

PPAR γ – представитель семейства ядерных стероидных рецепторов

И.В. Кононенко, О.М. Смирнова

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Р PPAR γ – peroxisome proliferator-activated receptor относится к семейству ядерных стероидных рецепторов, куда также входят рецепторы прогестерона, эстрогенов, витамина D, рецепторы глюкокортикоидов и минералкортикоидов, андрогенов, ретиноевой кислоты, тиреоидных гормонов [3]. Лигандами ядерных стероидных рецепторов являются стероиды, ретиноиды, витамин D, тиреоидный гормон, простаноиды и холестероловые метаболиты (оксистеролы и желчные кислоты). Их комбинированные эффекты огромны, они влияют на каждый фундаментальный биологический процесс, от развития и гомеостаза до клеточной пролиферации и дифференцировки.

Ядерные стероидные рецепторы – это внутриклеточные рецепторы, обладающие многими общими свойствами [2]. Они локализируются в ядре и связываются со специфическими участками последовательности ДНК. Как по локализации, так и по механизму передачи сигнала они отличаются от рецепторов гормонов, расположенных на цитоплазматической мембране (например инсулиновый рецептор). Хотя некоторые «ядерные рецепторы» в отсутствие лиганда находятся в цитозоле, они все имеют участки, отвечающие за ядерную локализацию. Индуцируемые лигандами, ядерные стероидные рецепторы выполняют роль транскрипционных факторов. После активации лигандом рецепторы связываются в ядре с генами-мишенями и усиливают транскрипцию [6].

Таким образом, осуществляя передачу гормонального сигнала, ядерные рецепторы регулируют экспрессию генов-мишеней, изменяют состав активных белковых компонентов клетки и в целом ее физиологическое состояние.

Как известно, клеточная активность определяется количеством и типом синтезируемых белков. Скорость и синтез белков клетки определяются содержанием кодирующих их мРНК. Стационарный уровень мРНК зависит от синтеза мРНК или трансляции гена, ключевой стадией которых является инициация синтеза новых цепей мРНК. Фермент РНК полимераза связывается с ДНК в промоторной области и синтезирует РНК, комплементарную ДНК-матрице. Данный процесс называется транскрипцией [1]. Как кодирующие (экзоны), так и не кодирующие (интроны) участки транскрибируются в РНК. Этот процесс регулируется многими белками (факторами транскрипции), которые должны связываться с ДНК для полной активации гена. У эукариот активные гены содержат не только всю информацию об аминокислотной последовательности белка, кодируемого

мРНК, но и участки начала и окончания транскрипции мРНК, а также всю информацию, необходимую для модуляции транскрипции гена. Такая информация заключена в специфических последовательностях ДНК, которые функционируют как **участки связывания ядерных факторов транскрипции**, изменяющих активность генов.

Таким образом, активация ядерных гормональных рецепторов влияет на транскрипцию тех или иных генов, а следовательно, на синтез определенных ферментов и белков. Все рецепторы стероидных гормонов представляют собой глобулярные белки. В общей структуре рецептора можно выделить по меньшей мере 4 субдомена [4]. К ним относятся гипервариабельный N-концевой домен, центральный высококонсервативный ДНК-связывающий домен, короткий «шарнирный» участок и длинный С-концевой лигандсвязывающий домен, куда входят консервативные области, участвующие в ассоциации с белками теплового шока, димеризации, ядерной локализации и трансактивации (рис. 1). В отсутствие связанного гормона лигандсвязывающий домен рецептора, очевидно, подавляет транскрипцию, а связывание с гормоном снимает эту репрессию [14].

Ядерные рецепторы функционируют как платформы-доки для приема «ко-активаторных» белков и сборки этих ко-факторов в большие белковые комплексы на специфических ДНК последовательностях [12]. Некоторые из этих ко-активаторов обладают гистонацетилтрансферазной активностью, которая функционирует, чтобы «открыть» конфи-



Рис. 1. Лиганды и связывающие домены PPAR рецепторов.

* Активированный лигандом рецептор связывается в ядре с генами-мишенями и усиливает транскрипцию.

гурацию хроматина, сделав его более доступным для транскрипции. Кроме того, эти ко-активаторы могут вносить вклад в специфичность биологической функции разных ядерных рецепторов посредством специфичных рецептор-коактиватор взаимодействий.

