

Роль дейодиназ 1-го и 2-го типа в метаболизме тиреоидных гормонов (обзор литературы)

К.Б.н. Г.М. АРТЫКБАЕВА

Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

Тиреоидные гормоны контролируют рост, развитие и обмен веществ организма. Дейодиназы йодтиронинов катализируют удаление остатка йода с внешнего или внутреннего кольца молекулы прогормона тироксина (Т4), продуцируя либо активную (Т3), либо неактивную (обратный Т3, оТ3) форму трийодтиронина. Дейодиназа 1-го типа (Д1) катализирует обе эти реакции. Дейодиназа 2-го типа (Д2) образует из Т4 активный Т3 внутри клетки, иницируя тем самым передачу гормонального сигнала на генетический аппарат клеток. Экспрессия Д2 в отдельных тканях (гипоталамус, гипофиз, бурая жировая ткань, улитка внутреннего уха, сетчатка глаза, кость и некоторые другие) свидетельствует о роли фермента в развитии этих органов. В обзоре описаны последние достижения в области изучения молекулярных свойств Д1 и Д2, а также их роли в физиологии.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, дейодиназы, экспрессия, регуляция, генетически модифицированные животные.

Role of type 1 and 2 deiodinases in thyroid metabolism (review)

G.M. ARTYKBAEVA

Institute of Bioorganic chemistry named after acad. A.S. Sadykov, Republic of Uzbekistan

Thyroid hormones control growth, development and metabolism in animals. The iodothyronine deiodinases catalyze the removal of an iodine residue from outer or inner ring of the pro-hormone thyroxine (T4) molecule, thus producing either the active form triiodothyronine (T3; activation) or inactive metabolites (reverse T3; inactivation), respectively. Type 1 deiodinase (D1) catalyzes both reactions. Over the last years, several studies have attempted to understand the mechanisms of D1 function, underlying its effects on thyroid metabolism in physiology and pathology. Type 2 deiodinase (D2) initiates thyroid hormone signaling by activating the T4 to the biologically active T3 molecule followed by gene expression on a cell-specific basis. Expression of D2 in such specific tissues as hypothalamus, pituitary, brain, brown adipose tissue, cochlea, retina, skeleton demonstrates the role of enzyme in physiology of these organs suggesting further therapeutic application. The current review intended to provide an updated picture of the recent advances concerning the molecular properties of D1 and D2 as well as their role in physiology.

Keywords: thyroid hormones, deiodinases, expression, regulation, genetically modified animal models.

doi: 10.14341/probl20162246-52

Тиреоидные гормоны необходимы для развития и метаболизма фактически всех тканей животного организма. Хотя щитовидная железа человека в основном секретирует тироксин (Т4), на уровне тканей действует более активный гормон — трийодтиронин (Т3). Критически важная активация Т4 путем превращения его в Т3 катализируется двумя дейодиназами йодтиронинов — ферментами 1-го (Д1) и 2-го типов (Д2). Инактивация тиреоидных гормонов осуществляется с участием дейодиназы 3-го типа (Д3), катализирующей 5-дейодирование внутреннего кольца как Т4, так и Т3 (рис. 1) [1].

Д1 слабо продуктивна [константа Михаэлиса (K_m) $10^{-6} - 10^{-7}$ М]. Она катализирует удаление атома йода с внутреннего или внешнего кольца гормона и образует в зависимости от субстрата Т3, обратный Т3 (оТ3) и 3,3'-Т2 в равных пропорциях. Основная часть циркулирующего в крови Т3 обусловлена действием на Т4 именно Д1, которая локализована в плазматической мембране клеток и экспрессируется в печени и почках.

Фермент Д2 (K_m 10^{-9} М) значительно более эффективен и катализирует удаление атома йода только с внешнего кольца Т4, образуя физиологически активный Т3. Главная роль Д2 заключается в регуля-

ции уровня Т3 внутри клеток, его поступления к клеточным ядрам и насыщения ядерных рецепторов в тканях-мишенях. Д2 защищает ткани от пагубного эффекта гипотиреоза, поскольку благодаря низкой K_m обеспечивает локальную конверсию Т4 в Т3, даже при малых концентрациях субстрата.

Свободные тиреоидные гормоны поступают из крови в клетки благодаря функционированию энергозависимого (потребляющего АТФ) транспортного механизма, в котором участвуют монокарбоксилат транспортер 8 (МСТ8), МСТ10 [2, 3] и Na^+ -органический анионный транспортный белок ОАТР1с1 [4, 5].

В активном центре трех дейодиназ присутствует редкая аминокислота — селеноцистеин [6]. В селенопротеинах кодон UGA кодирует не терминацию трансляции белка, а инсерцию селеноцистеина. В селенопротеиновой мРНК имеется петлеобразный селеноцистеиновый инсерционный элемент SECIS, запускающий специфический фактор элонгации, который в свою очередь связывается с селеноцистеино-

Сведения об авторе:

Артыкбаева Гульнора Мухамедовна — к.б.н., вед.н.с. лаб. молекулярной биологии клетки, Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан;
e-mail: gulnoraar@rambler.ru

© Г.М. Артыкбаева, 2016

вой тРНК и способствует инкорпорации селеноцистеина в растущую аминокислотную цепь на рибосоме.

