

# 甲状腺激素在两栖动物变态过程中的作用

陈婧 吴民耀 王宏元\*

陕西师范大学生命科学学院 西安 710062

**摘要:** 两栖动物的幼体变态是研究甲状腺激素调节组织和器官重构的理想模式。本文主要综述了近年来两栖动物甲状腺激素合成过程中 3 种脱碘酶 D1、D2 和 D3 的特点及其生物学功能;甲状腺激素受体的蛋白结构、类型和机能;以及甲状腺激素对两栖动物幼体变态过程中各个类型组织和器官重构的调节;甲状腺激素、甲状腺激素受体和脱碘酶的互作,并展望了今后的研究方向。

**关键词:** 甲状腺激素;甲状腺激素受体;两栖动物变态

**中图分类号:** Q955 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263(2012)06-136-08

## The Role of Thyroid Hormone in the Amphibian Metamorphosis

CHEN Jing WU Min-Yao WANG Hong-Yuan\*

College of Life Sciences, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China

**Abstract:** Amphibian metamorphosis is an ideal model system to understand the action of the thyroid hormone (TH) on the remodeling of tissue and organ. Firstly, the characteristics and functions of three types of deiodinases are reviewed. Emphasis is laid on the structure, the types and functions of thyroid hormone receptors. The remodeling of tissue and organ in amphibian metamorphosis regulated by TH is described. Meanwhile, interactions among TH, deiodinase and thyroid hormone receptors in amphibian metamorphosis are discussed. Finally, future perspectives for amphibian metamorphosis studies are proposed.

**Key words:** Thyroid hormone; Thyroid hormone receptors; Amphibian metamorphosis

两栖动物是研究甲状腺激素调节变态过程的理想模型。从水栖幼体变态发育至陆栖成体,两栖动物的各个组织和器官都需要经历重构,如尾部的吸收、肢芽的发生以及消化系统的重构等。这些组织和器官均是在甲状腺激素的精密调控下完成重构的。此外,不同类型的靶组织和器官,甲状腺激素对其调控呈现出多样性。例如,尾部肌肉在甲状腺激素的作用下逐渐退化并消失;甲状腺激素作用于骨骼,可以引起四肢骨骼的重构。近年来,甲状腺激素调节两栖动物变态过程的研究已成为国内外研究的热点课题之一,其主要研究范围综述如下。

### 1 三种脱碘酶的功能、分布及其在甲状腺激素合成过程中的作用

甲状腺由 2 种细胞组成,即甲状腺滤泡细

胞和滤泡旁细胞。甲状腺细胞是由咽囊处的内胚层向下凹陷形成的一团实体细胞群,然后形成上皮板,横列于气管两侧,即甲状腺的左右两叶,最后分化形成甲状腺滤泡细胞<sup>[1]</sup>。滤泡旁细胞来源于胚胎早期的神经嵴细胞,它们与甲状腺细胞融合形成甲状腺<sup>[2]</sup>。

甲状腺激素(thyroid hormone, TH)合成是一个复杂的过程,大致包括 6 个阶段:(1)甲状腺滤泡上皮细胞从血液中摄取  $I^-$ ; (2)  $I^-$  经过

**基金项目** 中央高校基本科研业务费专项资金项目(No. GK261001);

\* 通讯作者, E-mail: hongyuanwang@snnu.edu.cn;

**第一作者介绍** 陈婧,女,硕士研究生;研究方向:动物发育形态学;E-mail:674912270@qq.com。

收稿日期:2012-04-26,修回日期:2012-09-11

甲状腺过氧化酶的作用氧化成活性碘;(3) 活性碘与甲状腺球蛋白上的酪氨酸结合后,碘化酪氨酸残基上的氢原子形成二碘甲状腺原氨酸 (diiodothyronine, DIT) 和一碘甲状腺原氨酸 (monoiodotyrosines, MIT);(4) 1 分子一碘甲状腺原氨酸 (MIT) 和 1 分子二碘甲状腺原氨酸 (DIT) 形成 3, 5, 3'-三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T3), 2 分子二碘甲状腺原氨酸 (DIT) 生成四碘甲状腺原氨酸 (thyroxine, T4); (5) 经蛋白酶裂解的 T4 和 T3 释放进入血液中,与甲状腺激素结合球蛋白 (thyroxine binding globulin, TBG) 结合转运;(6) 在外周组织内经脱碘酶脱碘使 T4 转变为 T3<sup>[3]</sup>。

