

6. Kluwe W.M. Renal function tests as indicators of kidney injury in subacute toxicity studies. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1981; 57: 414-424.
7. Manolagas S.C., Kousteni S., Jilka R.L. Sex steroids and bone. *Recent Progress in Hormone Research*, 2002; 57:358-409.
8. Marchand C., McLean S., Plaa G.L. The effect of SKF 525A on the distribution of carbon tetrachloride in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 1970; 174: 232-238;
9. Riggs B.L., Kholsa S., Melton L.J. 3<sup>rd</sup>. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine Reviews*, 2002; 23(3):279-302.
10. Watanabe A., Shiota T., Takei N., Fujiwara M., Nagashima H. Blood to brain transfer of carbon tetrachloride and lipoperoxidation in rat brain. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 1986; 51: 137-140;
11. Zimmerman H.J. Syndromes of environmental hepatotoxicity. In: Zimmerman HJ ed. *Hepatotoxicity -- the adverse effect of drugs and other chemicals on the liver*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1978, pp. 297-302.

## **IODTIRONIN SELENODEIODINAZELE ȘI HOMEOSTAZIA AXULUI HIPOTALAMO-HIPOFIZARO-TIROIDIAN**

**Leonid Lîsîi, Svetlana Protopop, Svetlana Bobcova, Silvia Stratulat,  
Ala Ambros, Larisa Zota**

Catedra Biochimie și Biochimie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### **The iodothyronine selenodeiodinases and set-point of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis**

The goal of this review is to place the existing knowledge regarding the types 1, 2, and 3 (D1, D2, and D3, respectively) iodothyronine deiodinases into a biochemical context. This article reviews new data regarding the mechanism of selenoprotein synthesis, the molecular and cellular biological properties of the individual deiodinases, including tissue distribution, subcellular localization, enzymatic properties, and regulation of synthesis, inactivation, and degradation. Also the molecular mechanisms are elucidated through which the deiodinases regulate the thyrotropin secretion, the homeostasis of circulating and intracellular triiodothyronine.

### **Rezumat**

Lucrarea reprezintă o sinteză a literaturii și are ca scop plasarea cunoștințelor existente cu privire la iodotironindeiodinazele de tipul 1, 2 și 3 (D1, D2 și D3, respectiv) într-un context biochimic. În articol sunt expuse date recente referitor la sinteza selenoproteinelor, proprietățile moleculare și celulare ale deiodinazelor individuale, inclusiv distribuția tisulară, localizarea subcelulară, proprietățile enzimatică, reglarea biosintezei, inactivării și degradării lor. De asemenea, sunt elucidate mecanismele moleculare prin intermediul cărora deiodinazele reglează secreția tiotropinei, homeostazia triiodotironinei circulante și intracelulare.

### **Actualitatea**

Valorile serice ale TSH-lui (thyroid stimulating hormone) și ale hormonilor tiroidieni (HT) acceptate ca norme de referință sunt destul de extinse. Deosebirile interindividuale ale funcției tiroidiene la subiecții sănătoși sunt cauzate de o combinație de factori genetici și ambianți [9]. Astfel de variații sunt probabil determinate în cea mai mare măsură de un șir de factori ai mediului, printre care nivelul captării iodului pare să fie de o importanță majoră [11,14]. La momentul actual nu sunt stabilite concentrațiile optime ale TSH-lui și ale HT, necesare pentru menținerea unei stări fizice și psihice normale, dar în ultimii ani se observă tendința de a îngusta valorile de referință ale TSH-lui.

Se consideră că fiecare persoană posedă un nivel constant al TSH-lui și al HT, numit „set-point” al axului hipotalamo-hipofizaro-tiroidian (HHT) cu fluctuații minore comparativ cu variațiile înregistrate la diferiți indivizi. Andersen S. și coautorii [3] au determinat concentrația TSH-lui la 16 bărbați sănătoși la intervale de timp de o lună pe parcursul unui an și au constatat că limitele de variație individuală a tirotropinei sunt de două ori mai înguste comparativ cu fluctuațiile înregistrate în lotul total. Prin urmare, teoretic este posibil ca rezultatele unei testări a stării funcționale a glandei tiroide la o persoană dată să fie anormale, cu toate că se găsesc în limitele valorilor de referință.

