastów stymulowanych przez IFN- γ i TNF- α (ANTONELLI i współaut. 2006).

RECEPTORY HORMONÓW TARCZYCY I SREBP

U człowieka syntetyzowane są trzy izoformy SREBP: 1a, 1c i 2. SREBP-1a jest silnym aktywatorem wszystkich genów odpowiadających na SREBP, natomiast rola SREBP-1c i 2 jest bardziej ograniczona. SREBP-1c wzmacnia transkrypcję genów białek zaangażowanych w syntezę kwasów tłuszczowych i triglicerydów. SREBP-2 indukuje ekspresję genów związanych z syntezą cholesterolu i kwasów tłuszczowych oraz

z wychwytem cholesterolu przez komórki. SREBP-1c i SREBP-2 aktywują także trzy geny związane z tworzeniem NADPH, koenzymu biorącego udział w syntezie kwasów tłuszczowych i cholesterolu (LIU i BRENT 2010).

TR β , tworząc heterodimer z RXR α , negatywnie reguluje ekspresję genu SREBP-1c w wątrobie myszy, wiążąc się z promotorem jego genu (HASHIMOTO i współaut. 2006). W przeciwieństwie do tego, TR β stymuluje ekspresję SREBP-2, która ulega obniżeniu w niedoczynności tarczycy (SHIN i OSBORNE 2003). Negatywny wpływ TR β na ekspresję SREBP-1c można uznać za przejaw ujemnego sprzężenia zwrotnego, ponieważ w stymulacji ekspresji kluczowego enzymu lipogenezy, karboksylazy acetylo-CoA w wątrobie obydwa te czynniki ze sobą współpracują. Promotor ACC wiąże TR β , SREBP-1c i LXR. SREBP-1c tworzy kompleks z heterodimerem RXR/TR, który stabilizuje SREBP-1c w miejscu wiążącym DNA (YIN i współaut. 2002). Z kolei uaktywniony przez związanie ligandu PPAR- α indukując ekspresję proteaz katalizujących powstanie „dojrzałego” SREBP, a co za tym idzie, zwiększa jego aktywność transkrypcyjną (KNIGHT i współaut. 2005).

RECEPTORY HORMONÓW TARCZYCY I LXR

Wątrobowe receptory X odgrywają kluczową rolę w regulacji metabolizmu lipidów i węglowodanów. Naturalnymi ligandami LXR są oksysterole, a genami docelowymi między innymi geny SREBP-1 i -2, apolipoprotein, lipazy lipoproteinowej i transporterów ABC, które biorą udział w odkomórkowym transporcie cholesterolu. Wątrobowe receptory regulowane przez X i TR wykazują podobieństwa pod względem molekularnych mechanizmów działania, docelowych genów i roli fizjologicznej. Ekspresja mRNA LXR u myszy i ludzi jest pozytywnie regulowana przez TR (HASHIMOTO i współaut. 2007), a z kolei LXR moduluje efekty wywierane przez TR (ISHIDA i współaut. 2013, GHADDAB-ZROUD i współaut. 2014).

Wykazano, że w podwzgórzu LXR współdziała z TR w represji genu TRH oraz receptora melanokortyny 4 (MC4R) u nowonarodzonych myszy, jednak tylko z prawidłową czynnością tarczycy (eutyreoza). U myszy z niedoczynnością tarczycy takie działanie w stosunku do genu TRH obserwowano tylko po potraktowaniu ich T3. Wyeliminowanie działania LXR powodowało zniesienie represji i wzrost transkrypcji genu TRH. Ekspresja innych genów docelowych dla LXR w podwzgórzu także zależała od poziomu T3. U myszy z eutyreoza

traktowanie T3 powodowało wzrost ekspresji genu transportera ABCG1, lipazy lipoproteinowej, PPAR- α , desaturazy nasyconych kwasów tłuszczowych, czynnika martwicy nowotworów- α (TNF- α) i interleukiny-1 (IL-1). U myszy z niedoczynnością tarczycy podawanie T3 spowodowało natomiast wzrost ekspresji genu neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF). Na podstawie tych wyników można uznać, że interakcje między TR i LXR w PVN prowadzą do współdziałania T3 i oksysteroli, ligandów LXR w regulacji bilansu energii i procesów zapalnych (GHADDAB-ZROUD i współaut. 2014).