PPAR составляют субсемейство в сверхсемействе ядерных гормональных рецепторов. Название рецепторов (PPAR) связано с ранними исследованиями на культуре печеночных клеток кроликов, когда было выделено соединение, которое взаимодействовало с ядерными рецепторами и увеличивало при этом количество пероксисом-в клетке [9]. PPAR играют важную роль в регуляции адипогенеза, баланса энергии, метаболизме липидов и гомеостазе глюкозы [13]. Известно несколько изоформ PPAR рецепторов: PPAR α , PPAR γ (подтипы 1,2) и PPAR β / PPAR δ . Значение основных форм PPAR приведено в табл. 1.

Экспрессия PPAR α рецепторов наблюдается в печени, скелетных мышцах, макрофагах и в клетках сосудистой стенки [5, 20]. Для PPAR α известен ряд лигандов. К ним относятся вещества, усиливающие пролиферацию пероксисом: 1) фибраты, 2) жирные кислоты и простаглицлины.

PPAR γ играет важную роль в β -окислении жирных кислот. Продуктами генов, стимулируемых PPAR γ , являются, в частности, ферменты метаболизма жирных кислот [10]. К ним относятся ацил-CoA-синтетаза (АКС), активирующая жирные кислоты путем их превращения в ацил-CoA-производные, а также ферменты гидратаза-дегидрогеназа (ГД) и ацил-CoA-оксидаза (АКО), участвующие в реакции β -окисления этого продукта. Этот процесс осуществляется в печени и ряде других тканей, к числу которых относится и жировая ткань. Фактор PPAR регулирует также транскрипцию генов транспортных белков – аполипопротеинов AI, экспрессия которых осуществляется в печени и кишечнике [18]. В результате повышения уровня АКС, АКО и ГД происходит активация пути β -окисления жирных кислот, продуктами которого являются соединения, дальнейшие превращения которых в цикле лимон-

ной кислоты и дыхательной цепи митохондрий сопряжены с синтезом АТФ. Одновременно с этим происходит снижение уровня жирных кислот в клетке. В печени наблюдаемое повышение экспрессии липопротеинлипазы и снижение экспрессии аполипопротеина-СIII способствует распаду триглицеридов, в то время как индукция апо-AI и апо-AII повышает метаболизм липопротеидов высокой плотности. В сосудистой стенке активация PPAR α ингибирует продукцию эндотелина 1, сосудистые клеточные молекулы адгезии и интерлейкина-1 [19]. Активация PPAR α способствует снижению уровня провоспалительных факторов, таких как фибриноген, С-реактивный белок, эндотелин-1 и интерлейкин-6. Глюкокортикоиды способны регулировать экспрессию PPAR α . На культуре клеток гепатоцитов было показано, что глюкокортикоиды стимулируют синтез PPAR α mRNA и этот эффект является дозозависимым [11].

Рецепторы PPAR γ в основном присутствуют в жировых клетках, в толстом кишечнике и в моноцитах, в меньшем количестве определяются в скелетных мышцах и в печени [7]. PPAR γ имеет две изоформы, отличающиеся своими N-концами – PPAR γ 1 и PPAR γ 2. PPAR γ 2 является основной формой, экспрессирующей в жировой ткани. PPAR γ экспрессируется в преадипоцитах и эта экспрессия усиливается во время ранней дифференцировки адипоцитов [15]. Активация этого рецептора в преадипоцитах или активация эктопически экспрессирующегося PPAR γ в фибробластах запускает адипогенную реакцию. PPAR γ – столь мощный активатор адипогенеза, что не только превращает фибробласты в адипоциты, но и трансдифференцирует коммитированные миоцеллы и гепатоциты в адипоциты, когда экспрессируется эктопически в этих клетках.

Целенаправленное разрушение PPAR γ у мышей вызывает эмбриональную гибель в результате дефектов в плаценте. Удалось получить нулевых PPAR γ эмбрионов, которые доживали до рождения, но погибали в течение нескольких дней после рождения вследствие нарушения отложения жира.