Luând în considerație cele menționate, este important de a înțelege mecanismele biochimice subtile ce stau la baza homeostaziei axului HHT. Un rol deosebit în reglarea concentrației plasmatice și tisulare a hormonilor tiroidieni îl îndeplinesc iodtironindeiodinazele.

**Scopul lucrării** este de a integra cunoștințele referitoare la structura, localizarea, proprietățile deiodinazelor și aportul lor în homeostazia axului hipotalamo-hipofizaro-tiroidian.

#### **Structura și funcțiile iodtironindeiodinazelor**

Actualmente sunt cunoscute 3 deiodinaze (D1, D2, D3) cu structură, localizare și funcții distincte (**tabelul 1**).

Tabelul 1

### **IODTIRONIN SELENODEIODINAZELE UMANE**

<b>Parametrul</b>	<b>D1</b>	<b>D2</b>	<b>D3</b>	
Activitate enzimatică	Inelul extern și intern, pozițiile 5' și 5	Inelul extern, poziția 5'	Inelul intern, poziția 5	
Rol fiziologic	Sursă de T <sub>3</sub> plasmatic, în special la persoanele hipertiroide; degradarea rT <sub>3</sub> și T <sub>3</sub>	Asigurare tisulară cu T <sub>3</sub> pentru organe specifice; sursă de T <sub>3</sub> plasmatic (50%)	Inactivarea T <sub>3</sub> și T <sub>4</sub>	
Localizare tisulară	Ficat, rinichi, glandă tiroidă, hipofiză(?), (nu-i prezentă în SNC)	SNC, hipofiză, țesut adipos brun, tiroidă placentară, mușchi scheletici, inimă	Placentă, SNC, ficat fetal, hemangioame	
Localizare subcelulară	Membrană plasmatică	Reticul endoplasmatic	?	
Masa moleculară, Da	29 000	30 500	31 500	
Substratul preferențial (poziție)	rT <sub>3</sub> (5'), T <sub>3</sub> (5)	T <sub>4</sub> , rT <sub>3</sub> (5')	T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> (5)	
Centrul activ	Selenocisteină	Selenocisteină	Selenocisteină	
Răspunsul la majorarea T <sub>4</sub>	Pretranslațional	↑↑	↓	
	Mecanismul	Transcripțional	Transcripțional	
	Posttranslațional	↓↓ (lent)	↓↓↓ (rapid)	?
	Mecanismul	Oxidarea centrului activ	Accelerarea conjugării cu ubicuitina	?

