

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



**Adam Tureček**

Hormonální kontrola pohlavního dimorfismu ve velikosti těla obratlovců  
Hormonal control of sexual size dimorphism in vertebrates

Bakalářská práce

Školitel: doc. Mgr. Lukáš Kratochvíl, PhD.

Praha, 2014

## Poděkování

Rád bych tímto poděkoval svému školiteli doc. Mgr. Lukáši Kratochvílovi, Ph.D. za odborné vedení, připomínky a především za jeho trpělivost v průběhu zpracování bakalářské práce. Dále bych rád poděkoval svému konzultantu Mgr. Lukáši Kubičkovi, Ph.D., rodině a především svým blízkým, kteří mě při psaní této práce podporovali.

## **Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 15. 5. 2014

Podpis

## Abstrakt

Samci a samice jednoho druhu spolu sdílejí naprostou většinu genomu, často i společnou niku, ale jejich fenotyp se zpravidla výrazně liší. Největší rozdíl mezi pohlavími bývá dosažení rozdílné velikosti, které může být řízeno dimorfní sekrecí hormonů. Přestože se provedlo mnoho výzkumu na toto téma, stále postrádáme znalost, zda aspoň u obratlovců existuje v tomto směru jednotný, obecný proximální mechanismus, či zda se jednotlivé druhy či linie značně liší v hormonální kontrole dimorfismu ve velikosti těla. Růst je ovlivněn celou řadou hormonů, které mohou vzájemně interagovat - například růstový hormon, somatomediny, hormony štítné žlázy a steroidní hormony. Nicméně experimentální studie naznačily, že ovlivněním hladin pohlavních steroidních hormonů můžeme vyvolat změnu pohlavního dimorfismu ve velikosti. Má práce se zaměřuje na shrnutí znalostí o hormonálním ovlivnění dimorfního růstu u obratlovců a rozebrat používané metodiky.

Klíčová slova: hormonální kontrola, pohlavní dimorfismus velikosti, velikost těla, růst, steroidní hormony, růstový hormon

## **Abstract**

Males and females of one species share the majority of the genome, often also the joint niche, but their phenotype is usually very different. The biggest difference between the sexes is the achievement of different sizes that can be controlled dimorphic secretion of hormones. Although many researches have been conducted on this topic, we still lack the knowledge that at least in vertebrates exists in this respect a single, common proximate mechanism or whether different types or lines vary considerably in hormonal control of dimorphism in body size. Growth is influenced by a variety of hormones that can interact - for example, growth hormone, somatomedins, thyroid hormones and steroid hormones. However, experimental studies have suggested that influence levels of sex steroid hormones can cause a change in sexual dimorphism in size. My work focuses on summarizing knowledge about hormonal influence dimorphic growth in vertebrates and analyse the methodology used.

Key words: hormonal control, sexual size dimorphism, body size, growth, steroids hormones, growth hormone

# Obsah

Úvod.....	1
1 Pohlavní dimorfismus .....	1
1.1 Pohlavní dimorfismus ve velikosti těla (SSD) .....	2
2 Evoluce a ontogeneze SSD .....	2
2.1 Evoluční příčiny vzniku SSD .....	2
2.2 Ontogeneze SSD.....	3
3 Hormonální kontrola SSD .....	5
3.1 Metody hormonálních manipulací.....	5
3.2 Pohlavní hormony.....	6
3.2.1 Androgenní hormony .....	6
3.2.2 Estrogeny.....	7
3.2.3 Progesteron.....	9
3.3 Maskulinizace a feminizace v růstu.....	9
3.4 Interakce s ostatními hormony .....	11
3.4.1 Růstový hormon a inzulinu podobný růstový faktor I .....	11
3.4.2 Hormony štítné žlázy .....	14
3.4.3 Glukokortikoidy .....	15
Závěr.....	16
Použitá literatura .....	17

# Úvod

Rozdíly mezi pohlavími ve fenotypu, tedy pohlavní dimorfismus (dvojtvárnost), najdeme u nespočtu druhů živočichů včetně obratlovců (počítaje člověka). Jedním z nejrozšířenějších sekundárních pohlavních znaků je dimorfní velikost těla (Abouheif a Fairbairn 1997, Fairbairn 1997), na jejíž ontogenezi se patrně značně podílejí hormony.

Hlavním námětem této práce je funkce hormonů působících na pohlavní dimorfismus ve velikosti těla (SSD – *sexual size dimorphism*). Růst je komplexní fenomén, který je ovlivněn nejen růstovým hormonem a somatomediny, ale také hormony štítné žlázy, glukokortikoidy, androgeny a estrogeny (Nilsson et al. 2005). Růst je také výrazně fenotypově plastický, například silně závisí na výživě (Dunham 1978), na regulaci růstu za různých podmínek se velmi pravděpodobně podílí hormonální systém. Nejvíce se předpokládá, že za ontogenezi SSD jsou zodpovědné pohlavní steroidní hormony, které dále působí na sekreci hormonů podněcujících růst (Gatford et al. 1998).

Chtěl bych se v této práci zabývat hormony, které ovlivňují SSD se zvláštním zaměřením na steroidní hormony. Pokusím se pouze velmi stručně nastínit ultimátní příčiny SSD a zaměřit se na možné proximátní mechanismy vzniku a ontogenezi růstu. Dále se budu věnovat interakci pohlavních hormonů s dalšími hormony, které se také podílejí na růstu. V poslední části posoudit experimentální přístupy ke zkoumání proximátních mechanismů SSD (především hormonální manipulace).

## 1 Pohlavní dimorfismus

Mnohé pohlavně dimorfní znaky se vyvíjejí během dospívání nebo se projevují jen v období zvýšené pohlavní aktivity, tj. v době páření (příkladem může být barevně nápadný svatební šat některých ptáků; Owens a Harley 1998). Pohlaví se u jednotlivých druhů liší většinou mírou vývinu svalů, zbarvením, velikostí těla, odlišným chováním a dalšími četnými znaky. Tyto sekundární pohlavní znaky jsou většinou řízeny steroidními hormony, které jsou vylučovány především nadledvinkami a gonádami (Norris 2007).

## **1.1 Pohlavní dimorfismus ve velikosti těla (SSD)**

SSD se definuje, jako rozdíl v hmotnosti či délce těla mezi samci a samicemi jednoho druhu. Velikost těla je pravděpodobně nejvýraznější pohlavně dimorfní znak (Framer a Wolpoff 1985). SSD může mít velmi podstatné důsledky na ekologii a chování živočichů a má zásadní význam pro naše porozumění, které se týká historie a vývoje v rozmnožovacích systémech (Kupfer 2009). SSD je u tetrapodů různorodý. U savců bývá větší samec (výjimku tvoří řády Chiroptera, Lagomorpha a Mysticeti). Obdobně větší samce mají zpravidla i ptáci, kde výjimku tvoří řády Falconiformes a Strigiformes. Šupinatí mají SSD velice různorodý a evoluci docházelo k četným reverzím ve směru SSD. U obojživelníků se obvykle vyskytují větší samice a i zde je výjimka např. u čeledí Ranidae, Hylidae, Salamandridae (Andersson 1994, Abouheif a Fairbairn 1997).

## **2 Evoluce a ontogeneze SSD**

### **2.1 Evoluční příčiny vzniku SSD**

O vzniku SSD existuje mnoho hypotéz, jednou z hlavních je, že samci a samice se liší ve svých reprodukčních strategiích, kdy samice mají zpravidla větší náklady na rozmnožování (Andersson 1994, Fairbairn 1997, Blanckenhorn 2005). První, kdo se zamýšlel nad evolučními příčinami SSD, byl Charles Darwin (1871). Ten dal SSD do spojitosti s přírodním a pohlavním výběrem. Zjistil, že větší samci jsou ve výhodě v boji o teritorium, zdroje a o samice, případně, že jsou u samic atraktivnější. Někteří autoři upozornili, že větší velikost je při soubojích výhodná v terestrickém (spíše 2D) prostředí, zatímco ve vzdušném či vodním prostředí (spíše 3D) je výhodnější být menší kvůli zvýšení manévrovacích schopností (Andersson a Norberg 1981). Už Darwin si všiml, že u větších samic je výhodou, že dokáží vyprodukovat větší potomky anebo více potomků (též Shine 1990). Kromě těchto parciálních a často specifických hypotéz existuje u mnoha skupin obratlovců obecněji platné pravidlo o SSD, které předpokládá alometrii ve vztahu mezi velikostí samce a samice. Tento trend je označován jako Renschovo pravidlo (Abouheif a Fairbairn 1997, Fairbairn 1997). Ve vztahu, kde je MBSSD (samec je větší v SSD, male-biased SSD), má pohlavní dimorfismus tendenci se zvětšovat, ale kde je FBSSD (samice je větší v SSD, female-biased SSD), tak se zmenšuje. Toto pravidlo se prokázalo u různých živočišných skupin, např. u ptáků (Székely et al. 2004) a u savců (Frynta et al. 2012). Má se obecně za to, že směr a rozsah SSD je adaptivní, ale o proximálním fyziologickém mechanismu se ještě poměrně málo probádalo (Badyaev 2002, Cox et al. 2005).