Współdziałanie TR i LXR w neuronach mózgowych wykazano także na przykładzie genu reduktazy 24-dehydrocholesterolu (DHCR24), ostatniego enzymu w syntezie cholesterolu, który został uznany za wskaźnik choroby Alzheimera (ang. selective Alzheimer Disease indicator-1, Seladin-1), ponieważ jego ekspresja ulega obniżeniu w tym schorzeniu. Nadekspresja DHCR24 wiąże się ze wzrostem zawartości cholesterolu w neuronach, brakiem gromadzenia β -amyloidu, ochroną przed stresem oksydacyjnym i apoptozą. U myszy TR i LXR wiążą się z promotorem genu DHCR24 w dwóch odrębnych miejscach. Dominującą rolę w stymulacji ekspresji DHCR24 wydaje się pełnić TR, ale w niedoczynności tarczycy ujawnia się kompensujące działanie LXR (ISHIDA i współaut. 2013). U ludzi natomiast wykazano, że stymulujący wpływ TR i LXR na ekspresję genu DHCR24 opiera się na ich współzawodnictwie w wiązaniu z tym samym odcinkiem promotora genu DHCR24 (ISHIDA i współaut. 2013).

Współzawodnictwo między TR i LXR obserwuje się w wiązaniu do promotora genu białka ABCA1 odpowiedzialnego za odkomórkowy transport cholesterolu i tworzenie HDL. Dwa transkrypty ABCA1 w wątrobie i jelicie u ludzi i myszy powstają w odpowiedzi na aktywację dwóch promotorów: pierwszego posiadającego miejsce wiążące dla LXR i drugiego, z miejscem wiążącym dla SREBP-2. W odpowiedzi na związanie LXR z pierwszym miejscem promotorowym powstaje transkrypt pełnej długości, typu jelitowego. W wyniku przyłączenia SREBP-2 do miejsca promotorowego drugiego tworzy się transkrypt krótszy, typu wątrobowego (TAMEHIRO i współaut. 2007). Miejsce wiążące w promotorze pierwszym wykazuje także powinowactwo do TR. Heterodimer TR/RXR współzawodniczy z LXR/RXR i hamuje aktywność transkrypcyjną LXR nawet w obecności oksysteroli (HUUSKONEN i współaut. 2004). Może to tłumaczyć obniżenie poziomu HDL w surowicy u myszy z nadczynnością tarczycy (TANCEVSKI i współaut. 2008).

Gen kluczowego enzymu w syntezie kwasów żółciowych i metabolizmu cholesterolu, 7 α 1-hydroksylazy cholesterolu (CYP7 α 1), jest odmiennie regulowany u gryzoni i u ludzi. W promotorze genu CYP7 α 1 u myszy TR i LXR mają wspólne miejsce wiążące. Badania z wykorzystaniem mutacji genu TR β wykazały, że eliminacja działania tego receptora zwiększa odpowiedź genu CYP7 α 1 na dietę wysoko cholesterolową. Wysłunęto przypuszczenie, że w regulacji ekspresji genu CYP7 α 1 u myszy zachodzi współzawodnictwo między TR niepołączonym z T3 i LXR o wiązanie z DNA (KAWAI i współaut. 2004). W badaniach na różnych liniach ludzkich hepatocytów stwierdzono natomiast, że T3 proporcjonalnie do stężenia w środowisku hodowlanym zmniejsza poziom mRNA i białka CYP7 α 1 oraz syntezę kwasów żółciowych (ELLIS 2006). Wykorzystując transgeniczne myszy z wprowadzonym ludzkim genem CYP7 α 1 stwierdzono, że jego promotor nie wiąże LXR, co oznacza, że u ludzi oksysterole nie przyczyniają się do wzrostu eliminacji cholesterolu drogą przekształcenia go do kwasów żółciowych (AGELON i współaut. 2002).

