

University of Groningen

## Causes and consequences of glucocorticoid variation in zebra finches

Jimeno Revilla, Blanca

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Jimeno Revilla, B. (2018). *Causes and consequences of glucocorticoid variation in zebra finches*. University of Groningen.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

*Summary*  
*Samenvatting*  
*Resumen*



*Juan V.*



## Summary

In this thesis we provided novel insights on environmental and internal factors affecting glucocorticoid (i.e. corticosterone) variation; in the short (e.g. energetic demands) and in the long (e.g. developmental conditions) term (**Fig.1**). We further investigated the relationships between hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis regulation and other phenotypic traits, tested some experimentally (e.g. metabolic rate-corticosterone association), and suggested functional mechanisms involved (e.g. glucose supply, epigenetic processes).

We found developmental conditions to have long-term effects on glucocorticoid traits, in interaction with the adult environment. However, such effects, as well as the association between glucocorticoids and survival, are complex and differed between males and females. *How are these long-term effects preserved with age?* We further found that developmental environment affects the degree of methylation and expression of the glucocorticoid receptor (GR) gene, contributing in this way to the repeatability of between-individual variability in glucocorticoid traits in adulthood.

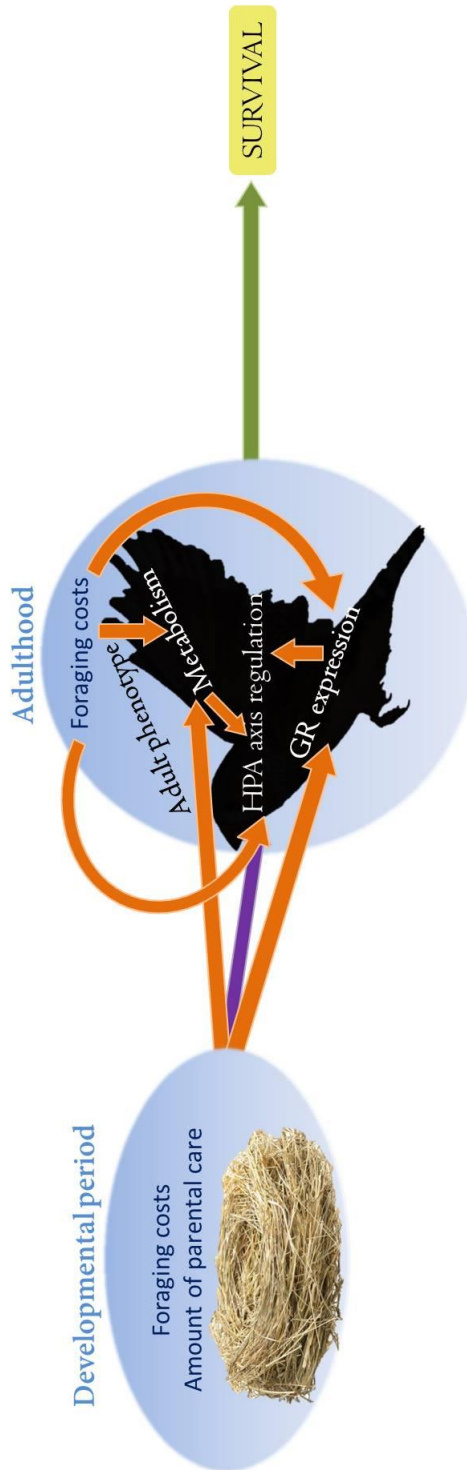
We show that variation in metabolic rate is a major driver of glucocorticoid variation, in the short term (i.e. temperature and acute response effects), but also in the long term (as metabolism is also affected by environmental conditions during developmental and in adulthood). Glucocorticoid variation was tightly associated to metabolic rate measured at the same time, presumably through glucose metabolism. We tested such association experimentally and found the physiological response to a decrease in temperature to be indistinguishable from the one showed when facing a psychological stressor increasing metabolic rate to the same extent. We therefore question whether glucocorticoids are an indicator of 'stress' beyond the effects of stress on energetic demands and metabolic rate. More detailed information on metabolic rate is therefore required to be able to evaluate whether metabolism explains all variation in glucocorticoid concentrations. Hence, other processes may be mediating those phenotypic changes, although we do not yet know to what extent independently of metabolism. To answer this question, further research should investigate the effects of developmental conditions on metabolic rate in early and later life stages, also testing for differences between sexes, which may diverge in their energy allocation priorities.