## 2.2 Ontogeneze SSD

Mechanismy, které umožňují odlišný růst mezi pohlavími stejného druhu, nejsou zatím dobře známy (Badyaev 2002). V ontogenezi může rozdílná velikost mezi pohlavími vzniknout především třemi způsoby a jejich kombinacemi.

První způsob vzniku SSD je, že se již mohou s různou velikostí rodit/líhnout. Pohlavním dimorfismem ve velikosti mláďat se vyznačuje např. terej modronohý (*Sula nebouxii*; Torres a Drummond 1999), kde jsou samičí mláďata o 32% těžší než samci. Obdobně je to i u sokola stěhovavého (*Falco peregrinus*), kde je FBSSD již u mláďat (Olsent a Cockburn 1991). U obratlovců však častěji mívají obě pohlaví v průběhu raného vývoje téměř totožnou morfologii, výrazněji odlišné velikosti dosahují zpravidla až později v ontogenezi. Druhý způsob ontogeneze SSD je založen na rozdílné rychlosti růstu kolem doby dospívání. Třetím způsobem vzniká SSD rozdílným dosažením věkové dospělosti či délkou života jednotlivých pohlaví, což je spojeno s odlišnou délkou doby růstu (Shine 1990, Stamps 1993, Badyaev 2002).

Příkladem SSD způsobeným rozdílnou délkou růstu je gorila (*Gorilla gorilla*), či orangutan (*Pongo pygmaeus*) a bonobo (*Pan paniscus*), zatímco rozdílnou rychlostí růstu se liší pohlaví u šimpanze (*Pan troglodytes*; Leigh a Shea 1996). Spekuluje se, že tyto rozdílné proximální mechanismy u takto blízké příbuzných druhů mohou být odrazem různých selekčních tlaků, konkrétně rozdíly v sociálních interakcích či faktory ovlivňujícím růst u samic (Leigh a Shea 1995), je ale otázkou, zda jsou tyto rozdíly v proximálních mechanismech skutečně adaptivní. U endotermů rozmnožování zpravidla nastává až po dosažení konečné velikosti (Ricklefs 1968), výjimku tvoří někteří savci. Dobrým příkladem jsou hlodavci, kteří dospějí ve 13% (Twigg 1965), rypouši ve 30% (Bryden 1968) či paviáni v 55% své maximální hmotnosti (Shohoji a Sasaki 1987). U většiny ektotermních obratlovců se třetí mechanismus rozdílné věkové dospělosti či délky života uplatňuje často, protože jejich růst je především asymptotický, např. u ryb (Ware 1980), obojživelníků (Halliday a Verrell 1988) a plazů (Frazer et al. 1990), kdy jejich velikost při pohlavním dospění je méně než 80% jejich „konečné“ (asymptotické) velikosti, což platí pro obě pohlaví (Stamps 1993). U živočichů s neukončeným růstem se doporučuje pro spolehlivější určení SSD nezávislého na stáří subjektu podrobně znát růstové křivky obou pohlaví (Stamps 1993, Kratochvíl a Frynta 2002).



Růst může být ovlivněn faktory vnějšího prostředí, jako je teplota (Sinervo a Adolph 1989, Sinervo a Adolph 1994), dostupnost potravy (Dunham 1978), energetické náklady na udržení tělesné aktivity, obrana teritoria a reprodukce (Marler et al. 1995, Merker a Nagy 1984, Landwer 1994). Maximální růst se zpravidla vyskytuje pouze u zdravých a dobře živěných jedinců. U nemocných či podvyživených klesne úroveň IGF I (insulin-like growth factor I, inzulinu podobný růstový faktor I), začne stoupat hladina glukokortikoidů a současně hormony štítné žlázy mohou způsobit zpomalení růstu. Tato endokrinní regulace může být užívána k úspoře živin pro životně důležité funkce. V této situaci může být růst nedosažitelný luxus a je odložen (Gafni et al. 2000, Nilsson et al. 2005). Naopak Kubička a Kratochvíl (2009) zjistili prostřednictvím manipulace s přídělem potravy u madagaskarského gekona *Paroedura picta*, že samice nejprve investují do růstu, poté do reprodukce a až v poslední řadě eventuálně do ukládání zásobních látek v podobě tuku.

Někteří autoři předpokládají, že doba, kdy se růstové křivky začínají různit, může přímo odrážet energetickou bilanci ve využívání zdrojů, tj. odlišné investice do přežívání, rozmnožování a růstu mezi pohlavími (Roff 2002). To by podporovalo například pozorování u samic leguána *Sceloporus jarrovi*. Ty, které o rok pozdržely reprodukci, rostly v prvním roce rychleji než samice, které se rozmnožily již v roce svého vylíhnutí (Cox 2006). Podobně Shine a Schwarzkopf (1992) spekulovali, že je-li zvětšení velikosti výhodou pro lepší přežití, mohou se samice rozhodnout odložit reprodukci do období příhodnějších podmínek. Schwarzkopf (1993) pozorovala u rozmnožujících se samic scinků *Eulamprus tympanum* zpomalený růst oproti samicím, které rozmnožování odložily na další rok. Není ale jisté, že zpomalení tempa růstu samic je vždy opravdu způsobenou přesunutím investic z růstu do reprodukce. Starostová et al. (2013) pozorovali u gekona *Paroedura picta* obdobný růst u samic s vysokými výdaji na reprodukci i u samic, které byly drženy v izolaci a vejce neprodukovaly. Naopak samice s odstraněnými vaječníky vykazovaly podstatně zvýšený růst ve srovnání s předchozími skupinami. To by naznačovalo, že růst samic je aspoň za určitých podmínek endogenně regulován bez ohledu na přímé investice do reprodukce.

## 3 Hormonální kontrola SSD

### 3.1 Metody hormonálních manipulací

Pro odhalení mechanismu působení steroidních hormonů na SSD se využívá především experimentální manipulace hladiny hormonů. Pro testy je také potřeba podrobné pozorování a popis růstových křivek pro každé pohlaví (Badyaev 2002). Nejčastěji se používá manipulace pomocí odstranění gonád. Berthold (1849) sepsal první vědeckou publikaci, která se začala zabývat endokrinním systémem. Poukázal, že varle transplantované do kastráta zastaví nebo zvrátí účinky kastrace u tohoto jedince. Tím dokázal, že varlata uvolňují látku do krve, která je rozváděna zásluhou krevního oběhu a má vliv na normální vývoj.

Dále se mohou použít implantáty, které se vkládají pod kůži či přímo do tělní dutiny a uvolňují příslušné hormony (Starostová et al. 2013, Kubička et al. 2013). Dříve se užívaly syntetické krystaly hormonu, ale nevýhodou této metody bylo, že neumožňovala postupné uvolňování do krevního řečiště (Noble a Greenberg 1941). Steroidní hormony se mohou přidat do potravy (Lone a Matty 1980), aplikovat kapáním a potíráním (steroidní hormony jsou propustné pro pokožku; Ullah et al. 2014), či se používají injekce s roztokem pantičích hormonů. Výhodou těchto metod je můžeme přesně kontrolovat podávané množství a regulovat dávky dle naší potřeby.

Pro správnou funkci jedince se musí určit přiměřené množství podávaných hormonů, protože příliš vysoké dávky působí spíše toxicky a mohou ovlivnit výsledky testu (např. při podávání testosteronu dospělým samcům užovky (*Thamnophis sirtalis*) neměl testosteron významný vliv na životaschopnost, zatímco stejná dávka se ukázala být smrtelná u mladých samců; Lerner a Mason 2001). Další metoda využívá syntetické látky, které jsou schopné blokovat androgenové receptory (nilutamid, flutamid) či inhibují syntézu androgenů (cyproterone acetát; Grisham 2007).