脱碘是调节甲状腺激素生物活性的特殊方式。在脱碘反应中,3 种脱碘酶 D1、D2 和 D3 (deiodinases) 催化反应过程 (表 1)<sup>[4]</sup>。D1 是膜结合酶,主要分布于肝、肾和甲状腺,它同时具有外周脱碘酶 (outer-ring deiodinase, ORD) 和内周脱碘酶 (inner-ring deiodinase, IRD) 的功能。由于 D1 与 T4 的亲合性高于与 T3 的亲合性,所以 D1 催化 T4 转化成 T3,这是血液中 T3 的主要来源。D1 同样可使 T4 脱碘为 3,3',5'-三碘甲状腺原氨酸 (reverse T3, rT3); 催化 rT3 转化成 3,3'-二碘甲状腺原氨酸 (3,3'-diiodo-L-thyronine, T2)。甲状腺机能减退时,D1 酶活性降低;甲状腺机能亢进时,其酶活性升高。D2 脱碘酶主要分布于脑、垂体、棕色脂肪组织和甲状腺中<sup>[5]</sup>。D2 只有外周脱碘酶 (ORD) 活

性,可分别催化 T4 和 rT3 外环脱碘形成 T3 和 T2。通常脑、垂体和棕色脂肪细胞这些组织中的 T3 主要由 D2 催化 T4 而来。即使在 T4 和 T3 浓度不稳定的情况下,D2 仍然可以调节和维持局部组织中 T3 浓度的稳定,这对于依赖甲状腺激素的胎儿和新生儿大脑的发育很重要<sup>[6]</sup>。甲状腺机能减退时,D2 活性升高;甲状腺亢进时,酶活性降低。D3 脱碘酶主要分布于脑、皮肤、胎盘、子宫中,只有内周脱碘酶 (IRD) 活性,可以使 T4 和 T3 外环脱碘分别形成 rT3、T2<sup>[7-8]</sup>。D3 脱碘酶对于 T3 的亲合性高于 T4,大部分血液中的 rT3 来自于 D3 而不是 D1 对 T4 的催化。甲状腺机能减退时其活性降低,甲状腺机能亢进时其活性升高。甲状腺激素通过 D1、D2 酶的作用及 D3 酶的失活,使其在组织中呈稳态<sup>[9]</sup>。此外,在胚胎发育过程中 D3 可使 T4 和 T3 失活,从而调节胞内 T3 水平,防止胚胎暴露于高活性的甲状腺激素环境中。3 种酶的脱碘合成反应见图 1。

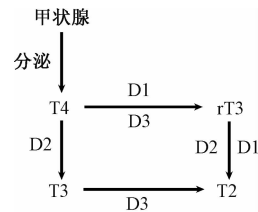


图 1 3 种脱碘酶在甲状腺激素合成过程中的作用

Fig. 1 The basic deiodinase reactions

(Brown *et al.* 2007<sup>[10]</sup>)

表 1 3 种脱碘酶的特点及生物学功能

Table 1 The characteristics of three types of deiodinases (Ahmed *et al.* 2008<sup>[4]</sup>)

类型 type	脱碘酶 Deiodinases		
	D1	D2	D3
主要形式 Main forms	T4-T3, rT3-T2	T4-T3, rT3-T2	T4-rT3, T3-T2
分布 Expression	肝、肾、甲状腺	大脑、垂体、棕色脂肪细胞	大脑、胎盘、子宫
功能 Function	催化形成血液中 T3 和 rT3	主要催化局部组织产生 T3	催化内环脱碘,使 T4 转化成 rT3, T3 转化成 T2
酶活性调节 Activity and regulation on	甲减 Hypothyroidism 甲亢 Hyperthyroidism	活性降低 活性升高 活性降低	活性降低 活性升高

## 2 甲状腺激素受体

TH 必须与甲状腺激素受体 (thyroid hormone receptor, TR) 结合后才能发挥 TH 作用<sup>[11]</sup>。在各种组织的细胞核内都有与甲状腺激素相结合的受体,只是在不同组织中的受体数目不同。TR 首次克隆在 1986 年,它属于核受体超家族成员,这个家族成员还包括糖皮质激素受体、雌激素受体、黄体酮受体、雄激素受体、醛固酮受体、维生素 D 受体、视黄酸受体 (retinoic acid receptor, RAR)、维甲酸 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 以及核孤儿受体。甲状腺激素受体是由 2 个不同的基因  $\alpha$  和  $\beta$  编码,基因转录后剪接不同产生了 TR $\alpha$  和 TR $\beta$  世纪 2 种不同亚型<sup>[12]</sup>。

与核受体超家族的其他成员一样,甲状腺激素受体有 DNA 结合区 (DNA-binding domain, DBD)、配体结合区 (ligand-binding domain, LBD) (图 2)。A/B 区具有转录激活作用,此区保守程度最小。C 区为 DNA 结合区,其保守程度最高。C 区内有 2 个锌指结构,二者间隔 15 ~ 17 个氨基酸的序列。第一个锌指结构包含 P 盒,决定与 TR 相互作用的 DNA 序列的特异性。第二个锌指结构靠近羧基端,参与受体二聚体的形成。D 区为铰链区,具有核定位序列。E 区是 LBD 区,可以介导配体结合和二聚化过程<sup>[12-13]</sup>。

