

РЕЦЕПТОРЫ PPAR γ КАК ЦЕНТРАЛЬНЫЙ АДИПОГЕННЫЙ РЕГУЛЯТОР И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

Данная работа является фрагментом НИР «Оптимізувати діагностику та корекцію судинних уражень у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням на основі вивчення функціонального стану ендотелію та генетичних порушень», № гос. регистрации 011U002385.

Последние 25 лет наши представления о физиологии адипозной ткани полностью изменились. Жировая ткань рассматривается не только как депо хранения липидов, но и как ткань, обладающая ауто-, пара- и эндокринными эффектами [14]. Адипоциты в течение всей жизни испытывают постоянные изменения, которые определяются и генетическими факторами, и нутриентным статусом организма. Это делает жир чрезвычайно динамичной тканью [23]. Процесс дифференциации адипозной ткани (адипогенез) вовлечен в физиологические и патофизиологические состояния, для коррекции которых необходимо определить и терапевтические, и превентивные стратегии как при избытке адипозной ткани (ожирение), так и при ее недостатке (липодистрофия и липоатрофия).

Каскад транскрипционных событий адипогенеза

А. Клеточное развитие На первой стадии адипогенеза из мультипотентных эмбриональных стволовых клеток мезодермального происхождения (MSCs) образуются преадипоциты, которые способны дифференцироваться в адипоциты, хондроциты, остеобласты или миоциты. Дифференцирование преадипоцитов в зрелые адипоциты строго регулируется и проходит обязательные стадии (**рис. 1**) [14]. После появления контакта клетка-клетка ранние преадипоциты первого порядка увеличиваются и экспрессируют ранние гены, например $\alpha 2\text{Col6}$ ($\alpha 2$ цепь коллагена 6), инсулино-подобный фактор (IGF)-1 и липопротеинлипаза (ЛПЛ). После митоза и клоновой экспансии, преадипоциты второго порядка останавливаются в росте. Только остановленные в росте преадипоциты могут дифференцироваться в зрелые адипоциты. Эта способность дальнейшего дифференцирования зависит от экспрессии ранних и промежуточных маркеров дифференцирования, например протеинов C/EBP, ADD1/ SREBP1 [4,19] (**рис. 1**).

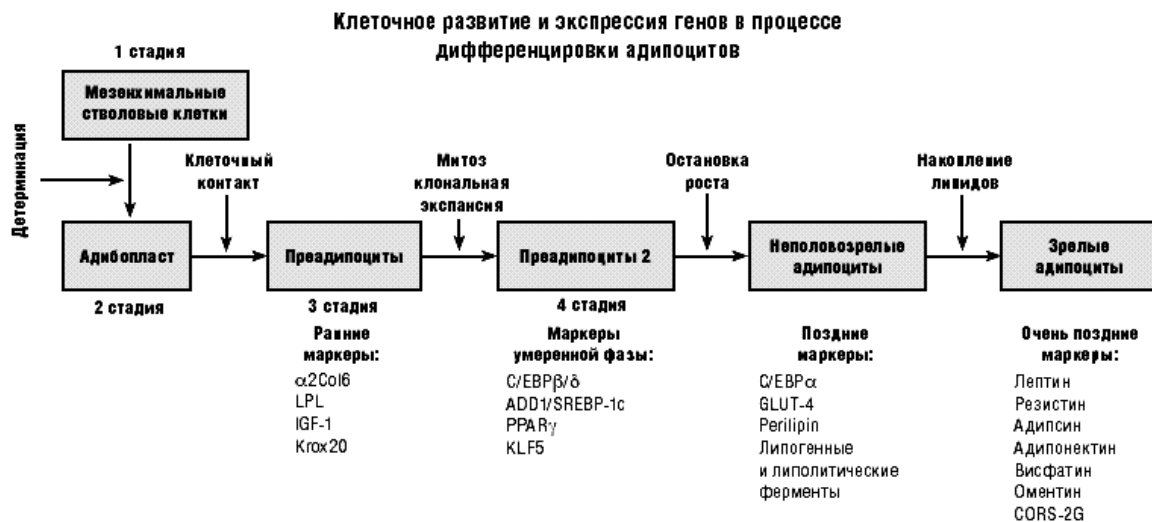


Рис. 1. Клеточное развитие и экспрессия генов в процессе дифференцировки адипоцитов.