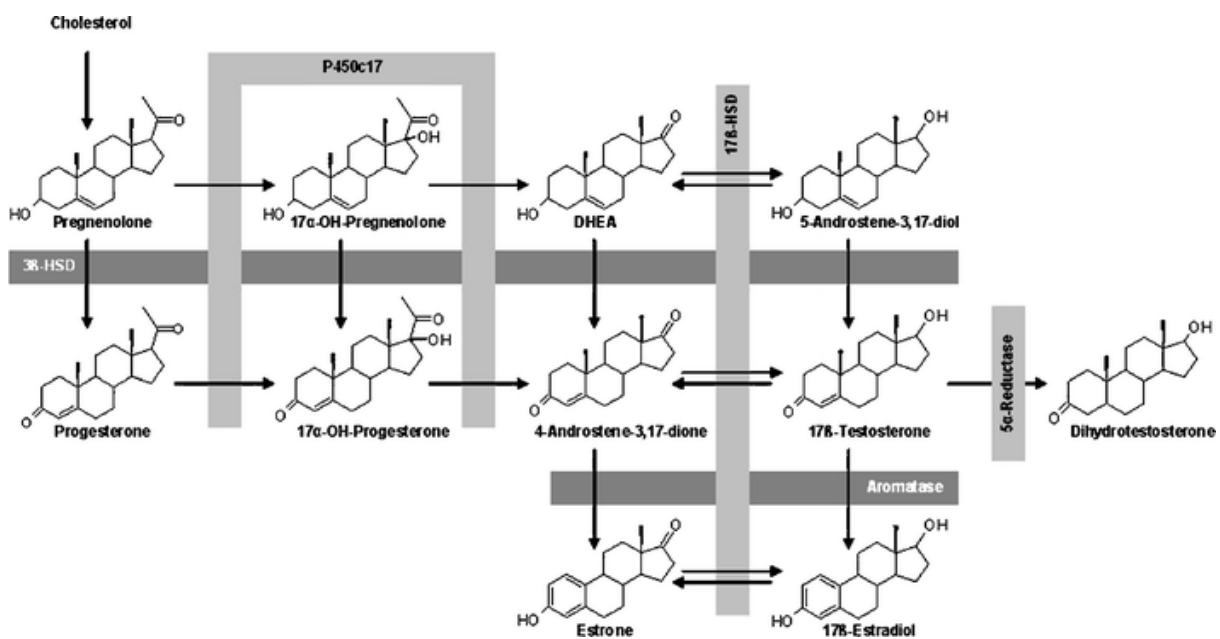
U hormonální manipulace SSD je důležité, krom popisu růstových křivek, získat a určit hladinu cirkulujících hormonů v krvi a to během či na konci experimentu. Při analýze výsledků je nutné vzpomenout, že laboratorní podmínky dokonale nenapodobují přirozené prostředí, kdy subjektům chybí přirozená interakce s dalšími jedinci, či mohou být stresovány manipulací.

## 3.2 Pohlavní hormony

Pohlavní hormony patří do skupiny steroidních hormonů, což jsou malé lipofilní molekuly, které vznikají z cholesterolu procesem steroidogeneze (Norris 2007). Sekreci vykonává a reguluje hypotalamus za pomoci GnRH (gonadotropin releasing hormon). GnRH se oběhem dostává do adenohipofýzy, kde působí na tvorbu a sekreci LH (luteinizační hormon) a na FSH (folikuly stimulující hormon). LH působí na receptory Leydigových buněk ve varletech, kde se dále produkuje testosteron. U samic se FSH podílí na vývoji folikulů a podmiňuje ovulaci, také přispívá k produkci estrogenu. U samců stimuluje Sertoliho buňky ve varlatech, které zajišťují spermatogenezi. Pohlavní hormony jsou inaktivovány v játrech nebo v ledvinách, kde jsou pak vyloučeny močí jako konjugáty (Norris 2007).

### 3.2.1 Androgenní hormony

Za základní androgenní hormon u obratlovců je označován testosteron. Testosteron je pohlavní hormon se silnými maskulinizačními účinky, ale také je důležitý pro správný vývoj samic. Ovlivňuje chování, fyziologii a morfologii. Vytváří se především Leydigovými buňkami ve varlatech, dále ale již v omezené míře nadledvinkami a dalšími tkáněmi. Je syntetizován z androstendionu přes enzym 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenáza (17-HSD). Sám testosteron slouží jako prekurzor pro syntézu dihydrotestosteronu (DHT), který již není převoditelný na estrogény (viz Obr. 1). DHT je důležitý pro správný vývoj penisu a skrota savců (Norris 2007). Z testosteronu se přemění jen malé procento na DHT, ten ale má daleko vyšší afinitu než testosteron k androgenním receptorům (Wilson a Walker 1969).



Obr. 1 Přehled syntézy pohlavních steroidních hormonů (převzato z Rijk et al. 2008).

Androgeny jsou považovány za důležitý regulátor růstu a tím i SSD. Například Lone a Maty (1980) zkoušeli experimentálně podávat rybám androgeny, konkrétně methyltestosteron, což je syntetický analog přirozených androgenů. Kaprům (*Cyprinus caprio*) přidávali do potravy methyltestosteron v dávkách 1; 2,5; 5; 10 mg / kg potravy a pozorovali vliv na růst po dobu 90 dnů. Oproti kontrolní skupině rostli kapři nejvíce při dávkách 2,5 –5 ppm. Při hodnotě 10 ppm měla dávka převážně negativní vliv na růst (při vyšší koncentraci methyltestosteron působí spíše škodlivě; Yamazaki 1976, McBride et al. 1982). U manipulovaných kaprů se zvýšeným růstem se zvýšila konverze přijímané potravy (tj. g získaná hmotnost / g přijaté potravy), což bylo nejspíše způsobeno účinnějším trávením a vstřebáváním potravy (Lone a Maty 1980).

Obdobná práce byla prováděna na pstruzích a lososech (*Oncorhynchus nerka*, *O. kisutch*, *O. tshawytscha*, *Salmo salar* a *S. gairdneri*), kdy jim byl do potravy podáván též methyltestosteron. U druhů rodu *Oncorhynchus* se ukázalo, že působí jako účinné anabolikum, ale u rodu *Salmo* takový efekt zaznamenán nebyl (McBride et al 1982). Při podávání methyltestosteronu se vyskytovaly na konci pokusu vedlejší účinky, především na pohlavních žlázách. Docházelo k předčasné spermatogenezi, degradaci gonád, či se u nich nacházely jak samčí, tak samičí znaky. Strukturální změny byly také popsány v ledvinách, játrech, kostech a v řadě žláz s vnitřní sekrecí, včetně štítné žlázy. Výše uvedené změny se projevovaly především při maximální koncentraci androgenu či při dlouhodobé expozici (Higgs et al. 1977, McBride et al. 1982).

Lone a Maty (1980) vyvodili, že methyltestosteron nejspíš podněcuje aspoň u některých druhů růst třemi různými způsoby: (1) vede ke zvýšenému příjmu potravy, (2) aktivuje či podněcuje jiné endogenní anabolické hormony, (3) přímo účinkuje na genovou expresi ve svalových buňkách vedoucí k jejich nárůstu. Podávání androgenních hormonů zvířatům se využívá či využívalo především pro zvýšení rychlosti růstu a lepší konverzi krmiva při minimalizaci nákladů i v produkci masa (Lone a Maty 1980).

### **3.2.2 Estrogeny**

Estrogeny jsou potřebné pro správný vývin samic (ale i samců), mívají feminizační účinky na chování, morfologii a fyziologii, jsou však nezbytné pro vývin i mnoha samčích znaků. Estrogeny jsou transplantovány ve vazbě na albumin a na specifické vazebné proteiny (SHBG). Pouze asi třetina je ve volné podobě. Přirozeně se vyskytující estrogeny jsou

estradiol, estron a estriol. Tvoří se především ve vaječnicích, žlutém tělísku a placentě. Dále ještě v menším měřítku v játrech, nadledvinách a v prsech. Nejvýznamnějším estrogenem je estradiol, který vzniká procesem steroidogeneze (v již zmiňovaných orgánech) z androstendionu přes estron či je syntetizován přes enzym aromatázu z testosteronu (obr. 1). Působení estronu je slabší než estradiolu. Nejmenší účinnost má estriol, který vzniká z estronu. Estradiol je vnímán dvěma receptory ER $\alpha$  a ER $\beta$  (Norris 2007).

Spurt (růstové zrychlení, typické u primátů) se vyskytuje především v pubertě a věří se, že je řízen sekrecí pohlavních steroidů, kdy se postupně zvyšuje hladina hormonů, která způsobí prudký růst. Estrogeny nakonec růst ukončují tím, že vyvolávají uzávěr epifyzárních štěrbin dlouhých kostí (Riggs et al. 2002). Androgenní hormony se tradičně považovaly zodpovědné za tento model růstu. Toto zrychlení růstu však může být spíše primárně ovlivněno estrogeny než androgeny. Téměř normální růstový spurt se totiž vyskytuje u pacientů s androgenovou necitlivostí, způsobenou mutací androgenového receptoru (Zachmann et al. 1986). U muže s mutací estrogenního receptoru  $\alpha$  se rezistence vůči estrogenu projevovala normální pubertou, ale ani po 15 letech se mu neuzavřely epifyzodiafyzární ploténky (Smith et al. 1994). Obdobným příkladem je muž, který měl poruchu aromatázy, a také zde proběhla puberta bez zakončení růstu (Morishima et al. 1995, Carani et al. 1997). U dvou jedinců s aromatázovou mutací bylo prokázáno, že léčba estrogeny vedla k uzavření růstových plotének (Carani et al. 1997) a zvýšení kostní hmoty (Morishima et al. 1995). Tyto údaje naznačují, že podáváním inhibitoru (letrozol) aromatázy (Wickman et al. 2001) nebo blokátoru (faslodex) receptorů pro estrogeny (Gunther et al. 1999) by mohla být zvýšená konečná výška u dětí, třeba u onemocnění předčasné puberty. Nepřímé důkazy naznačují, že epifyzální fúze nastane, když je proliferační kapacita růstové ploténky s chondrocyty vyčerpána, což je způsobeno estrogenem. Jeho podávání v dřívější fázi působí na proliferační vyčerpání a vede k dřívější fúzi (Weise et al. 2001).