对于组织细胞发生的反应,其中有三个重

要特征与甲状腺激素受体有关。(1) 采用 cDNA 微阵列技术证实 TH 可调控大量靶基因的表达<sup>[14-15]</sup>。TR 与位于靶基因中启动子或增强子区域的特定应答元件 (thyroid hormone response elements, TRE) 结合,通过激活或抑制靶基因的转录活性使受体诱导基因表达发生改变。核受体二聚体与应答元件 (TRE) 相结合的半位点的核苷酸序列通常是 AGAACA 或 AGGTGA。(2) TR 以单体形式,TR-TR 的同源二聚体形式,或与维甲酸 X 受体 (RXR) 形成异源二聚体形式后与应答元件 (TRE) 结合<sup>[16]</sup>。异源二聚体与应答元件 (TRE) 结合的亲和力远高于同源二聚体与应答元件 (TRE) 结合的亲和力。(3) 与 DNA 结合后,TR 通过与转录辅因子的直接或间接的相互作用来改变转录活性。这些转录辅助因子包括辅阻遏物和辅激活物。辅阻遏物有组蛋白乙酰基转移酶活性,辅激活因子有脱乙酰酶活性<sup>[17]</sup>。这些对于理解 TH 如何调节两栖动物变态过程十分重要,因为受体、转录因子、辅阻遏物、辅激活因子和其他染色质之间可能会有不同的组合,所以在蝌蚪变态过程中,基因表达的差异将会导致不同的特异性组织产生 (表 2)。

## 3 甲状腺激素在两栖动物变态中的作用

甲状腺激素调控两栖动物幼体变态进程。通过手术切除幼体蝌蚪的甲状腺,可造成幼体

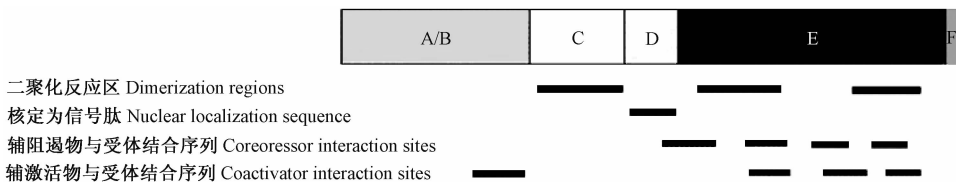


图 2 TH 受体结构功能分区图

Fig. 2 Functional domains of the TH receptor (Zhang *et al.* 2000<sup>[12]</sup>)

TH 受体可分成 6 个区,从氨基端到羧基端依次为 A ~ F 区,它们组成 3 个功能域。其中 A 区和 B 区合成 A/B 区,组成转录激活域; C 区形成 DNA 结合域与 E ~ F 区形成配体结合域; D 区为铰链区。图中黑线表示该区的功能。

The modular structure of the TH receptor can be divided into six regions (A - F) with three functional domains: A/B, activation function (A and B regions); DNA-binding domain (C region); Ligand-binding domain (E and F regions); D domain is the hinge region. The thick black lines indicate the function of the domain.

表 2 在两栖动物变态阶段,甲状腺激素在各个组织中形态和生化方面的反应

Table 2 Diversity of morphological and biochemical responses to thyroid hormone during amphibian metamorphosis (Tata 1999<sup>[17]</sup>)

组织 Tissue	反应 Response	
	形态结构方面 Morphological	生物化学方面 Biochemical
大脑 Brain	重构;细胞翻转	细胞分裂;细胞凋亡;蛋白质合成
肝 Liver	功能的分化;结构的重构	诱导清蛋白、尿素循环酶的生成;幼体与成体间血红蛋白的转换
眼睛 Eye	重新定位;视网膜神经细胞的形成;晶状体的改变	视色素之间的转换;诱导 $\beta$ -晶体蛋白形成
皮肤 Skin	重构;角质化作用的发生;颗粒腺体的形成	诱导胶原、63 ku 角蛋白、爪蟾抗菌肽的形成
肢芽和肺 Limb bud, lung	骨骼,皮肤,肌肉,神经等重新形成	细胞增殖;基因表达
尾和鳃 Tail, gills	组织退化	细胞的程序性死亡;诱导分解酶开始作用
肠 Intestine	主要组织的重塑	新的结构和功能形成
免疫系统 Immune system	免疫细胞重新分布	获得免疫活性
肌肉 Muscle	生长,分化,细胞凋亡	诱导肌球蛋白重链

发育停止。若对已切除甲状腺的蝌蚪进行 T4 或 T3 外源性处理,可使蝌蚪重新开始发育至变态。化学药物他巴唑可以抑制甲状腺激素的合成。采用他巴唑喂养蝌蚪,发现部分蝌蚪的发育进程受到抑制,且这些蝌蚪脑颅骨骨骼的重构停止<sup>[10]</sup>。