Сокращения: ADD1 – адипоцитарный, от детерминации- и от дифференцирования-зависимый фактор 1; C/EBP α = CCAAT-энхансер –связывающий протеин- α ; PPAR γ – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом – γ ; RXR – ретиноидный рецептор X; ADD1/ SREBP – стерольные протеины, связывающие регуляторные элементы; STAT – сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции; KLF – транскрипционные K β рре1 – подобные факторы; LPL – липопротеинлипаза; GLUT-4 – транспортер глюкозы 4 типа; CORS-2G – коллагенозные повторы, содержащие последовательность 26 kDa протеина; Krox20 – проадипогенный фактор; IGF-1 – инсулино-подобный фактор [6].

ССААТ/энхансер – связывающие протеины (С/ЕВР) относятся к большому семейству, в состав которого входят шесть консервативных факторов транскрипции (α , β , γ , δ , ϵ и ζ). Факторы С/ЕВР α , С/ЕВР β и С/ЕВР δ , экспрессируются коричневой жировой (BAT) и белой жировой (WAT) тканями и регулируют фазы адипогенеза. С/ЕВР α действует как активатор для многих генов адипоцитов, например транспортера глюкозы 4 типа (GLUT4), лептина и специфичного для жировой ткани белка, связывающего ЖК, (аР2),

который отвечает за уровень инсулиновых рецепторов и уровень одного из их первичных субстратов (IRS-1) [21]. Исследования фибробластов показали, что С/ЕВР α только совместно с PPAR γ 2 протеинами, называемыми рецепторами, активируемыми пролифератором пероксисом гамма – (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ), индуцирует дифференцирование адипоцитов [8]. Кроме того, С/ЕВР α и С/ЕВР δ могут действовать и в других точках терминальной дифференцировки адипоцитов, помимо индукции PPAR γ .

Стерольные протеины, связывающие регуляторные элементы (SREBP), известны как модуляторы транскрипции многочисленных генов, кодирующих протеины и участвующих в метаболизме холестерина, и жирных кислот (ЖК). Семейство SREBP состоит из трех протеинов: SREBP-1a, -1c и -2, которые кодируются двумя независимыми генами. Хотя все три SREBP способны к активации экспрессии подобных генов, но регулирование биосинтеза ЖК опосредовано, прежде всего, SREBP-1a. Эти факторы играют ключевую роль между изменениями в питании и программами липогенных генов [21].

Как следствие этих транскрипционных событий, незрелые адипоциты начинают накапливать липидные капельки и экспрессировать поздние маркеры дифференцирования, например С/ЕВР α , GLUT-4, перилипин, а также липогенные и липолитические ферменты. Кроме того, зрелые адипоциты характеризуются экспрессией и секрецией высокоспецифических и очень поздних маркеров дифференцирования, таких как лептин, адипонектин, резистин, висфатин, оментин, адипсин и коллагенозные повторы, содержащие последовательность 26 kDa протеина (рис. 1). Эти молекулы не только регулируют метаболизм глюкозы и липопротеинов, но и являются про- и противовоспалительными медиаторами жировой ткани [22]. Так, адипонектин и CORS-2G проявляют противовоспалительные свойства, тогда как резистин и лептин относятся к провоспалительным адипоцитокинам [12, 29].

В. Транскрипционное регулирование

Механизмы дифференцирования адипоцитов характеризуются сложным и высокорегулируемым

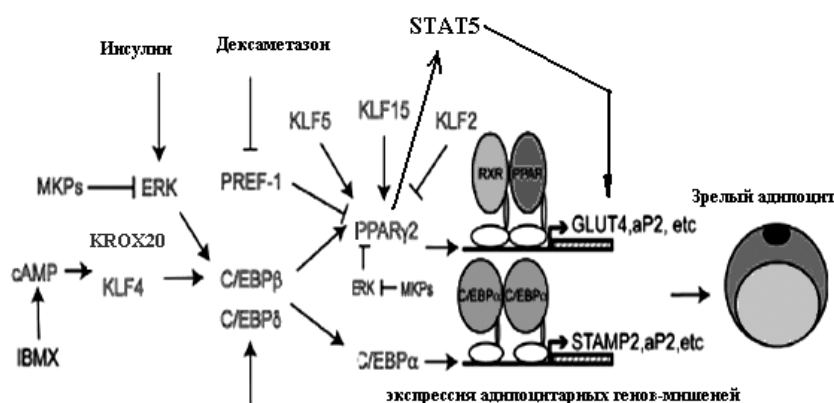


Рис. 2. Транскрипционные стимулирующие факторы, контролирующие дифференцирования адипоцитов. IBMX – изобутилметилксантин [22].

взаимодействием стимулирующих и ингибирующих факторов транскрипции (рис. 2).