Поиск натуральных лигандов PPAR γ привел к идентификации необычного простаноида – 15-deoxy- Δ^8 -PGE $_2$ [12, 14], простагландина J2 (15dPGJ $_2$). Также несколько полиненасыщенных жирных кислот (включая oleate и linoleate) и их производные могут связываться с PPAR γ . Однако все эти натуральные лиганды связываются с рецептором с низким сродством. Возможно, что естественный лиганд PPAR γ все еще не найден. Его роль может выполнять, по-видимому, dHLH белок – adipocyte determination differentiation dependent factor 1 (ADD1)/sterol regulatory element binding protein 1 (SREBP1). Эктопическая экспрессия ADD1/SREBP1 в фибробластах способствует адипогенезу путем усиления активности

Таблица 1

Физиологическая роль PPAR – рецепторов	
PPARα	PPARγ
Окисление жирных кислот	Дифференцировка адипоцитов
Синтез липопротеинов	Накопление липидов
Противовоспалительное действие (?)	Жировой обмен
	Углеводный обмен
PPARβ/PPARδ	Противовоспалительное действие (?)
Заживление ран	Дифференцировка макрофагов
Рост клетки (?)	Рост сосудистых клеток
Метаболизм липопротеинов (?)	и их миграция
Метаболизм жиров (?)	

PPAR γ [7, 13]. Синтетическими лигандами для PPAR γ служат антидиабетические препараты глитазоны, такие как Rezulin (Troglitazone), Avandia (rosiglitazone) и Actos (pioglitazone).

PPAR γ рецепторы играют важную роль в регуляции адипогенеза, балансе энергии, метаболизме липидов и гомеостазе глюкозы. Они образуют гетеродимеры с ретиноидными X-рецепторами (RXRs). Эти комплексы активируют транскрипцию после связывания лиганда (рис. 2).

PPAR γ является основным регулятором жирспецифических генов и центральным регулятором дифференцировки как «коричневых», так и «белых» адипоцитов [15]. Активация PPAR γ с помощью синтетических лигандов, глитазонов способствует дифференцировке клеток-предшественников «коричневого» жира. «Белые» жировые клетки функционируют в первую очередь, чтобы накапливать энергию в форме триглицеридов, в то время как «коричневые» жировые клетки, хотя и экспрессируют в основном те же гены, функционируют, чтобы отдавать энергию в форме тепла. «Коричневая» жировая ткань функционирует для рассеивания энергии в форме тепла. Клетки «коричневого» жира морфологически отличны от «белых» адипоцитов: они богаты митохондриями и накапливают липиды во множественных маленьких капельках вместо одной большой капли в клетках белого жира. У человека имеются существенные скопления бурой жировой ткани только у новорожденных, когда она обнаруживается, прежде всего, в торакальной полости в окружении крупных сосудов. У взрослых «коричневые» жировые клетки присутствуют в небольшом числе в отложениях «белого» жира. У людей с феохромоцитомой, опухолью, секретирующей катехоламины, развиваются большие отложения «коричневого» жира.

Факторы, влияющие и определяющие дифференцировку адипоцитов в сторону коричневых или белых адипоцитов, все еще не найдены. Клонирован PPAR γ transcriptional coactivator (PGC-1), который

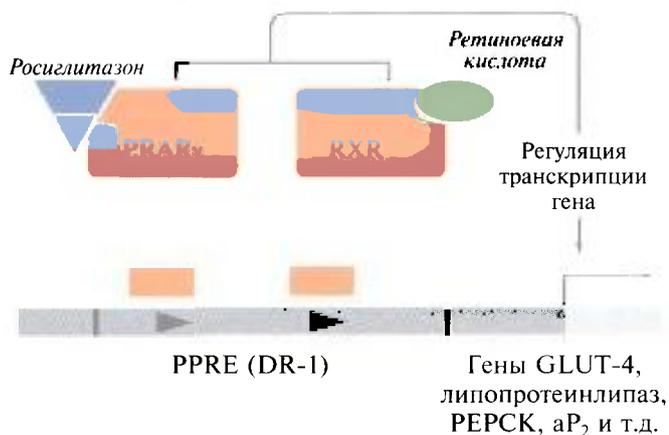


Рис. 2. Гетеродимер PPAR γ рецептора и ретиноидного X-рецептора.

индуцируется холодом специфически в коричневом жире и скелетных мышцах. Этот фактор взаимодействует с некоторыми ядерными гормональными рецепторами и усиливает термогенез и митохондриальный биогенез. После воздействия холодом резко индуцируется экспрессия PGC-1 в «коричневом» жире и скелетных мышцах, двух основных сайтах адаптивного термогенеза. В мышечных клетках PGC-1 индуцирует митохондриальный биогенез.

