

# REGULAÇÃO GÊNICA DOS RECEPTORES DOS HORMÔNIOS TIREOIDEANOS DURANTE A METAMORFOSE DE ANFÍBIOS ANUROS

Vanessa Aparecida Rocha Oliveira Vieira

Laboratório de Metabolismo e Reprodução de Organismos Aquáticos,  
Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências, USP  
Recebido 13out09 / Aceito 14jan10 / Publicação inicial 15abr10  
vroliveira@usp.br

**Resumo.** Anfíbios anuros apresentam adaptações morfológicas e fisiológicas para sua vida terrestre. A glândula tireóide é a principal responsável pela metamorfose e esse processo é coordenado pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireóide. A cronometragem da metamorfose é então uma função combinada de síntese de hormônios e enzimas e todo esse processo é regulado por expressão gênica de cada componente desse eixo, desde os próprios hormônios envolvidos bem como seus receptores. Neste trabalho foi abordado como ocorre a regulação gênica dos receptores dos hormônios tireoidianos e a importância desse processo para o sucesso evolutivo do grupo.

**Palavras-chave.** Glândula Tireóide, Maquinaria de transcrição, Metamorfose, Receptores de hormônios tireoidianos.

## GENE REGULATION OF THYROID HORMONE RECEPTORS DURING METAMORPHOSIS OF ANURAN AMPHIBIANS

**Abstract.** Anurans amphibians developed several morphological and physiological adaptations to their earthly life. The thyroid gland is primarily responsible for the metamorphosis and this process is coordinated by the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. The timing of metamorphosis is therefore a result of combined functions of synthesis of hormones and enzymes, processes that are regulated by gene expression of each component of that axis from the own hormones involved and their receptors. In this paper was approached how is gene regulation of thyroid hormone receptors and the importance of this process for the evolutionary success of the group.

**Keywords.** Thyroid gland, Transcription machinery, Metamorphosis, Thyroid hormone receptors

### 1. Biologia de Anfíbios Anuros

O termo anfíbio significa “duas formas de vida”, esses animais apresentam um ciclo de vida bifásico, iniciando-se como uma larva aquática, sofrendo metamorfose para um adulto e esse retorna para a água durante a reprodução para colocar ovos. (Hickman e col., 2004)

Os ovos, larvas e girinos, muitas vezes, se tornam mais vulneráveis a predação em relação aos adultos devido ao tamanho reduzido e relativa falta de mobilidade. Esses são uns dos motivos pelos quais esse grupo passa por adaptações para possibilitar sua existência terrestre como, por exemplo, a troca gasosa, que passa de brânquias para cutânea sendo suplementada na maioria deles por pulmões. (Duellman e Trueb, 1994).

Houve também a necessidade de adaptações no sistema esquelético, especialmente costelas, cinturas pélvicas e escapular e membros. As modificações das características dos sistemas auditivo e visual e das regiões associadas ao encéfalo facilitaram a percepção sensorial na terra, porém os ovos e pele desses animais não apresentam proteção efetiva (do ponto de vista fisiológico) as condições de temperaturas variáveis, como muito frio e muito calor, e necessitam de ambientes frescos e úmidos para reprodução e sobrevivência dos ovos. (Hickman e col., 2004)

### 2. O processo de Metamorfose

A metamorfose é caracterizada por uma série de mudanças estruturais, biológicas e fisiológicas pós-embriônicas. Há três principais mudanças: regressão de estruturas e funções que são somente para sobrevivência da larva, transformação de estruturas de larvas para adultos e desenvolvimento de estruturas e funções essenciais para adultos (Gilbert e Frieden, 1981). As alterações morfológicas, fisiológicas e comportamentais que ocorrem durante a metamorfose são muito complexas e envolvem extensa reprogramação da expressão gênica da forma larval para a forma adulta (Brown e Cai, 2007)

A glândula tireóide é considerada a principal responsável pelo desencadeamento da metamorfose em anfíbios. Os produtos primários desta glândula são dois hormônios: tetraiodotironina (T4) e triiodotironina (T3). Esta glândula aumenta em tamanho durante o desenvolvimento larval para que esses hormônios sejam estocados.

