

# 过氧化体增殖剂激活的受体及其功能

焦鸿丽<sup>1)</sup> 叶平<sup>2)</sup> 赵保路<sup>1)\*</sup>

(<sup>1)</sup>中国科学院生物物理研究所, 北京 100101; (<sup>2)</sup>中国人民解放军总医院老年心内科, 北京 100853)

**摘要** 过氧化体增殖剂激活的受体 (PPARs) 是 1990 年发现的核激素受体家族的一个新成员。其三种亚型  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  具有配体特异性和组织分布的特异性。PPARs 在控制炎症反应、脂质代谢、细胞增生和分化等方面发挥重要作用, 研究表明 PPARs 与一些慢性疾病如癌症、动脉粥样硬化等有密切关系。

**关键词** 过氧化体增殖剂激活的受体, 氧应激, 脂质代谢, 炎症

**学科分类号** R962

过氧化体增殖剂激活的受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) 的发现<sup>[1]</sup> 初步阐明了早在 1965 年提出的过氧化体增殖的分子机制, 由于 PPAR $\alpha$  的基因表达在不同物种间存在差异, 最初使人们的研究兴趣受到了限制, 但随后发现 PPAR $\gamma$  在脂肪形成中具有重要作用, 从而激发了人们对这一受体的关注。近年来, 大量研究揭示了 PPARs 和一系列氧化应激过程密切相关, 例如在脂质代谢、氧化还原状态、炎症以及心血管疾病和癌症中具有重要意义。本文综合近年 PPARs 的最新研究, 对其调控因素和功能进行了综述。

## 1 过氧化体增殖及其调控因素

过氧化体是一种单层膜的亚细胞器, 在细胞代谢中具有重要作用。其作用除了清除分子氧和降解过氧化氢外, 还包括甘油酯的合成、胆固醇生物合成和降解 (胆汁酸形成) 和脂肪酸的氧化。已证实哺乳动物过氧化体中有 50 多种酶活性 (有的为其独有, 有的在其他细胞器中也存在)。过氧化体酶参与各种分解和合成酶促反应途径, 如长链脂肪酸及其衍生物的  $\beta$  氧化; 脂肪酸延长, 乙酰辅酶的水解及转化为乙酰肉毒碱; 多胺、嘌呤、氨基酸的分解代谢; 己糖通过己糖磷酸途径的代谢等。这一亚细胞器的功能障碍, 可导致细胞正常氧化还原状态的失衡和氧应激, 以及一些代谢物异常聚集或减少。

过氧化体增殖是细胞对特定化合物及病理生理状态 (包括细胞形态和酶活性) 的剧烈变化的反应<sup>[2]</sup>, 是万本数据库的现象, 可作为多种生物反应

的原因和结果。这一反应限于某些组织如肝、肾, 并具有种属特异性——啮齿动物更易于发生。能够诱导过氧化体增殖的物质——过氧化体增殖剂的结构与内源性脂肪酸结构相似, 具有一个羧酸功能基和一个大的疏水区域。现在知道诱导过氧化体增殖的因素有: a. 贝特类降脂药, 造成过氧化体增生, 在肝脏最为显著; b. 杀虫剂、邻苯二甲酸、除草剂、白三烯拮抗剂乙酰水杨酸、硫代脂肪酸等; c. 自然因素如高脂饮食, 饥饿, 糖尿病失控; d. 激素和营养状态: 脱氢异雄酮 (DHEA) 激素水平失衡如甲亢、或应用糖皮质激素都可诱导过氧化酶的活性; 维生素 C、E 缺乏可诱导过氧化酶, 这些都和氧应激有关<sup>[3]</sup>。

有关过氧化体增殖的机制, 研究认为多种过氧化体增殖物通过抑制线粒体脂肪酸氧化, 导致长链二羧酸堆积, 从而进一步诱导过氧化体  $\beta$  氧化酶和过氧化体的增殖。1990 年 PPAR 被提出后, 认为过氧化体增殖是在分子水平触发的, 过氧化体增殖剂通过受体介导的模式触发过氧化体的增殖。

## 2 PPARs——核受体家族的新成员

核受体大家族是一个大的由配体调节的转录因子大家族, 包括经典的甾体激素受体和胸腺激素受体, 以及许多孤儿受体 (其生理配体或激活剂还没有发现)。这些转录因子通过结合位于基因启动子上的 DNA 序列 (反应元件) 而激活靶基因。亲脂性配体如过氧化体增殖剂、激素、维生素等, 通过