两栖动物幼体变态主要体现在器官(例如脑、肢芽、尾部、肠和胰腺)和组织的重构<sup>[18]</sup>。虽然甲状腺激素可直接调节器官和组织的重构与发生,但不同器官和组织对甲状腺激素的反应差异明显。将一只蝌蚪的尾部移植到另一只蝌蚪的尾部上,在蝌蚪的变态过程中移植的尾部和宿主的尾部同时都被吸收直至消失。反之,把眼睛移植到蝌蚪的尾部,眼睛发育正常,而眼睛周围的尾部组织出现细胞凋亡。随着尾部的消失,眼睛则向前移动与躯体部位融合<sup>[17]</sup>。另一实验证据显示,T3 可以诱导附肢的形成,却导致尾部组织的细胞凋亡<sup>[19]</sup>,由此可见甲状腺激素对尾部和附肢所产生的作用是截然相反的。表 2 显示了在两栖动物幼体变态阶段,其体内的不同组织器官对 TH 表现出的不同反应。下文主要就甲状腺激素在尾部吸收,消化系统的重构,以及对神经系统的作用这三大方面进行综述。

**3.1 尾部吸收** 在蝌蚪前肢伸出后,尾部细胞发生程序性凋亡,导致尾部萎缩直至完全消失。蝌蚪的尾部主要由表皮细胞、肌细胞和成纤维

细胞 3 种细胞组成。其中,表皮细胞相比较于肌细胞和成纤维细胞,其退化较慢。表皮细胞在尾部的不同部位退化程度差异明显,尾尖处的表皮细胞退化最强,尾中次之,尾根最弱。其凋亡的主要形式表现为表层细胞角质化增强,使其由原来的两层细胞增多变为数层细胞,且表面形成角质层;基层细胞破裂解体,真皮纤维膨胀松散<sup>[20]</sup>。变态前期的蝌蚪尾肌保持原始肌节形式,且肌节的外周组织和尾尖内含有幼稚肌纤维,其中含有大量的肌原生质。当进入变态阶段,肌节中肌原纤维开始断裂溶解直至每个肌节中都出现退化程度加深的肌纤维,并有少数肌纤维完全消失只剩一个空的肌内膜。变态前期蝌蚪的结缔组织是由成纤维细胞和巨噬细胞与纤维组成网状结构。尾部吸收时结缔组织中纤维膨胀、溶解,细胞形状不规则,巨噬细胞吞噬许多解体的细胞碎片以及色素颗粒团<sup>[20]</sup>。

Oofusa 等研究发现蝌蚪尾部细胞的程序性凋亡不仅受甲状腺激素的精密调控,并且与多种酶有关<sup>[21]</sup>。尾部的吸收机理可能是 TH 在结缔组织中通过诱导成纤维细胞下调合成细胞外基质蛋白的基因表达,上调许多可以合成蛋白酶基因表达,以此溶解尾、脊索、背鳍和腹鳍结构<sup>[22]</sup>。尾部完全溶解表明 TH 可以诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),包括基质溶解素-3、明胶酶 A、胶原酶 9

等其他多种蛋白水解酶表达,即 TH 可上调成纤维细胞胞内水解酶、丝氨酸蛋白酶和成纤维细胞活化因子的表达。当细胞凋亡后,巨噬细胞聚集到尾部收集细胞碎片并以自身的蛋白水解酶消化它们。蛋白水解酶为胶原酶,若加入胶原酶抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)会抑制尾部的吸收<sup>[10]</sup>。

TH 可以诱导肌细胞凋亡。用哺乳动物催乳素处理过的蝌蚪或者超表达催乳素的转基因蝌蚪在变态阶段不会出现尾部吸收现象。即使在尾部正在吸收时,向尾肌注射抗凋亡基因 *Bcl-Xl* 也可保护肌细胞。通过微阵列分析尾部吸收实验,某些胞质蛋白酶上调会激活尾肌内 *caspase-3* 基因,促使尾肌细胞凋亡<sup>[23]</sup>。尾肌中含有 ADP-核糖聚合酶,在细胞凋亡启动时,116 ku 的 ADP-核糖聚合酶被 *caspase-3* 剪切为 31 ku 和 85 ku 的 2 个片段,导致 ADP-核糖聚合酶中与 DNA 结合的两个锌指结构与羧基端的激活区域分离,使受 ADP-核糖聚合酶负调控的核酸内切酶活性增高,裂解核小体间的 DNA 引起细胞凋亡<sup>[24]</sup>。

**3.2 消化系统的重构** 变态前期的蝌蚪肠道是由黏膜层、肌层和外膜组成的盘成螺旋形的管道。黏膜层由单层柱状的上皮细胞组成,肌肉层由一层环形平滑肌构成,外膜层不明显<sup>[25]</sup>。变态期蝌蚪肠道的长度比变态前期蝌蚪肠道的长度缩短 75%,此时肠道由复层扁平上皮细胞构成黏膜层,腺体增多,平滑肌层增加,外膜明显。整个消化道分化出典型脊椎动物的胃和小肠<sup>[26]</sup>。