Фактор транскрипции Krox20 экспрессируется в преадипоцитах и представляет один из самых ранних факторов, стимулирующий адипогенез. Krox20 действует на ген С/ЕВР β через активацию промотора этого гена [5]. Гормональные стимуляторы, такие как инсулин и глюкокортикоиды или изобутилметилксантин (IBMX), триггер адипогенного дифференцирования, через индукцию экспрессии С/ЕВР β и С/ЕВР δ действуют на стадии преадипоцитов – ранней фазе адипогенеза (дексаметазон увеличивает экспрессию гена С/ЕВР β , тогда как IBMX увеличивает экспрессию гена С/ЕВР δ). Совместно С/ЕВР β и С/ЕВР δ вызывают экспрессию фактора KLF5, который относится к группе транскрипционных Къррел-подобных факторов (KLFs). Экспрессия факторов KLF5, KLF2 и KLF15, вызванная С/ЕВР β и С/ЕВР δ , регулирует экспрессию PPAR γ 2 [18, 20]. В процессе адипогенеза задействованы и другие факторы KLFs, а именно: KLF3, KLF4 и KLF6. Так, экспрессия KLF4 индуцируется в ответ на цАМФ и в комбинации с проадипогенным фактором KROX20 повышает экспрессию С/ЕВР β (рис. 2) [3].

PPAR γ связываются с лигандами и активируют многие из генов, вовлеченных в захват и хранение ЖК. Ген PPAR γ дает начало трем различным изоформам. PPAR γ 1 и PPAR γ 3 кодируют один протеин, но с различными транскриптами, которые экспрессируются повсеместно, тогда как PPAR γ 2 использует другой промотор и специфичен только для WAT. Важная роль PPAR γ в дифференцировании адипоцитов продемонстрирована в многочисленных экспериментах, исследующих как сверхэкспрессию и «глушение» генов *in vitro*, так и гены – мишени *in vivo* у мышей [1]. Данные этих экспериментов подтверждают необходимость и важность PPAR γ для адипогенеза.

PPAR γ является центральным регулятором дифференцирования как коричневых, так и белых адипоцитов. Однако, факторы, участвующие в выборе дифференцировки в сторону коричневых или белых адипоцитов, еще неизвестны.

Таким образом, одновременная активация C/EBPβ, C/EBPδ и KLF5 вызывает экспрессию PPARγ2, который вместе с C/EBPα, отвечает за поддержание дифференцированного фенотипа. Через липидные лиганды образуется ADD1/SREBP1, который дополнительно активирует PPARγ2 [4]. Однажды экспрессированные, PPARγ и C/EBPα регулируют экспрессию генов протеинов, необходимых для развития зрелого адипоцита.

Завершение дифференцирования адипоцитов требует экспрессии сигнального трансдуктора и активатора транскрипции STAT5, который опосредованно увеличивает активность PPARγ через экспрессию адипоцитарных генов (рис. 2). STAT относится к семейству цитоплазматических протеинов, активирующих промежуточную экспрессию генов в ответ на внеклеточные эффекторы, которые являются рецепторами – мишенями киназной активности или рецепторами с которыми связывается киназа Януса (JAK). Экспрессия трех членов этого семейства (STAT1, STAT5A и STAT5B) регулируется в процессе дифференцирования преадипоцитов.

В преадипоцитах экспрессия ингибирующих факторов транскрипции снижается, поскольку иначе они угнетали бы программу дифференцирования. Среди этих ингибирующих путей дифференцирования адипоцитов факторы транскрипции GATA-связывающие протеины -2 и -3 (GATA-2 и GATA-3) функционируют как ингибиторы адипогенеза, подавляя активность промотора PPARγ2 и образуя протеиновые комплексы с C/EBPα и C/EBPβ [28] (рис. 3).

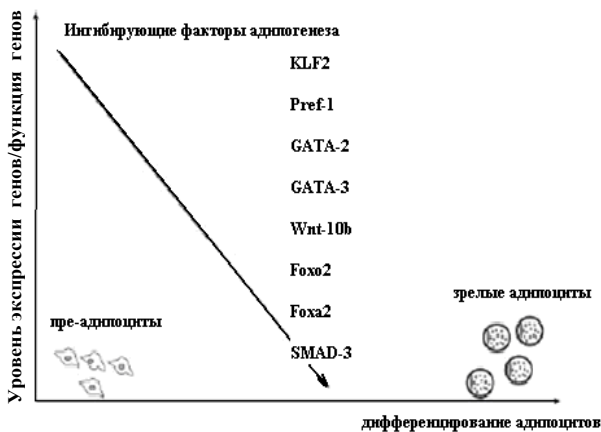


Рис. 3. Транскрипционные ингибирующие факторы, контролирующие дифференцирование адипоцитов [22].