Další údaje naznačují, že estrogeny v nízkých hladinách mají i stimulační účinek na růst u žen i u mužů (Caruso-Nicoletti et al. 1985). Maximální účinky na růst má při nízké koncentraci asi kolem 4pg/ml a způsobuje nárůst více než 60% v předpubertální fázi u chlapců i u dívek (Cutler 1997).

Estrogenní hormony působí na kostní tkáň průběhem celého života, nejen během růstu a vývoje. Po ukončení růstu se estrogeny podílejí na údržbě kostní tkáně, především na kosterní mineralizaci. Při nízké hladině estrogenů u postmenopauzálních žen způsobuje

osteoporózu a větší lámavost kostí (Riggs a Melton 1995). Přítomnost estragenních receptorů na osteoblastech a osteoklastech, nabízí přímý efekt těchto steroidních hormonů na kostní tkáň (Migliaccio et al. 1996).

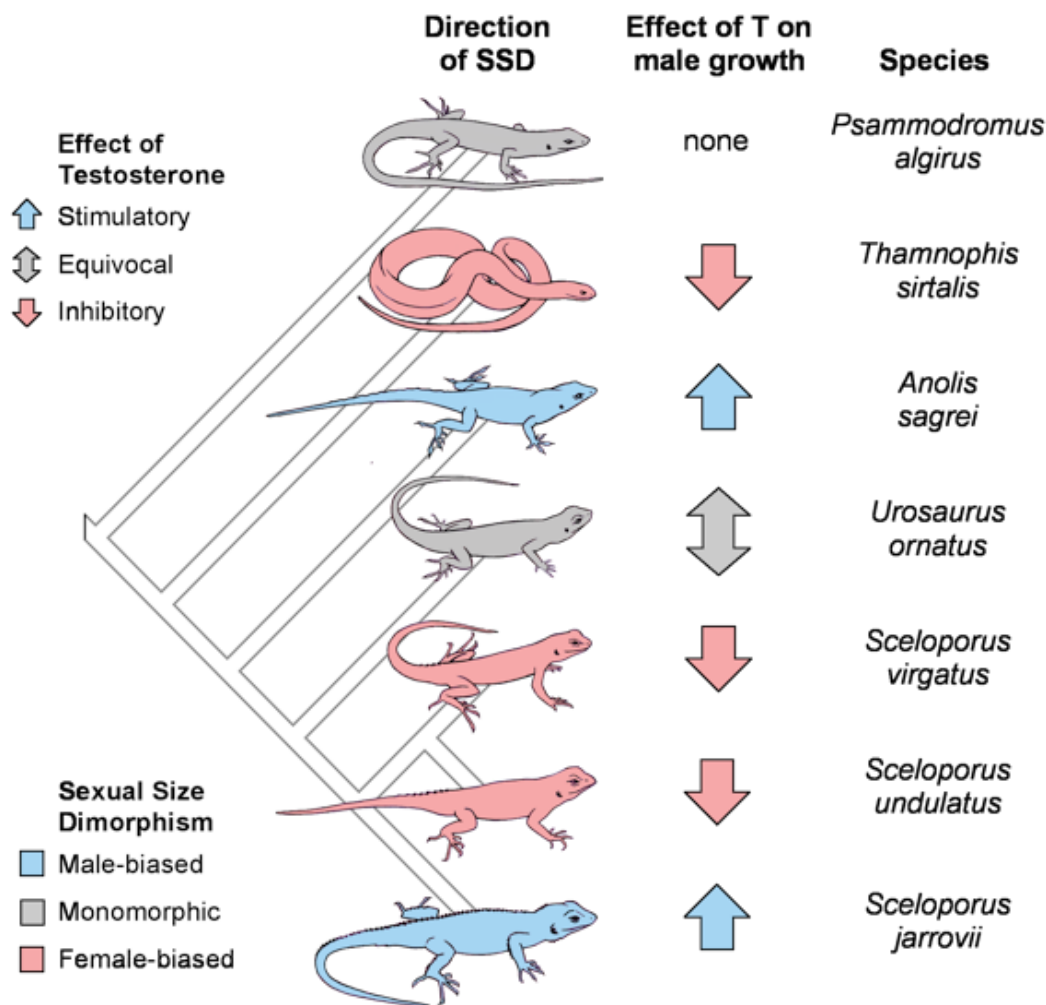
### 3.2.3 Progesteron

Progesteron slouží především jako prekurzor pro další syntézu steroidních hormonů (např. testosteron, estrogeny) u savců. Vzniká z pregnenolu za pomoci enzymu 3- $\beta$ -HSD (3- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenáza). Tvoří se především ve žlutém tělisku. Dále je vytvářen v malé míře i v kůře nadledvin či u mužů ve varlatech. Také je tradičně považován za savčí těhotenský hormon (Clarke a Sutherland 1990). Progesteron rovněž inhibuje produkci FSH a tím brání zrání folikulů a případných dalších vajíček (z tohoto důvodu se s kombinací s estrogenem používá jako antikoncepce). Pokud vajíčko není oplodněno, žluté tělísko se degraduje, a sekrece progesteronu se ustálí. Progesteron podněcuje rozvoj sekundárních pohlavních znaků, jako jsou mléčné žlázy (Norris 2007).

### 3.3 Maskulinizace a feminizace v růstu

Za feminizaci a maskulinizaci jsou zpravidla zodpovědné především pohlavní hormony. U feminizace to bývá estradiol, estron, estriol a u maskulinizace testosteron a dihydrotestosteron. Testosteron je obvykle považován za anabolický steroid, který podporuje svalový a kosterní růst, obecnost tohoto tvrzení však nedávno utržila závažné trhliny.

Cox et al. (2009) testovali ontogenezi SSD u MBSSD anolise hnědé (*Anolis sagrei*) za využití manipulačních pokusů na samcích. Pozorovali negativní vliv kastrace a pozitivní účinek uměle dodávaného testosteronu v podobě testosteronového implantátu na růst. Výsledky následně porovnali s ostatními manipulačními pokusy u jiných plazů a došli k závěru, že testosteron působí rozdílně u MBSSD a FBSSD druhů (Obr. 2). U dvou druhů s MBSSD byl růst samců stimulován testosteronem, ale u tří druhů ze dvou různých fylogenetických linií s FBSSD byl růst samců inhibován. U monomorfních druhů testosteron neměl žádný účinek, případně byly výsledky rozporuplné. Tento účinek testosteronu by mohl být způsoben buď přímo ovlivněním sekrece dalších hormonů (např. růstový hormon, IGF-1) nebo nepřímo vyvoláním změn v chování a fyziologii (např. kompromisem rozložení energie mezi růstem a aktivitou).



Obr. 2 Fylogenetická linie SSD u šupinatých, kde je znázorněno, jak testosteron stimuluje a inhibuje růst (převzato z Cox et al. 2009).

Starostová et al. (2013) s tímto závěrem polemizují. Na madagaskarském gekonu (*Paroedura picta*) s MBSSD provedli pokus, při kterém vykastrovali samce a části z nich podali testosteronové implantáty. Se samicemi manipulovali zabráněním reprodukce držením v sociální izolaci a odstraněním gonád. Kastrace a testosteronové implantáty neměly u samců žádný významný vliv na růst, což vylučuje důležitost androgenů v kontrole SSD u studovaného druhu. Vysoké investice do reprodukce neměly významný vliv na konečnou délku těla u samic s intaktními gonádami. Ovariektomizované samice a samice s implantáty testosteronu však dosáhly větší velikosti než nemanipulované samice. Samicím s exogenním testosteronem se podstatně zmenšily vaječníky. Autoři spekulovali, že účinek tohoto hormonu na tělesnou velikost samic může být způsobený zásahem do normální funkce vaječnicků. Proto navrhuje, že reprodukční náklady nemají vliv na velikost u samic, ale že za feminizaci (inhibici) růstu mohou spíše produkty vaječnicku (zvláště estrogen). Vliv exogenního

testosteronu působí podobně na růst jako u ovariektomie u samic, proto lze předběžně považovat za nepřímou podporu, že vaječníky kontrolují SSD.

K obdobnému závěru dospěli i Kubička et al. (2013), kdy zkoumali vliv kastrace a přidávání exogenního testosteronu u gekončíka kočičího (*Aeluroscalabotes felinus*) s FBSSD. Kastrovaní samci a samice s testosteronovým implantátem dosáhli stejné velikosti jako kontrolní samci, ale u samců s exogenním testosteronem byl růst inhibován. Sama kastrace neměla významný vliv na růst, což je v rozporu s hypotézou, že testosteron působí rozdílně u MBSSD a FBSSD druhů (Cox et al. 2009), či vůbec, že se podílí na regulaci ontogeneze SSD.