Цель данного обзора — освещение современных представлений о роли Д1 и Д2 как регуляторов метаболизма тиреоидных гормонов. Дейодиназы обозначаются как Д1 и Д2, а их гены как *Dio1* и *Dio2*.

Биохимические и молекулярные свойства Д1

У позвоночных Д1 экспрессируется в основном в печени и почках. У взрослых млекопитающих транскрипты *Dio1* обнаруживаются также в щитовидной железе, гипофизе, кишечнике, плаценте и гонадах [7]. В эмбриональном периоде найдены и мРНК Д1 и ее ферментная активность Д1, возрастающие на более поздних стадиях жизни. Это позволяет предположить регуляцию экспрессии Д1 на претрансляционном уровне. Примечательно, что в тканях мозга плода человека Д1 не обнаруживается [8].

Известно, что около 80% Т3 образуется при дейодировании Т4 под действием Д1 и Д2, но сравнительная роль Д1 и Д2 в экстратиреоидной продукции Т3 остается неясной. Ранее предполагали, что большая часть циркулирующего Т3 образуется из Т4 под действием именно Д1. Однако Т3 повышает уровень долгоживущей Д1, что противоречит представлению о функционировании обычных петель обратной связи. Позднее было показано, что Д2 также в значительной степени определяет уровень Т3 в сыворотке [9, 10]. В настоящее время Д2 рассматривается как главный тироксинактивирующий фермент с высокой субстратной специфичностью (наномолярная K_m Д2 и микромолярная K_m Д1). Д1 оказалась значительно менее эффективной в выполнении этой реакции, чем Д2, которая в 700 раз более активно дейодирует Т4 в 5'-положении [10].

Роль Д1 и Д2 определяется их клеточной локализацией. Д1 локализована на внутренней поверхности плазматической мембраны, тогда как Д2 — в эндоплазматическом ретикулуме [11], поэтому Т3, образованный под действием Д1, быстрее поступает в плазму. С другой стороны, Т3, образующийся под действием Д2, в большей степени обуславливает Т3-зависимую транскрипцию генов, чем Т3, образующийся под действием Д1 [10]. Присутствие Д2 в эндоплазматическом ретикулуме указывает на то, что образующийся под ее действием Т3 направляется в ядерные компартменты, где локализуются тиреоидные рецепторы TRa и TRb. Контроль экспрессии Д2 с помощью транскрипционных и посттранскрипционных механизмов, регулирующих стабильность ее мРНК, а также посттрансляционных процессов критически важен для ответа клеток на тканеспецифичное действие тиреоидных гормонов [12].

Роль Д1 в метаболизме тиреоидных гормонов была доказана на двух линиях генетически модифицированных мышей. Линия СЗН имела наследственно сниженную экспрессию Д1 в печени и почках, а у

мышей линии D1KO был нокаутирован ген *Dio1* [13]. У мышей линии СЗН уменьшение активности Д1 коррелировало с повторяющейся инсерцией CGT в 5'-фланкирующий регион гена *Dio1*, что, по-видимому, нарушало свойства промотора [14]. У мышей обеих линий были повышены уровни общего и свободного Т4 и оТ3 в сыворотке на фоне нормальных концентраций свободного Т3 и ТТГ. Иными словами, Д1 не играет существенной роли в поддержании нормального уровня Т3 в сыворотке эутиреоидных мышей. Сохранение нормальных концентраций свободного Т3 у мышей могло быть связано с тем, что при уменьшенной конверсии Т4 в Т3 суточная продукция последнего обеспечивается повышенным уровнем свободного Т4. Это объясняет сохранение эутиреоидного фенотипа мышами обеих линий [15].

Дефицит Д1 отчетливо меняет метаболизм и экскрецию йодтиронинов. После инъекции Т4 и Т3 мышам линии D1KO фекальная экскреция йодтиронинов существенно превышала таковую у мышей дикого типа, а экскреция йодида с мочой была значительно меньшей. Эти данные указывают на то, что большая часть йодида, образующегося под действием Д1, происходит из субстратов, отличных от Т4 [13]. В отсутствие Д1 йодтиронины не дейодируются, а экскретируются с калом. Такая роль Д1 может быть особенно важной при дефиците йода. У мышей D1KO введение Т3 повышало его уровень в сыворотке и обуславливало более высокую степень гипертиреоза, чем у мышей дикого типа. Следовательно, Д1 способна сглаживать последствия гипертиреоза и дефицита йода [16].

В последнее время продемонстрирована возможная роль Д1 в биосинтезе тиронаминов [3-йодтиронамина (3-Т₁АМ) и тиронамина (Т₀АМ)] [17–19]. Эти производные тиронинов могут препятствовать типичным эффектам тиреоидных гормонов. Йодтиронамины имеют K_m , сравнимую с таковой йодтиронинов. Следовательно, как и йодтиронины, они легко дейодируются соответствующими дейодиназами [18]. Физиологическая роль тиронаминов остается неясной, но, согласно фармакологическим исследованиям, Т₁АМ вызывает интенсивную гипотермию и брадикардию, обуславливая состояние гипометаболизма. На модели окклюзии срединной церебральной артерии у мышей Т₁АМ почти на 40% уменьшал объем зоны инфаркта [17]. Таким образом, не исключено существование сигнального пути, ведущего к быстрым физиологическим эффектам, противоположным тем, которые индуцируются избытком тиреоидных гормонов [19]. Однако в настоящее время прямые доказательства синтеза тиронаминов из тиреоидных гормонов *in vivo* отсутствуют.