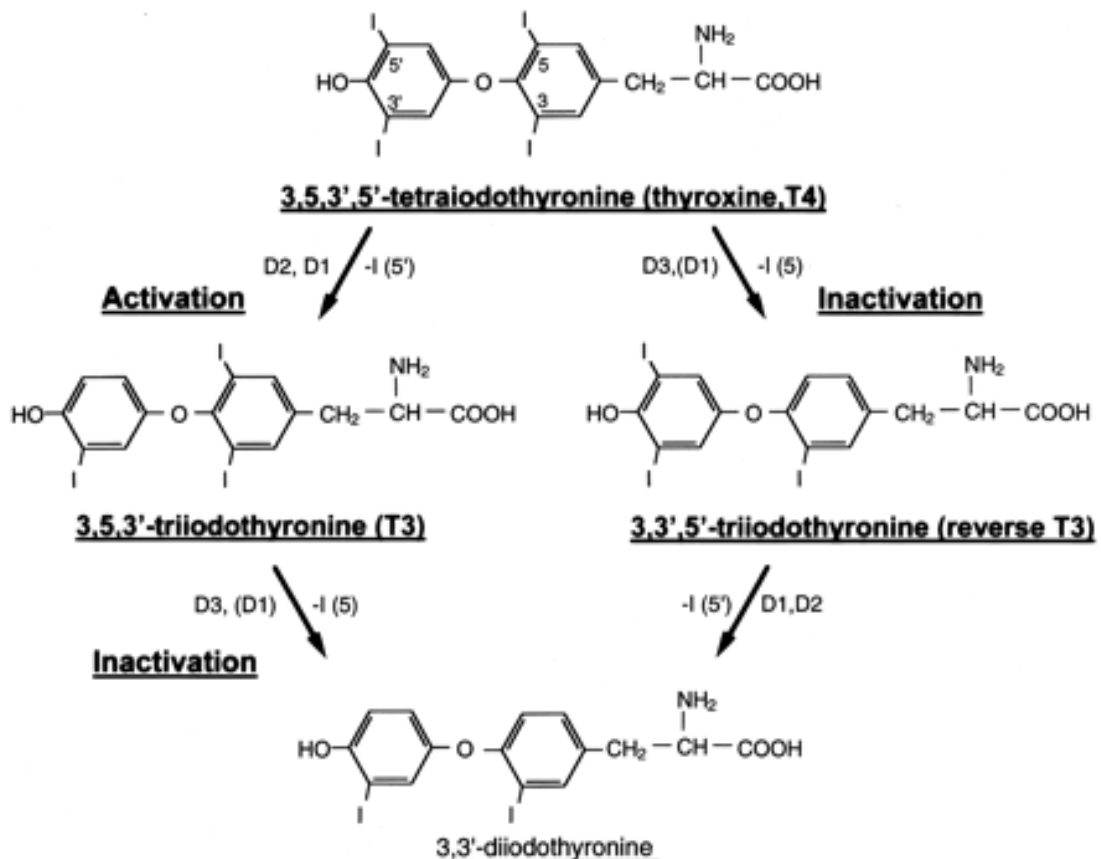
Comun pentru toate este prezența selenocisteinei (Sec) în centrele active, ceea ce dovedește rolul esențial al acestui aminoacid în reacțiile de deiodinare a iodtironinelor [5]. Este surprinzător faptul că încorporarea Sec în structura tuturor selenoproteinelor, inclusiv și a deiodinazelor, este determinată de prezența codonului UGA în mRNA. Recunoașterea acestui codon ca semnal de încorporare a selenocisteinei și nu ca codon de terminare a biosintezei proteinei este asigurată de prezența la capătul 3' al mRNA codificator al multor selenoenzime a unui element reglator netranslabil - SECIS (selenocysteine insertion sequence) [6].

### Selenodeiodinaza tipul 1

D1 catalizează reacția de deiodinare a tiroxinei ( $T_4$ ) cu formarea triiodtironinei ( $T_3$ ) și într-o măsură mai mică a revers-triiodtironinei ( $rT_3$ ). Este unica enzimă ce poate cataliza reacția de deiodinare atât a inelului extern ( $5'$ ), cât și a celui intern ( $5$ ) al iodtironinelor [8]. Este responsabilă de suplinirea unei cantități apreciabile de  $T_3$  plasmatic la subiecții cu funcție tiroidiană normală, iar la cei cu hipertiroidie – pentru majoritatea cantității de  $T_3$  plasmatic. La om, D1 este abundent exprimată în ficat, rinichi, glandă tiroidă. Este notabil faptul că această enzimă este absentă în SNC. D1 este localizată în membrana plasmatică a celulei, grație acestui fapt triiodtironina obținută sub acțiunea enzimei ușor difundează în sânge [19]. Din aceste considerente, în țesuturile cu expresie înaltă a D1 concentrația  $T_3$  se află în stare de echilibru cu cea plasmatică [5].