\* 通讯联系人。

Tel: 010-64888569, E-mail: zhaobl@sun5.ibp.ac.cn

收稿日期: 2000-09-25, 接受日期: 2000-11-03

细胞内受体介导的机制, 将信号转给基因组, 直接在基因水平发挥调节功能。

PPARs 属于核激素受体大家族成员, 主要功能是将各种环境、营养或炎症等刺激转变为细胞内信号, 在调节脂质代谢和细胞的增殖、分化等方面发挥重要的信使作用。PPARs 最初被认为是孤儿受体, 首先由其可被过氧化体增殖剂激活而命名。在过去几年中发现了一些 PPARs 的天然和合成配体, 证实脂肪酸及其衍生物是 PPARs 的配体, 为了解 PPARs 在能量代谢和炎症控制中的作用开辟了新的前景。

PPARs 为配体活化的转录因子, 通过与特异的 DNA 反应元件 (位于靶基因的启动子上) 作用控制基因表达。其三种亚型 PPAR $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  由特定的单拷贝基因编码, 分别位于鼠染色体 15, 17, 6 和人染色体 22, 6, 3 上。人 PPAR $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  氨基酸残基数分别为 468、441 和 479。

PPARs 的表达具有组织特异性。PPAR $\alpha$  亚型主要在肝、褐色脂肪组织 (BAT) 中表达, 在小肠、骨骼肌、胸腺、睾丸、肺、胰腺、胎盘中有低水平表达<sup>[4]</sup>。PPAR $\beta$  亚型的分布最广泛, 主要在肠、肾、心, 除了脂肪组织和肝脏外, 在其他被检验的组织中含量比 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  都高。PPAR $\gamma$ 1 分布与  $\alpha$  类似; PPAR $\gamma$ 2 主要分布于脂肪组织和免疫系统、大肠、视网膜<sup>[5]</sup>, 在脂肪发生和免疫系统中发挥关键作用, 诱导脂肪细胞、成肌细胞、少突细胞、角化细胞和单核/巨噬细胞的分化。同时, PPARs 也具有配体专一性。PPAR 长期被认为是孤儿受体, 但最近的研究报道显示确实存在一些天然和合成的配体。亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸是 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  的配体; 氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 的衍生物 HODE 和前列腺素 PGJ2 是 PPAR $\gamma$  的特异配体, 而白三烯 B4, 硫酸脱氢异雄酮是 PPAR $\alpha$  的配体。除天然配体外, PPARs 还存在一些合成性配体。贝特类降脂药 (苯扎贝特, 氯贝特, GW2331, Wy 14, 643), GW2331 在浓度为 10  $\mu\text{mol/L}$  时激活 PPAR $\alpha$ , 而激活 PPAR $\gamma$  则需 100  $\mu\text{mol/L}$  浓度; 非固醇类抗炎药消炎痛, 布洛芬是 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  配体, PPAR $\alpha$  比 PPAR $\gamma$  灵敏 5 ~ 10 倍。抗糖尿病药噻唑烷二酮 (thiazolidindiones, TZD) 对 PPAR $\gamma$  有高度选择性。ETYA (花生四烯酸类似物) 对 PPAR $\alpha$  有选择性。最近, L165041 化合物 (一种苯乙酸衍生物) 被证明是第一个 PPAR $\beta$  选择性的激活剂。

PPARs 活化如何导致过氧化体增殖? 研究认为 PPARs 被配体激活后, 与 RXR (顺式维甲酸受体) 结合形成异源二聚体, 与位于靶基因启动子中的过氧化体增殖物反应元件 (peroxisome proliferator response element, PPRE) 结合, 驱动靶基因的转录<sup>[6]</sup>。PPRE 在启动子区域, 含直接重复序列 AGGTCA (或 TGACCT)。PPARs 对基因表达的调节还受到许多蛋白质的相互作用, 除了 RXR 外, 还有 hsp70、LXR、SRC-1、P300、CBP、CREP、c-jun 等, 因此, PPARs 活性的调节涉及了多种蛋白质复合物。