Физиологическая роль Д2

Функции Д2 *in vivo* исследовались у мышей с нокаутом гена данного фермента, которые сохраняли

нормальную плодовитость [20]. У мышей линии D2KO отмечалось изолированное гипотиреоидное состояние важнейших тканей. У мышей этой линии несмотря на нормальную концентрацию ТЗ в сыворотке был повышен уровень ТТГ, и они теряли способность поддерживать температуру тела при воздействии холода; у таких мышей отмечались также потеря слуха и хрупкость костей [21, 22].

Роль D2 в регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси

У мышей D2KO при нормальном уровне ТЗ концентрация ТТГ возрастала в 2–3 раза, на 27–40% увеличивалось содержание Т4 в сыворотке и снижался его плазменный клиренс [23]. При введении ТЗ, но не Т4, уровень ТТГ нормализовался. Иными словами, у мышей D2KO возникала резистентность гипофиза к действию Т4 по механизму обратной связи. Важно отметить, что несмотря на повышенное содержание мРНК ТТГ уровень мРНК ТРГ в паравентрикулярных ядрах не увеличивался. Таким образом, резистентность к супрессивному действию тироксина обуславливалась дефицитом D2 скорее в гипофизе, чем в гипоталамусе [24]. Эти данные свидетельствуют о важности D2 для нормального функционирования системы обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (рис. 2) [25].

Роль D2 в головном мозге

Дефицит D2 сопровождается сниженным образованием ТЗ в развивающемся головном мозге. Однако экспрессия ТЗ-чувствительных генов (*Hairless*, *TrkB*, *Rc3* и *Srg1*) реагировала на дефицит ТЗ (у мышей с нокаутом гена *Dio2*) слабее, чем на тиреоидэктомия [26]. Хотя уровень ТЗ в нейронах зависит от активности D2 в смежных глиальных клетках, определенные механизмы могут смягчать неврологические повреждения, обусловленные дефицитом D2 [26]. Тем не менее экспрессия D2 максимальна в критические периоды развития мозга. Негативные последствия дефицита D2 при развитии ЦНС могут быть ослаблены другими источниками ТЗ, такими как цереброспинальная жидкость и сыворотка крови [26]. Присутствие D2 в хорoidalном сплетении эмбрионов птиц и человека указывает на дополнительную возможность поступления ТЗ в нейроны [27].

Вопрос о роли источника ТЗ в мозге решался путем сравнения экспрессии генов-мишеней у гипотиреоидных мышей дикого типа, мышей линии D2KO и мышей с нокаутом гена транспортера тиреоидных гормонов (*MCT8*) [28]. У мышей D2KO нарушена локальная продукция ТЗ, а у мышей MCT8 нарушен транспорт тиреоидных гормонов в клетку. У мышей с нокаутом гена *MCT8* наблюдалась незначительная реакция генов-мишеней ТЗ, поскольку у них компенсаторно возрастала экспрессия D2, смягчающая локальный дефицит ТЗ. Напротив, у мышей

D2KO возрастала экспрессия генов-мишеней, отрицательно регулируемых ТЗ, но не было выявлено влияния на гены, положительно регулируемые ТЗ. У гипотиреоидных диких мышей была нарушена экспрессия как негативно, так и позитивно регулируемых ТЗ генов-мишеней [28]. Эти данные позволяют предполагать, что реакции генов-мишеней ТЗ в мозге зависят от источника ТЗ (его локального образования или транспорта из сыворотки крови и цереброспинальной жидкости).

Роль D2 в бурой жировой ткани

Как уже отмечалось, мыши с нокаутированным геном *Dio2* не способны поддерживать температуру тела на холоде, несмотря на нормальную концентрацию ТЗ в сыворотке. Из-за нарушения энергообмена в бурой жировой ткани у таких мышей наблюдалась умеренная гипотермия, которая смягчалась компенсаторной реакцией дрожи и сопровождалась резкой потерей веса. Бурые адипоциты мышей D2KO теряют способность реагировать на активаторы аденилатциклазы; в результате меняется реакция мРНК митохондриального разобщающего белка 1 на адриенергическую стимуляцию. Такие же дефекты имеют место при гипотиреозе. При введении ТЗ мышам D2KO все изменения в бурых адипоцитах исчезали [21]. Из этого следует, что цАМФ-зависимый синтез D2 необходим для адаптационного термогенеза в бурых адипоцитах [29]. Дальнейшие исследования обнаружили интенсивное компенсаторное увеличение симпатической стимуляции в бурой жировой ткани. Увеличенный симпатический тонус индуцировал липолиз, который истощал запасы жирных кислот и адаптационно снижал термогенез [29]. Таким образом, была показана роль D2 в термогенезе, индуцированном диетой [30]. Мыши D2KO проявляют повышенную предрасположенность к алиментарному ожирению [31].

Роль D2 в мышцах

D2 экспрессируется в скелетных мышцах. Активность D2 в медленных волокнах I типа в 5 раз выше, чем в быстрых волокнах II типа. Гипотиреоз трехкратно повышает активность D2, не влияя на уровень мРНК этого фермента [32].