Activitatea acestei enzime este reglată la nivel transcripțional și posttranslațional. Studii efectuate pe șoareci, șobolani și oameni au constatat că HT măresc cantitatea de D1 mRNA și activitatea D1. S-a dovedit că promotorul genei *Dio1* posedă două TRE (thyroid hormone response element), iar  $TR\beta$  este receptorul responsabil pentru activarea  $T_3$ -indusă a *Dio1* [2]. La pacienții cu hipertiroidie anume expresia înaltă a acestei gene  $T_3$ -dependente este cauza activității înalte a D1 și, implicit, a nivelului înalt de  $T_3$  plasmatic [5]. Timpul de înjumătățire pentru D1 este de 12 ore. Inactivarea și degradarea ulterioară a enzimei este activată de  $rT_3$  și acidul iopanoic [5].

**Figura 1. STRUCTURA SI CONVERSIA IODTIRONINELOR SUB ACTIUNEA IODTIRONINDEIODINAZELOR**



### *Selenodeiodinaza tipul 2*

D2 reprezintă o selenodeiodinază cu specificitate absolută față de inelul extern (5') al iodtironinelor. Ea catalizează reacțiile de conversie  $T_4 \rightarrow T_3$  și  $rT_3 \rightarrow 3,3'-T_2$ . Spre deosebire de D1, această enzimă este responsabilă de producerea tisulară de  $T_3$ . În țesuturile cu o expresie înaltă a D2, concentrația tisulară de  $T_3$  este mai puțin dependentă de cea plasmatică. Este prezentă în SNC, hipofiză, țesut adipos brun, mușchi scheletici și este localizată în reticulul endoplasmatic în apropierea nucleului. În așa mod, triiodtironina obținută din tiroxină prin acțiunea D2, practic nu difundează în sânge, dar ușor traversează nucleolema [5].

Hormonii tiroidieni micșorează activitatea D2 la nivel pre- și posttranslațional. Studii pe șobolani au indicat că  $T_3$  scade nivelul mRNA codificator de D2, iar  $T_4$  – micșorează preponderent activitatea acestei enzime. Cu toate că se poate de presupus existența TRE negative în promotorul genei *Dio2*, prezența lor la momentul actual nu este confirmată. De asemenea, s-a constatat că și  $rT_3$  reduce activitatea D2 dar nu afectează nivelul mRNA codificator de D2, indicând că acționează la nivel posttranslațional [7].

Activitatea unor căi metabolice reglatoare poate fi modificată prin proteoliza selectivă a enzimelor-cheie. Acest proces este frecvent mediat de sistemul proteozomic, în care anumite semnale metabolice stimulează conjugarea enzimelor-țintă cu ubiquitina (Ub) urmată de captare selectivă și proteoliză în proteozomi. D2 reprezintă enzima-cheie a homeostaziei concentrației  $T_3$  intracelular. D2 are un timp de înjumătățire foarte scurt (<1 oră), accelerat de prezența substraturilor enzimei –  $T_4$ ,  $rT_3$  și chiar de concentrații înalte ale  $T_3$ . Studii efectuate pe animale au demonstrat că pentru D2 este caracteristică calea de degradare proteozomică și că conjugarea cu ubiquitina este stimulată de interacțiunea enzimei cu substratul ei [18].

### *Selenodeiodinaza tipul 3*

D3 este cea de-a treia enzimă implicată în deiodinarea reductivă a iodtironinelor. Ea reprezintă principala enzimă cu rol de inactivare a HT, așa cum D1 posedă capacitate redusă de înlăturare a iodului din inelul intern al iodtironinelor. Catalizează reacțiile de conversie  $T_4 \rightarrow rT_3$  și  $T_3 \rightarrow 3,3'-T_2$ , ambele produse ale reacției reprezentând forme biologice inactive ale iodtironinelor. Această enzimă protejează țesuturile de efectele nocive determinate de acumularea excesivă a hormonilor tiroidieni [10].

