

PPARs 信号通路与哺乳动物生殖

赵越超 杨增明*

(东北农业大学生命科学学院, 哈尔滨 150030)

摘要 过氧化物酶体增殖因子活化受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)在动物体内有着广泛的生物学作用,可调节脂类代谢、能量收支平衡以及细胞分裂分化等重要生理过程。已经发现,PPARs 信号通路与糖尿病和癌症等许多重大疾病的发生有关。随着基因剔除技术的应用以及 PPARs 人工配体的开发利用,人们对 PPARs 的认识不断深入。现对 PPARs 通路在卵巢周期、黄体形成、胚胎着床、胎盘发育和雄性生殖等哺乳动物生殖系统中的表达、功能及作用机制进行综述。

关键词 过氧化物酶体增殖因子活化受体; 卵巢; 着床; 胎盘; 雄性生殖

1 PPARs 信号通路概述

PPARs 是细胞核激素受体超家族成员,定位于细胞核上,可由配体激活。在动物体内一般存在 3 种 PPARs,即 PPAR α 、PPAR β (也称 PPAR δ)和 PPAR γ 。PPARs 与配体结合后可被激活,然后与目标基因结合,可在转录水平调节目标基因蛋白质产物的活性,进而参与调节脂类代谢、机体免疫、细胞分化及细胞凋亡等生理功能。3 种 PPARs 同各自配体结合后可参与调节不同的生理过程:(1)PPAR α 参与脂肪酸代谢和炎症反应。(2)PPAR β 参与调节胚胎着床、细胞增殖和凋亡。(3)PPAR γ 调节脂肪细胞分化,单核细胞分化及退出细胞周期等^[1]。从目前研究进展来看,PPARs 在哺乳动物生殖过程中起重要作用。

1990 年首次克隆并筛选得到了 PPAR α cDNA,1992 年又获得了 PPAR β 和 PPAR γ 的 cDNA。3 种 PPARs 间同源性很高,它们与甲状腺激素、类维生素 A、维生素 D、蜕皮激素等分子一样,都起源于细胞核受体超家族。PPARs 同配体结合后,作用于过氧化物增殖因子反应元件(peroxisome proliferator response elements, PPREs),从而调节靶基因表达。在结构上,PPREs 为同向重复的基因序列,根据 3 种 PPARs 对其 DNA 结合能力的不同,可将天然的 PPREs 分成 3 类:强应性的,一般应性的和弱应性的。PPARs 可特异性地识别 6 核苷酸序列 AGGTCA,还能与 9 位顺式视黄酸受体(9-*cis*-retinoic acid receptor, RXR)形成二聚体,进而作用于靶基因。RXR 是一个常见的 DNA 结合参与者,

它可与包括 PPARs 在内的许多类固醇/甲状腺受体超家族的核受体协同作用。如果有配体和 RXR 作用,也可激活 PPARs:RXR 二聚体信号通路。现已确认,一些不饱和脂肪酸及其衍生物可作为 3 种 PPARs 的天然配体。例如,类花生酸类物质是一类主要源自花生四烯酸的脂肪酸,可在环氧合酶(cyclooxygenase, COX)作用下生成各种前列腺素(prostaglandins, PGs)。PGD₂ 的衍生物 15-脱氧- Δ 12,14-前列腺素 J₂(15-deoxy- Δ 12,14-prostaglandin J₂, 15d-PGJ₂)即是 PPAR γ 的配体。另外还有些人工合成药物也可与 PPARs 作用,例如花生四烯酸类似物 ETYA 可同 3 种 PPARs 结合^[2];纤维类的低血脂药物(hypolipidemic drugs)可激活 PPAR α ,进而调节许多和脂肪酸代谢相关的基因;而 PPAR γ 可由 thiazolidinedione 类的低血糖药物激活,然后调节脂肪细胞分化^[3]。