Активность D2 в мышечных стволовых клетках возрастает в процессе миогенетической дифференцировки. В первичных миобластах фактор транскрипции FoxO3 индуцирует экспрессию *Dio2*, необходимую для внутриклеточного образования ТЗ [33]. Опосредованное D2 образование ТЗ важно для эффективной транскрипции регулятора миогенетической дифференциации MyoD [33]. Соответственно, в миоцитах мышей D2KO обнаруживался гипотиреоидный фенотип, несмотря на нормальный уровень ТЗ в сыворотке. Экспрессия же ТЗ-чувствительных генов, включая *MyoD*, у них была значительно

уменьшена, а мышечная регенерация замедлена. Таким образом, Д2 необходима для развития, функционирования и восстановления скелетных мышц.

Роль Д2 в улитке внутреннего уха

В улитке внутреннего уха Д2 экспрессируется в надкостничной соединительной ткани. Активность фермента максимальна на 7-й день постнатального развития (за несколько дней до появления слуха). Поскольку тиреоидные рецепторы экспрессируются в улиточном сенсорном эпителии, предполагают, что Д2 обеспечивает пространственно-временную регуляцию паракринного механизма [34].

У мышей D2KO замедлены дифференцировка слухового сенсорного эпителия и развитие улитки. Глухота у таких мышей сходна с глухотой при системном гипотиреозе или с глухотой у мышей с нокаутом гена тиреоидного рецептора [35]. Введение Т3 мышам D2KO улучшало фенотип, доказывая тем самым, что обусловленное Д2 локальное образование Т3 в костном лабиринте необходимо для развития улитки и последующей слуховой функции. В этом случае активация Д2 выполняет роль локального паракринного усилителя эффекта Т3. В целом, можно считать, что развитие нормальной слуховой функции требует точного регулируемого во времени поступления Т3.

Роль Д2 в скелете

Активность Д2 обнаружена в перихондрии эмбриональной ростовой пластинки цыпленка. Модуляция сигнала тиреоидных гормонов в ростовой пластинке регулирует скорость дифференцировки хондроцитов в раннем скелетогенезе [36–38].

Специфичная активность Д2 присутствует только в дифференцированных остеобластах, но не в хондроцитах или остеокластах [39]. Мыши D2KO не отличаются от животных дикого типа линейным ростом, но их кости легче поддаются переломам. Такой фенотип обусловлен уменьшением образования остеобластов без нарушения функции остеокластов. Анализ геномишней Т3 обнаружил дефицит Т3 в остеобластах, что подчеркивает важность продукции Т3, опосредованной Д2, в этих клеточных элементах [40]. Таким образом, для сохранения повышенной (по сравнению с другими клетками скелета) внутриклеточной концентрации Т3 в остеобластах у взрослых животных необходима локальная экспрессия Д2 [41].

Как и в других тканях, активность Д2 в остеобластах увеличивается при гипотиреозе и снижается при гипертиреозе [42]. Тем самым Д2 выступает в роли буфера, смягчающего влияние колебаний уровня тиреоидных гормонов в сыворотке на скелет. Влияние дефицита Т3 на минерализацию костей может быть ослаблено повышением активности Д2 в остеобластах, тогда как ингибирование активности Д2 при гипертиреозе ограничивает пагубные эффекты избытка тиреоидных гормонов [40]. Суще-

ствование такого локального механизма обратной связи объясняет пониженную устойчивость к переломам при гипо- и гипертиреозе [43].

Генетический анализ обнаруживает связь между полиморфизмом rs225014 гена *Dio2* и генерализованным симптоматическим остеоартритом [44]. Этот полиморфизм может иметь географические и этнические различия [45]. Регулируемая Д2 доступность Т3 в хондроцитах, по-видимому, играет важную роль в регуляции обновления и восстановления хрящей.

Роль Д2 в регуляции сезонных ритмов репродукции

Исследования, вначале проведенные на японских перепелах (*Coturnix japonica*), а затем и на млекопитающих, установили ведущую роль Д2 в регуляции сезонного ритма репродукции [46, 47]. Чувствительность гонад к изменениям фотопериода связана с функцией медиобазального гипоталамуса. Свет индуцирует экспрессию Д2 в этом отделе мозга, и концентрация Т3 в нем при длинном световом дне увеличивается в 10 раз [46]. Инфузия Т3, как и длинный световой день, стимулировала рост гонад, тогда как инфузия иопановой кислотой (ингибитор Д2) при длинном дне предотвращала рост тестикул. Следовательно, локальная конверсия Т4 в Т3 с участием Д2 в медиобазальном гипоталамусе под влиянием света является ключевым механизмом, опосредующим фотопериодичность репродукции [46]. Позднее было показано, что фотопериодическая реакция запускается индуцированной светом экспрессией ТТГ в *pars tuberalis*. ТТГ, связываясь со своими рецепторами в эпендимных клетках медиобазального гипоталамуса, через цАМФ стимулирует экспрессию Д2, что в свою очередь усиливает секрецию ЛГ [47].

Фотопериодичность выброса мелатонина у млекопитающих также связана с участием ТТГ и Д2 [48–50]. Таким образом, сезонные ритмы репродукции у млекопитающих и птиц регулируются сходными консервативными механизмами [51, 52].