Activitatea enzimei este crucială pentru homeostazia HT pe parcursul embriogenezei, deoarece expunerea prematură a embrionului la acțiunea hormonilor tiroidieni ai mamei poate fi detrimentală și poate conduce la malformații, retard mental și fizic și chiar deces. Expresia D3 este reglată într-o manieră țesut-specifică, ceea ce posibil este esențial pentru reglarea coordonată de către HT a dezvoltării și diferențierii tisulare [4].

Cu toate că mecanismele moleculare de reglare a activității D3 nu sunt complet studiate, s-a constatat că enzima este activată de hormoni tiroidieni. Studii pe șobolani au relatat că în SNC activitatea D3 este crescută în hipertiroidie și micșorată în hipotiroidie. În stările de tranziție de la eutiroidie la hipertiroidie în toate regiunile creierului cu expresie înaltă a D3, conținutul D3 mRNA se majora de 4 – 50 ori, în timp ce la modelarea hipotiroidiei severe mRNA practic nu se depista. Aceste constatări pledează în favoarea mecanismului transcripțional de reglare a activității D3 [20].

### *Rolul selenodeiodinazelor în reglarea secreției TSH-lui*

Studii efectuate pe șobolani cu hipotiroidie au relatat că injectarea intravenoasă de  $T_4$  marcat cu iod radioactiv ( $^{125}\text{I}-T_4$ ) reduce rapid secreția hipofizară de TSH și doar la 15 minute de la injectarea  $^{125}\text{I}-T_4$ , în hipofiză se depistează  $^{125}\text{I}-T_3$ , cu toate că în prealabil s-a efectuat inhibarea D1. Aceste studii au presupus prezența unei activități 5'-deiodinazice în hipofiză. Mai târziu, a fost demonstrat că aceeași activitate deiodinazică este caracteristică pentru SNC și țesutul adipos brun și este responsabilă pentru aproximativ 50% de  $T_3$  produs în aceste țesuturi [13]. În plus, această activitate 5'-deiodinazică are proprietăți cinetice, specificitate de substrat și reglare distincte de cele ale D1, chiar dacă ultima ar fi prezentă în hipofiză și cortexul cerebral. Ulterior a fost stabilit că producerea hipofizară de  $T_3$  este efectuată de D2, care asigură valori adecvate de  $T_3$  și  $T_4$  necesare pentru menținerea normală a TSH-lui circulant. În stările

ioddeficitare, când este micșorat doar nivelul  $T_4$ , activarea acestei enzime conduce la o producere sporită de  $T_3$  și, implicit, la activarea secreției TSH-lui.

#### *Homeostazia triiodtironinei circulante*

Glanda tiroidă secretă  $T_4$  și  $T_3$  într-o proporție determinată de raportul  $T_4/T_3$  în tireoglobulină (15/1 la om) și modificată de conversia minimală a  $T_4$  la  $T_3$  în glanda tiroidă. În așa mod, la persoanele cu aport suficient de iod, prohormonul tiroxina reprezintă iodtironina majoră secretată de glanda tiroidă, raportul  $T_4/T_3$  este aproximativ 11/1 [12]. Majoritatea  $T_3$  se produce în țesuturile extratiroidiene via deiodinarea tiroxinei în poziția 5' de către deiodinazele 1 și 2. Concentrația plasmatică a fracțiilor libere ale  $T_3$  și  $T_4$  este constantă, astfel toate țesuturile sunt expuse la aceleași cantitate de  $T_3$ . Cu toate acestea, concentrația  $T_3$  libere în diferite țesuturi variază în funcție de transportul transmembranal al hormonului și de activitatea deiodinazelor tisulare. Aceste enzime măresc (D2) sau micșorează (D3) nivelul tisular de  $T_3$  și, corespunzător, influențează numărul de complexe receptor tiroidian (RT)- $T_3$  independent de valorile plasmatică ale HT. Ca urmare, impactul HT asupra țesuturilor-țintă diferă de la un țesut la altul. Ca exemplu, în ficat și în rinichi, în condiții obișnuite, saturarea RT cu  $T_3$  este aproximativ de 50%, pe când în SNC este de aproape 95%. În plus, în țesutul adipos brun, activitatea deiodinazei 2 și saturarea RT cu hormon sunt dinamice și sunt modificate în funcție de necesitățile metabolice ale țesutului. La temperatură obișnuită a corpului saturarea receptorilor tiroidieni este de aproximativ 70%, iar la temperatura de 4°C crește până la 100%. [12]. Se poate presupune că modificările concentrației tisulare de  $T_3$  sunt dictate de o programă coordonată ce ajustează activitatea D2 și D3 necesităților metabolice ale țesuturilor corespunzătoare.