К ингибирующим факторам транскрипции относится также KLF2, который экспрессируется в преадипоцитах и уменьшается при адипогенезе. Он поддерживает состояние преадипоцитов и ингибирует переход последних в адипоциты. KLF2 также подавляет промоторную активность PPARγ2 и восстанавливает активность преадипоцитарного фактора (Pref-1) -1, одного из эпидермальных протеин-подобных факторов роста, ингибирующих дифференцирование адипоцитов [30].

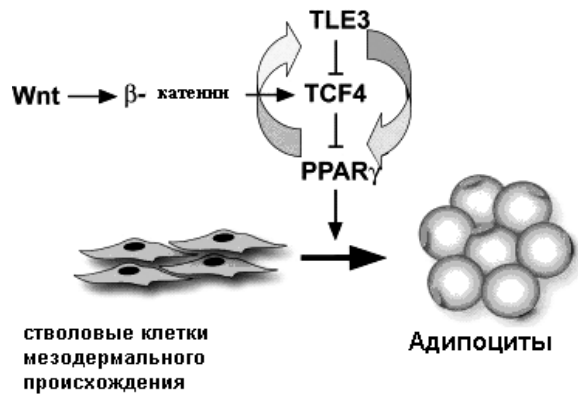


Рис. 4. Эффекты белков Wnt – сигнального пути в адипогенезе [28].

Недавно был идентифицирован еще один сигнальный путь регулирования дифференцирования адипоцитов, осуществляемый посредством белков семейства Wnt, которые обладают блокирующим действием (рис. 4). Был выявлен ген, кодирующий белок TLE3, являющийся двойным молекулярным «переключателем», включающим сигналы, стимулирующие образование жировых клеток, и выключающим сигнальные пути, предотвращающие адипогенез. Белок TLE3 работает «в паре» с PPARγ, который инициирует синтез белка TLE3. Последний, образуя комплекс с рецепторами PPARγ, помогает им активировать другие гены и молекулярные пути, необходимые для образования адипоцитов. Таким образом, белок TLE3 выполняет двойную функцию: он является положительным регулятором для PPARγ и отрицательным для белков Wnt [28].

Таким образом, PPARγ является центральным регулятором дифференцирования адипоцитов. Все транскрипционные и клеточные сигнальные пути адипогенеза связаны с рецепторами PPARγ, которые регулируются на уровне экспрессии, уровне активации лигандов и уровне посттрансляционной модификации.

PPARγ – основная фармакологическая мишень адипогенеза

В настоящее время выделяют три независимых класса мишеней в адипоцитах, подходящих для терапевтического вмешательства при ожирении и диабете: 1) адипокины, 2) модуляторы гормональной чувствительности, и 3) ферменты, вовлеченные в хранение липидов. Класс 2 уже утвержден как главная лекарственная мишень для агонистов PPARγ, класса антидиабетических лекарств, которые увеличивают чувствительность к инсулину [11]. Тиазолидиндионы (ТЗД) являются синтетическими агонистами рецепторов PPARγ. Эти лекарства не только непосредственно увеличивают чувствительность к инсулину, но и способствуют росту новых жировых клеток. Это приводит к уменьшению воспалительного процесса, обусловленного гипертрофированными адипоцитами, но как побочный эффект происходит прогрессирование гиперпластического ожирения [9]. Из группы ТЗД сегодня используются розиглитазон и пиоглитазон. Как отмечалось выше, PPARγ играют

важную роль в дифференцировании преадипоцитов в адипоциты. Заслуживает внимания исследование, показавшее, что наличие делеции PPAR γ у гомозигот приводит к смерти эмбриона, тогда как гетерозиготные мыши имеют фенотип повышенной чувствительности к инсулину без прибавки в весе [10]. Антагонисты PPAR γ обладают подобным эффектом на гетерозиготность рецепторов, подтверждая, что ингибирование PPAR γ может улучшать инсулинорезистентность и, в отличие от полных агонистов PPAR γ , индуцирует потерю жира тела.

В терапевтических дозах ТЗД приводят к увеличению веса и усиливают диспозицию жира у грызунов. В одной работе показано, что введение ТЗД крысам увеличивало число жировых клеток, уменьшая их размер [8]. Но, преадипоциты взрослых людей относительно стойки к дифференцированным эффектам ТЗД. Сообщалось, что лечение СД2Т пиоглитазоном приводило к увеличению жировой ткани [24]. Лечение розиглитазоном приводило к увеличенному адипогенезу исключительно в преадипоцитах, но не в фибробластах, полученных от других тканей [27].