A síntese desses hormônios depende da presença de grandes quantidades de uma proteína especializada produzida pela tireóide, as tireoglobulinas, e o processo de síntese ocorre pela ligação de uma molécula de iodo nos resíduos de tirosina destas proteínas (iodização) (Tata, 2006).

O processo de metamorfose é caracterizado por um aumento nas concentrações de tiroxina

(T<sub>4</sub>) circulantes (Huang e col., 2000). O hormônio T<sub>4</sub> que contém iodo é o hormônio primário circulante. Para se tornar ativo, o T<sub>4</sub> é convertido a T<sub>3</sub> através do tipo II da enzima deiodinase iodotironina (D<sub>2</sub>). A cronometragem da metamorfose é então uma função combinada de síntese de T<sub>4</sub> e da expressão de D<sub>2</sub>, que acontece primeiro nos membros e cauda. As concentrações de T<sub>3</sub> e a expressão da enzima D<sub>2</sub> suprimem a expressão da subunidade β do hormônio liberador de tireotropina hipofisário (TSH) (Huang e col., 2000). Nesse eixo o hipotálamo secreta o hormônio liberador de tireotropina (TRH) que estimula a hipófise a liberar o hormônio estimulante da tireóide (TSH) nos folículos do tecido da tireóide promovendo a síntese e liberação dos hormônios triiodotironina (T<sub>3</sub>) e tiroxina (T<sub>4</sub>), essa secreção é regulada pelo “feedback” negativo desses dois hormônios (T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>) no hipotálamo e na hipófise. (Randall e col., 2000) (Figura 1).

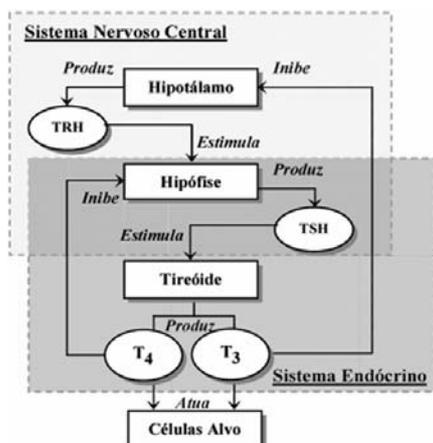


Figura 1. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide. O hipotálamo libera TRH que estimula a hipófise a liberar TSH. Esse hormônio estimula a tireóide a produzir e liberar T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>. Modificado de: <http://www.scielo.br/img/revistas/ca/v18n3/a03fig01.gif>. (10/05/2009)

### 3. Apoptose durante a metamorfose

Após o início da indução hormonal na metamorfose as larvas dos anfíbios apresentam uma rápida e substancial perda de células em muitos tecidos, que continua até o processo ser concluído. Esta perda de células é em número ou de todo o órgão no caso de brânquias e cauda. Esse processo pode ser bastante extenso em tecidos que são morfológicamente reestruturados, tais como o cérebro, intestino, pâncreas e pele, que mais tarde irão sofrer ainda mais o desenvolvimento (Webber, 1969; Tata, 1994).

Estudos anteriores para explicar a indução hormonal da tireóide na regressão tecidual durante a metamorfose foram baseados em processos como infiltração macrófaga, expansão lisossomal ou ativação lítica de enzimas (Weber, 1969; Tata, 1994; Yoshizato, 1996). Comprovados mais tarde que junto a isso ocorre

uma explosão de transcrição e síntese proteica (Weber, 1965; Tata, 1966). Com a indução do hormônio T<sub>3</sub> ocorre a síntese de enzimas como catepsinas, RNases e DNases que acompanham a regressão da cauda.

É interessante citar que outros hormônios, como a prolactina, bcl-2, são conhecidos por potencializar ou inibir a indução de TH PCD. Por exemplo, quando se administra glucocorticóides com T<sub>3</sub>, há uma regressão da cauda no girino, enquanto que a indução com prolactina, suprime esse processo (Tata e col., 1991).