LXR i TR wpływają stymulująco na syntezę kwasów tłuszczowych, uczestnicząc w regulacji białka wiążącego odcinek regulowany przez węglowodany (ang. carbohydrate responsive element binding protein, ChREBP). Białko to aktywowane jest przez dietę wysokowęglowodanową a hamowane przez wysokotłuszczową lub głodzenie. Genami docelowymi ChREBP są geny enzymów biorących udział w glikolizie i lipogenezie (GAUTHIER i współaut. 2010). Hormon tarczycy za pośrednictwem TR α 1 stymuluje ekspresję genu ChREBP w wątrobie. Promotor genu ChREBP u myszy zawiera dwa miejsca: LXRE1 i LXRE2, z którymi wiążą się LXR i TR α -1. LXR wykazuje większe powinowactwo do miejsca LXRE1, a TR α -1 do LXRE2. Delecja LXRE2 lub mutacje w tym miejscu powodują zniesienie stymulującego wpływu T3 na ekspresję ChREBP (HASHIMOTO i współaut. 2009).

PODSUMOWANIE

Wzajemne relacje związków o charakterze lipidowym i hormonów tarczycy tworzą regulacyjny układ, wiążący poziom substratów lub produktów z działaniem czynnika regulującego. Hormony tarczycy regulują metabolizm kwasów tłuszczowych i cholesterolu, a tłuszcz diety w zależności od swojego składu i poziomu w diecie wpływa na aktywność wszystkich pięter osi HPT. Receptory jądrowe HT wchodzą w interakcje z receptorami jądrowymi kwasów tłuszczowych i oksysteroli.

li w regulacji ekspresji genów białek zaangażowanych w procesy utleniania i syntezy kwasów tłuszczowych oraz metabolizm cholesterolu, ale także w regulację aktywności osi HPT. Zwraca uwagę fakt hamującego działania receptorów HT w postaci niezwiązanej z ligandem na ekspresję genów i odwrócenie tego efektu po związaniu hormonu. Za mechanizmy antagonistycznego działania jądrowych receptorów HT i związków lipidowych uważa się głównie współzawodnictwo o miejsca odpowiedzi w DNA i partnera do heterodimeryzacji, RXR. Niewątpliwie trudne do wythumaczenia jest stwierdzenie w badaniach *in vitro* działanie antagonistyczne między receptorami HT i związków lipidowych, pomimo zgodnych efektów fizjologicznych. Poznanie pełnego obrazu oddziaływań między związkami lipidowymi i osią HPT może przyczynić się do zwiększenia możliwości terapeutycznych zarówno w przypadku schorzeń związanych z zaburzeniami metabolizmu lipidów, jak z nieprawidłową czynnością tarczycy.

STRESZCZENIE

Relacje między działaniem hormonów tarczycy i związków lipidowych, kwasów tłuszczowych, eikozanoidów i steroli, stanowią ważny element utrzymania homeostazy energetycznej ustroju. Hormony tarczycy wpływają na syntezę i utlenianie kwasów tłuszczowych, syntezę cholesterolu, jego wychwyt i transport odkomórkowy. Tłuszcz diety z kolei, w zależności od ilości i składu, zmienia funkcjonowanie elementów osi podwzgorzowo-przysadkowo-tarczycowej. Jądrowe receptory T3 i czynniki transkrypcyjne wiążące związki o charakterze lipidowym są zaangażowane w regulację ekspresji tych samych genów, wykazują znaczne podobieństwa strukturalne, w tym miejsc wiązania DNA i sekwencji wiążących w DNA. Wszystkie te receptory tworzą heterodimery z receptorami kwasu 9-cis-retinowego, RXR. Występują między nimi zarówno reakcje współdziałania, jak i antagonizmu. Receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomalne typu γ wpływa na różnicowanie komórek tarczycy i hamuje procesy zapalne w gruczole.