De asemenea, deiodinazele modulează statusul tiroidian al țesuturilor individuale ca răspuns la deficiența de iod, hipotiroidie sau hipertiroidie. Celulele ce au pierdut capacitatea de a ajusta rata de activare și inactivare a  $T_4$  și  $T_3$  sunt cele mai afectate, iar statusul lor tiroidian va fi determinat de concentrația plasmatică a  $T_3$ . Pe de altă parte, țesuturile în care are loc expresia D2 și/sau D3, prin modificarea activității acestor enzime, vor tempera fluctuațiile plasmatică ale HT, constituind un potent mecanism al homeostaziei tiroidiene.

#### *Homeostazia intracelulară a triiodtironinei*

În stare de echilibru, se poate estima concentrația  $T_3$  nuclear cunoscând-o pe cea plasmatică și raportul  $T_3$  nuclear/  $T_3$  plasmatic. Determinarea capacității maxime de legare a HT de către TR permite calcularea saturării lor, care în normă este de 40-50% pentru majoritatea țesuturilor [15]. În așa mod, modificările concentrației plasmatică ale  $T_3$  în stările de hiper- și hipotiroidie sunt reflectate de modificări ale fixării HT la TR în acele țesuturi, ceea ce determină intensitatea efectelor biologice ale HT. Oricum, în anumite țesuturi, mai ales în hipofiză, creier și țesut adipos brun, există o sursă suplimentară de  $T_3$ , determinată de conversia tisulară a  $T_4$  la  $T_3$  [17]. Aceste țesuturi conțin D2 și triiodtironina generată prin reacția de deiodinare catalizată de D2 completează  $T_3$  primită din plasmă. Ca urmare, saturarea TR cu hormon este mult mai înaltă (70-90%), iar 50-80% revine  $T_3$  provenit din  $T_4$ . Unele țesuturi (ca exemplu, ficatul și rinichii) în care unica sursă de  $T_3$  este cea plasmatică exprimă doar D1. După cum a fost menționat anterior, D2 este localizată în reticulul endoplasmatic perinuclear, compartiment celular cu un acces preferențial pentru nucleu. D1 este localizată în membrana plasmatică. Secreția rapidă de  $T_3$  din țesuturile ce conțin D1 și reținerea  $T_3$  în țesuturile ce conțin D2 explică raportul  $T_3$  nuclear/ $T_3$  plasmatic de 3-4 ori mai înalt caracteristic creierului comparativ cu ficatul, rinichii sau inima [16]. Consecințele prezenței D2 în țesuturi sunt că impactul secreției  $T_4$  asupra conținutului tisular de  $T_3$  poate fi diminuat la nivel pre-receptor de modificări compensatorii ale activității enzimei.