Z této kapitoly vyplývá, že poznatky o hormonálním působení na SSD nejsou jednotné a stále jsou ve fázi spekulací a vývoje. Cox et al. (2009) tvrdí, že testosteron působí na růst odlišně u různých linií u plazů. Je nutno si uvědomit, že testosteron je prekurzorem pro tvorbu estrogenů (přeměna je katalyzována aromatázou). Enzym aromatázy se exprimuje v mnoha tkáních, např. v mozku, tukové tkáni, kostech, placentě, kůži a především v gonádách (Norris 2007). Domnívám se, že za ontogenezi SSD není zodpovědný testosteron, ale růst kontrolují estrogény, které při vyšších koncentracích působí na růst inhibičně (Cutler et al. 1997, Riggs et al. 2002). Nová studie Sanger et al. (2014) zjistila u anolise rudokrkého (*Anolis carolinensis*) s MBSSD, že kontrola většího kosterního růstu hlavy samců je přímo ovlivňována estrogény. Tento růst je ovlivněn především různou expresí estrogenového receptoru ER $\beta$ , který se u samic nachází ve větší míře a působí inhibičně na růst lebečních kostí. V příštích studiích na hormonální kontrolu SSD by se u manipulovaných jedinců měla měřit i hladina estrogenů a exprese jejich receptorů v rostoucích tkáních. Dále by mohl být proveden pokus, při kterém by se u obou linií BMSSD a FMSSD podával estradiol či inhibitor aromatázy a zda by měl opačný výsledný efekt na růst. Domnívám se, že nízká koncentrace estradiolu může stimulovat růst, ale vysoká dávka estradiolu inhibuje růst, který zastaví epifyzální fúzi (Cutler et al. 1997). Toto obojetné působení estrogenů na růst může být hledaným proximátním mechanismem evolučních změn ve směru SSD.

### **3.4 Interakce s ostatními hormony**

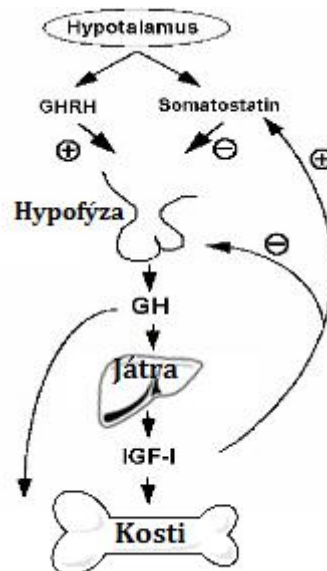
#### **3.4.1 Růstový hormon a inzulinu podobný růstový faktor I**

Růstový hormon je protein, tvořený v buňkách adenohipofýzy. Sekrece růstového hormonu je řízena dvěma hypotalamickými regulačními hormony - somatostatinem, který působí inhibičně a somatoliberinem, který působí stimulačně. Kromě této regulace se na



produkcii podílejí i další vlivy (stres, svalová aktivita, příjem potravy). Růstový hormon se uvolňuje pulsně podle denní doby, ale převážně to bývá na začátku spánku (Shapiro et al. 1995).

Hlavním účinkem růstového hormonu je stimulace růstu. Působení probíhá přímo nebo zprostředkovaně přes somatomediny (Spagnoli a Rosenfeld 1996). Somatomediny jsou polypeptidy vylučované především játry a dalšími tkáněmi, ale to již v omezené míře (Mathews et al. 1986). Mezi somatomediny jsou nejvýznamnější IGF-I (insulin-like growth factor-I, inzulínu podobný růstový faktor-I) a IGF-II (insulin-like growth factor-II, inzulínu podobný růstový faktor-II), které mají sekvenci aminokyselin podobnou inzulínu - podle toho získaly svůj název. Oba se těsně vážou na proteiny IGFBP (IGF-binding protein, IGF-vázající protein) v plazmě a tím se prodlužuje jejich poločas v krvi. IGFBP jsou syntetizovány převážně v játrech a následně jsou vylučovány do krevního oběhu. Účinek růstového hormonu podléhá negativní zpětné vazbě, kdy IGF-I stimuluje sekreci somatostatinu v hypotalamu, což inhibuje tvorbu růstového hormonu (viz obr. 3). IGF-I stimuluje růst šířky epifyzové chrupavky, podélný růst kostí (Trippel et al. 1989), zvyšuje zabudování sulfátu ( $\text{SO}_4$ )<sup>2-</sup> do chrupavek, také podporuje tvorbu kolagenu a tím stimuluje růst.



Obr. 3 Schematické znázornění regulace růstového hormonu (převzato z Carvallo 1997).

Přebytek růstového hormonu, nejčastěji způsobený adenomem hypofýzy, se projevuje jako gigantismus. Naopak při nedostatku či necitlivosti (mutace receptoru nebo porušení signální dráhy) na růstový hormon se růst výrazně inhibuje. Tito pacienti jsou léčeni podáváním růstového hormonu, aby mohli dorůst do konečné průměrné výšky (Wit et al. 1996). U rezistence či deficitu IGF-I je prenatální i postnatální růst postižen daleko více než kdyby byl poškozen jen samotný růstový hormon (Woods et al. 1996).

Načasování a hladina cirkulujícího růstového hormonu se u jednotlivých pohlaví stejného druhu mohou různit. Kromě růstového hormonu se liší i koncentrace cirkulujícího IGF-I a IGFBP-3 (nejčastější cirkulující IGFBP) a tento rozdíl může také přispět k SSD. Tyto charakteristiky se liší mezi samci a samicemi u jednotlivých druhů (Gatford et al. 1998). Např. u potkanů (Jansson et al. 1984), myší (Macleod et al. 1991) a koní (Thompson et al. 1994) je průměrná hladina a amplituda pulzů růstového hormonů vyšší u samců než u samic. Naproti tomu u lidí (a celkově u primátů) je průměrná koncentrace růstového hormonu v plazmě a pulzní amplituda vyšší u dospělých žen než u dospělých mužů (Rose et al. 1991). Nástup rozdílu oběhu růstového hormonu se také u druhů liší. Koncentrace se před pubertou neliší, ale obvykle se začne různit ve stejném období, kdy se projevují pohlavně odlišný růst (Jansson et al. 1984, Rose et al. 1991).

Pohlavní rozdíly v uvolňování růstového hormonu pravděpodobně vznikají v předním laloku hypofýzy, případně hypotalamu, kde pohlavní steroidy ovlivňují sekreci hypofýzy (Parker et al. 1983, Hassan et al. 2001). Pohlavní hormony působí na sekreci IGF-I buď nepřímo ovlivněním hormonální dráhy růstového hormonu/IGF-I, nebo přímo ovlivňují sekreci IGF-I v tkáních. Všeobecně se předpokládá, že testosteron stimuluje produkci jaterního IGF-I, což vede ke zvýšení IGF-I v plazmě. Estrogenní hormony mají však opačný účinek (Nilsson et al. 2005). Potkanům podávaný estradiol inhiboval růst prostřednictvím snížením hladiny IGF-I v krvi. Kromě pokusů na savcích se prováděli i u ryb, kdy exogenně podávaný estradiol také působil inhibičně na růst u lososa obecného (*Salmo salar*) a snížil i hladinu IGF-I (Arsenault et al. 2004). Nicméně, toto tvrzení nelze příliš zevšeobecňovat, protože studie se převážně prováděly na MBSSD druhích (Borski et al. 1996, Arsenault et al. 2004).

### 3.4.2 Hormony štítné žlázy

Hormony tyroxin (T4) a trijodthyronin (T3) jsou produkovány folikulárními buňkami štítné žlázy, které jsou řízeny tyreostimulačním hormonem z adenohipofýzy (Norris 2007). Hormony štítné žlázy jsou důležité pro normální růst a zrání kostí (Wells et al. 1993). U hypotyreózních dětí se kostní růst zpomaluje a uzavírání epifyzárních štěrbin se zpožďuje, zatímco hypertyreóza urychluje oba tyto procesy (Lippe et al. 1975, Schlesinger et al. 1973). U potkanů vede hypotyreóza ke snížení proliferativní a hypertrofické zóny chondrocytů a navíc způsobuje narušenou sloupovitou organizaci růstové ploténky (Stevens et al. 2000).

Zdá se, že hormony štítné žlázy mají přímé účinky na růstové ploténky. Při aplikaci na myší orgánovou kulturu holeně měly podporující efekt na podélný růst chrupavek s největším účinkem v hypertrofické zóně (Miura et al. 2002). Růstová ploténka chondrocytů obsahuje receptory hormonů štítné žlázy (TR), izoformy TR- $\alpha$ 1, TR- $\alpha$ 2 a TR- $\beta$ 1 (Ballock et al. 1999). Deficit TR- $\beta$  má u myší malý vliv na správný vývoj kostí, zatímco při deficitu TR- $\alpha$  se zhoršuje podélný růst kostí a účinky se podobají hypotyreóze (Gauthier et al. 1999). U jedné lidské rodiny s homozygotní delecí TR- $\beta$  se projevovalo mírné zpoždění zrání kostry, později ale dosahovali normální velikosti, což naznačuje, že TR- $\beta$  se částečně podílí i na vývoji lidské kostry (Takeda et al. 1992).