LITERATURA

- AGELLON L. B., DROVER V. A. B., CHEEMA S. K., GBAGUIDI G. F., WALSH A., 2002. *Dietary cholesterol fails to stimulate the human cholesterol 7 α -hydroxylase gene (CYP7A1) in transgenic mice*. J. Biol. Chem. 277, 20131-20134.
- AIELLO A., PANDINI G., FRASCA F., CONTE E., MURABITO A., SACCO A., GENUA M., VIGNERI R., BELFIORE A., 2006. *Peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma agonists induce partial reversion of epithelial-mesenchymal transition in anaplastic thyroid cancer cells*. Endocrinology 147, 4463-4475.
- ANTONELLI A., ROTONDI M., FERRARI S. M., FALLAHI P., ROMAGNANI P., FRANCESCHINI S. S., SERIO M., FERRANNINI M., 2006. *Interferon- γ -inducible α -chemokine CXCL10 involvement in Graves' ophthalmopathy: modulation by peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 91, 614-620.
- ARAKI O., YING H., FURUYA F., ZHU X., HENG S., 2005. *Thyroid hormone receptor β mutants: dominant negative regulators of peroxisome proliferator-activated receptor γ action*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102, 16251-16256.
- ARAUJO R. L., ANDRADE B. M., PADRÓN A. S., GAIDHU M. P., PERRY R. L., CARVALHO D. P., CEDDIA R. B., 2010. *High-fat diet increases thyrotropin and oxygen consumption without altering circulating 3,5,3'-triiodothyronine (T3) and thyroxine in rats: the role of iodothyronine deiodinases, reverse T3 production, and whole-body fat oxidation*. Endocrinology 151, 3460-3469.
- BOGAZZI F., HUDSON L.D., NIKODEM V.M., 1994. *A novel heterodimerization partner for thyroid hormone receptor. Peroxisome proliferator-activated receptor*. J. Biol. Chem. 269, 11683-11686.
- CHENG S. Y., LEONARD J. L., DAVIS P. J., 2010. *Molecular aspects of thyroid hormone actions*. Endocr. Rev. 31, 139-170.
- CHU R., MADISON L. D., LIN Y., KOPP P., RAO M. S., JAMESON J. L., REDDY J. K., 1995. *Thyroid hormone (T3) inhibits ciprofibrate-induced transcription of genes encoding beta oxidation enzymes: cross talk between peroxisome proliferator and T3 signalling pathways*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 11593-11597.
- CLANDININ M. T., CLAERHOUT D. L., LIEN E. L., 1998. *Docosahexaenoic acid increases thyroid-stimulating hormone concentration in male and adrenal corticotrophic hormone concentration*. J. Nutr. 128, 1257-1261.
- DESVERGNE B., WAHLI W., 1999. *Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism*. Endocr. Rev. 20, 649-688.
- ELLIS E. C., 2006. *Suppression of bile acid synthesis by thyroid hormone in primary human hepatocytes*. World J. Gastroenterol. 12, 4640-4645.
- FESTUCCIA W. T., OZTEZCAN S., LAPLANTE M., BERTHAUME M., MICHEL C., DOHGU S., DENIS R. G., BRITO M. N., BRITO N. A., MILLER D. S., BANKS W. A., BARTNESS T. J., RICHARD D., DESHAIES Y., 2008. *Peroxisome proliferator activated receptor- γ -mediated positive energy balance in the rat is associated with reduced sympathetic drive to adipose tissues and thyroid status*. Endocrinology 149, 2121-2130.
- FLORES-MORALES A., GULLBERG H., FERNANDEZ L., STAHLBERG N., LEE N. H., VENNSTROM B., NORSTEDT G., 2002. *Patterns of liver gene expression governed by TR β* . Mol. Endocrinol. 16, 1257-1268.
- GAUTHIER K., BILLON C., BISSLER M., BAYLOR M., LOBACCARO J. M., VANACKER J. M., SAMARUT J., 2010. *Thyroid hormone receptor β (TR β) and Liver X receptor (LXR) regulate Carbohydrate-response Element-binding Protein (ChREBP) expression in a tissue-selective manner*. J. Biol. Chem. 285, 28156-28163.
- GHADDAB-ZROUD R., SEUGNET I., STEFFENSEN K. R., DEMENEIX D. A., CLERGET-FROIDEVAUX S., 2014. *Liver X receptor regulation of thyrotropin-releasing hormone transcription in mouse hypothalamus is dependent on thyroid status*. PLoS One 9, e106983.
- GEREBEN B., ZAVACKI A.M., RIBICH S., KIM B. W., HUANG S. A., SIMONIDES W. S., ZEOLD A., BIANCO A. C., 2008. *Cellular and molecular basis of deiodinase regulated thyroid hormone signaling*. Endocr. Rev. 29, 898-938.