目前,涉及蝌蚪肠道重构的机制尚存争议。Schreiber 等人认为在蝌蚪变态前期,其肠道上皮细胞进行增殖分裂。进入变态高峰期,肠道最内层的上皮细胞开始凋亡,但此时上皮细胞增殖分裂仍呈上升趋势<sup>[27]</sup>。即蝌蚪在变态高峰期肠道开始急剧变短时,肠道上皮细胞依旧连续增殖。蝌蚪至变态末期,肠隐窝和绒毛处的上皮细胞依然进行增殖,直到变态期结束数月之后,只有肠隐窝处的上皮细胞进行增殖<sup>[28]</sup>。但是 Shi 等采用消减杂交技术,认为肠

道内的特定基因受 TH 调控<sup>[29]</sup>。TH 在蝌蚪变态高峰期下调肠道内的特定基因,在变态结束后,TH 再一次上调这些基因表达<sup>[18,30]</sup>。即在变态高峰期,TH 会抑制蝌蚪肠道内的特定基因表达,致使肠道上皮细胞不再增殖;当变态完成后,这些受抑制的基因恢复表达,肠道上皮细胞再次开始增殖。

Ishizuya-Oka 等认为在肠道重构过程中,不同类型细胞之间的相互作用是非常重要的<sup>[31]</sup>。在器官培养中,甲状腺激素可以通过诱导肠间质细胞来调控上皮细胞变化。反之,甲状腺激素受体在上皮细胞中表达,可抑制肠道间质和平滑肌细胞。例如,三合蛋白(triadin, TRDN)在上皮细胞中表达,会抑制小肠横截面发生改变,但不会抑制肠道的缩短。因此肠道的重构机制可能是 TH 调控蝌蚪胚胎发育过程中与肠道形成相关的基因再次表达<sup>[10]</sup>。

在蝌蚪变态高峰期,胰腺开始收缩,形状发生改变。蝌蚪进入变态末期时,胰腺在十二指肠附近形成典型的细长结构。由于胰腺形状发生变化,外分泌细胞下调胰腺的终末分化基因表达。蝌蚪的胰腺重构与肠道重构机制类似,即在变态阶段,外源 TH 下调胰腺内特定基因的表达,当蝌蚪变态结束后,这些基因再次开始表达。在胰腺重构时,其内部可产生胰岛素的内分泌细胞结构也需要重构。蝌蚪体内产生胰岛素的  $\beta$  细胞一般以单个或聚集形式存在。在变态高峰期,随着胰腺收缩,可以产生生长激素抑制素和胰高血糖素的内分泌细胞开始聚集成丛。在蝌蚪变态末期,呈岛状聚集的  $\beta$  细胞开始分泌胰岛素<sup>[32-33]</sup>。

变态阶段肝器官同样会发生重构。1960 年 Paik 等发现蝌蚪变态成为青蛙经过从氨到尿素排泄的转换<sup>[34]</sup>。肝是尿素循环的器官。白蛋白上调蝌蚪后期肝细胞基因的表达<sup>[35-36]</sup>。外源性 TH 诱导肝薄壁组织细胞的改变。

**3.3 甲状腺激素对大脑的影响** TH 在两栖动物中枢神经系统(central nervous system, CNS)的正常发育过程中是必不可少的。TH 可以调控神经元突触的形成,以及中枢神经系统中神

经递质受体的分布<sup>[37]</sup>。甲状腺功能的紊乱,如 TH 不足或者过多,可引起神经元增殖、迁移的异常,树突的密度和分枝减少,甚至可改变中枢神经系统中的神经递质,阻碍 r-氨基丁酸、腺苷酸和抗氧化在中枢神经系统中发挥作用,这可对机体造成不可逆转的损害<sup>[38]</sup>。此外,TH 还可诱导特异性神经元的凋亡<sup>[4]</sup>。

在蝌蚪早期脑部发育过程中,TH 起着刺激神经元增殖分裂的作用。采用微阵列技术证实,TH 可以上调大脑组织细胞内基因的表达。例如 TH 可诱导 5-溴脱氧尿嘧啶核苷的合成。与 TH 直接作用的基因所编码的转录因子能激活神经细胞增殖分裂<sup>[23]</sup>。在蝌蚪的变态前期,TH 调控大脑室神经细胞的 DNA 复制和细胞增殖。在变态高峰期神经细胞 DNA 复制停止,细胞开始大量分化形成具有机能的神经元,同时大脑内的组织开始重构。目前为止,神经系统内各个组织重构的分子作用机制尚不明确<sup>[39]</sup>。