Hormone variation can mediate environmentally-triggered changes in the phenotype and may give rise to phenotypic plasticity and adaptation. However, as we show in this work, endocrine traits can interact with environmental factors through complex mechanisms (e.g. epigenetics), many of which probably remain to be identified. Our findings underline the need to carry out a thorough revision of the traditional interpretation of glucocorticoids as biomarkers of animal welfare, starting with a deep understanding of the

causes of glucocorticoid variation. Multi-disciplinary approaches investigating multiple glucocorticoid traits within different environments are needed to unravel the physiological mechanisms behind. Designing experiments under more naturalistic conditions, as illustrated by this thesis, is a further step to understand the processes underlying the phenotypic variation induced by endocrine systems, and their evolutionary consequences.

Figure 1: Schematic representation of the associations between environmental factors, HPA axis regulation and other phenotypic traits reported in this thesis. Purple arrows represent relationships found only in females, while green arrows represent relationships found only in males.

Figure 1.



## Samenvatting

### Dutch translation by Yoran Gerritsma

In dit proefschrift verstrekken we nieuwe inzichten op omgevings- en interne factoren die invloed hebben op glucocorticoïde variatie; zowel op de korte (zoals energiebehoefte) als op de lange (zoals ontwikkelingsomstandigheden) termijn (**Fig. 1**). Hiernaast onderzochten we de relaties tussen de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HHB) as-regulatie en andere fenotypische eigenschappen, hebben we een aantal hiervan experimenteel getest (zoals de associatie tussen stofwisselingsnelheid en corticosteron), en stellen wij enkele functionele mechanismen voor die een rol spelen hierin (zoals glucose voorziening en epigenetische processen).

We hebben gevonden dat ontwikkelingsomstandigheden een lange-termijn effect hebben op glucocorticoïde eigenschappen, en dit in interactie met de volwassen omgeving. Echter, zulke effecten, alsmede de associatie tussen glucocorticoïden en overleving, zijn complex en verschillen tussen de geslachten. *Hoe zijn deze lange-termijn effecten behouden met leeftijd?* Verder hebben we gevonden dat de ontwikkelingsomgeving de graad van DNA methylatie en de expressie van de glucocorticoïde receptor (GR) beïnvloed, en op deze manier bijdraagt aan de herhaalbaarheid van veranderlijkheid van glucocorticoïde eigenschappen tussen individuen tijdens het volwassen leven.

We laten zien dat variatie in stofwisselingsnelheid een belangrijke oorzaak is van glucocorticoïde variatie, zowel op de korte termijn (temperatuur en acute respons effecten), alsmede op de lange termijn (gezien de stofwisseling ook beïnvloed wordt door omgevingsomstandigheden tijdens de ontwikkeling en tijdens volwassenheid). Glucocorticoïde variatie en stofwisselingsnelheid die op hetzelfde moment gemeten zijn blijken nauw verbonden te zijn, waarschijnlijk door middel van de glucose stofwisseling. We hebben deze associatie experimenteel getest en hebben gevonden dat de fysiologische respons op een verlaging van de temperatuur niet te onderscheiden valt van een psychologische stressor, welke beide de stofwisselingsnelheid laten toenemen in dezelfde mate. Hierdoor vragen wij ons af of glucocorticoïden een indicator zijn van 'stress', los van het effect dat stressoren hebben op de energiebehoefte en het metabolisme. Verdere, gedetailleerde informatie over de stofwisselingsnelheid is dus nodig om te bepalen of de stofwisseling alle variatie in glucocorticoïde concentraties kan verklaren. Vandaar is het mogelijk dat andere processen deze fenotypische veranderingen mediëren, alhoewel we niet weten op wat voor manier dit onafhankelijk is van het metabolisme. Om deze vraag te beantwoorden is er meer onderzoek nodig naar de effecten van ontwikkelingsomstandigheden op de stofwisselingsnelheid in vroege, alsmede late levensstadia, waarnaast er gekeken moet worden naar verschillen tussen de geslachten, gezien zij mogelijk verschillen in hun prioriteiten voor energietoewijzing.

Door omgeving veroorzaakte veranderingen in het fenotype kunnen worden gemedieerd door hormoonvariatie en kan hierdoor een bron worden van fenotypische plasticiteit en aanpassing. Echter, zoals we laten zien in dit proefschrift, kunnen endocriene eigenschappen een interactie aangaan met omgevingsfactoren door middel van complexe mechanismen (zoals epigenetica), waarvan er waarschijnlijk nog veel ontdekt moeten worden. Onze bevindingen leggen de nadruk op het grondig uitvoeren van een herziening van de traditionele interpretatie van glucocorticoïden als indicatoren voor dierwelzijn, beginnend met een grondig besef van de oorzaken van glucocorticoïde variatie. Multidisciplinaire benaderingen die de meerdere glucocorticoïde eigenschappen onderzoeken in verschillende omgevingen zijn nodig om de fysiologische mechanismen te ontrafelen. Het ontwerpen van experimenten onder meer natuurlijke omstandigheden, zoals geïllustreerd wordt in het huidige proefschrift, is een volgende stap richting het begrijpen van de processen die onderliggen aan de fenotypische variatie die geïnduceerd is door de endocriene systemen, en hun evolutionaire gevolgen.