- HASHIMOTO K., YAMADA M., MATSUMOTO S., MONDEN T., SATOH T., MORI M., 2006. *Mouse steroid response element binding protein-1c gene expression is negatively regulated by thyroid hormone*. *Endocrinology* 147, 4292-4302.
- HASHIMOTO K., ISHIDA E., MATSUMOTO S., OKADA S., YAMADA M., SATOH T., MONDEN T., MORI M., 2009. *Carbohydrate response element binding protein gene expression is positively regulated by thyroid hormone*. *Endocrinology* 150, 3417-3424.
- HASHIMOTO K., MATSUMOTO S., YAMADA M., SATOH T., MORI M., 2007. *Liver X receptor- α gene expression is positively regulated by thyroid hormone*. *Endocrinology* 148, 4667-4675.
- HOLNESS M. J., GREENWOOD G. K., SMITH N. D., SUGDEN M. C., 2008. *PPAR activation and increased dietary lipid oppose thyroid hormone signaling and rescue impaired glucose-stimulated insulin secretion in hyperthyroidism*. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 295, 1380-1389.
- HUNTER J., KASSAM A., WINROW C. J., RACHUBINSKI R. A., CAPONE J. P., 1996. *Crosstalk between the thyroid hormone and peroxisome proliferator-activated receptors in regulating peroxisome proliferator-responsive genes*. *Mol. Cell. Endocrinol.* 116, 213-221.
- HUUSKONEN J., VISHNU M., PULLINGER C. R., 2004. *Regulation of ATP-binding cassette transporter A1 transcription by thyroid hormone receptor*. *Biochemistry* 43, 1626-1632.
- ISHIDA E., HASHIMOTO K., OKADA S., SATOH T., YAMADA M., MORI M., 2013. *Crosstalk between thyroid hormone receptor and liver X receptor in the regulation of selective Alzheimer's disease indicator-1 gene expression*. *PLoS One* 8, e54901.
- JUGE-AUBRY C. E., GORLA-BAJSZCZAK A., PERNIN A., 1995. *Peroxisome proliferator-activated receptor mediates cross-talk with thyroid hormone receptor by competition for retinoid X receptor. Possible role of a leucine zipper-like heptad repeat*. *J. Biol. Chem.* 270, 18117-18122.
- KAMIYA Y., ZHANG X. Y., YING H., KATO Y., WILTINGHAM M. C., XU J., O'MALLEY B. W., CHENG S. Y., 2003. *Modulation by steroid receptor coactivator-1 of target tissue responsiveness in resistance to thyroid hormone*. *Endocrinology* 144, 4144-4153.
- KASAI K., BANBA N., HISHINUMA A., MATSUMURA M., KAKISHITA H., MATSUMURA M., MOTOHASHI S., SATO N., HATTORI Y., 2000. *15-Deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J(2) facilitates thyroglobulin production by cultured human thyrocytes*. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 279, 1859-1869.
- KATO Y., YING H., ZHAO L., FURUYA F., ARAKI O., WILLINGHAM M. C., CHENG S. Y., 2006. *PPAR γ insufficiency promotes follicular thyroid carcinogenesis via activation of the nuclear factor- κ B signaling pathway*. *Oncogene* 25, 2736-2747.
- KAWAI K., SASAKI S., MORITA H., ITO T., SUZUKI S., MISAWA H., NAKAMURA H., 2004. *Unliganded thyroid hormone receptor-beta1 represses liver X receptor alpha/oxysterol dependent transactivation*. *Endocrinology* 145, 5515-5524.
- KNIGHT B. L., HERBACH A., HAUTON D., BROWN A. M., WIGGINS D., PATEL D. D., GIBBONS G. E., 2005. *A role for PPAR α in the control of SREBP activity and lipid synthesis in the liver*. *Biochem. J.* 389, 413-421.