Заключение

Исследования последних десятилетий расширили представление о механизмах функционирования дейодиназ в норме и при патологических процессах. Дейодиназы влияют на системный уровень Т3 и прямо или косвенно участвуют в поддержании внутриклеточного уровня этого гормона в разных тканях [53].

Считается, что основная роль Д1 заключается в удалении оТ3 и сульфатированных йодтиронинов из циркуляции. Действительно, оТ3 является предпочтительным субстратом Д1. Участие этого фермента в дейодировании сульфатированных йодтиронинов способствует реутилизации йода в синтезе тиреоидных гормонов [54]. Однако не исключается роль Д1 и в периферической продукции Т3. В постнатальном пе-

риоде у млекопитающих Д1 является главным дейодирующим ферментом в печени и почках. Локализация Д1 в плазматической мембране способствует быстрому достижению равновесия между Т3, продуцируемым печенью и почками, с Т3 в плазме. Однако основным аргументом против доминирующей роли Д1 в периферической продукции Т3 заключается в слабой эффективности этого фермента по сравнению с Д2, каталитическая активность которой выше в 700 раз [14].

В периферической продукции Т3 у млекопитающих участвуют и Д1, и Д2, но их вклад у разных видов неодинаков. У эутиреоидных крыс около 50% Т3 плазмы образуется в результате экстратиреоидной конверсии Т4. Как Д1 (главным образом в печени и почках), так и Д2 (в скелетных мышцах) в равной степени участвуют в периферической продукции Т3. У человека в условиях эутиреоза периферическая конверсия Т4 обеспечивает 80% Т3 плазмы. Главную роль в этом процессе может играть Д2 скелетных мышц [10].

Относительная роль периферической продукции Т3, катализируемой Д1, у человека в условиях эутиреоза или при патологии еще остается предметом дискуссии. Важной перспективой, возможно,

будет использование Д2 в качестве терапевтической мишени для гибкой модуляции тканевого тиреоидного обеспечения при лечении метаболических болезней (например, ожирения или скелетных заболеваний). Существенным вопросом остается возможность дифференциальной модуляции тканеспецифического действия тиреоидных гормонов с учетом фактора времени [37]. Дальнейшие исследования в этой захватывающей области метаболизма тиреоидных гормонов должны способствовать раскрытию новых сторон регуляции и точных механизмов соответствующих процессов.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Обзорно-аналитическая работа проведена на личные средства автора.

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Дополнительная информация

Посвящается памяти академика АН РУз Я.Х. Туракулова.

ЛИТЕРАТУРА

- Gereben B, Zavacki Am, Ribich S, et al. Cellular And Molecular Basis Of Deiodinase-Regulated Thyroid Hormone Signaling. *Endocr Rev*. 2008;29(7):898-938. doi: 10.1210/er.2008-0019.
- Friesema ECH, Kuiper GGJM, Jansen J, et al. Thyroid Hormone Transport By The Human Monocarboxylate Transporter 8 And Its Rate-Limiting Role In Intracellular Metabolism. *Mol Endocrinol*. 2006;20(11):2761-2772. doi: 10.1210/Me.2005-0256.
- Dumitrescu AM, Liao X-H, Weiss RE, et al. Tissue-Specific Thyroid Hormone Deprivation And Excess In Monocarboxylate Transporter (Mct) 8-Deficient Mice. *Endocrinology*. 2006;147(9):4036-4043. doi: 10.1210/en.2006-0390.
- Heuer H. The importance of thyroid hormone transporters for brain development and function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(2):265-276. doi: 10.1016/j.beem.2007.03.003.
- Van Der Deure WM, Peeters RP, Visser TJ. Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPS, and the effects of genetic variation in these transporters. *J Mol Endocrinol*. 2010;44(1):1-11. doi: 10.1677/JME-09-0042.
- Berry Mj, Grieco D, Taylor Ba, et al. Physiological and genetic analyses of inbred mouse strains with a type i iodothyronine 5' deiodinase deficiency. *J Clin Invest*. 1993;92(3):1517-1528. doi: 10.1172/JCI116730.
- Wagner Ms, Wajner Sm, Maia Al. The role of thyroid hormone in testicular development and function. *J Endocrinol*. 2008;199(3):351-365. doi: 10.1677/JOE-08-0218.
- Kester MH, Martinez De Mena R, Obregon MJ, et al. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3117-3128. doi: 10.1210/Jc.2003-031832.
- Bianco AC, Maia AL, Da Silva WS, Christoffolete MA. Adaptive activation of thyroid hormone and energy expenditure. *Biosci Rep*. 2005;25(3-4):191-208. doi: 10.1007/s10540-005-2885-6.
- Maia AL, Kim BW, Huang SA, et al. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest*. 2005;115(9):2524-2533. doi: 10.1172/Jci25083.
- Baqui MM, Gereben B, Harney JW, et al. Distinct subcellular localization of transiently expressed types 1 and 2 iodothyronine deiodinases as determined by immunofluorescence confocal microscopy. *Endocrinology*. 2000;141(11):4309-4312. doi: 10.1210/endo.141.11.7872.
- Arrojo EDR, Bianco AC. Type 2 deiodinase at the crossroads of thyroid hormone action. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43(10):1432-1441. doi: 10.1016/j.biocel.2011.05.016.
- Schneider MJ, Fiering SN, Thai B, et al. Targeted disruption of the Type 1 selenodeiodinase gene (*Dio1*) results in marked changes in thyroid hormone economy in mice. *Endocrinology*. 2006;147(1):580-589. doi: 10.1210/en.2005-0739.
- Maia AL, Goemann IM, Meyer EL, Wajner SM. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *J Endocrinol*. 2011;209(3):283-297. doi: 10.1530/JOE-10-0481.
- Wagner MS, Wajner SM, Dora JM, Maia AL. Regulation of *Dio2* gene expression by thyroid hormones in normal and Type 1 deiodinase-deficient C3h mice. *J Endocrinol*. 2007;193(3):435-444. doi: 10.1677/JOE-07-0099.
- Galton VA, Schneider MJ, Clark AS, St Germain DL. Life without thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine conversion: studies in mice devoid of the 5'-deiodinases. *Endocrinology*. 2009;150(6):2957-2963. doi: 10.1210/en.2008-1572.
- Scanlan TS, Suchland KL, Hart ME, et al. 3-Iodothyronamine is an endogenous and rapid-acting derivative of thyroid hormone. *Nat Med*. 2004;10(6):638-642. doi: 10.1038/nm1051.
- Piehl S, Heberer T, Balizs G, et al. Thyronamines are isozyme-specific substrates of deiodinases. *Endocrinology*. 2008;149(6):3037-3045. doi: 10.1210/en.2007-1678.
- Scanlan TS. Minireview: 3-Iodothyronamine (T1AM): a new player on the thyroid endocrine team? *Endocrinology*. 2009;150(3):1108-1111. doi: 10.1210/en.2008-1596.
- Schneider MJ, Fiering SN, Pallud SE, et al. Targeted disruption of the Type 2 selenodeiodinase gene (*Dio2*) results in a phenotype of pituitary resistance to T4. *Mol Endocrinol*. 2001;15(12):2137-2148. doi: 10.1210/mend.15.12.0740.