Kromě přímého působení na růstové ploténky mohou mít hormony štítné žlázy zprostředkovaný vliv na GH a IGF-I. U hypotyreózních lidí a myší, se hodnoty GH a IGF-I snížily (Kindblom et al. 2001). Kindblom et al. (2001) podávali GH hypotyreózním (deficit TR- $\alpha$ ) myším, který zlepšil růst podélných kostí, ale přesto GH úplně nenormalizoval stav růstové ploténky. Stále se vyskytovala nenormální endochondrální osifikace a morfologie.

Hormony štítné žlázy se využívají v chovu ryb, kdy mají pozitivní účinek na růst. Při podání T3 v potravě lososovitým rybám (*Oncorhynchus kisutch*, *O. tshawytscha*, *Salmo salar*, *S. gairdneri*) se ukázalo, že rostli nejrychleji při dávce nižší než 20 mg/kg (McBride et al. 1982). Vyšší dávky byly škodlivé pro rybí růst a metabolismus (Garg 2007).

Hormony štítné žlázy v kombinaci s pohlavními hormony mohou působit na SSD, ale zatím se na toto téma nevypracovalo příliš studií. U druhu *Oncorhynchus kisutch* byly provedeny růstové experimenty s kombinací T4 s hovězím růstovým hormonem (bGH) a methyltestosteronem (MT) po dobu 59 dní. Kombinace hormonů byly rozděleny do skupin podle tempa růstu v následovném pořadí: (bGH + MT + T 4) > (bGH + MT) > (bGH + T 4) >

bGH > (T 4 + MT) > MT > T4 > kontrolní skupiny (Higgs et al. 1977). Hormonální působení změnilo histologickou strukturu některých orgánů, např. pankreatu (BGH a MT), vaječníků (BGH a MT), varlat (MT) a ledvin (bGH a MT).

### 3.4.3 Glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou steroidní hormony produkované hlavně v *zona fasciculata*, která se nachází v kůře nadledvin. Jejich tvorba je řízena předním lalokem hypofýzy. Nejvýznamnějšími představiteli glukokortikoidů jsou kortizol a kortikosteron, které jsou nepostradatelné pro správnou funkci metabolismu (Norris 2007). Glukokortikoidy jsou široce používány jako protizánětlivé a imunosupresivní léky u dětí.

Vysoké dávky glukokortikoidů nebo jejich dlouhodobé podávání při léčbě často vedou k poškození růstu. Podobně působí u myši, potkanů a králíků, u kterých snižuje tempo růstu podélných kostí tím, že inhibuje proliferaci chondrocytů (Silvestrini et al. 2000). Kromě toho glukokortikoidy mohou stimulovat apoptózu kostních buněk v růstové ploténce (Silvestrini et al. 2000, Chrysis et al. 2003). Glukokortikoidy inhibují růst podélných kostí prostřednictvím přímého vlivu na růst desky chondrocytů, kdy růstová ploténka obsahuje glukokortikoidní receptory (Silvestrini et al. 2000). Baron et al. (1992) podali 5 - týdenním králíkům infuzi dexamatazonu (syntetický glukokortikoid) do holení růstové ploténky, kde způsobila rychlou lokální inhibici růstu až o 77%. Kromě přímého působení mohou potlačovat růst kostí pomocí nepřímé interakce sníženou sekrecí růstového hormonu. Výklad těchto zjištění je komplikován přítomností primárního onemocnění vyžadující léčbu glukokortikoidy (Magiakou et al. 1994). Po přerušení léčby následuje náhlý růst, který je způsoben utlumením proliferační kapacity chondrocytů, tím dochází ke zpomalení stárnutí růstové ploténky (Gafni et al. 2001).

Rozdílná hodnota estrogenů mezi pohlavími může působit na SSD, kdy estradiol zabraňuje negativnímu působení glukokortikoidů. Například Lukert et al. (1992) provedli pokus, při kterém podávali estradiol společně s progesteronem pacientkám s astmatem, které se léčily glukokortikoidy. Při podávání estradiolu a progesteronu zmírnila kostní ztráta. Navíc měl tento způsob léčby ochranný přínos na kostní hustotu. Při pokusu na myších lebkách bylo objeveno, že estrogeny přímo zabraňují translokaci glukokortikoidového receptoru do jádra a tím zamezují apoptóze osteocytů (Gu et al. 2005).

## Závěr

Tato práce předkládá shrnutí studií zabývajících se pohlavním dimorfismem ve velikosti těla a dimorfním růstem. Z dostupných experimentálních prací a pozorování vyplývá, že hormony jsou nepochybně důležité pro SSD. Zatím ale nevyplývá žádný jednoznačný závěr, který by stanovil obecný proximální mechanismus SSD. Navíc hormony se navzájem ovlivňují a působí na růst komplexně.

Předpokládá se, že za dimorfní růst jsou především zodpovědné androgenní hormony, které působí na hladinu IGF-1. Výsledky mohou být ovlivněny rozdílnými postupy v jednotlivých experimentech, např. podmínkami během experimentu, podávání různých androgenů, kdy se testosteron může přeměnit na estrogeny a ty mohou ovlivnit dimorfismus, zatímco DHT se na estrogeny nepřevádí, různě mohou působit i různé hladiny téhož hormonu. V posledních pracích se ukázalo, že za změnu poměru SSD mohou být zodpovědné i estrogeny (např. Sanger et al. 2014), které působí na růst kostí inhibičně, ale v jiných dávkách naopak stimulačně. Zatím se působení estrogenů na SSD příliš nezkoumalo a pro významnější závěry by bylo potřeba rozšířit skupinu zkoumaných druhů na BMSSD i FMSSD druhy.

Poznatky získané při psaní této práce bych rád využil ve svém navazujícím magisterském studiu, kde plánuji pokračovat ve zkoumání hormonální kontroly pohlavního dimorfismu ve velikosti u plazů.

## Použitá literatura

Abouheif, E., Fairbairn, D.J., 1997. A comparative analysis of allometry for sexual size dimorphism: Assessing Rensch's rule. *Am. Nat.* 149, 540–562.

Andersson, M., Norberg, R., 1981. Evolution of reversed sexual size dimorphism and role partitioning among predatory birds, with a size scaling of flight performance. *Biol. J. Linn. Soc.* 15, 105–130.

Andersson, M.B., 1994. *Sexual selection*. Princeton University Press.

Arsenault, J.T.M., Fairchild, W.L., MacLatchy, D.L., Burtidge, L., Haya, K., Brown, S.B., 2004. Effects of water-borne 4-nonylphenol and 17 beta-estradiol exposures during parr-smolt transformation on growth and plasma IGF-I of Atlantic salmon (*Salmo salar L.*). *Aquat. Toxicol.* 66, 255–265.

Badyaev, A.V., 2002. Growing apart: an ontogenetic perspective on the evolution of sexual size dimorphism. *Trends Ecol. Evol.* 17, 369–378.

Ballock, R.T., Mita, B.C., Zhou, X.L., Chen, D.H.C., Mink, L.M., 1999. Expression of thyroid hormone receptor isoforms in rat growth plate cartilage in vivo. *J. Bone Miner. Res.* 14, 1550–1556.

Baron, J., Huang, Z., Oerter, K., Bacher, J., Cutler, G., 1992. Dexamethasone acts locally to inhibit longitudinal bone-growth in rabbits. *Am. J. Physiol.* 263, E489–E492.

Berthold, A.A., 1849. Transplantation der Hoden. *Arch Anat Physiol Wiss Med* 16, 42–46.

Blanckenhorn, W.U., 2005. Behavioral causes and consequences of sexual size dimorphism. *Ethology* 111, 977–1016.

Borski, R.J., Tsai, W., DeMott-Friberg, R., Barkan, A.L., 1996. Regulation of somatic growth and the somatotrophic axis by gonadal steroids: Primary effect on insulin-like growth factor I gene expression and secretion. *Endocrinology* 137, 3253–3259.

Bryden, M.M., 1968. Control of growth in two populations of elephant seals. *Nature* 217, 1106–1108.

- Carani, C., Qin, K., Simoni, M., Faustini-Fustini, M., Serpente, S., Boyd, J., Korach, K.S., Simpson, E.R., 1997. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *New England J. Med.* 337, 91–95.
- Caruso-Nicoletti, M., Cassorla, F., Skerda, M., Ross, J.L., Loriaux, D.L., Cutler, G.B., 1985. Short term, low dose estradiol accelerates ulnar growth in boys\*. *J. Clinic. Endocrinol. Metabol.* 61, 896–898.
- Carvalho, P., 1997. Molecular bases of growth hormone deficiency. *Brazil. J. Genet.* 20.
- Clarke, C.L., Sutherland, R.L., 1990. Progesterin regulation of cellular proliferation\*. *Endocrine Rev.* 11, 266–301.
- Cox, R.M., 2006. A test of the reproductive cost hypothesis for sexual size dimorphism in Yarrow's spiny lizard *Sceloporus jarrovi*. *J. Anim. Ecol.* 75, 1361–1369.
- Cox, R.M., John-Alder, H.B., 2005. Testosterone has opposite effects on male growth in lizards (*Sceloporus* spp.) with opposite patterns of sexual size dimorphism. *J. Exp. Biol.* 208, 4679–4687.
- Cox, R.M., Skelly, S.L., John-Alder, H.B., 2005. Testosterone inhibits growth in juvenile male eastern fence lizards (*Sceloporus undulatus*): implications for energy allocation and sexual size dimorphism. *Physiol. Biochem. Zool.* 78, 531–545.
- Cox, R.M., Stenquist, D.S., Calsbeek, R., 2009. Testosterone, growth and the evolution of sexual size dimorphism. *J. Evol. Biol.* 22, 1586–1598.
- Cutler Jr, G.B., 1997. The role of estrogen in bone growth and maturation during childhood and adolescence. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 61, 141–144.
- Darwin, C., 1871. *The descent of man, and selection in relation to sex.* Princeton University Press.
- Dunham, A., 1978. Food availability as a proximate factor influencing individual growth-rates in iguanid lizard *Sceloporus-Merriami*. *Ecology* 59, 770–778.