- KOUIDHI S., SEUGNET I., DECHERF S., GUISSOUMA H., ELGAAIED A. B., DEMENEIX B., CLERGET-FROIDEVAUX M. S., 2010. *Peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) modulates hypothalamic Trh regulation in vivo*. *Mol. Cell Endocrinol.* 317, 44-52.
- KROLL T. G., SARRAF P., PECCIARINI L., CHEN C. J., MUELLER E., SPIEGELMAN B. M., FLETCHER J. A., 2000. *PAX8-PPAR γ fusion oncogene in human thyroid carcinoma*. *Science* 289, 1357-1360.
- LACHOWICZ K., KOSZELA-PIOTROWSKA I., ROSOŁOWSKA-HUSZCZ D., 2009. *Dietary fat type and level affect thyroid hormone plasma concentrations in rats*. *J. Anim. Feed Sci.* 18, 541-550.
- LIM C. F., MUNRO S., WYNNE K., TOPLISS D., STOCKIGT J., 1995. *Influence of nonesterified fatty acids and lysolecithins on thyroxine binding to thyroxine-binding globulin and transthyretin*. *Thyroid* 5, 319-324.
- LIU Y. Y., BRENT G. A., 2010. *Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation*. *Trends Endocrinol. Metab.* 21, 166-173.
- MACEK JILKOVA Z., PAVELKA S., FLACHS P., HENSLENER M., KUS V., KOPECKY J., 2010. *Modulation of type I iodothyronine 5'-deiodinase activity in white adipose tissue by nutrition: possible involvement of leptin*. *Physiol. Res.* 59, 561-569.
- MAKINO N., ODA N., MIURA N., IMAMURA S., YAMAMOTO K., KATO T., FUJIWARA K., SAWAI Y., IWASE K., NAGASAKA A., ITOH M., 2001. *Effect of eicosapentaenoic acid ethyl ester on hypothyroid function*. *J. Endocrinol.* 171, 259-265.
- MARTELLI M. L., IULIANO R., LE PERA I., SAMA I., MONACO C., CAMMAROTA S., KROLL T., CHIARIOTTI L., SANTORO M., FUSCO A., 2002. *Inhibitory effects of peroxisome proliferator-activated receptor on thyroid carcinoma cell growth*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 4728-4735.
- MİYAMOTO T., KANEKO A., KAKIZAWA T., YAJIMA H., KAMIJO K., SEKINE R., HIRAMATSU K., NISHI Y., HASHIMOTO T., HASHUZIME K., 1997. *Inhibition of peroxisome proliferator signaling pathways by thyroid hormone receptor. Competitive binding to the response element*. *J. Biol. Chem.* 272, 7752-7758.
- NOEL-SUBERVILLE C., PALLET V., AUDOUIN-CHEVALIER I., HIGUERET P., BONILLA S., MARTINEZ A. J., ZULET M. A., PORTILLO M. P., GARCIN H., 1998. *Expression of retinoic acid, triiodothyronine, and glucocorticoid hormone nuclear receptors is decreased in the liver of rats fed a hypercholesterolemia-inducing diet*. *Metabolism* 47, 301-308.
- PEGORIER J. P., LE MAY C., GIRARD J., 2004. *Control of gene expression by fatty acids*. *J. Nutr.* 134, 2444-2449.
- REDONNET A., GROUBET R., NOËL-SUBERVILLE C., BONILLA S., MARTINEZ A., HIGUERET P., 2001. *Exposure to an obesity-inducing diet early affects the pattern of expression of peroxisome proliferator, retinoic acid, and triiodothyronine nuclear receptors in the rat*. *Metabolism* 50, 1161-1167.
- ROSOŁOWSKA-HUSZCZ D., 1998. *Wpływ niektórych czynników żywieniowych i wysiłku fizycznego na metabolizm hormonów tarczycy*. *Wyd SGGW*.
- ROSOŁOWSKA-HUSZCZ D., LACHOWICZ K., 2004. *Udział kwasów tłuszczowych w regulacji syntezy białek zaangażowanych w metabolizm energetyczny*. [W:] *Fizjologiczne uwarunkowania postępowania dietetycznego*. BARTNIKOWSKA E., BRZOZOWSKA A., GROMADZKA-OSTROWSKA J., NAROJEK L., ROSOŁOWSKA-HUSZCZ D. (red.). *Wyd. SGGW*, 58-66.