### 4. Transcrição dos Receptores dos hormônios tireoideanos

A transcrição do material genético é um importante processo bioquímico que está regulado de modo a afetar o estado biológico da célula sendo que a ativação ou repressão de conjuntos de genes desencadeia uma cascata de eventos que acaba conduzindo alterações nesta célula. Muitos eventos biológicos são controlados por esse tipo de regulação, incluindo a metamorfose de anfíbios (Shi e col, 1996a).

O receptor é o elemento-chave de muitos mecanismos de sinalização celular. Os TRs (receptores de hormônios tireoideanos) pertencem à superfamília de receptores nucleares que compreende 49 genes que codificam 75 proteínas diferentes, que estão envolvidas na transdução de sinais hormonais extracelulares em respostas transcricionais (Robinson-Rechavi e col., 2001). Esses receptores têm sido caracterizados como homólogos do oncogene ErbA (C-erb A, receptores de alta afinidade para T<sub>4</sub>), muitas vezes estreitamente vinculado a cromatina e proteínas e funciona como ligante-ativador de transcrição (Mangelsdorf e col., 1995; Laudet e Gronemeyer, 2002; Tata, 2002; Benoit e col., 2004). Os TR se dividem em dois sub-grupos: os que fazem complexos com proteínas e podem ativar a transcrição dos genes como monômeros ou homodímero (os receptores de hormônios esteróides também fazem parte desse grupo) e os receptores dos hormônios da Tireóide (TH), ácido retinóico, PPARs (Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma), e vitamina D que são caracterizados por formarem heterodímeros com um membro do mesmo sub-grupo de receptores nucleares (Fondell e col, 1993), esta segunda classe de receptor se destaca pelo fato de serem fortes repressores de transcrição.

Os membros da superfamília de receptores nucleares são fatores de transcrição dependentes do ligante e atuam ligando-se seqüências específicas no DNA, denominadas elementos responsivos ao hormônio (HRE). Apesar de todos os receptores nucleares não ativarem a transcrição sem o seu ligante, esses receptores podem atuar como repressores no início de transcrição em virtude de sua interação com uma proteína da região Tata box (TBP) (Fondell e col.,

1993). Esses receptores, na ausência do hormônio, estão localizados predominantemente no núcleo, em solução ou ligados ao DNA.

O grau de especificidade gene-alvo para um hormônio depende do espaçamento entre os nucleotídeos, do elemento de resposta hormonal (HRE), do promotor do gene-alvo, dos domínios DNAbinding (DBD) e do receptor que reconhecê-lo. Os HREs geralmente estão localizados na região promotora dos genes alvos, são específicos para cada receptor e possuem duas cópias imperfeitas de um hexanucleotídeo, que podem estar arranjadas em diferentes orientações, com espaçamento e seqüências flanqueadoras diferentes. Essa especificidade é o que confere a regulação de transcrição (Rastinejad e col., 1995).

A complexidade da regulação de transcrição, a organização dos genes no núcleo e as interações entre fatores reguladores têm demonstrado a importância do papel da estrutura da cromatina na regulação da expressão gênica por hormônios. Estudos demonstraram que a função do receptor glicocorticóide na regulação do gene promotor é determinada pela maneira em que ele está organizado dentro da cromatina, e tanto a inibição quanto a ativação do gene é determinada por processos que controlam a montagem do nucleossomo (Wong e col. 1995)

#### 4.1 Esquema da maquinaria de transcrição dos receptores

A maquinaria é formada basicamente pelo heterodímero do receptor da tiróide (TH) com um membro do mesmo sub-grupo de receptores nucleares vinculados a repetição + 4 (DR + 4, significa que se ligou a sequências de repetições direta, AGGTCA NNNN AGGTCA, espaçado por 4 bases) formando o complexo RxR. A esse complexo estão associados os elementos DBD e LBD que indicam os domínios de ligação do DNA e do hormônio respectivamente, por TR que é um outro grupo de receptores nucleares, pela maquinaria basal de transcrição formada por POL II e BFS (fatores de transcrição basais) e pelo TRE (elemento de resposta a tiróide). Na ausência do hormônio ligante, os receptores ligam-se diretamente ao DNA na forma de heterodímeros (RxR) e se associam a correpressores que reprimem a transcrição do gene. Em uma primeira etapa, SMRT (Mediador de silenciamento do ácido retinóico e do hormônio tireoideano) pode ser associado a essa maquinaria, evitando assim qualquer transcrição (Mangelsdorf e col., 1995).