Данные о том, что и усиление активности, и уменьшение количества PPAR γ , приводящие к увеличению чувствительности к инсулину, вызывает интерес к разработке селективных модуляторов PPAR, компонентов, которые действуют как частичные агонисты или антагонисты к PPAR. Селективное действие умеренных агонистов PPAR (SPPAR γ Ms) зависит от разных структурных изменений, которые происходят в области связывания лиганда с рецептором. Эти изменения способны влиять на активацию или регрессию специфических групп генов – мишеней в разных тканях [25].

Галофенат считают оптимальным модулятором, который сохраняет способность повышать чувствительность к инсулину, но в меньшей мере влияет на адипогенную активность и минимально увеличивает вес. Галофенат, кроме снижения уровня триглицеридов и мочевой кислоты, существенно снижает уровень глюкозы натощак. Он непосредственно связывается с PPAR γ и проявляет свойства умеренного агониста (максимальная активность отвечает 10-15% активности розиглитазона) [2]. В отличие от розиглитазона, метаглидазен демонстрирует умеренную способность повышать адипогенез, но в большей степени индуцирует гены – мишени PPAR γ , которые обеспечивают захват, синтез и хранение ЖК в адипоцитах. У пациентов с СД2Т, которые получают метаглидазен, эффективность лечения схожая с ТЗД, но при этом реже встречается увеличение веса и отеков [27], что характеризует метаглидазен как оптимальный SPPAR γ M с улучшенным профилем безопасности по сравнению с ТЗД.

В последнее время исследуются новые SPPAR γ Ms. Соединения MBX-102, MBX-2044 и INT-131 изучены до фазы II/III клинических испытаний. MBX-2044 проявил более сильные, чем MBX-102, метаболические функции. INT-131 эффективнее чем розиглитазон в снижении уровней глюкозы

плазмы, инсулина, триглицеридов, СЖК и индуцированной глюкозой секреции инсулина [2]. Терапевтическая эффективность, клиническое значение и токсичность этих соединений еще окончательно не выяснены.

Другой подход в преодолении увеличения массы тела при приеме полных PPAR γ агонистов состоит в разработке агонистов, действие которых распространяется на две или на все три изоформы PPARs. Согласно существующей гипотезе, стимуляция PPAR α и/или PPAR δ активирует окисление жирных кислот и отменяет адипогенный эффект PPAR γ агонизма [6]. Клинические исследования рагаглитазара (фаза II) и тезаглитазара (фаза III клинических испытаний) подтверждают благоприятное влияние препаратов на чувствительность к инсулину, уровни липопротеинов высокой плотности и триглицеридов. Но исследование были приостановлены в связи с наличием побочных эффектов (повышение массы тела, отеки, сердечная недостаточность) [15]. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом испытании эффект двойного агониста мураглитазара PPAR α / γ приводил к снижению уровней гликозилированного гемоглобина, глюкозы натощак, инсулина, С-реактивного белка и показателей липидного обмена. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с применением плацебо или использованием пиоглитазона снижался. Однако, подобно другим агонистам PPAR γ , мураглитазар увеличивал массу тела и приводил к развитию отеков, в связи с этим исследования были также приостановлены [13].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II первого типа (ATR1), сартаны, могут нивелировать влияние активации PPAR γ на увеличение веса и параллельно с этим сохранять позитивный метаболический эффект. Результаты завершенных экспериментальных исследований эффектов блокаторов ATR1 свидетельствуют о повышении чувствительности тканей к инсулину. Сартаны селективно блокируют рецепторы ATR1, что приводит к стимуляции рецепторов ангиотензина II второго типа (ATR2) и PPAR γ . Стимулирование PPAR γ сопровождается гиполипидемическими эффектами сартанов (общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности) и повышением липопротеидов высокой плотности. Кроме этого, блокаторы рецепторов ATII способствуют ремоделированию жировой ткани, снижая концентрацию СЖК и увеличивая экспрессию адипонектина, который повышает чувствительность тканей к инсулину. Олмесартан значительно снижает размеры адипоцитов у крыс на фруктозной диете и улучшает толерантность к глюкозе [7].

Takeda Pharmaceuticals провели вторую и третью фазы клинических испытаний последующих поколений сартанов: азилсартана (ТАК-536) и его производного азилсартана медоксомила (ТАК-491) у пациентов с артериальной гипертензией. Мощный антагонист рецепторов ATR1 азилсартан структурно похож с кандесартаном. На модели мышей

с диабетом показано, что даже очень низкие дозы азилсартана значительно повышают экспрессию гена PPAR γ в адипозной ткани [16].