- Fairbairn, D.J., 1997. Allometry for sexual size dimorphism: pattern and process in the coevolution of body size in males and females. *Annu. Rev. Ecol. Syst.* 28, 659–687.
- Frazer, D.W., Wolpoff, M.H., 1985. Sexual dimorphism. *Ann. Rev. Anthropol.* 14, 429–473.
- Frazer, N.B., Gibbons, J.W., Greene, J.L., 1990. Exploring fabens' growth interval model with data on a long-lived vertebrate, *Trachemys scripta* (reptilia: Testudinata). *Copeia* 1990, 112–118.
- Frynta, D., Baudyšová, J., Hradcová, P., Faltusová, K., Kratochvíl, L., 2012. Allometry of sexual size dimorphism in domestic dog. *PLoS ONE* 7, e46125.
- Gafni, R.I., Weise, M., Robrecht, D.T., De-Levi, S., Baron, J., 2000. Catch-up growth after glucocorticoid excess is associated with delayed senescence of the growth plate. *Pediatr. Res.* 47, 128A–128A.
- Gafni, R.I., Weise, M., Robrecht, D.T., Meyers, J.L., Barnes, K.M., De-Levi, S., Baron, J., 2001. Catch-up growth is associated with delayed senescence of the growth plate in rabbits. *Pediatric Res.* 50, 618–623.
- Garg, S.K., 2007. Effect of oral administration of L-thyroxine (t-4) on growth performance, digestibility, and nutrient retention in *Channa punctatus* (bloch) and *Heteropneustes fossilis* (bloch). *Fish Physiol. Biochem.* 33, 347–358.
- Gatford, K.L., Egan, A.R., Clarke, I.J., Owens, P.C., 1998. Sexual dimorphism of the somatotrophic axis. *J Endocrinol* 157, 373–389.
- Gauthier, K., Chassande, O., Plateroti, M., Roux, J.P., Legrand, C., Pain, B., Rousset, B., Weiss, R., Trouillas, J., Samarut, J., 1999. Different functions for the thyroid hormone receptors TRalpha and TRbeta in the control of thyroid hormone production and post-natal development. *EMBO. J.* 18, 623–631.
- Grisham, W., Park, S.H., Hsia, J.K., Kim, C., Leung, M.C., Kim, L., Arnold, A.P., 2007. Effects of long-term flutamide treatment during development in zebra finches. *Neurosci. Lett.* 418, 92–96.



- Gu, G., Hentunen, T.A., Nars, M., Härkönen, P.L., Väänänen, H.K., 2005. Estrogen protects primary osteocytes against glucocorticoid-induced apoptosis. *Apoptosis* 10, 583–595.
- Gunther, D.F., Calikoglu, A.S., Underwood, L.E., 1999. The effects of the estrogen receptor blocker, Faslodex (ICI 182,780), on estrogen-accelerated bone maturation in mice. *Pediatr. Res.* 46, 269–273.
- Halliday, T.R., Verrell, P.A., 1988. Body size and age in amphibians and reptiles. *J. Herpetol.* 22, 253–265.
- Hassan, H.A., Enright, W.J., Tucker, H.A., Merkel, R.A., 2001. Estrogen and androgen elicit growth hormone release via dissimilar patterns of hypothalamic neuropeptide secretion. *Steroids* 66, 71–80.
- Higgs, D.A., Fagerlund, U.H.M., McBride, J.R., Dye, H.M., Donaldson, E.M., 1977. Influence of combinations of bovine growth hormone, 17 $\alpha$ -methyltestosterone, and L-thyroxine on growth of yearling coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*). *Can. J. Zool.* 55, 1048–1056.
- Chrysis, D., Ritzen, E.M., Savendahl, L., 2003. Growth retardation induced by dexamethasone is associated with increased apoptosis of the growth plate chondrocytes. *J. Endocrinol.* 176, 331–337.
- Jansson, J., Ekberg, S., Isaksson, O., Eden, S., 1984. Influence of gonadal-steroids on age-related and sex-related secretory patterns of growth-hormone in the rat. *Endocrinology* 114, 1287–1294.
- Kindblom, J.M., Gothe, S., Forrest, D., Tornell, J., Tornell, J., Vennstrom, B., Ohlsson, C., 2001. GH substitution reverses the growth phenotype but not the defective ossification in thyroid hormone receptor alpha 1 $^{-/-}$ beta $^{-/-}$  mice. *J Endocrinol* 171, 15–22.
- Kratochvil, L., Frynta, D., 2002. Body size, male combat and the evolution of sexual dimorphism in eublepharid geckos (Squamata: Eublepharidae). *Biol. J. Linn. Soc.* 76, 303–314.
- Kubicka, L., Golinski, A., John-Alder, H., Kratochvil, L., 2013. Ontogeny of pronounced female-biased sexual size dimorphism in the Malaysian cat gecko (*Aeluroscalabotes felinus*:

Squamata: Eublepharidae): A test of the role of testosterone in growth regulation. *Gen. Comp. Endocrinol.* 188, 183–188.

Kubicka, L., Kratochvil, L., 2009. First grow, then breed and finally get fat: hierarchical allocation to life-history traits in a lizard with invariant clutch size. *Funct. Ecol.* 23, 595–601.

Kupfer, A., 2009. Sexual size dimorphism in caecilian amphibians: analysis, review and directions for future research. *Zoology* 112, 362–369.

Landwer, A.J., 1994. Manipulation of egg production reveals costs of reproduction in the tree lizard (*Urosaurus ornatus*). *Oecologia* 100, 243–249.

Leigh, S.R., Shea, B.T., 1995. Ontogeny and the evolution of adult body size dimorphism in apes. *Am. J. Primatol.* 36, 37–60.

Leigh, S.R., Shea, B.T., 1996. Ontogeny of body size variation in African apes. *Am. J. Phys. Anthropol.* 99, 43–65.

Lerner, D.T., Mason, R.T., 2001. The influence of sex steroids on the sexual size dimorphism in the red-spotted garter snake, *Thamnophis sirtalis concinnus*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 124, 218–225.

Lipper, S., Kahn, L., Hesselton, N., 1975. Localized myeloma with osteogenesis and russell body formation. *S. Afr. Med. J.* 49, 2041–2045.

Lone, K.P., Matty, A.J., 1980. The effect of feeding methyltestosterone on the growth and body composition of common carp (*Cyprinus carpio L.*). *Gen. Comp. Endocrinol.* 40, 409–424.

Lukert, B.P., Johnson, B.E., Robinson, R.G., 1992. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J. Bone Miner. Res.* 7, 1063–1069.

Macleod, J., Pampori, N., Shapiro, B., 1991. Sex-differences in the ultradian pattern of plasma growth-hormone concentrations in mice. *J. Endocrinol.* 131, 395–399.

- Magiakou, M., Mastorakos, G., Gomez, M., Rose, S., Chrousos, G., 1994. Suppressed spontaneous and stimulated growth-hormone secretion in patients with Cushings-disease before and after surgical cure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 78, 131–137.
- Marler, C.A., Walsberg, G., White, M.L., Moore, M., 1995. Increased energy expenditure due to increased territorial defense in male lizards after phenotypic manipulation. *Behav. Ecol. Sociobiol.* 37, 225–231.
- Mathews, L., Norstedt, G., Palmiter, R., 1986. Regulation of insulin-like growth factor-i gene-expression by growth-hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 83, 9343–9347.
- McBride, J.R., Higgs, D.A., Fagerlund, U.H.M., Buckley, J.T., 1982. Thyroid and steroid hormones: Potential for control of growth and smoltification of salmonids. *Aquaculture, Salmonid Smoltification* 28, 201–209.
- Merker, G.P., Nagy, K.A., 1984. Energy utilization by free-ranging *Sceloporus virgatus* lizards. *Ecology* 65, 575–581.
- Migliaccio, S., Newbold, R.R., Bullock, B.C., Jefferson, W.J., Sutton, F.G., McLachlan, J.A., Korach, K.S., 1996. Alterations of maternal estrogen levels during gestation affect the skeleton of female offspring. *Endocrinology* 137, 2118–2125.
- Miura, M., Tanaka, K., Komatsu, Y., Suda, M., Yasoda, A., Sakuma, Y., Ozasa, A., Nakao, K., 2002. Thyroid hormones promote chondrocyte differentiation in mouse ATDC5 cells and stimulate endochondral ossification in fetal mouse tibias through iodothyronine deiodinases in the growth plate. *J. Bone Miner. Res.* 17, 443–454.
- Morishima, A., Grumbach, M., Simpson, E., Fisher, C., Qin, K., 1995. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological-role of estrogens. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80, 3689–3698.
- Nilsson, O., Marino, R., De Luca, F., Phillip, M., Baron, J., 2005. Endocrine regulation of the growth plate. *Hormone Research* 64, 157–165.
- Noble, G.K., Greenberg, B., 1941. Effects of seasons, castration and crystal line sex hormones upon the urogenital system and sexual behavior of the lizard (*Anolis carolinensis*). I. The adult female. *J. Exp. Zool.* 88, 451–479.