A ligação do T3 a TR causa mudanças conformacionais promovendo a dissociação do correpressor SMRT do complexo, levando a um baixo nível de atividade transcrricional. Em uma segunda etapa, acontece a interação entre TR, co-ativador de transcrição e maquinarias basal que leva a um forte estímulo da transcrição (figura

2). Os co-ativadores, por possuírem atividade histona acetil transferase (HAT), estimulam a transcrição ao acetilarem as histonas. A hiperacetilação das histonas relaxa a cromatina e facilita o acesso dos fatores de transcrição basal ao promotor do gene alvo, estimulando a atividade transcrricional. (Yen, 2001).

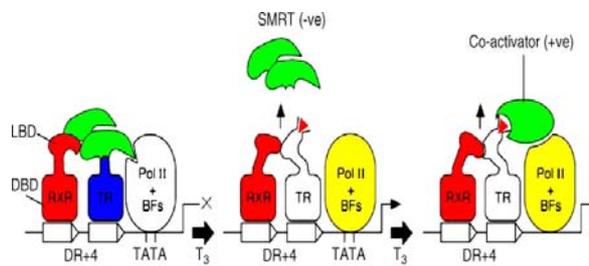


Figura 2. Esquema do complexo TR-RXR em associação com os fatores positivos (co-ativador) e negativo (SMRT) na maquinaria basal de transcrição. Modificado de Mangelsdorf e col. (1995).

#### 4.2 Principais domínios funcionais dos receptores

O TR possui domínios estruturais distintos compostos pela região amino-terminal, a região de ligação ao DNA (DBD) e a de ligação ao ligante (LBD) e ainda uma pequena região que conecta o DBD ao LBD, que é conhecida como dobradiça *hinge* (figura 3). O domínio amino-terminal é extremamente variável e exibe uma função de ativação transcrricional independente do ligante, denominada função de ativação. O DBD é o domínio mais bem conservado entre todos os receptores nucleares e tem como função principal a ligação ao DNA. O domínio de ligação do hormônio ou ligante é menos conservado que o DBD, refletindo a variedade de ligantes que atuam nesses receptores. Esse domínio localiza-se na região carboxi-terminal e possui várias funções, como a homo e heterodimerização do receptor, localização nuclear, dissociação das HSPs (Ribeiro e col., 1995) e interação com proteínas correpressoras e co-ativadoras (McKenna e O'Malley, 2002). Além dessas funções, o LBD contém uma superfície que é fundamental para a ativação transcrricional, que se forma com a ligação do hormônio ao receptor. Após a ligação do hormônio, essa região, denominada função de ativação 2 (AF-2), passa a interagir com os co-ativadores, que permitirão a formação do complexo protéico envolvido na ativação da transcrição (Wu e col., 2001).

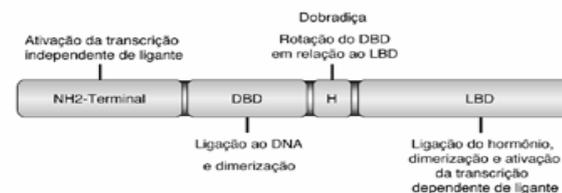


Figura 3. Estrutura primária dos domínios funcionais dos receptores nucleares. DBD região de ligação ao DNA, LBD

região de ligação do hormônio e H dobradiça de união entre os domínios. Modificado de Barra e col., 2004.