21. De Jesus LA, Carvalho SD, Ribeiro MO, et al. The type 2 iodothyronine deiodinase is essential for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue. *J Clin Invest*. 2001;108(9):1379-1385. doi: 10.1172/jci200113803.
22. Bassett JH, Boyde A, Howell PG, et al. Optimal bone strength and mineralization requires the type 2 iodothyronine deiodinase in osteoblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(16):7604-7609. doi: 10.1073/pnas.0911346107.
23. Christoffolete MA, Arrojo E, Drigo R, Gazoni F, et al. Mice with impaired extrathyroidal thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine conversion maintain normal serum 3,5,3'-triiodothyronine concentrations. *Endocrinology*. 2007;148(3):954-960. doi: 10.1210/en.2006-1042.
24. Rosene ML, Wittmann G, Arrojo E, Drigo R, et al. Inhibition of the Type 2 iodothyronine deiodinase underlies the elevated plasma TSH associated with amiodarone treatment. *Endocrinology*. 2010;151(12):5961-5970. doi: 10.1210/en.2010-0553.
25. Williams GG, Bassett JH. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local control of thyroid hormone action: role of Type 2 deiodinase. *J Endocrinol*. 2011;209(3):261-272. doi: 10.1530/JOE-10-0448.
26. Galton VA, Wood ET, St Germain EA, et al. Thyroid hormone homeostasis and action in the Type 2 deiodinase-deficient rodent brain during development. *Endocrinology*. 2007;148(7):3080-3088. doi: 10.1210/en.2006-1727.
27. Verhoelst CH, Darras VM, Roelens SA, et al. Type II iodothyronine deiodinase protein in chicken choroid plexus: additional perspectives on T3 supply in the avian brain. *J Endocrinol*. 2004;183(1):235-241. doi: 10.1677/joe.1.05743.
28. Morte B, Ceballos A, Diez D, et al. Thyroid hormone-regulated mouse cerebral cortex genes are differentially dependent on the source of the hormone: a study in monocarboxylate transporter-8- and deiodinase-2-deficient mice. *Endocrinology*. 2010;151(5):2381-2387. doi: 10.1210/en.2009-0944.
29. Christoffolete MA, Linardi CCG, De Jesus L, et al. Mice with targeted disruption of the Dio2 gene have cold-induced overexpression of the uncoupling protein 1 gene but fail to increase brown adipose tissue lipogenesis and adaptive thermogenesis. *Diabetes*. 2004;53(3):577-584. doi: 10.2337/diabetes.53.3.577.
30. Watanabe M, Houten SM, Matakai C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*. 2006;439(7075):484-489. doi: 10.1038/nature04330.
31. Hall JA, Ribich S, Christoffolete MA, et al. Absence of thyroid hormone activation during development underlies a permanent defect in adaptive thermogenesis. *Endocrinology*. 2010;151(9):4573-4582. doi: 10.1210/en.2010-0511.
32. Marsili A, Ramadan W, Harney JW, et al. Type 2 iodothyronine deiodinase levels are higher in slow-twitch than fast-twitch mouse skeletal muscle and are increased in hypothyroidism. *Endocrinology*. 2010;151(12):5952-5960. doi: 10.1210/En.2010-0631.
33. Dentice M, Marsili A, Ambrosio R, et al. The Foxo3/type 2 deiodinase pathway is required for normal mouse myogenesis and muscle regeneration. *J Clin Invest*. 2010;120(11):4021-4030. doi: 10.1172/jci43670.
34. Campos-Barros A, Amma LL, Faris JS, et al. Type 2 iodothyronine deiodinase expression in the cochlea before the onset of hearing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(3):1287-1292. doi: 10.1073/pnas.97.3.1287.
35. Rusch A, Ng L, Goodyear R, et al. Retardation of cochlear maturation and impaired hair cell function caused by deletion of all known thyroid hormone receptors. *J Neurosci*. 2001;21(24):9792-9800.
36. Dentice M, Bandyopadhyay A, Gereben B, et al. The hedgehog-inducible ubiquitin ligase subunit WSB-1 modulates thyroid hormone activation and PTHRP secretion in the developing growth plate. *Nat Cell Biol*. 2005;7(7):698-705. doi: 10.1038/ncb1272.