PGC-1 экспрессируется также в других тканях с высокой способностью к митохондриальному окислению (сердце, мышцы, почки и головной мозг), что указывает на его вовлечение в общие процессы митохондриального дыхания в этих тканях. В «белых» жировых клетках PGC-1 не экспрессируется на достоверном уровне. PGC-1, по-видимому, является основным регулятором окислительной способности коричневых жировых клеток. Показано, что PGC-1 преимущественно направляет развитие адипоцитов в сторону «коричневого» жира. Этот белок обеспечивает рассеивание градиента протонов, генерируемых с помощью дыхательной цепи, и тем самым продуцирует тепло. На нокаутированных животных показано, что PPAR γ также необходим для развития и формирования отложений «коричневого» жира.

Активация PPAR γ повышает экспрессию генов, ответственных за усвоение жирных кислот клетками, синтез и накопление триглицеридов, результатом чего является снижение уровня свободных жирных кислот в крови.

В макрофагах активация PPAR γ препятствует высвобождению провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухолей- α , что имеет противовоспалительный эффект [23].

Роль PPAR δ оставалась неясной длительное время, однако исследования, проведенные с использованием генетически модифицированных мышей, показали, что избирательная экспрессия активированной формы PPAR δ в жировой ткани вызывала у мышей фенотип истощения, хотя потребление ими пищи было стандартным [22]. Когда таким мышам скармливали диету с высоким содержанием жира, то избыточный вес и накопление жира были заметно ниже по сравнению с контролем. Дальнейшие эксперименты с Lep^{db/db} мышами, которые предрасположены к ожирению, показали, что экспрессия активированных PPAR δ ревертирует фенотип тучности и что кратковременное воздействие PPAR δ агониста заметно снижает накопление жира. Данные, полученные на мышах, согласуются с идеей, что активация PPAR δ регулирует сгорание жирных кислот. Позже было установлено, что активация PPAR δ специфически индуцирует экспрессию генов, необходимых для окисления жирных кислот и рассеивания энергии.

Полученные результаты указывают на то, что

Таблица 2

Синтетические лиганды ядерных рецепторов	
Рецептор	Лиганд
Эстрогеновый	Эстрадиол, тамоксифен, ралоксифен
Тиреоидного гормона	Тироксин
Минералкортикоидов	Спиронолактон
Рецептор ретиноидной кислоты (RXR)	Ретиноидная кислота
PPAR α	Фибраты (фенофибрат)
PPAR γ	Тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон)

PPAR δ является ключевым регулятором сжигания жира и агонисты PPAR- δ могут быть кандидатами на роль лекарств от ожирения, так как они могут защищать тело от генетической и пищевой тучности.

Интересны данные, свидетельствующие о высокой экспрессии (более чем в 10 раз) PPAR γ в клетках АКТГ-секретирующих опухолей гипофиза, при этом (по данным аутопсии) экспрессия PPAR γ в нормальных тканях гипофиза оставалась нормальной [8]. PPAR γ – активаторы троглитазон, розиглитазон вызывали также задержку G-g клеточного цикла, что приводило к снижению числа клеток опухоли в S-фазу. В лабораторных исследованиях на мышцах было показано, что размеры опухолей гипофиза, полученных при инъекции кортикотропных, гонадотропных и соматотропных опухолевых клеток, были значительно меньше у мышей, получавших розиглитазон. В экспериментальных исследованиях было показано, что ретиноидная кислота также способна ингибировать продукцию АКТГ опухолями гипофиза, влияя на основные транс-

крипционные активаторы гена проопиомеланокортина. Ингибирующий эффект ретиноидной кислоты усиливался при добавлении росиглитазона [17]. Эти исследования позволили предположить, что комбинация ретиноидной кислоты и росиглитазона в дальнейшем могут быть использованы для лечения болезни Иценко-Кушинга.

Действие рецепторов стероидных гормонов можно ослабить с помощью антигормонов – синтетических лигандов, которые с высоким сродством связываются с рецептором и ингибируют его функцию. Разработка таких соединений обеспечивает возможность дозозависимого подавления рецепторов стероидных гормонов. В медицине широко используются антагонисты прогестерона, эстрогенов и андрогенов. Антиандроген флутамид применяют для лечения рака предстательной железы и семенников. Антиэстроген тамоксифен используют для лечения рака молочной железы [16]. Многие синтетические лиганды ядерных рецепторов применяются в клинической практике (табл. 2).