### 5. Regulação da transcrição dos receptores

A expressão dos dois genes receptores de TH, TR $\alpha$  e TR $\beta$ , apresentam controle da expressão gênica quando analisado em girinos de *X. laevis*. Nesta fase de desenvolvimento, vários tecidos que estão programadas para sofrer grandes alterações durante metamorfose mostram altas concentrações de mRNA para TR, tais como cérebro, fígado, intestino delgado e cauda (Yaoita e Brown, 1990; Kawahara e col., 1991).

Até a conclusão da metamorfose, existe uma boa correlação entre o acúmulo de transcrições de TR e níveis de hormônios tireoidianos circulantes em girinos. Os níveis endógenos de hormônios da tireóide começam a subir durante a fase 54 de desenvolvimento em *Xenopus Laevis*, o período conhecido como pré-metamorfose como pode ser visualizado na figura 4 (Leloup e Buscaglia, 1977). Conforme pode ser observado nas figura 4, as quantidades relativas de mRNAs TR $\alpha$  e TR $\beta$  variam de acordo com a fase de desenvolvimento do girino. TR $\alpha$  aumenta próximo à fase 58, enquanto que TR $\beta$  aumenta em uma fase diferente do desenvolvimento, ou seja, próximo a fase 60.

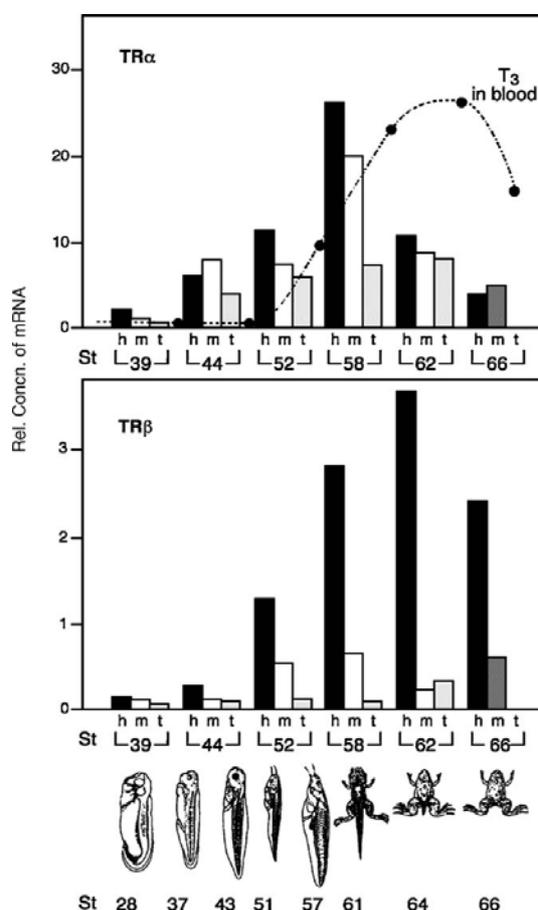


Figura 4. Desenvolvimento de *Xenopus*. TR e regulação da expressão gênica durante o metamorfose espontânea. RNA foi extraído da cabeça (h, preto), membros (m, cinzento escuro

ou não sombreado) e cauda (t, pálido cinzento) em diferentes fases de girinos (St), antes (39, 44 e 52), durante (58 e 62) e depois (66) metamorfose. A quebra de linhas indicam os níveis circulantes de T3 durante esse período. TR mRNA acumula em todos os tecidos em todas as fases, níveis mais elevados de TR mRNA. Modificado de Kawahara e col. (1991).

Vários estudos de laboratórios baseados em Northern blotting, proteção com RNase e ensaios de hibridização *in situ* com RNA com girino de *Xenopus* estabeleceram que a administração exógena de T3 nas fases pré-metamórfica em qualquer tecido provocou uma indução substancial de mRNA de TR (Kawahara e col., 1991; Rabelo e col., 1994; Shi e col., 1996b; Tata, 1996, 2003). Uma regulação semelhante foi observada em girinos de *Rana catesbeiana* (Atkinson e col., 1996).