37. Dentice M, Marsili A, Zavacki A, et al. The deiodinases and the control of intracellular thyroid hormone signaling during cellular differentiation. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(7):3937-3945. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.05.007.
38. Stevens DA, Hasserjian RP, Robson H, et al. Thyroid hormones regulate hypertrophic chondrocyte differentiation and expression of parathyroid hormone-related peptide and its receptor during endochondral bone formation. *J Bone Miner Res*. 2000;15(12):2431-2442. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.12.2431.
39. Williams AJ, Robson H, Kester MH, et al. Iodothyronine deiodinase enzyme activities in bone. *Bone*. 2008;43(1):126-134. doi: 10.1016/j.bone.2008.03.019.
40. Bassett JH, Boyde A, Howell PG, et al. Optimal bone strength and mineralization requires the Type 2 iodothyronine deiodinase in osteoblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(16):7604-7609. doi: 10.1073/pnas.0911346107.
41. Wojcicka A, Bassett JH, Williams GG. Mechanisms of action of thyroid hormones in the skeleton. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(7):3979-3986. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.05.005.
42. Gouveia CH, Christoffolete MA, Zaitune CR, et al. Type 2 iodothyronine selenodeiodinase is expressed throughout the mouse skeleton and in the MC3T3-E1 mouse osteoblastic cell line during differentiation. *Endocrinology*. 2005;146(1):195-200. doi: 10.1210/En.2004-1043.
43. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Influence of hyper- and hypothyroidism, and the effects of treatment with antithyroid drugs and levothyroxine on fracture risk. *Calcif Tissue Int*. 2005;77(3):139-144. doi: 10.1007/S00223-005-0068-x.
44. Meulenbelt I, Min JL, Bos S, et al. Identification of *Dio2* as a new susceptibility locus for symptomatic osteoarthritis. *Hum Mol Genet*. 2008;17(12):1867-1875. doi: 10.1093/hmg/ddn082.
45. Kerkhof HJM, Lories RJ, Meulenbelt I, et al. A genome-wide association study identifies a locus on chromosome 7q22 to influence susceptibility for osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;NA-NA. doi: 10.1002/art.27184.
46. Yoshimura T, Yasuo S, Watanabe M, et al. Light-induced hormone conversion of T4 to T3 regulates photoperiodic response of gonads in birds. *Nature*. 2003;426(6963):178-181. doi: 10.1038/nature02117.
47. Nakao N, Ono H, Yamamura T, et al. Thyrotrophin in the pars tuberalis triggers photoperiodic response. *Nature*. 2008;452(7185):317-322. doi: 10.1038/nature06738.
48. Watanabe M, Yasuo S, Watanabe T, et al. Photoperiodic regulation of Type 2 deiodinase gene in djungarian hamster: possible homologies between avian and mammalian photoperiodic regulation of reproduction. *Endocrinology*. 2004;145(4):1546-1549. doi: 10.1210/en.2003-1593.
49. Hanon EA, Lincoln GA, Fustin J-M, et al. Ancestral TSH mechanism signals summer in a photoperiodic Mammal. *Curr Biol*. 2008;18(15):1147-1152. doi: 10.1016/j.cub.2008.06.076.
50. Ono H, Hoshino Y, Yasuo S, et al. Involvement of thyrotropin in photoperiodic signal transduction in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(47):18238-18242. doi: 10.1073/pnas.0808952105.
51. Yoshimura T. Neuroendocrine mechanism of seasonal reproduction in birds and mammals. *Animal Science Journal*. 2010;81(4):403-410. doi: 10.1111/j.1740-0929.2010.00777.x.
52. Wood S, Loudon A. Clocks for all seasons: unwinding the roles and mechanisms of circadian and interval timers in the hypothalamus and pituitary. *J Endocrinol*. 2014;222(2):R39-R59. doi: 10.1530/Joe-14-0141.
53. Galton VA, De Waard E, Parlow AF, et al. Life without the iodothyronine deiodinases. *Endocrinology*. 2014;155(10):4081-4087. doi: 10.1210/en.2014-1184.
54. Darras VM, Van Herck SLJ. Iodothyronine deiodinase structure and function: from ascidians to humans. *J Endocrinol*. 2012;215(2):189-206. doi: 10.1530/joe-12-0204.