**3.4 变态阶段其他组织的重构** 成体两栖动物皮肤由表皮、真皮和皮下层构成。变态前期的蝌蚪皮肤由表皮、表皮下的成纤维细胞层和皮下层组成,无腺体,皮肤中的三层细胞均进行增殖。蝌蚪至变态高峰期,表皮下的成纤维细胞在 TH 作用下开始合成胶原纤维、弹性纤维和基质,形成真皮。此时,在真皮层开始出现黏液腺和毒腺等皮肤腺体。另外,皮肤中胶原合成和沉积方式也在 TH 的作用下发生改变。在蝌蚪变态阶段,TH 可诱导眼球中晶状体合成  $\beta$ -晶体蛋白,以及视网膜上形成新的视细胞。此外,变态过程中蝌蚪的免疫细胞重新分布,使其获得免疫活性。这些改变便于其以后更好适应陆栖生活<sup>[40]</sup>。

## 4 在变态过程甲状腺激素、甲状腺激素受体和脱碘酶三者的互作

在受精 10 d 后的爪蟾 (*Xenopus laevis*) 体内就可以检测到 TH,随后蝌蚪体内 TH 浓度逐渐升高至变态高峰期。在蝌蚪尾芽期,D2 催化 T4 转换为 T3,诱导蝌蚪的肢芽和脑室细胞增殖分裂。蝌蚪肢芽和脑细胞中含有高浓度的

TR $\alpha$ 、维甲酸 X 受体  $\alpha$  (RXR $\alpha$ ) 和脱碘酶 D2<sup>[41]</sup>。此时蝌蚪尾部尚未检测到 D2,且尾部细胞中 TR 含量很低。蝌蚪进入变态高峰期,由于尾部吸收以及其他器官组织进行重构时需要高浓度的甲状腺激素,所以通过上调尾部、肠道和垂体前叶内 D2 脱碘酶,使甲状腺激素浓度升高来调控器官重构。在蝌蚪变态高峰期只有上调垂体前叶 D2 脱碘酶,才能诱导尾部和肠道 TR $\beta$  的表达<sup>[42]</sup>。这说明 TR $\alpha$  调节蝌蚪变态前期的反应,即生长过程。TR $\beta$  是甲状腺激素直接结合的受体并且它在变态高峰期的蝌蚪尾部内达到最高水平<sup>[43-45]</sup>。当甲状腺激素浓度足够高时,通过与 TR $\beta$  结合来调控器官组织细胞的凋亡和重构。

D3 脱碘酶在 TH 对不同细胞调控中起着重要作用<sup>[46]</sup>。D3 脱碘酶在蝌蚪视网膜的背侧边缘区进行局部的组成型表达<sup>[47-48]</sup>。D3 脱碘酶抑制甲状腺激素对视网膜背侧边缘区细胞发挥作用,导致 TH 只调控视网膜腹侧边缘细胞进行分裂。蝌蚪视网膜的不对称生长导致其顶盖出现同侧投射神经纤维。若抑制 D3 脱碘酶活性,则可抑制蝌蚪视网膜的不对称生长以及同侧投射纤维的形成<sup>[10]</sup>。另外,在蝌蚪变态前期 D3 脱碘酶的组成型表达能防止内源性 TH 浓度的不断增加。随着蝌蚪进入变态高峰期,其尾部细胞内 D3 脱碘酶活性急剧下降,而 D2 脱碘酶活性和 TR $\beta$  数量迅速升高,导致尾部萎缩乃至逐步消失。综上所述,甲状腺受体,内源性 TH 以及脱碘酶三者之间是彼此相互作用,共同调节完成两栖动物幼体到成体的变态历程。

## 5 研究展望

近年来涉及甲状腺激素调节两栖动物变态的研究取得了较大进展,但仍存在许多问题有待探讨。甲状腺分泌内源性的甲状腺激素通常起始于两栖动物幼体的变态前期。内源性的甲状腺激素是脱碘酶的专一底物。原位杂交证实 D2 和 D3 等脱碘酶在两栖动物的胚胎阶段就开始表达。蛙类胚胎一般不具备分泌甲状腺激素的能力,因而 D2 和 D3 脱碘酶在胚胎阶段表