Другой компонент с бивалентной фармакологией антагонизма ATR1 и частичным агонизмом PPAR γ антагонист ATR1 – PF03838135 – намного эффективнее снижает инсулинорезистентность по сравнению с телмисартаном. По эффективности он сравним с полным агонистом пиоглитазоном, но у него отсутствует побочный эффект – повышение массы тела [16].

Улучшение эффективности новых лекарственных препаратов возможно в двух направлениях: лиганды, которые имеют более полный эффект на

PPAR γ , или агенты, которые стимулируют PPAR γ / RXR гетеродимер через иные пути. Получение как можно большей информации о компонентах PPAR γ – сигнальной системы (эндогенные лиганды и ферменты, уровни и модификация рецепторов, коактиваторов и корепрессоров, транскрипционные мишени), возможно, приведет к лучшему пониманию патогенеза диабета и ожирения. Дальнейшее изучение и идентификация этих компонентов способствует созданию более эффективной терапии для больных СД, устранению побочных эффектов фармакологических препаратов, мишенью которых являются PPAR γ , при сохранении основного метаболического действия.

Литература

1. Aranda A. Nuclear hormone receptors and gene expression / A. Aranda, A. Pascual // *Physiol. Rev.* – 2001. – Vol. 81(3). – P. 1269-1304.
2. Azhar S. Peroxisome proliferator- γ activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease / S. Azhar // *Future Cardiol.* – 2010. – Vol. 6, № 5. – P. 657-691.
3. Birsoy K. Transcriptional regulation of adipogenesis by KLF4 / K. Birsoy, Z. Chen, J. Friedman // *Cell Metabolism.* – 2008. – Vol. 7(4). – P. 339-347.
4. Camp H. S. Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes / H. S. Camp, D. Ren, T. Leff // *Trends Mol Med.* – 2002. – Vol. 8. – P. 442-447.
5. Chen Z. Krox20 stimulates adipogenesis via C/EBP β -dependent and -independent mechanisms. / Z. Chen, J. I. Torrents, A. Anand [et al.] // *Cell Metab.* – 2005. – Vol. 1. – P. 93-106.
6. Farmer S. R. Adipose tissue: new therapeutic targets from molecular and genetic studies–IASO Stock Conference 2003 report / S. R. Farmer, J. Auwerx // *Obes Rev.* – 2004. – Vol. 5. – P. 189-196.
7. Giles T. D. Comparison of increasing doses of olmesartan medoxomil, losartan potassium, and valsartan in patients with essential hypertension / T. D. Giles, S. Oparil, T. N. Silfani [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2007. – Vol. 9. – P. 187-195.
8. Hallakou S. Pioglitazone induces in vivo adipocyte differentiation in the obese Zucker fa/fa rat / S. Hallakou, L. Doare, F. Fougelle, [et al.] // *Diabetes.* – 1997. – Vol. 46. – P. 1393-1399.
9. Janesick A. Endocrine Disrupting Chemicals and the Developmental Programming of Adipogenesis and Obesity / A. Janesick, B. Blumberg // *Birth Defects Research (Part C).* – 2011. – Vol. 93. – P. 34-50.
10. Yamauchi T. The mechanisms by which both heterozygous peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) deficiency and PPAR γ agonist improve insulin resistance / T. Yamauchi, J. Kamon, H. Wak, [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 41245-41254.
11. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones / H. Yki-Jarvinen // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1106-1118.
12. Koerner A. Adipocytokines: leptin–the classical, resistin–the controversial, adiponectin–the promising, and more to come / A. Koerner, J. Kratzsch, W. Kiess // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 19. – P. 525-546.
13. Kendall D. M. Improvement of glycemic control, triglycerides, and HDL cholesterol levels with muraglitazar, a dual (α/γ) peroxisome proliferators activated receptor activator, in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a double-blinded, randomized, pioglitazone- controlled study / D. M. Kendall, C. J. Rubin, P. Mohideen, [et al.] // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 29. – P. 1016-1023.
14. Keshaw E. E. Adipose tissue as an endocrine organ / E. E. Keshaw, J. S. Flier // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 2548-2556.
15. Kobori H. The intrarenal renin- angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease / H. Kobori, M. Nangaku, L. G. Navar, A. Nishiyama // *Pharmacological Reviews.* – 2007. – Vol. 59, № 3. – P. 251-287.
16. Kurtz T. W. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers / T. W. Kurtz, U. Klein // *Hypertension Research.* – 2009. – Vol. 32. – P. 826-834.
17. Lindstad T. Molecular Mechanisms of Adipogenesis and Adipocyte Biology – Possible role of MKPs and STAMPs / T. Lindstad. – University of Oslo, 2010. – 55 p.
18. Nishimura G. Kruppel-like transcription factor KLF5 is a key regulator of adipocyte differentiation / G. Nishimura, K. Maemura, T. Yamauchi, [et al.] // *Cell Metab.* – 2005. – Vol. 1. – P. 27-39.
19. Ntambi J. M. Adipocyte differentiation and gene expression / J. M. Ntambi, K. Young-Cheul // *J. Nutr.* – 2000. – Vol. 130. – P. 3122S-3126S.
20. Oushi Y. Kruppel-like transcription factor KLF5 is a key regulator of adipocyte differentiation / Y. Oushi // *Cell Metabolism.* – 2005. – Vol. 1(1). – P. 27-39.
21. Rosen E. D. Molecular regulation of adipogenesis / E. D. Rosen, B. M. Spiegelman // *Ann. Rev. Dev. Biol.* – 2000. – Vol. 16. – P. 145-171.
22. Schaffler A. Role of Adipose Tissue as an Inflammatory Organ in Human Diseases / A. Schaffler, U. Muller-Ladner, J. Scholmerich, [et al.] // *Endocrine Reviews.* – 2009. – Vol. 27(5). – P. 449-467.
23. Spalding K. L. Dynamics of fat cell turnover in humans / K. L. Spalding // *Nature.* – 2008. – Vol. 453. – P. 783 – 787