Figuur 1: Schematische weergave van de associaties tussen omgevingsfactoren, de HHB-as regulatie en andere fenotypische eigenschappen als beschreven in het huidige proefschrift. Paarse pijlen vertegenwoordigen relaties die alleen gevonden zijn in vrouwen, terwijl de groene pijlen relaties representeren die alleen in mannen gevonden zijn.



## Resumen

Esta tesis aporta una nueva visión sobre los factores internos y ambientales que modulan la variación en las concentraciones de glucocorticoides (i.e. corticosterona) a corto y largo plazo (**Fig.1**). Profundizando experimentalmente en los mecanismos fisiológicos, hemos investigado las relaciones entre la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales (HPA) y caracteres fenotípicos tales como la asociación entre corticosterona y tasa metabólica, sugerido mecanismos funcionales implicados en estos procesos, como la secreción de glucosa o los procesos epigenéticos.

Nuestros resultados muestran que las condiciones experimentadas durante el desarrollo tienen efectos a largo plazo en la secreción de glucocorticoides, y que la intensidad o detectabilidad de estos efectos depende del ambiente adulto. Dichos efectos, así como la existencia de una asociación entre glucocorticoides y supervivencia, son complejos y difieren entre machos y hembras. *Cómo se mantienen estos efectos a lo largo del tiempo?* Hemos descubierto que las condiciones experimentadas durante el desarrollo afectan a la metilación de ADN en el gen del receptor de glucocorticoides (GR) y a su grado de expresión, contribuyendo así a la variabilidad en los niveles de glucocorticoides entre individuos.

También hemos comprobado que la variación en la tasa metabólica es un factor clave en la variación de las concentraciones de glucocorticoides; a corto (e.g. efectos de la temperatura), pero también a largo plazo (ya que el metabolismo también está afectado por las condiciones ambientales durante el desarrollo y en la vida adulta). La variación en glucocorticoides aparece estrechamente asociada con la tasa metabólica cuando medimos ambas simultáneamente; una asociación probablemente mediada por el metabolismo de la glucosa. Quisimos comprobar esta asociación experimentalmente, lo que nos llevó a descubrir que la respuesta fisiológica a una reducción gradual de la temperatura era idéntica a la que tiene lugar cuando los individuos son expuestos a un factor de estrés psicológico que resulte en la misma elevación de tasa metabólica. Por consiguiente, cuestionamos si los glucocorticoides son un indicador de 'estrés' más allá del efecto de éste sobre la tasa metabólica. En vista de ello, sería necesario obtener más información sobre las variaciones en tasa metabólica de cara a evaluar si el metabolismo puede explicar toda la variación en las concentraciones de glucocorticoides. Aunque otros procesos podrían mediar también la variación en los niveles de glucocorticoides, todavía desconocemos hasta qué punto lo harían con independencia del metabolismo. Para responder a estas preguntas, futuros estudios deberían investigar los efectos que las condiciones durante el desarrollo ejercen sobre la tasa metabólica en distintas etapas de la vida, también teniendo en cuenta posibles diferencias entre los sexos, que pueden divergir en sus prioridades energéticas.

La variación hormonal puede mediar los efectos que el ambiente ejerce sobre el fenotipo, dando lugar a plasticidad fenotípica y adaptación. No obstante, como mostramos en este trabajo, las hormonas también pueden interactuar con factores ambientales a través de mecanismos complejos (como los procesos epigenéticos), muchos de los cuales probablemente todavía no se han identificado. Nuestros resultados destacan la necesidad de llevar a cabo una profunda revisión de la interpretación tradicional que se ha dado a los glucocorticoides como indicadores de bienestar animal, empezando por comprender las causas de la variación en sus concentraciones. También serán necesarios enfoques multidisciplinares que investiguen múltiples rasgos endocrinos en distintos ambientes, de cara a desvelar los mecanismos fisiológicos implicados. Diseñar experimentos en condiciones más naturales, como los incluidos en este trabajo, constituye un paso más de cara a entender los procesos implicados en los cambios fenotípicos inducidos por los sistemas endocrinos, así como sus consecuencias evolutivas.

**Figura 1:** Representación esquemática de las asociaciones entre factores ambientales, regulación del eje HPA y otros rasgos fenotípicos estudiados en esta tesis. Las flechas moradas representan asociaciones encontradas únicamente en hembras, mientras que las flechas verdes representan asociaciones encontradas únicamente en machos.