达的意义何在。此外,甲状腺激素受体 TR 具有多个亚型,TR 之间可以形成同源二聚体、与维甲酸 X 受体(RXR)结合形成异源二聚体。TR 多个亚型,同源和异源二聚体可能具有不同的机能,其不同组织或器官中的差异表达会造成两栖动物尾部的凋亡或肢芽的增殖和分化。上述问题值得在今后研究中加以关注。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] Macchia P E. Recent advances in understanding the molecular basis of primary congenital hypothyroidism. *Molecular Medicine Today*, 2000, 6(1): 36 - 42.
- [ 2 ] Manley N R, Capecchi M R. Hox group 3 paralogs regulate the development and migration of the thymus, thyroid, and parathyroid glands. *Developmental Biology*, 1998, 195(1): 1 - 15.
- [ 3 ] DeVito M, Biegel L, Brouwer A, et al. Screening methods for thyroid hormone disruptors. *Environmental Health Perspectives*, 1999, 107(5): 407 - 415.
- [ 4 ] Ahmed O M, El-Gareib A W, El-Bakry A M, et al. Thyroid hormones states and brain development interactions. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2008, 26(2): 147 - 209.
- [ 5 ] Bassett J H, Boyde A, Howell P G, et al. Optimal bone strength and mineralization requires the type 2 iodothyronine deiodinase in osteoblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(16): 7604 - 7609.
- [ 6 ] Galton V A. The roles of the iodothyronine deiodinases in mammalian development. *Thyroid*, 2005, 15(8): 823 - 834.
- [ 7 ] Gereben B, Zavacki A M, Ribich S, et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocrine Reviews*, 2008, 29(7): 898 - 938.
- [ 8 ] St Germain D L, Galton V A, Hernandez A. Minireview: defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges. *Endocrinology*, 2009, 150(3): 1097 - 1107.
- [ 9 ] Bianco A C, Kim B W. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation*, 2006, 116(10): 2571 - 2579.
- [ 10 ] Brown D D, Cai L Q. Amphibian metamorphosis. *Developmental Biology*, 2007, 306(1): 20 - 33.
- [ 11 ] Das B, Matsuda H, Fujimoto K, et al. Molecular and genetic studies suggest that thyroid hormone receptor is both necessary and sufficient to mediate the developmental effects of thyroid hormone. *General and Comparative Endocrinology*, 2010, 168(2): 174 - 180.
- [ 12 ] Zhang J S, Lazar M A. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annual Review of Physiology*, 2000, 62: 439 - 466.
- [ 13 ] Yen P M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiological Reviews*, 2001, 81(3): 1097 - 1142.
- [ 14 ] Feng X, Jiang Y, Meltzer P, et al. Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray. *Molecular Endocrinology*, 2000, 14(7): 947 - 955.
- [ 15 ] Flores-Morales A, Gullberg H, Fernandez L, et al. Patterns of liver gene expression governed by TRbeta. *Molecular Endocrinology*, 2002, 16(6): 1257 - 1268.
- [ 16 ] Furlow J D, Neff E S. A developmental switch induced by thyroid hormone: *Xenopus laevis* metamorphosis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2006, 17(2): 40 - 47.
- [ 17 ] Tata J R. Amphibian metamorphosis as a model for studying the developmental actions of thyroid hormone. *Biochimie*, 1999, 81(4): 359 - 366.
- [ 18 ] Schreiber A M, Mukhi S, Brown D D. Cell-cell interactions during remodeling of the intestine at metamorphosis in *Xenopus laevis*. *Developmental Biology*, 2009, 331(1): 89 - 98.
- [ 19 ] Tata J R, Kawahara A, Baker B S. Prolactin inhibits both thyroid hormone-induced morphogenesis and cell death in cultured amphibian larval tissues. *Developmental Biology*, 1991, 146(1): 72 - 80.
- [ 20 ] 崔之兰. 北方狭口蛙 *Kaloula borealis* (Barbour) 蝌蚪尾在变态期退化过程中的组织学观察. *北京大学学报: 自然科学版*, 1966, 12(1): 78 - 90.
- [ 21 ] Oofusa K, Yoshizato K. Biochemical and immunological characterization of collagenase in tissues of metamorphosing bullfrog tadpoles. *Development, Growth & Differentiation*, 1991, 33(4): 329 - 339.
- [ 22 ] Berry D L, Schwartzman R A, Brown D D. The expression pattern of thyroid hormone response genes in the tadpole tail identifies multiple resorption programs. *Developmental Biology*, 1998, 203(1): 12 - 23.
- [ 23 ] Das B, Cai L Q, Carter M G, et al. Gene expression changes at metamorphosis induced by thyroid hormone in *Xenopus laevis* tadpoles. *Developmental Biology*, 2006, 291(2): 342 - 355.
- [ 24 ] Smulson M E, Simbulan-Rosenthal C M, Boulares A H, et al. Roles of poly (ADP-ribosyl) ation and PARP in apoptosis, DNA repair, genomic stability and functions of p53 and E2F-1. *Advances in Enzyme Regulation*, 2000,