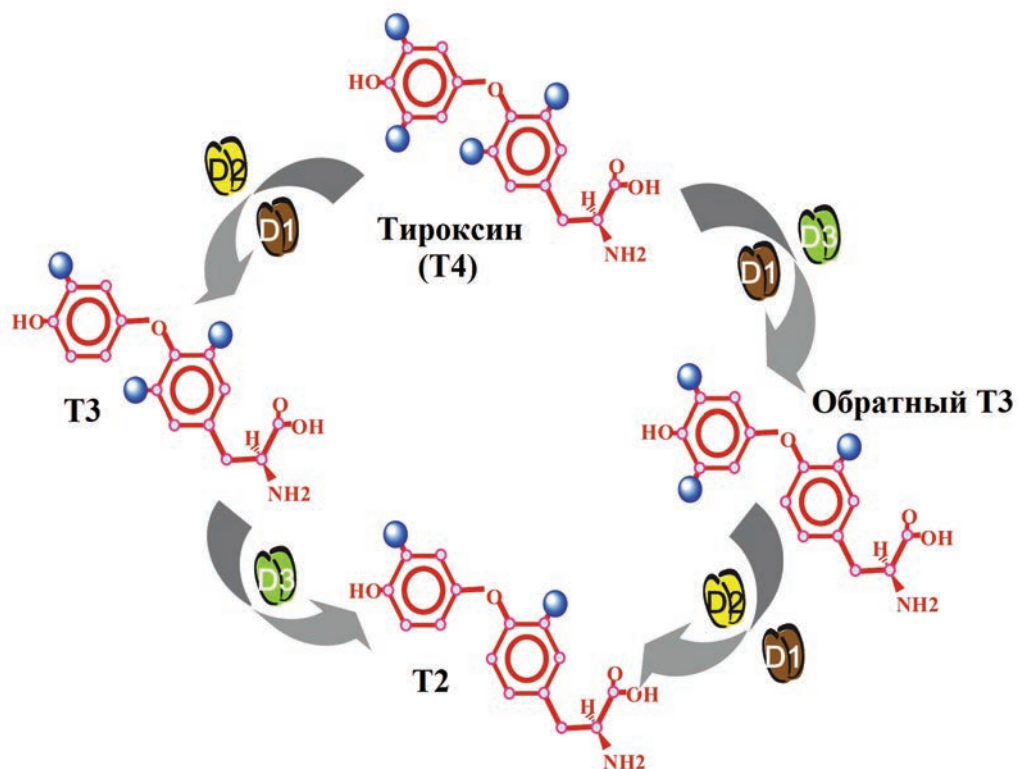


Рис. 1. Метаболизм основных йодтиронинов.

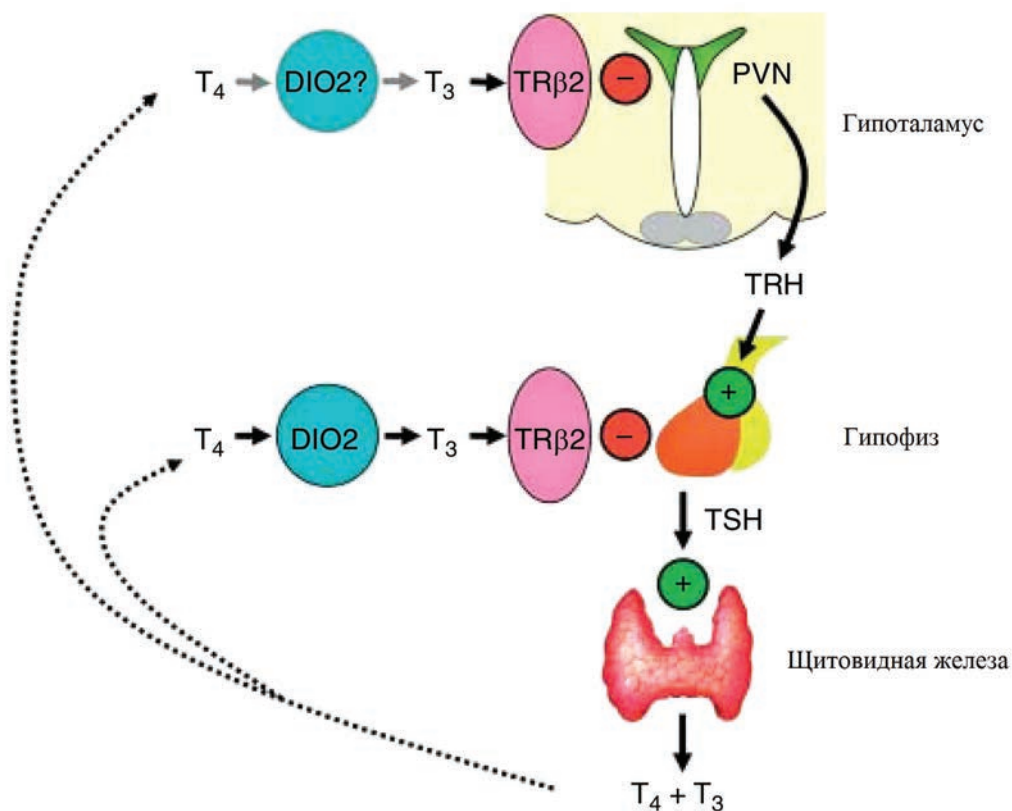


Рис. 2. Роль Dio2 в механизме обратной регуляции ГГТ оси.

ГГТ — гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось; PVN — паравентрикулярные ядра; TRH — тиреотропин-рилизинг-гормон; TSH — тиреотропный гормон; TR — тиреоидные рецепторы.