PPARs 的表达主要与线粒体及过氧化物酶体的氧化活性有关,而且 3 种 PPARs 在各种组织中经常协同表达。PPAR α 在肾脏、心脏、肌肉和肝脏等组织中高水平表达,PPAR β 在许多组织都有表达,而 PPAR γ 则主要存在于脂肪组织、单核细胞、巨噬细胞以及胎盘组织^[4]。在卵巢、子宫和胎盘等雌性生殖系统中,可检测到 PPARs mRNA 和蛋白质,并且在睾丸等雄性生殖器官组织也可检测到 PPARs 表达,这提示 PPARs 在哺乳动物生殖过程中起重要的调节作用。

收稿日期: 2004-01-29 接受日期: 2004-08-25

* 通讯作者。Tel: 0451-55191416; Fax: 0451-55103336; E-mail:

zmyang@mail.neau.edu.cn

2 PPARs 和卵巢功能

卵巢是一个周期性变化的器官,其周期可分为卵泡期、排卵期和黄体期。卵巢的主要功能是排卵和分泌类固醇激素。黄体是卵巢内一个暂时性的内分泌器官,所产生的孕酮是妊娠建立和维持所必需的。黄体的形成和功能涉及到脂类代谢、血管发生、甾类激素合成及前列腺素的产生等许多过程。

假孕或发情周期的大鼠卵巢中,在发育卵泡的颗粒细胞内有高水平的 PPAR γ mRNA 表达。PPAR α mRNA 在发情周期的大鼠黄体中高水平表达,并且在由上一发情周期来的黄体中表达量升高。PPAR α mRNA 主要定位于卵泡膜和卵巢基质,其水平在发情期较低。PPAR β mRNA 在整个卵巢中都有分布,其水平在假孕或整个发情周期中均保持稳定^[5]。PPAR γ 可能参与排卵及黄体生成。PPAR α 可能在卵泡膜和卵巢基质的脂类代谢过程中起作用。PPAR β 可能参与调节维持卵巢的基本功能。

PPAR γ mRNA 在注射 PMSG 后的卵巢中高水平表达,提示其在卵泡发育过程中起作用。在 hCG 处理(模拟 LH 脉冲)后,PPAR γ mRNA 水平降低,暗示 PPAR γ 对颗粒细胞的黄体化过程可能起抑制作用^[6]。在牛的黄体组织中发现 PPAR γ 的蛋白质水平在发情周期的黄体早期和中期有所下降。此外,PPAR γ 的类似物也能够影响体外培养的大鼠、猪和人颗粒黄体细胞孕酮的产生。在大鼠的发情周期中,LH 峰后 PPAR γ mRNA 水平降低。在黄体形成初期,PPAR γ 表达也很低,而孕酮在这一时期表达增强。随着黄体期的逐步进行,黄体开始退化,孕酮的表达也逐步降低,但 PPAR γ mRNA 的表达却又升高,这些发现表明孕酮和 PPAR γ 的水平呈反比关系^[5]。但用 PPAR γ 激动剂处理体外培养的处于周期中期的牛黄体细胞时,发现孕酮分泌增强,表明 PPAR γ 可通过促进孕酮分泌来影响牛黄体细胞的功能,这很可能是种属差异或黄体分化时不同的细胞反应造成的。

在人乳房的脂肪和由颗粒细胞向黄体细胞转变的组织中,芳香酶活性可因 PPAR γ 激活而受到抑制,提示 PPAR γ 可能也参与黄体组织中类固醇生成酶活性与表达的调节。在体外培养的猪和人的颗粒细胞中,PPAR γ 对孕酮合成有抑制作用,这可能是由于它能够降低 3β -类固醇脱氢酶的活性^[6]。PPAR γ 可能还与 20-羟基类固醇脱氢酶(20-hydroxysteroid dehydrogenase, 20-HSD)的表达相关,该酶可