24. Starkey K. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ in thyroid eye disease: contraindication for thiazolidinedione use? / K. Starkey, A. Heufelder, G. Baker, [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88. – P. 55–59.
25. Tenenbaum A. Dual and pan- peroxisome proliferators γ activated receptors (PPAR) co- agonism: the benzofibrate lessons / A. Tenenbaum, M. Motro, E. Z. Fisman // Cardiovasc. Diabetol. – 2005. – Vol. 14, № 4. – P. 14.
26. Tong Q. Interaction between GATA and the C/EBP family of transcription factors is critical in GATA-mediated suppression of adipocyte differentiation / Q. Tong, J. Tsai, G. Tan, [et al.] // Mol. Cell Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 706–715.
27. Valyasevi R. W. Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ), and thyrotropin receptor by PPAR γ agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts / R. W. Valyasevi, D. A. Harteneck, C. M. Dutton, R. S. Bahn // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 2352–2358.
28. Villanueva C. J. TLE3 is a dual-function transcriptional coregulator of adipogenesis / C. J. Villanueva, H. Waki, C. Godio [et al.] // Cell Metabolism. – 2011. – Vol. 13, Issue 4. – P. 413–427.
29. Weigert J. The adiponectin paralog CORS-26 has anti-inflammatory properties and is produced by human monocytic cells / J. Weigert, M. Neumeier, A. Schaffler, [et al.] // FEBS Lett. – 2004. – Vol. 5579. – P. 5565–5570.
30. Wu J. The KLF2 transcription factor does not affect the formation of preadipocytes but inhibits their differentiation into adipocytes / J. Wu, S. V. Srinivasan, J. C. Neumann, J. B. Lingrel // Biochemistry. – 2005. – Vol. 44. – P. 11098–11105.

УДК 611-018. 26:575. 191

РЕЦЕПТОРИ PPAR γ ЯК ЦЕНТРАЛЬНИЙ АДИПОГЕННИЙ РЕГУЛЯТОР І ФАРМАКОЛОГІЧНА МІШЕНЬ Степанова О. В., Ярмиш Н. В., Гопцій О. В., Грозная Л. М.

Резюме. Рецептори, що активуються проліфератором пероксисом, (PPAR) – γ є центральним регулятором диференціювання адипоцитів. Усі транскрипційні і клітинні сигнальні шляхи адипогенеза пов'язані з рецепторами PPAR γ , які регулюються на різних рівнях. Ядерні гормональні рецептори PPARs активуються деякими агоністами, включаючи групу сенситизерів інсуліну тiazолідиндіонів, деякі сартани і фібрати. Останніми роками значні кошти інвестуються в розвиток ефективніших специфічних агоністів PPAR, подвійних, пан- і часткових агоністів, а також селективних лігандів з метою охопити повний спектр метаболічних корегувань.