不同 PPARs 亚型由于其激活配体及组织特异性差异, 其功能也有差异。

a. 对脂质代谢的影响: 尽管三种 PPARs 亚型的氨基酸序列较近似, 但研究表明 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  分别在脂质代谢和储存中具有不同的功能。PPAR $\gamma$  主要存在于脂肪组织, 在生理状态下, PPAR $\gamma$  主要在进食后激活, 促进脂肪在脂肪组织聚集。PPAR $\alpha$  主要在肝脏中表达, 在饥饿状态下活化, 通过调节涉及脂肪酸动员、活化和降解过程中的多种基因来提供能量, 并起到降低血脂的作用。PPAR $\alpha$  所介导的事件被认为是控制脂质代谢的一种负反馈。

b. PPARs 在炎症和氧化还原状态中的作用: 线粒体  $\beta$  氧化是连续完成的, 而过氧化体的  $\beta$  氧化则导致乙酰辅酶 A 碳链的缩短。除了氧化极长脂肪酸链外 (在线粒体中不能处理超过 22C 的脂肪酸), 过氧化体在胆汁酸的  $\beta$  氧化和其他碳链的不完全缩短如产生前列腺素和白三烯的代谢中发挥关键作用。脂肪酸和药理性过氧化体增殖剂刺激过氧化体  $\beta$  氧化和花生四烯酸代谢。

PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  都参与了调节炎症过程。PPAR $\alpha$  可下调核因子 NF- $\kappa$ B 的活性, 减少炎症细胞因子如肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 和白介素 (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) 的产生<sup>[7]</sup>。PPAR $\gamma$  似乎也具有抗炎作用。PPAR $\gamma$  配体可以抑制巨噬细胞活化及炎症细胞因子的产生。另外, PPAR $\gamma$  由于拮抗转录因子 AP-1、STAT、和 NF- $\kappa$ B 的活性而抑制 iNOS 的合成<sup>[8]</sup>。PPAR $\gamma$  表达下调可能是炎症细胞因子导致的胰岛素抵抗的主要原因, 而 TZD 调节 PPAR $\gamma$ mRNA 的表达是其抗糖尿病的机制之一<sup>[9]</sup>。

研究发现, 由氧化应激调节的转录因子——NF- $\kappa$ B 的活性与体内脂质过氧化物的水平呈正比。动物实验中使用 PPAR $\alpha$  激活物可呈正相关性地增

强 PPAR $\alpha$  和超氧化物歧化酶在肝脏中的表达, 提示 PPAR $\alpha$  的激活可能有助于维持体内氧化还原平衡<sup>[10, 11]</sup>. 有研究表明在老年鼠的许多组织(心、肝、肾、脑)中的 NF- $\kappa$ B 活化促进了大量的炎症细胞因子产生, 从而导致了许许多年龄相关性疾病. 对老年鼠应用 PPAR $\alpha$  活化剂, 可以恢复氧化还原状态的平衡, 降低脂质过氧化, 清除活化的 NF- $\kappa$ B, 减少炎症细胞因子产生<sup>[12]</sup>.

c. PPAR $\alpha$  在肿瘤发生发展中的作用: 目前研究提示 PPARs 与肿瘤具有相关性. 已知作为 PPAR $\alpha$  配体的过氧化体增殖物 Wy14 643 和氯贝特可以促进鼠肝肿瘤的产生<sup>[13]</sup>. PPAR $\alpha$  在人类的表达比啮齿类较低, 大多数流行病学调查显示服用贝特类药物并无增加肝癌的危险性. PPAR 序列的个体间差异以及过氧化体增殖物、糖皮质激素、营养因子对 PPAR 的诱导提示某些个体具有较高的危险性. 因此, 尽管过氧化体增殖剂可能对整个人群的危险性较小, 但这些化合物对人类的致癌性仍不能完全忽视. PPAR $\alpha$  持续表达有可能诱发鼠肝脏肿瘤的原因可能有以下几点: (i) 持续的氧化应激状态, 过氧化体  $\beta$  氧化靶基因活化, 导致过氧化氢的产生和降解失衡, 损伤了细胞内膜或 DNA; (ii) 诱导 DNA 复制; (iii) 干扰细胞周期, 影响分化和增生.