将孕酮转化为非活性的 20-二羟基孕酮(20-dihydroprogesterone)。在大鼠和小鼠中,20-HSD 在黄体退化时孕酮分泌降低过程中起重要作用^[5]。另外,PPARs 也能调节 COX-2 的表达,而且类花生物质又可激活 PPARs,表明 PPARs 活性和前列腺素合成之间存在着反馈调节系统。前列腺素在黄体形成及退化过程中起重要作用,特别是前列腺素 F2 α (prostaglandin F2 α , PGF2 α)可通过调节孕酮分泌来诱导黄体退化,这表明 PPARs 还可能通过调节 COX-2-PGs 系统来影响黄体功能。

PPAR γ 在发育卵泡的颗粒细胞中的高度表达可能与卵泡雌激素的分泌相关。PPARs 与雌激素反应元件结合后,可阻止雌激素反应元件和雌激素受体的结合,从而抑制雌激素活性^[6]。PPARs 还能调节芳香酶的活性和表达,而芳香酶参与调节雌激素的生物合成。此外,MEHP(monoethylhexyl phthalate)、PPAR α 和 PPAR γ 的特异性配体在体外均能够降低雌激素的分泌和芳香酶 mRNA 的表达水平。MEHP 可抑制芳香酶活性并激活 PPARs^[7]。因此,MEHP 可能通过 PPARs 介导的信号通路来抑制卵巢雌激素的分泌,从而导致排卵失败。

PPARs 也能够影响黄体形成中的血管发生和组织重塑等过程。PPARs 可以调节一些蛋白水解酶的表达和活性,而这些酶类在许多种动物的卵巢组织中均有分布,说明 PPARs 可能通过调节它们的活性,来影响黄体的形成和退化等过程。体内及体外研究显示,PPAR γ 的激活可抑制血管发生。纤溶酶原激活因子可调节尿激酶型纤溶酶原的活性,PPAR γ 又可促进纤溶酶原激活因子 mRNA 的表达,并可能进而抑制血管发生。而且,PPAR γ 还能下调血管内皮生长因子受体的表达^[8]。另外,PPAR γ 的激活可降低巨噬细胞和血管平滑肌细胞中一氧化氮的合成,还可抑制内皮细胞分泌内皮素-1。因此,除调节血管发生外,PPARs 还可通过抑制内皮素-1 和一氧化氮的合成来影响卵巢血管扩张。

总之,3 种 PPARs 在哺乳动物卵巢中都有表达分布,其中 PPAR γ 可通过调节孕酮分泌,影响雌激素活性,COX-2-PGs 系统以及一些血管相关因子等途径来参与排卵及黄体生成等过程。

3 PPARs 和着床

COX 可将花生四烯酸转化为前列腺素 H2 (prostaglandin H2, PGH2),而 PGH2 是各种前列腺素

合成酶的共同底物。COX 以两种亚型存在：COX-1 和 COX-2。COX-1 缺失的雌性小鼠有生育能力，但分娩时存在一定缺陷；COX-2 缺失的雌鼠则表现出很多生殖功能上的障碍，如卵细胞成熟、排卵、着床及蜕膜化的失败。核膜与内质网膜均可表达 COX-1 和 COX-2。内质网合成的 PGs 可出入细胞，并通过 G 蛋白相联的细胞表面受体来行使功能^[9]。相反，由细胞核 COX 合成的 PGs 能与 PPARs 结合，从而直接在细胞核内发挥效应。在子宫着床位点特异性表达 COX-2，但检测不到 COX-1，并且 COX-2 基因剔除小鼠不能正常着床和蜕膜化，说明 COX-2 来源的 PGs 参与早期妊娠的建立。在检测小鼠早期妊娠子宫的各种前列腺素含量时发现，PGI₂ 的水平最高，而且它在子宫着床位点的水平要明显高于非着床位点，推测 COX-2 来源的 PGI₂ 可能在胚泡着床和蜕膜化过程中起重要作用^[10]。