Ключові слова: адипогенез, PPAR γ -рецептори, глітазони, глітазари, сартани.

УДК 611-018. 26:575. 191

РЕЦЕПТОРЫ PPAR γ КАК ЦЕНТРАЛЬНЫЙ АДИПОГЕННЫЙ РЕГУЛЯТОР И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

Степанова Е. В., Ярмыш Н. В., Гопций Е. В., Грозная Л. Н.

Резюме. Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом, (PPAR)- γ являются центральным регулятором дифференцирования адипоцитов. Все транскрипционные и клеточные сигнальные пути адипогенеза связаны с этими протеинами, регулируемыми на различных уровнях. Ядерные гормональные рецепторы PPARs активируются некоторыми агонистами, включая группу сенситизеров инсулина тiazолидиндионов, некоторые сартаны и фибраты. В последние годы значительные средства инвестируются в развитие более эффективных специфических агонистов PPAR, двойных, пан- и частичных агонистов, а также селективных лигандов с целью охватить полный спектр коррекции метаболических нарушений.

Ключевые слова: адипогенез, PPAR γ -рецепторы, глітазони, глітазари, сартаны.

UDC 611-018. 26:575. 191

PPAR γ Receptors as Central Adipogenic Regulator and Pharmacological Targets

Stepanova E. V., Yarmush N. V., Goptziy E. V., Groznaya L. N.

Abstract. It is now believed that adipose tissue has the auto-, para- and endocrine effects. Adipocytes experience constant change throughout life, and which are determined by genetic factors, and status of nutrient of organism. Process differentiating adipose tissue (adipogenesis) involved in physiological and pathophysiological states, correction which must be determined and therapeutic and preventative strategy as in excess of adipose tissue (obesity) and with its disadvantages (lipodystrophy and lipoatrophy).

The mechanisms of adipocyte differentiation are characterized by complex and highly regulated stimulating and inhibiting transcription factors. Simultaneous activation of factor C / EBP β , C / EBP δ and KLF5 induces expression of receptor peroxisome proliferator-activated (PPAR) γ , which together with the factor C / EBP α , are responsible for the maintenance of a differentiated phenotype. Once started cascade supports expression of critical factors, and hence the state of terminal differentiation. Once expressed, PPAR γ and C / EBP α regulate express of genes of proteins that are necessary for the development of the mature adipocyte. Completion of adipocyte differentiation requires the expression of the signal transducer and activator of transcription STAT5, which suppresses the activity mediated by PPAR γ expression adipotsitar genes.

Thus, (PPAR) γ is a central regulator of adipocyte differentiation. All transcription and cell signaling pathway of adipogenesis are associated with these proteins, regulated at different levels. Nuclear hormone receptors PPARs are activated by some agonists, including a group sensitizers of thiazolidinedione insulin, some sartans and fibrates. In recent years, considerable resources are invested in the development of more effective specific agonists PPAR, dual, pan- and partial agonists and selective ligands to cover the full range of correction of metabolic disturbances.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Information indicating that the increased activity and reducing the PPAR γ quantity that improves insulin sensitivity is interest in the development of selective modulators of PPAR, components that act as partial PPAR agonists or antagonists. Selective agonists of moderate effects PPAR (SPPARMs) depends on various structural changes that occur in the ligand binding domain of the receptor. These changes can affect the activation or repression of specific groups of genes targets in different tissues. Carried out to develop a new SPPARMs, which would have combined the different metabolic effects and did not have the side effects of known modulators of PPAR. Their research is at different stages of clinical trials.

Another approach to overcome the increase in body weight while taking full PPAR γ agonist is to develop agonists, which action is carried out in two or all three isoforms of PPARs. According to the current hypothesis, the stimulation of PPAR α and /or PPAR δ activates the oxidation of fatty acids and abolishes the effect of adipogenic PPAR γ agonism.

In addition, blockers of the angiotensin II receptor type 1 (ATR1), sartans, can remove of the influence of the activation PPAR γ on weight gain and save positive metabolic effects. The results of experimental studies of the effects of completed ATR1 blockers show an improvement in insulin sensitivity. Selective sartans block the ATR1 the receptors which leads to the stimulation of angiotensin II type 2 receptors (ATR2) and PPAR γ that are accompanied by hypolipidemic effects and by remodeling of the adipose tissue.

Getting as much information about of the PPAR γ components will lead to a better understanding of the pathogenesis of diabetes and obesity.

Key words: adipogenesis, PPAR γ -receptors, glitazones, glitazares, sartans.

Рецензент – проф. Міщенко І. В.

Стаття надійшла 5. 11. 2013 р.