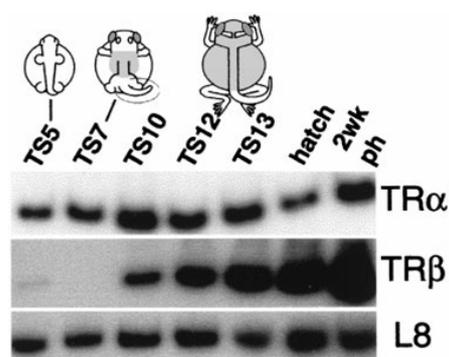


Figura 5. Expressão de TRs, analisadas por RT-PCR (2wk ph, pós-incubação), durante o processo de metamorfose. L8 (proteína ribossomal constantemente expressa durante o desenvolvimento) foi utilizado como controle. TS significa uma fase de desenvolvimento em que foi analisado. Modificado de Callery e Elinson, 2000.

A indução da transcrição de TR é dependente do estágio de desenvolvimento do girino, TR $\alpha$  é de 10 a 20 vezes mais abundante que TR $\beta$  (figura 5). Em relação à cinética, após um determinado estágio a quantidade de TR $\alpha$  aumenta de dois a quatro vezes em 48 horas de exposição a T3. Em contraste com os numerosos estudos sobre a transcrição dos genes de receptores nucleares, há poucos relatos sobre a distribuição nos tecidos e regulação hormonal da expressão do receptor de proteínas. Apenas duas publicações tratam TR $\alpha$  e TR $\beta$  durante desenvolvimento e metamorfose (Elicieri e Brown, 1994; Fairclough e Tata, 1997).

Usando anticorpos policlonais para detectar TRs no embrião de tecidos de *Xenopus*, Elicieri e Brown (1994) detectaram TR $\beta$  no início da metamorfose ou quando T3 exógena foi administrado na fase pré-metamórfica. À montante de dois receptores protéicos, verificou-se um aumento do acúmulo de mRNAs, que os levou a sugerir que TR $\beta$  foi induzida por ligação de TR $\alpha$ . No entanto, quando Tata e Fairclough (1997) utilizaram anticorpos monoclonais específicos para detectar as duas isoformas

demonstraram a presença de ambos no núcleo de todos os tecidos analisados antes e durante a metamorfose. Importante perceber que a upregulação de TR ocorre quatro horas após a exposição do girino a T3 exógeno sendo requisito para re-programação gênica durante indução hormonal na metamorfose. Considerando que ambas as isoformas TR são auto induzidas por TH durante a metamorfose, TR $\beta$  tem demonstrado ter uma resposta direta como gene funcional em resposta da tireóide (Tata,2006).

## 6. Considerações finais

A metamorfose em anfíbios fornece questões biológicas intrigantes como por exemplo o fato de um único hormônio controlar diversos processos de desenvolvimento, ou seja, algumas células são induzidas a morte e outras a se desenvolverem, pela ação do mesmo hormônio. Sendo assim, os anfíbios podem ser considerados um modelo para estudos dos processos de regulação gênica.

A regulação da expressão gênica é portanto um marco decisivo para muitas funções biológicas, dentre elas a ação dos hormônios tireoidianos e seus receptores, sendo esse processo um dos principais passos na transição larva/adulto. Vale lembrar também a importância dos fatores ambientais nesse contexto, o que promove plasticidade ao processo. A reostasia possibilita a adaptação do indivíduo frente a alterações do seu ambiente externo e interno. A qualidade do hábitat, como fotoperíodo, temperatura, são determinantes para o sucesso da reprodução/desenvolvimento e ações antrópicas, como por exemplo a ação de xenobióticos, vem interferindo diretamente na ação dos receptores dos hormônios tireoidianos retardando ou até mesmo inibindo a metamorfose de muitos grupos o que evolutivamente poderá gerar mais adaptações nos processo afim de garantir a sobrevivência da espécie.