与其他前列腺素一样，PGI₂ 可与细胞膜表面 G 蛋白偶联的 PGI₂ 受体(IP)结合。IP 激活后可通过刺激腺苷酸环化酶来促使细胞内 cAMP 水平升高。血管内皮及其下面的平滑肌等血管组织能够通过前列腺素合成酶(PGIS)来合成 PGI₂。通过 PGI-IP 信号通路，PGI₂ 可作为血管扩张因子和抗凝血剂，作用于血管组织和血小板，而且用 PGI₂ 类似物可模拟这些效应。PGI₂ 也可与 PPAR β 结合来调节特定的细胞功能^[11]。COX-2、PGIS、PPAR β 和 RXR 在着床胚泡周围的基质细胞中协同表达，提示这些蛋白质之间可能存在一个信号级联系统在着床过程中起作用。COX-2 和 PGI₂ 在基质细胞核上的表达位点相近，表明两者在合成位点处可直接通过与 PPAR β 结合来起作用。已知的 IP、PPAR β 和 PPAR α 等 PGI₂ 受体中，在黏附反应起始阶段以及蜕膜化过程中的子宫中只有 PPAR β 表达，表明 PPAR β 与着床关系密切^[10]。

用 cPGI(carbarprostacyclin)或 L-165,041 等 PPAR β 的特异性配体处理，可恢复 COX-2 缺失小鼠中的着床缺陷。尽管这些配体在结构上没有同源性，但它们在调节 PPAR β 转录方面的活性却相似，而且视黄酸(9-*cis*-retinoic acid, 9-*cis*-RA)还可显著上调这种活性。PPAR β 和 RXR 配体协同，可上调 PPAR β 的转录活性。已证实，用 L-165,041 和 9-*cis*-RA 共同处理，可提高 COX2⁺ 小鼠的着床率^[10]。在蜕膜细胞核中，PPAR β /RXR 异二聚化的增强或稳定可进一步提高其对 PPAR β 配体的反应性，进而促

进 SRC-1 等转录激活因子的募集。由于 SRC-1 缺失小鼠的着床率降低，SRC-1 可能参与子宫蜕膜反应。通过检测一系列血管生成前标记物表达发现，cPGI 或 PPAR β 激动剂能够弥补 COX-2 缺失小鼠的着床缺陷，同时着床位点的血管生成也得到恢复，但 IP 或 PPAR β 都有可能参与 PGI₂ 在血管系统中的这种效应。

我们的结果也表明，在大鼠子宫着床位点处的腔上皮皮下基质中可检测到高水平的 PPAR β mRNA 和蛋白质，而且在这些部位也可检测到 RXR α 蛋白质表达。PPAR β 表达是由活性胚泡刺激的，因为在假孕第 6 天大鼠子宫中未检测到其表达信号^[12]。这些结果和在小鼠早期妊娠过程中发现的类似，表明 PPAR β /RXR α 二聚体在大鼠着床过程中也起重要作用。在着床位点处，许多哺乳动物的子宫腔上皮细胞发生细胞凋亡。由于 PPAR β 与细胞内源性配体 PGI₂ 结合后可以诱导细胞凋亡，推测 PPAR β 可能还与着床过程中的细胞凋亡相关。

尽管已有许多文献报道 PPAR β 在胚胎发育和着床中起广泛作用，但它的特异性受体是否为 PGI₂ 或其他内源性的配体，还需要进一步确定。因为 PPAR β 可结合多种配体，体内或体外 PPAR β 的激活并非只涉及到 PGI₂。在 PPARs 配体结合域存在一个大腔，PPARs 还可被亚油酸和花生四烯酸等多聚不饱和脂肪酸以及一些人工合成药物激活。因此，在胚泡着床过程中，很可能还涉及到其他和 PPARs 相关的作用因子和信号通路。

总之，应用基因剔除以及人工配体、激动剂处理等技术方法发现在哺乳动物着床过程中，PPAR β 与 RXR 形成二聚体，通过细胞核上的 COX-2-PGI₂ 通路来参与着床过程。