研究也表明 PPAR $\gamma$  可能对多种恶性细胞具有抗增生效应. 已知 PPAR $\gamma$  活化可促进许多种类细胞包括脂肪细胞、成肌细胞、少突细胞、角化细胞和单核/巨噬细胞肝细胞、纤维母细胞、肌细胞、乳腺和大肠上皮细胞的分化, 细胞分化成熟的表型提示对恶性疾病的改善作用. PPAR $\gamma$  配体在体外可促进恶性乳腺上皮细胞的分化, 诱导鼠乳腺肿瘤细胞 MCF-7 的凋亡<sup>[14]</sup>.

d. PPARs 在动脉粥样硬化(AS)中的作用: 贝特类药物活化 PPAR $\alpha$  诱导人肝细胞载脂蛋白 A I 基因(APO-A I)和载脂蛋白 A II 基因(APO-A II)表达, 导致循环中 HDL 增加, 因而具有抗动脉粥样硬化(AS)的作用. 另一方面, 通过刺激线粒体脂肪酸氧化, PPAR $\alpha$  将脂肪酸氧化/甘油酯化平衡转向分解途径, 因而减少了 VLDL 中的甘油三酯的供应. 另外, PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  可能影响泡沫细胞的形成, 调节炎症反应和影响斑块稳定性.

AS 的起始过程为动脉内膜的巨噬细胞变为含脂质的泡沫细胞, 这一过程包括巨噬细胞通过

CD36 清道夫受体摄入氧化 LDL. 巨噬/泡沫细胞随即产生炎症细胞因子(巨噬细胞克隆刺激因子、IL-1、TNF $\alpha$ ), 除了导致炎症外, 还可刺激平滑肌细胞增生. PPAR $\gamma$  存在于人和鼠的 AS 斑块中, 它既可作为炎症因子也可作为抗炎因子, 其表达可被巨噬细胞中 LDL 上调, 因而激活 CD36 清道夫受体基因的表达, 导致更多的氧化 LDL 摄入<sup>[15]</sup>. 相反, 它也具有抗炎功能, 对平滑肌细胞具有抗增生效应<sup>[16]</sup>, 这可以解释在 TZD 治疗中对 AS 斑块的抑制. 目前还不能确定 PPAR $\gamma$  的激动剂还是拮抗剂对 AS 的治疗有良好作用. PPAR $\alpha$  也存在于 AS 斑块中, 比 PPAR $\gamma$  表达更高, 激活 PPAR $\alpha$  的贝特药似乎可减慢 AS 的进展. 因此, 对 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  的进一步了解可能为改善 AS 的治疗提供前景.

e. PPARs 在发育中的作用: 促进上皮分化的核受体包括雌激素、胸腺激素、糖皮质激素和抗坏血酸受体等, 研究发现 PPAR $\alpha$  也可加入这一行列<sup>[17]</sup>. PPAR $\beta$  普遍存在于各组织, 在发育中的组织中尤其丰富, 如大鼠发育中的中枢神经系统, 提示 PPAR $\beta$  可能在细胞增生/分化中具有潜在作用. PPAR $\beta$  在成人消化道表达也很高, 此处细胞更新和分化率很高. 同时, 分布的广泛性也表示 PPAR $\beta$  参与了基本的细胞功能如膜脂合成. 作为 PGI<sub>2</sub> 的天然靶目标, PPAR $\beta$  可能参与了胚胎种植和脱落<sup>[18]</sup>.

综上所述, PPARs 在机体生理和病理过程中具有多方面重要的功能, 目前许多研究正在致力于为一些代谢性疾病如高血糖、高血脂等寻求具有更高亲和力和高度特异性的激活剂或拮抗剂. 现代技术的进一步发展将有助于进一步解释 PPARs 在 AS、癌症或衰老等病理生理过程中的重要作用, 也为基础研究阐明其作用机制, 及其与其他众多的机体调控因子之间的相互作用提供了重要工具.