- SHAO S., ZHAO Y., SONG Y., XU C.H., YANG J., XUAN S., YAN H., YU C.H., ZHAO M., XU J., ZHAO J., 2014. *Dietary high fat lard intake induces thyroid dysfunction and abnormal morphology in rats*. *Acta Pharmacol. Sin.* 35, 1411-1420.
- SHIN D. J., OSBORNE T. F., 2003. *Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through sterol regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2)*. *J. Biol. Chem.* 278, 34114-34118.
- SOTOWSKA B., ROSOŁOWSKA-HUSZCZ D., 2004. *Influence of dietary cholesterol on thyroid activity depends on dietary fat type in rats fed different fat sources*. [W:] *Molecular and physiological aspects of regulatory processes of the organism*. Materials of the 13th International Symposium, Cracow, 439-440.
- SOUZA L. L., NUNES M. O., PAULA G. S., CORDEIRO A., PENHA-PINTO V., NETO J. F., OLIVEIRA K. J., DO CARMO M. D., PAZOS-MOURA C. C., 2010. *Effects of dietary fish oil on thyroid hormone signaling in the liver*. *J. Nutr. Biochem.* 21, 935-940.
- ST GERMAIN D. L., GALTON V. A., HERNANDEZ A., 2009. *Defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges*. *Endocrinology* 150, 1097-1107.
- TAMEHIRO N., SHIGEMOTO-MOGAMI Y., KAKEYA T., 2007. *Sterol regulatory element-binding protein-2- and liver X receptor-driven dual promoter regulation of hepatic ABC transporter A1 gene expression. mechanism underlying the unique response to cellular cholesterol status*. *J. Biol. Chem.* 282, 21090-21099.
- TANCEVSKI I., WEHINGER A., DEMETZ E., ELLER P., DUVENSEE K., HUBER J., HOCHEGGER K., SCHGOER W., FIEVET C., STELLARD F., RUDLING M., PATSCH J. R., RITSCH A., 2008. *Reduced plasma high density lipoprotein cholesterol in hyperthyroid mice coincides with decreased hepatic adenosine 5'-triphosphate-binding cassette transporter 1 expression*. *Endocrinology* 149, 3708-3712.
- TSUSHIMA H., YAMADA K., MIYAZAWA D., MORI M., HASHIMOTO Y., OHKUBO T., HIBINO H., OKUYAMA H., 2014. *Long-term high-soybean oil feeding alters regulation of body temperature in rats*. *Biol. Pharm. Bull.* 37, 1003-1013.
- WILLIAMS G. R., BASSETT J. H. D., 2011. *Deiodinases: the balance of thyroid hormone. Local control of thyroid hormone action: role of type 2 deiodinase*. *J. Endocrinol.* 209, 261-272.
- YIN L., ZHANG Y., HILLGARTNER F. B., 2002. *Sterol regulatory element-binding protein-1 interacts with nuclear thyroid hormone receptor to enhance acetyl-CoA carboxylase alpha transcription in hepatocytes*. *J. Biol. Chem.* 277, 19554-19565.
- ZHANG Y., YIN L., HILLGARTNER F. B., 2001. *Thyroid hormone stimulates acetyl-CoA carboxylase-alpha transcription in hepatocytes by modulating the composition of nuclear receptor complexes bound to a thyroid hormone response element*. *J. Biol. Chem.* 276, 974-983.

KOSMOS Vol. 65, 3, 361-370, 2016

LIPID AND THYROID HORMONE INTERACTIONS

DANUTA ROSOŁOWSKA-HUSZCZ, KATARZYNA LACHOWICZ, EWELINA PAŁKOWSKA

Department of Dietetics, Faculty of Human Nutrition and Consumer Sciences, Warsaw University of Life Sciences, Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa, e-mail: danuta_rosolowska_huszc@sggw.pl

Summary

Relationships between thyroid hormone and lipid compounds: fatty acids, eicosanoid and sterol actions are important for the energy homeostasis. Thyroid hormones affect the fatty acid synthesis and oxidation, cholesterol synthesis and its cellular uptake as well as the reverse transport. In turn, dietary fat in the manner depending on its amount and composition alters the hypothalamus-pituitary-thyroid axis activity. Nuclear thyroid hormone receptors and transcriptional factors binding lipid compounds regulate expression of the same genes, share structural similarities in the DNA binding domains and responsive element. All these receptors form the heterodimers with 9-cis-retinoic acid, RXR. Their interactions include both synergy and antagonism. Proliferator activated receptor type γ stimulates the thyroid cell differentiation and inhibits inflammatory processes in this gland.