## Bibliografia

Atkinson, B.G., Helbing, C., Chen, Y. (1996). Reprogramming of genes expressed in amphibian liver during metamorphosis. In: Gilbert, L.I., Tata, J.R., Atkinson, B.G. (Eds.), *Metamorphosis. Postembryonic Reprogramming of Gene Expression in Amphibian and Insect Cells*. Academic Press, San Diego, pp. 539–566.

Barra, G.B., Velasco, F.R., Pessanha, R.P., Campos, A.M., Moura, F.N., Dias, S.M.G., Polikarpov, I., Ribeiro, R.C.J., Simeoni, L.A., Neves, F.A.R. (2004). Mecanismo molecular da ação do hormônio tireoideano. *Arq Bras Endocrinol Metab* 48 (1), 25–39

Benoit, G., Malewicz, M., Perlmann, T. (2004). Digging deep into the pockets of orphan nuclear receptors: insights from structural studies. *Trends Cell Biol.* 14, 368–376.

Brown, D.D. and Cai, L. 2007. Amphibian metamorphosis. *Developmental Biology* 306, 20–33

Callery, E.M. e Elinson, R.P. (2000). Thyroid hormone-dependent metamorphosis in a direct developing frog. *PNAS* 97(6), 2615–2620

Duellman, W. E., and Trueb, L. (1994). "Biology of Amphibians." Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD.

Elicieri, B.P., Brown, D.D. (1994). Quantitation of endogenous thyroid hormone receptors and during embryogenesis and metamorphosis in *Xenopus laevis*. *J. Biol. Chem.* 269, 24459–24465.

Fairclough, L., Tata, J.R. (1997). An immunocytochemical analysis of expression of thyroid hormone receptor and proteins during natural and thyroid hormone-induced metamorphosis in *Xenopus*. *Dev. Growth Diff.* 39, 273–283.

Fondell, J.D., Roy, A.L., Roeder, R.G. (1993). Unliganded thyroid hormone receptor inhibits the formation of a preinitiation complex: implications for active repression. *Genes Dev.* 7, 1400–1410.

Gilbert, L.I. e Frieden, E. (Eds.), (1981). *Metamorphosis: A Problem in Developmental Biology*. Plenum Press, New York.

Hickman, C.P., Roberts, L.S., Larson, A. (2004). *Principios Integrados de Zoologia*. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 846p.

Huang, H., Brown, D.D., 2000. Prolactin is not a juvenile hormone in *Xenopus* metamorphosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97, 195–199.

Kawahara, A., Baker, B.S., Tata, J.R. (1991). Developmental and regional expression of thyroid hormone receptor genes during *Xenopus* metamorphosis. *Development* 112, 933–943.

Laudet, V. e Gronemeyer, H. (2002). *The Nuclear Receptor Facts Book*. Academic Press, Orlando

Leloup, J. e Buscaglia, M. (1977). La triiodothyronine: Hormone de la metamorphose des amphibiens. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* 284, 2261–2263.

Mangelsdorf, D.J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schutz, G., Umesono, K., Blumberg, B., Kastner, P., Mark, M., Chambon, P., Evans, R.M. (1995). The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 83, 835–839.

McKenna, N.J. e O'Malley, B.W. (2002). Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and co-regulators. *Cell* 108, 465–474.

Rabelo, E.M.L., Baker, B.S., Tata, J.R. (1994). Interplay between thyroid hormone and estrogen in modulating expression of their receptor and vitellogenin genes during *Xenopus* metamorphosis. *Mech. Dev.* 45, 49–57.

Randall, D.; Burggren, W.; French, K.: *Fisiologia animal. Mecanismos e Adaptações*. 4ª ed. Guanabara Koogan, 2000. 728p.

Rastinejad, F., Perlmann, T., Evans, R.M., Sigler, P.B. (1995). Structural determinants of nuclear receptor assembly on DNA direct repeats. *Nature* 375, 203–211.

Ribeiro, R.C.J., Kushner, P.J., Baxter, J.D. (1995). The nuclear hormone receptor gene superfamily. *Ann Rev Med* 46, 443–453.