4 PPARs 和胎盘发育

胎盘由胎儿和母体共同构成，是两者进行物质交换、营养、代谢、激素分泌、防止异源物质入侵以保证胎儿正常发育的一个重要器官。胎盘形成是一个复杂的组织重构过程，包括滋养层侵入、蜕膜反应、细胞外基质(ECM)降解及血管形成等过程。在人的胚胎中，合体滋养层具有多个细胞核，最终分化为覆盖在胎盘绒毛外表面的细胞团，因此直接和母体血液接触。细胞滋养层分化为合体滋养层这一过程，对于胎盘功能甚至胎儿发育是极为重要的。

PPAR γ 在前脂肪细胞(preadipocytes)、成肌细胞以及单核细胞等细胞的分化过程中都起作用,也参与乳癌和脂肪肉瘤细胞等细胞的最终分化过程^[4]。PPAR γ 缺失的小鼠表现出胎盘发育和滋养层分化异常,在胎盘中还出现异常的血管发生现象。这些发育缺陷可导致胚胎在第 10 天死亡^[13]。在人细胞滋养层和合体滋养层中均有 PPAR γ 表达。当滋养层细胞在 H/W 培养基(该培养基已知可抑制滋养层分化)中培养时,PPAR γ 的表达减弱^[4]。这些研究结果提示 PPAR γ 在母体胎盘的滋养层分化过程中起重要作用。

在 RXR α 或 RXR β 基因剔除的小鼠中,胎体不能形成具有正常功能的尿囊绒毛膜胎盘,母体-胎儿间的物质交换因而受阻,最终导致流产^[13]。PPAR γ 缺失的胎儿也因滋养层分化和血管发生异常导致胎盘发育不全。这些发现提示,PPAR γ /RXR 异二聚体对小鼠着床和正常胎盘形成是必需的。近来发现,RXR 或 PPAR γ 的激活可刺激人绒毛滋养层的分化和内分泌功能。另外,在人妊娠前 3 个月的胎盘中,PPAR γ 和 RXR α 在位于整个锚定绒毛上的绒毛外滋养层细胞核中协同表达。人等哺乳动物的滋养层和蜕膜细胞能够合成反式视黄酸(all-trans-retinoic acid)和其 9-顺式同工分子,两者均为 RXR 的天然配体^[4]。人的子宫内膜和蜕膜也表达 COX 和 PGs^[15],这些分子很可能成为 PPAR γ 的配体。胎盘组织中也表达各种 PGs 和脂类物质^[15]。这些结果表明,PPAR γ /RXR α 二聚体可作为控制人细胞滋养层分化和侵入的转录水平调控因子。

PPAR γ 和 RXR α 在蜕膜区的绒毛外滋养层中虽然协同表达,但 PPAR γ 和 RXR α 不同,它只在绒毛外滋养层中特异性表达,而在蜕膜细胞中则无表达。这表明 PPAR γ 作为细胞核受体,可能在绒毛外滋养层的侵入过程中也起重要作用^[4]。PPAR γ 还可调节基质金属蛋白酶等炎症因子基因的表达,并调节正常或肿瘤细胞的迁移性和侵入性。然而,PPAR γ /RXR α 异二聚体是否能在细胞滋养层侵入过程中调控蛋白水解酶的表达还需要进一步研究。

PPAR γ 有许多种天然和人工合成的配体。在一种细胞中,同一受体和不同的配体结合可能产生完全不同的生理效应。PPAR γ 的两种配体曲格列酮(troglitazone)和 15d-PGJ2 对人滋养层细胞的分化产生截然相反的效应,前者可促进分化,而后者则能抑制分化并促进凋亡。由于曲格列酮可诱导人滋养层细胞的分化,而且 PPAR γ 基因缺失小鼠的滋养层