- 40(1) : 183 – 215.
- [25] Sirakov M, Plateroti M. The thyroid hormones and their nuclear receptors in the gut: from developmental biology to cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2011, 1812(8) : 938 – 946.
- [26] McAvoy J W, Dixon K E. Cell specialization in the small intestinal epithelium of adult *Xenopus laevis*: structural aspects. *Journal of Anatomy*, 1978, 125(1) : 155 – 169.
- [27] Heimeier R A, Das B, Buchholz D R, et al. Studies on *Xenopus laevis* intestine reveal biological pathways underlying vertebrate gut adaptation from embryo to adult. *Genome Biology*, 2010, 11(5) : R55.
- [28] Schreiber A M, Cai L, Brown D D. Remodeling of the intestine during metamorphosis of *Xenopus laevis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(10) : 3720 – 3725.
- [29] Shi Y B, Brown D D. The earliest changes in gene expression in tadpole intestine induced by thyroid hormone. *Journal of Biological Chemistry*, 1993, 268(27) : 20312 – 20317.
- [30] Shi Y B, Hayes W P. Thyroid hormone-dependent regulation of the intestinal fatty acid-binding protein gene during amphibian metamorphosis. *Developmental Biology*, 1994, 161(1) : 48 – 58.
- [31] Ishizuya-Oka A, Shimozaawa A. Inductive action of epithelium on differentiation of intestinal connective tissue of *Xenopus laevis* tadpoles during metamorphosis in vitro. *Cell and Tissue Research*, 1994, 277(3) : 427 – 436.
- [32] Mukhi S, Horb M E, Brown D D. Remodeling of insulin producing beta-cells during *Xenopus laevis* metamorphosis. *Developmental Biology*, 2009, 328(2) : 384 – 391.
- [33] Mukhi S, Mao J, Brown D D. Remodeling the exocrine pancreas at metamorphosis in *Xenopus laevis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(26) : 8962 – 8967.
- [34] Paik W K, Cohen P P. Biochemical studies on amphibian metamorphosis. I. The effect of thyroxine on protein synthesis in the tadpole. *Journal of General Physiology*, 1960, 43(4) : 683 – 696.
- [35] Atkinson B G, Warkman A S, Chen Y. Thyroid hormone induces a reprogramming of gene expression in the liver of premetamorphic *Rana catesbeiana* tadpoles. *Wound Repair and Regeneration*, 1998, 6(4) : 323 – 337.
- [36] Mukhi S, Cai L Q, Brown D D. Gene switching at *Xenopus laevis* metamorphosis. *Developmental Biology*, 2010, 338(2) : 117 – 126.
- [37] Patel J, Landers K, Li H, et al. Thyroid hormones and fetal neurological development. *Journal of Endocrinology*, 2011, 209(1) : 1 – 8.
- [38] Haddow J E. Hypothyroidism: detecting and treating early symptoms as the body's energy rheostat is slowly turned down. *Journal of Medical Screening*, 2010, 17(4) : 163.
- [39] Huggins P, Johnson C K, Schoergendorfer A, et al. Identification of differentially expressed thyroid hormone responsive genes from the brain of the *Mexican Axolotl* (*Ambystoma mexicanum*). *Comparative Biochemistry and Physiology C: Toxicology & Pharmacology*, 2012, 155(1) : 128 – 135.
- [40] Du Pasquier L, Robert J, Courtet M, et al. B-cell development in the amphibian *Xenopus*. *Immunological Reviews*, 2000, 175(1) : 201 – 213.
- [41] Cai L Q, Brown D D. Expression of type II iodothyronine deiodinase marks the time that a tissue responds to thyroid hormone-induced metamorphosis in *Xenopus laevis*. *Developmental Biology*, 2004, 266(1) : 87 – 95.
- [42] Huang H, Cai L Q, Remo B F, et al. Timing of metamorphosis and the onset of the negative feedback loop between the thyroid gland and the pituitary is controlled by type II iodothyronine deiodinase in *Xenopus laevis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98(3) : 7348 – 7353.
- [43] Yen P M, Feng X, Flamant F, et al. Effects of ligand and thyroid hormone receptor isoforms on hepatic gene expression profiles of thyroid hormone receptor knockout mice. *Embo Reports*, 2003, 4(6) : 581 – 587.
- [44] Eliceiri B P, Brown D D. Quantitation of endogenous thyroid hormone receptors alpha and beta during embryogenesis and metamorphosis in *Xenopus laevis*. *Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269(39) : 24459 – 24465.
- [45] Galay-Burgos M, Power D M, Llewellyn L, et al. Thyroid hormone receptor expression during metamorphosis of *Atlantic halibut* (*Hippoglossus hippoglossus*). *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2008, 281(1/2) : 56 – 63.
- [46] Ng L, Lyubarsky A, Nikonov S S, et al. Type 3 deiodinase, a thyroid-hormone-inactivating enzyme, controls survival and maturation of cone photoreceptors. *Journal of Neuroscience*, 2010, 30(9) : 3347 – 3357.
- [47] Marsh-Armstrong N, Huang H, Remo B F, et al. Asymmetric growth and development of the *Xenopus laevis* retina during metamorphosis is controlled by type III deiodinase. *Neuron*, 1999, 24(4) : 871 – 878.
- [48] Morvan-Dubois G, Sebillot A, Kuiper G G J M, et al. Deiodinase activity is present in *Xenopus laevis* during early embryogenesis. *Endocrinology*, 2006, 147(10) : 4941 – 4949.