Robinson-Rechavi, M., Carpentier, A.S., Duffraisse, M., Laudet, V. (2001). How many nuclear hormone receptors are there in the human genome? *Trends Genet* 17, 554–556.

Shi, Y.-B. e A. Ishizuya-Oka. (1996a). Biphasic intestinal development in amphibians: Embryogenesis and remodeling during metamorphosis. *Current topics in developmental biology.* 32, 205–235

Shi, Y.-B., Wong, M., Puzianowska-Kuznicka, M., Stolow, M.A. (1996b). Tadpole competence and tissue-specific temporal regulation of amphibian metamorphosis: roles of thyroid hormone and its receptor. *BioEssays* 18, 391–399.

Tata, J.R. (1966). Requirement for RNA protein synthesis for induced regression of the tadpole tail in organ culture. *Dev. Biol.* 13, 77–94.

Tata, J.R. (1994). Hormonal regulation of programmed cell death during amphibian metamorphosis. *Biochem. Cell Biol.* 72, 581–588.

Tata, J.R. (1996). Hormonal interplay and thyroid hormone receptor expression during amphibian metamorphosis. In: Gilbert, L.I., Tata, J.R., Atkinson, B.G. (Eds.),

- Metamorphosis. Postembryonic Reprogramming of Gene Expression in Amphibian and Insect Cells. Academic Press, San Diego, pp. 465–503.
- Tata, J.R. (2002). Signalling through nuclear receptors. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3, 702–710.
- Tata, J.R. (2003). Hormonal signalling during amphibian metamorphosis. *Proc. Indian Nat. Sci. Acad.* B69, 773–790.
- Tata, J.R. e Fairclough L. 1997. An immunocytochemical analysis of the expression of thyroid hormone receptor alpha and beta proteins during natural and thyroid hormone-induced metamorphosis in *Xenopus*. *Development, growth & differentiation* ,39(3):273-83.
- Tata, J.R. (2006) Amphibian metamorphosis as a model for the developmental actions of thyroid hormone. *Molecular and Cellular Endocrinology* 246, 10–20
- Tata, J.R., 1998. *Hormonal Signaling and Postembryonic Development*. Springer, Berlin.
- Tata, J.R., 2000. Autoinduction of nuclear hormone receptors during metamorphosis and its significance. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 30, 645–651.
- Tata, J.R., Kawahara, A., Baker, B.S. (1991). Prolactin inhibits both thyroid hormone-induced morphogenesis and cell death in cultured amphibian larval tissues. *Dev. Biol.* 146, 72–80.
- Weber, R. (1965). Inhibitory effect of actinomycin on tail atrophy in *Xenopus* larvae at metamorphosis. *Experientia* 21, 665–666.
- Weber, R. (1969). Tissue involution and lysosomal enzymes during anuran metamorphosis. In: Dingle, J.T., Fell, H.B. (Eds.), *Lysosomes in Biology and Pathology*, vol. I. North-Holland, Amsterdam, pp. 437–461.
- Wong, J., Shi, Y-B., Wolffe, A.P. (1995). A role for nucleosome assembly in both silencing and activation of the *Xenopus TR\_A* gene by the thyroid hormone receptor. *Genes Dev.* 9, 2696–2711.
- Wu, Y., Xu, B., Koenig R.J. (2001). Thyroid hormone response element sequence and the recruitment of retinoid X receptors for thyroid hormone responsiveness. *J Biol Chem* 276, 3929-3936.
- Yaoita, Y., Brown, D.D. (1990). A correlation of thyroid hormone receptor gene expression with amphibian metamorphosis. *Genes Dev.* 4, 1917–1924.
- Yen, P.M. (2001). Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 81, 1097-1142.
- Yoshizato, K. (1996). Cell death and histolysis in amphibian tail during metamorphosis. In: Gilbert, L.I., Tata, J.R., Atkinson, B.G. (Eds.), *Metamorphosis. Postembryonic Reprogramming of Gene Expression in Amphibian and Insect Cells*. Academic Press, San Diego, pp. 647–671.