Rolul D2 pentru homeostazia  $T_3$  intracelulară este stabilit pentru hipofiză, creier și țesutul adipos brun. Oricum, doar un număr restrâns de efecte biologice ale conversiei  $T_4$  în  $T_3$  sunt caracterizate complet (ca exemplu, reglarea secreției TSH-lui, a genelor implicate în termogeneza adaptivă în țesutul adipos brun). În aceste cazuri, efectele biologice specifice corelează mult mai strâns cu nivelul plasmatic al  $T_4$  sau cu rata de conversie a  $T_4$  la  $T_3$ , comparativ cu nivelul plasmatic al  $T_3$ . Oricum, distribuția largă a D2 în țesuturile umane

sugerează că ar exista și alte efecte biologice  $T_3$ -dependente mediate de  $T_3$  obținut în țesuturi prin acțiunea D2. Ca exemplu, al-Adsani H. și coautorii [1] au studiat efectul terapiei cu levotiroxină la un lot de pacienți cu hipotiroidie și au constatat modificări ale valorilor plasmatică ale TSH-lui și ale tiroxinei, în timp ce nivelul plasmatic al triiodtironinei nu s-a schimbat. Este remarcabil faptul că consumul energetic bazal a corelat pozitiv cu  $T_4$  și negativ cu TSH, dar n-a fost asociat cu  $T_3$ . Ținând seama de faptul că aproximativ 45% din consumul energetic bazal revine mușchului scheletic care exprimă D2, se poate de constatat că anume  $T_3$  provenit din  $T_4$  prin acțiunea deiodinazei 2 și nu  $T_3$  plasmatic este responsabil de cheltuielile energetice [1].

### **Concluzii**

Selenodeiodinazele îndeplinesc roluri esențiale în reglarea secreției tirotropinei și în menținerea constantă a concentrației plasmatică și tisulare a hormonilor tiroidieni în condiții normale și în disfuncțiile tiroidiene.

### **Bibliografie selectivă**

1. **al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE** 1997 Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1118–1125
2. **Amma LL, Campos-Barros A, Wang Z, Vennstrom B, Forrest D** 2001 Distinct tissue-specific roles for thyroid hormone receptors  $\beta$  and  $\alpha 1$  in regulation of type 1 deiodinase expression. *Mol Endocrinol* 15:467–475
3. **Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P** 2002 Narrow individual variations in serum  $T(4)$  and  $T(3)$  in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1068–1072
4. **Berry DL, Rose CS, Remo BF, Brown DD** 1998 The expression pattern of thyroid hormone response genes in remodeling tadpole tissues defines distinct growth and resorption gene expression programs. *Dev Biol* 203:24–35
5. **Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR.** Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002;23:38–89
6. **Buettner C, Harney JW, Larsen PR** 1998 The 3'-untranslated region of human type 2 iodothyronine deiodinase mRNA contains a functional selenocysteine insertion sequence element. *J Biol Chem* 273:33374–33378
7. **Burmeister LA, Pachucki J, St. Germain DL** 1997 Thyroid hormones inhibit type 2 iodothyronine deiodinase in the rat cerebral cortex by both pre- and posttranslational mechanisms. *Endocrinology* 138:5231–5237
8. **Fekkes D, Hennemann G, Visser TJ** 1982 Evidence for a single enzyme in rat liver catalyzing the deiodination of the tyrosyl and the phenolic ring of iodothyronines. *Biochem J* 201:673–676
9. **Hansen PS, Brix TH, Sorensen TI, Kyvik KO, Hegedus L** 2004 Major genetic influence on the regulation of the pituitary-thyroid axis: a study of healthy Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1181–1187
10. **Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HP, Fishman SJ, Larsen PR** 2000 Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 343:185–189
11. **Knudsen N, Bulow I, Jørgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Rasmussen L** 2005 Small differences in thyroid function may be important for body mass index and occurrence of obesity in the population *J Clin Endocrinol Metab* vol.90, No.7:4019-4024
12. **Larsen PR** 1981 Regulation of thyrotropin secretion by 3,5,3'- triiodothyronine and thyroxine. *Prog Clin Biol Res* 74:81–93
13. **Larsen PR, Dick TE, Markovitz BP, Kaplan MM, Gard TG** 1979 Inhibition of intrapituitary thyroxine to 3.5.3'-triiodothyronine conversion prevents the acute suppression of thyrotropin release by thyroxine in hypothyroid rats. *J Clin Invest* 64:117–128