## 参 考 文 献

- 1 Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*, 1990, **347** (6294): 645
- 2 Lock E A, Mitchell A M, Elcombe C R. Biochemical mechanisms of induction of hepatic peroxisome proliferation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1989, **29**: 145 ~ 163
- 3 Osmundsen H, Bremer J, Pederso J I. Metabolic aspects of peroxisomal  $\beta$ -oxidation. *Biochim Biophys Acta*, 1991, **1085** (2): 141 ~ 158
- 4 Kliewer S A, Forman B M, Blumberg B, *et al.* Differential

- expression and activation of a family of murine PPARs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91** ( 15 ): 7355 ~ 7359
- 5 Zhu Y, Alvares K, Huang Q, *et al.* Cloning of a new member of the PPAR gene family from mouse liver. *J Biol Chem*, 1993, **268** ( 36 ): 26817 ~ 26820
  - 6 Kliewer S A, Umesono K, Noonan D J, *et al.* Convergence of 9-*cis* retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature*, 1992, **358** ( 6289 ): 771 ~ 774
  - 7 Delerive P, Bosscher K D, Besnard S, *et al.* PPAR alpha negatively regulated the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factor NF-kappa B and AP-1. *J Biol Chem*, 1999, **274** ( 45 ): 32048 ~ 32054
  - 8 Ricote M, Li A C, Willson T M, *et al.* The PPARgamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*, 1998, **391** ( 6662 ): 79 ~ 82
  - 9 Becuwe P, Bianchi A, Keller J M, *et al.* Effects of the peroxisome proliferator clofibrate acid on superoxide dismutase expression in the human HepG2 hepatoma cell line. *Biochem Pharmacol*, 1999, **58** ( 6 ): 1025 ~ 1033
  - 10 Inoue I, Noji S, Takahashi K, *et al.* Bezafibrate has an antioxidant effect: peroxisome proliferator-activated receptor alpha is associated with Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> superoxide dismutase in the liver. *Life Science*, 1998, **63** ( 2 ): 135 ~ 144
  - 11 Poynter M E, Daynes R A. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  activation modulates cellular redox status, represses nuclear factor- $\kappa$ B signaling, and reduced inflammatory cytokine production in aging. *J Biol Chem*, 1998, **273** ( 49 ): 32833 ~ 32840
  - 12 Tanaka T, Itoh H, Dui K, *et al.* Down regulation of PPAR gamma expression by inflammatory cytokine and its reversal by thiazolidinediones. *Diabetologia*, 1999, **42** ( 6 ): 702 ~ 710
  - 13 Reddy J K, Lalwani N D. Carcinogenesis by hepatic peroxisome proliferators: Evaluation of the risk of hypolipidemic drugs and industrial plasticizers to humans. *Crit Rev Toxicol*, 1983, **12** ( 1 ): 1 ~ 58
  - 14 Suh N, Wang Y, Williams C R, *et al.* A new ligand for the Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, GW7845, inhibites rat mammary carcinogenesis. *Cancer Res*, 1999, **59** ( 22 ): 5671 ~ 5673
  - 15 Nagy L, Tontonoz P, Alvarez J G, *et al.* Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell*, 1998, **93** ( 2 ): 229 ~ 240
  - 16 Law R E, Meehan W P, Xi X P, *et al.* Troglitazon inhibit vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia. *J Clin Invest*, 1996, **98** ( 8 ): 1897 ~ 1905
  - 17 Komuves L G, Hanley K, Jiang Y, *et al.* Ligands and activators of nuclear hormone receptors regulate epidermal differentiation during fetal rat skin development. *J Invest Dermatol*, 1998, **111** ( 3 ): 368 ~ 375
  - 18 Lim H, Gupta R A, Ma W, *et al.* Cyclo-oxygenase-2-derived prostacyclin mediates embryo implantation in the mouse via PPAR delta. *Genes Dev*, 1999, **13** ( 2 ): 1561 ~ 1574

## Peroxisome Proliferator-activated Receptors and Their Functions

JIAO Hong-Li<sup>1)</sup>, YE Ping<sup>2)</sup>, ZHAO Bao-Lu<sup>1)\*</sup>

<sup>1)</sup>*Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;*

<sup>2)</sup>*Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)*

**Abstract** The peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), new members of nuclear hormone receptors were discovered in 1990. Recent developments regarding these receptors were reviewed. The specificity of ligands, the differential tissue distribution as well as target genes are described for each of the three isotypes  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Their implication in the control of inflammatory response, lipid metabolism, cell proliferation and differentiation, and the possible role played in chronic diseases such as cancer and atherosclerosis are discussed.

**Key words** peroxisome proliferator-activated receptors, oxidative stress, lipid metabolism, inflammation

\* Corresponding author. Tel: 86-10-64888569, E-mail: zhaobl@sun5.ibp.ac.cn

Received: September 25, 2000 Accepted: November 3, 2000