Каждый PPAR лиганд взаимодействует по-своему с лигандсвязывающим доменом и видоизменяет рецептор по-разному. Изменение конформации PPAR/RXR комплекса отражается в различных биологических ответах, прежде всего в привлечении различных ко-активаторов [21], а также в сродстве PPAR/RXR комплекса и участка связывания ядерного фактора. Возможно, дальнейшие исследования приведут к созданию новых синтетических агонистов PPAR рецепторов, которые несомненно найдут свое применение в эндокринологии.

Литература

- Молекулярная эндокринология. М., «Медицина», 2003. Под ред. Брюса Д. Вайнтрауба. Глава 5. Стр. 40-54.
- Молекулярная эндокринология. М., «Медицина», 2003. Под ред. Брюса Д. Вайнтрауба. Глава 14. Стр. 191-208.
- Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М., «Мир», 1989. Дж.Теппермен, Х.Теппермен. Под ред. к.м.н. Я.И. Ажины. Глава 2.
- Beato M. Gene regulation by steroid hormones. // Cell. – 1989 – V.56. – P. 335-344.
- Djouadi F., Weinheimer C.J., Saffitz J.E. A gender-related defect in lipid metabolism and glucose homeostasis in peroxisome proliferators-activated receptor alpha-deficient mice. // J Clin Invest. – 1998 – V.102(6). – P.1082-1091.
- Forman B.M., Samuels H.H. Interactions among a subfamily of nuclear hormone receptors: the regulatory zipper model. // Mol. Endocrinol. – 1990 – V.4. – P.1293-1301.
- Gurnell M. PPAR gamma and metabolism: insights from the study of human G variants. // Clin Endocrinol. – 2003 – V.59(3) – P.267-277.
- Heaney A. PPAR-gamma ligands: Novel therapy. 12-th International Congress of Endocrinology. Lisbon. 2004. Symposium Abstract SY 25.
- Issemann I., Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. // Nature – 1990 – V.347 – P.645-650.
- Ignatieva E.V. The lipid metabolism transcription regulatory regions database (LM-TRRD): transcription regulation of lipid metabolism genes (eignat@bionet.nsc.ru) // <http://www.bionet.nsc.ru/bgrs/thesis/10/index.html>.
- Lemberger T., Staels B., Saladin R. Regulation of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene by glucocorticoids. // J Biol Chem. – 1994 – Oct 7; 269 (40). – P. 24527-30.
- Lemon B.D., Freedman L.P. Cofactors and nuclear receptors. // Current Opinion in genetics and development. – 1989. – V.9 – P.499-504.
- Loviscach M., Henry R.R. Clinical Significance of peroxisome proliferator-activated receptors in health and disease. // Medscape Diabetes and Endocrinology. – 1999 – 1(2).
- Picard D., Salser S.J., Yamamoto K.R. A movable and regulatable inactivation function within the steroid binding domain of the glucocorticoid receptor. // Cell – 1988 – V.54. O P.1073-1080.
- Rosen E.D., Spiegelman B.M. Molecular regulation of adipogenesis. // Ann. Rev. Dev. Biol. – 2000 – V.16. – P.145-171.
- Santen R.J., Manni A., Harvey H. Endocrine treatment of breast cancer in women. // Endocr Rev. – 1990 – V.11 – P.221-265.
- Stalla G.K. Retinoic acid derivatives for the treatment of Cushing's disease. // 12-th International Congress of Endocrinology. Lisbon. 2004. Symposium abstract. SY26.
- Staels B., Auwerx J. Regulation of apo A-I gene expression by fibrates. // Atherosclerosis. – 1998 – V.137 (suppl). – S.19-23.
- Staels B., Koenig W., Habib A., et al. Activation of human aortic smooth-muscle cell is inhibited by PPAR alpha but not by PPAR gamma activators. // Nature. – 1998 – V.393 (6687) – P.790-793.
- Su J.L., Simmons C.J., Wisely b. Monitoring of PPAR alpha protein expression in human tissue by the use of PPAR alpha-specific MAbs. // Hybridoma. – 1998 – V.17(1) – P.47-53.
- Tomaru T., Satoh T., Ishizuka T. Isolation of a novel transcriptional cofactor that binds the DNA-binding domain of peroxisome proliferators-activated receptor g. // 12-th International Congress of Endocrinology. Lisbon. 2004. Oral Session.
- Wang Y. et al. Peroxisome-proliferated receptor g activates fat metabolism to prevent obesity. // Cell. – 2003 – V.113 – P.159-170.
- Zhng X., Toung H. PPAR and immune system – what do we know? // International immunopharmacology. – 2002 – V.2. – p.1029-1044.