14. **Laurberg P, Bulow Pederson I, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S** 2001 Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid* 11:457–469
15. **Oppenheimer JH** 1979 Thyroid hormone action at the cellular level. *Science* 203:971–979
16. **Oppenheimer JH, Schwartz HL** 1985 Stereospecific transport to triiodothyronine from plasma to cytosol and from cytosol to nucleus in rat liver, kidney, brain and heart. *J Clin Invest* 75:147–154
17. **Silva JE, Leonard JL, Crantz FR, Larsen PR** 1982 Evidence for two tissue specific pathways for *in vivo* thyroxine 5'deiodination in the rat. *J Clin Invest* 69:1176–1184
18. **Steinsapir J, Bianco AC, Buettner C, Harney J, Larsen PR** 2000 Substrate-induced down-regulation of human type 2 deiodinase (hD2) is mediated through proteasomal degradation and requires interaction with the enzyme's active center. *Endocrinology* 141:1127–1135
19. **Toyoda N, Berry MJ, Harney JW, Larsen PR** 1995 Topological analysis of the integral membrane protein, type 1 iodothyronine deiodinase (D1). *J Biol Chem* 270:12310–12318
20. **Tu HM, Legradi G, Bartha T, Salvatore D, Lechan RM, Larsen PR** 1999 Regional expression of the type 3 iodothyronine deiodinase messenger ribonucleic acid in the rat central nervous system and its regulation by thyroid hormone. *Endocrinology* 140:784–790

## STATUTUL TIROIDIAN ȘI ACTIVITATEA CARDIACĂ (ASPECTE BIOCHIMICE)

**Mihai Tașnic, Leonid Lișii, Svetlana Protopop**

Catedra Biochimie și Biochimie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

### Summary

#### **Thyroid status and cardiac activity (biochemical aspects)**

Thyroid hormones have relevant effects on the cardiovascular system. Thyroid hormone-induced changes in cardiac function in patients with hypo- and hyperthyroidism can result from direct or indirect effects. Direct effects result from triiodothyronine (T<sub>3</sub>) action in the heart itself and are mediated by nuclear or extranuclear mechanisms. Nuclear T<sub>3</sub> effects are mediated by the binding of T<sub>3</sub> to specific nuclear receptor proteins, which results in increased transcription of T<sub>3</sub>-responsive cardiac genes that encode both structural and functional proteins. Extranuclear effects influence primarily the transport of calcium, amino acids and sugars across the cell membranes. Also T<sub>3</sub> influences the sensitivity of the sympathetic system and induces hemodynamic alterations in the periphery that results in increased cardiac filling and modification of cardiac contraction.

### Rezumat

Hormonii tiroidieni posedă efecte relevante asupra sistemului cardiovascular. Modificările funcționale ale miocardului prezente la pacienții cu hipo- și hipertiroidie apar grație efectelor directe sau indirecte ale hormonilor tiroidieni. Efectele directe sunt consecința acțiunii nemijlocite a triiodotironinei (T<sub>3</sub>) asupra cordului și sunt mediate de mecanisme nucleare și extranucleare. Efectele nucleare sunt realizate prin fixarea T<sub>3</sub> la receptori nucleari specifici ce conduce la sporirea transcrierii genelor cardiace T<sub>3</sub>-dependente codificatoare de proteine structurale și funcționale. Efectele extranucleare influențează prioritar transportul calciului, aminoacizilor și al glucozei prin membranele celulare. De asemenea, T<sub>3</sub> influențează sensibilitatea sistemului nervos simpatic și induce alterări în hemodinamica periferică, urmate de creșterea sensibilității cardiace și modificarea contractilității miocardului.