Norris, D.O., 2007. Vertebrate endocrinology. Academic Press.

Olsent, P., Cockburn, A., 1991. Female-biased sex allocation in peregrine falcons and other raptors. *Behav. Ecol. Sociobiol.* 28, 417–423.

Owens, I., Hartley, I.R., 1998. Sexual dimorphism in birds: why are there so many different forms of dimorphism? *Biol. Sci.* 265, 397–407.

Parker, M., Johanson, A., Rogol, A., Kaiser, D., Blizzard, R., 1984. Effect of testosterone on somatomedin-c concentrations in prepubertal boys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58, 87–90.

Ricklefs, R., 1968. Patterns of growth in birds. *Ibis* 110, 419–451.

Riggs, B., Melton, L., 1995. The worldwide problem of osteoporosis - Insights afforded by epidemiology. *Bone* 17, S505–S511.

Riggs, B.L., Khosla, S., Melton, L.J., 2002. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine Reviews* 23, 279–302.

Rijk, J.C.W., Bovee, T.F.H., Groot, M.J., Peijnenburg, A. a. C.M., Nielen, M.W.F., 2008. Evidence of the indirect hormonal activity of prohormones using liver S9 metabolic bioactivation and an androgen bioassay. *Anal. Bioanal. Chem.* 392, 417–425.

Roff, D.A., 2002. Life history evolution. Sinauer Associates Sunderland.

Rose, S., Municchi, G., Barnes, K., Kamp, G., Uriarte, M., Ross, J., Cassorla, F., Cutler, G., 1991. Spontaneous growth-hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73, 428–435.

Sanger, T.J., Seav, S.M., Tokita, M., Langerhans, R.B., Ross, L.M., Losos, J.B., Abzhanov, A., 2014. The oestrogen pathway underlies the evolution of exaggerated male cranial shapes in *Anolis* lizards. *Proc. Biol. Sci.* 281, 20140329.

Shapiro, B., Agrawal, A., Pampori, N., 1995. Gender differences in drug-metabolism regulated by growth-hormone. *Int J. Biochem. Cell Biol.* 27, 9–20.

Shine, R., 1990. Proximate determinants of sexual differences in adult body size. *Am. Nat.* 135, 278–283.

Shine, R., Schwarzkopf, L., 1992. The evolution of reproductive effort in lizards and snakes. *Evolution* 62–75.

Shohoji, T., Sasaki, H., 1987. An aspect of growth analysis of weight in savannah baboon .2. gender comparison by adjusting age. *Growth* 51, 425–431.

Schlesinger, S., MacGillivray, M.H., Munschauer, R.W., 1973. Acceleration of growth and bone maturation in childhood thyrotoxicosis. *J. Pediatr.* 83, 233–236.

Schwarzkopf, L., 1993. Costs of reproduction in water skinks. *Ecology* 74, 1970–1981.

Silvestrini, G., Ballanti, P., Patacchioli, F.R., Mocetti, P., Di Grezia, R., Martin Wedard, B., Angelucci, L., Bonucci, E., 2000. Evaluation of apoptosis and the glucocorticoid receptor in the cartilage growth plate and metaphyseal bone cells of rats after high-dose treatment with corticosterone. *Bone* 26, 33–42.

Sinervo, B., Adolph, S., 1989. Thermal sensitivity of growth-rate in hatchling *Sceloporus* lizards - environmental, behavioral and genetic-aspects. *Oecologia* 78, 411–419.

Sinervo, B., Adolph, S.C., 1994. Growth plasticity and thermal opportunity in *Sceloporus* lizards. *Ecology* 75, 776–790.

Smith, E., Boyd, J., Frank, G., Takahashi, H., Cohen, R., Specker, B., Williams, T., Lubahn, D., Korach, K., 1994. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene. *N. Engl. J. Med.* 331, 1056–1061.

Spagnoli, A., Rosenfeld, R.G., 1996. The mechanisms by which growth hormone brings about growth - The relative contributions of growth hormone and insulin-like growth factors. *Endocrinol. Metabol. Clin. North Amer.* 25, 615–631.

Stamps, J., 1993. Sexual size dimorphism in species with asymptotic growth after maturity. *Biol. J. Linn. Soc.* 50, 123–145.

Starostová, Z., Kubička, L., Golinski, A., Kratochvíl, L., 2013. Neither male gonadal androgens nor female reproductive costs drive development of sexual size dimorphism in lizards. *J. Exp. Biol.* 216, 1872–1880.

- Stevens, D.A., Hasserjian, R.P., Robson, H., Siebler, T., Shalet, S.M., Williams, G.R., 2000. Thyroid hormones regulate hypertrophic chondrocyte differentiation and expression of parathyroid hormone-related peptide and its receptor during endochondral bone formation. *J. Bone Miner. Res.* 15, 2431–2442.
- Szekely, T., Freckleton, R.P., Reynolds, J.D., 2004. Sexual selection explains Rensch's rule of size dimorphism in shorebirds. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 12224–12227.
- Takeda, K., Sakurai, A., Degroot, L., Refetoff, S., 1992. Recessive inheritance of thyroid-hormone resistance caused by complete deletion of the protein-coding region of the thyroid-hormone receptor-beta gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74, 49–55.
- Thompson, D., Depew, C., Ortiz, A., Sticker, L., Rahmanian, M., 1994. Growth-hormone and prolactin concentrations in plasma of horses - sex-differences and the effects of acute exercise and administration of growth hormone-releasing hormone. *J. Anim. Sci.* 72, 2911–2918.
- Torres, R., Drummond, H., 1999. Variably male-biased sex ratio in a marine bird with females larger than males. *Oecologia* 118, 16–22.
- Trippel, S., Corvol, M., Dumontier, M., Rappaport, R., Hung, H., Mankin, H., 1989. Effect of somatomedin-c insulin-like growth factor-i and growth-hormone. *Pediatr. Res.* 25, 76–82.
- Twigg C.L., 1965. Studies of *Holochilus sciureus berbicensis*, a cricetine rodent from the coastal region of British Guiana. *P. Zool. Soc. Lond.* 145, 263-283.
- Ullah, M.I., Riche, D.M., Koch, C.A., 2014. Transdermal testosterone replacement therapy in men. *Drug Des. Dev. Ther.* 8, 101–112.
- Ware, D., 1980. Bioenergetics of stock and recruitment. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.* 37, 1012–1024.
- Wehrenberg, W.B., 1992. Basic counterpoint: mechanisms and pathways of gonadal steroid modulation of growth hormone secretion. *Endocrine Rev.* 13, 299–308.
- Weise, M., De-Levi, S., Barnes, K.M., Gafni, R.I., Abad, V., Baron, J., 2001. Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 6871–6876.

Wells, D., King, J., Roe, T., Kaufman, F., 1993. Review of slipped capital femoral epiphysis associated with endocrine disease. *J. Pediatr. Orthop.* 13, 610–614.

Wickman, S., Sipila, I., Ankarberg-Lindgren, C., Norjavaara, E., Dunkel, L., 2001. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: A randomised controlled trial. *Lancet* 357, 1743–1748.

Wilson, J.D., Walker, J.D., 1969. Conversion of testosterone to 5 $\alpha$ -androstane-17 $\beta$ -ol-3-one (dihydrotestosterone) by skin slices of man. *J Clin Invest* 48, 371–379.

Wit, J.M., Kamp, G.A., Rikken, B., 1996. Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatr. Res.* 39, 295–302.

Woods, K.A., Camacho-Hubner, C., Savage, M.O., Clark, A.J.L., 1996. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N. Engl. J. Med.* 335, 1363–1367.

Yamazaki, F., 1976. Application of hormones in fish culture. *J. Fish. Res. Bd. Can.* 33, 948–958.

Zachmann, M., Prader, A., Sobel, E., Crigler, J., Ritzen, E., Amares, M., Ferrandez, A., 1986. Pubertal growth in patients with androgen insensitivity - indirect evidence for the importance of estrogens in pubertal growth of girls. *J. Pediatr.* 108, 694–697.