分化异常,提示在体内可能存在一个内源性的和曲格列酮类似的配体,在滋养层分化过程中起作用^[4]。曲格列酮和 15d-PGJ2 在滋养层中所起的作用不同,可能是由于配体和受体蛋白在空间布局上发生了变化,导致在与特定的协同调节子作用时,一种协同调节因子可刺激目标基因表达,而另一种则抑制目标基因的表达。

在人分娩期间,羊膜、绒毛蜕膜(choriodecidua)和胎盘中的 PPAR γ mRNA 水平并未改变;PPAR α mRNA 在羊膜中的表达也没有显著改变;而 PPAR β 的表达却显著提高。在绒毛蜕膜中,PPAR α 表达在分娩期下降,而 PPAR β 水平却升高。在胎盘中,PPAR α 和 PPAR β 的表达都升高^[6]。这表明 PPARs 在维持妊娠或启动分娩过程中起作用。

总之,在胎盘组织中,PPAR γ 可能通过体内某种配体激活形成 PPAR γ /RXR 二聚体,进而调节细胞滋养层分化及侵入等过程。

5 PPARs 和雄性生殖

过氧化物酶体增殖因子(peroxisome proliferators, PPs)是一大类工业和药用物质,现已成为普遍存在的污染物质,可激活小鼠和大鼠体内许多种过氧化物酶体。睾丸中 Leydig 细胞功能和睾酮合成的异常可导致雄激素依赖的雄性生殖系统组织发育缺陷,并直接影响成年个体的睾丸功能,包括精子发生和生育能力。最近发现,一些 PPs 对雄激素表现出抗性效应^[17]。一般认为,类固醇生成是由促激素(trophic hormone)调节的,这些激素可促进胆固醇从贮藏或合成位点向线粒体内膜运输。PPs 可阻止由促激素诱导的这一运输作用,并进而影响雄性生殖系统。PPs 可以激活外周受体苯并二氮卓(peripheral-type benzodiazepine receptor, PBR)的基因转录。PBR 基因编码一个对线粒体胆固醇具有高亲和性的蛋白质,该蛋白质参与调节胆固醇跨膜运输。研究发现,PPs 诱导的 PBR 基因转录是由 PPAR α 介导的。PPAR α 缺失小鼠的循环系统中,睾酮的水平明显要比野生型低,这表明 PPAR α 对于正常的雄性类固醇激素的合成是必需的^[18]。

PPAR γ 在雄性生殖过程中也起一定作用。用 DBP(di-n-butyl phthalate)处理睾丸组织后,纤溶酶原激活因子的抑制因子-1(PAI-1)mRNA 的水平显著提高,可作为 PPAR γ 激活的标志,而 PAI-1 水平的提高可能和精子发生的破坏有关,从而提示

PPAR γ 可能参与调节精子发生^[19]。在非生殖系统组织中, PPAR γ 在多种癌变细胞中表达, 而且其配体可通过细胞凋亡来抑制这些癌细胞的生长。在正常的和癌变的睾丸组织中, 均可检测到高水平的、有免疫活性的PPAR α 和PPAR β 蛋白, 但PPAR γ 只在癌变的睾丸组织中显著表达。并且, 人工合成的PPAR γ 配体(thiazolidinedione)和内源性的配体(15-deoxy-delta-prostaglandin J₂)均可抑制睾丸癌细胞的生长^[20]。在睾丸癌细胞中PPAR γ 表达的上调表明, PPAR γ 配体可能对睾丸癌细胞有抗增殖作用。因此, 在睾丸癌症治疗领域, PPAR γ 已成为新的研究对象。

尽管上述研究表明PPARs参与雄性激素合成以及睾丸癌变等过程, 但目前还很少有直接证据表明PPARs和雄性生殖作用紧密相关。

6 小结

从目前积累的研究结果来看, PPARs广泛参与哺乳动物许多生殖过程。虽然已证实PPAR β 在小鼠胚胎着床过程起关键作用, 但是将PPAR β 基因剔除后, 小鼠的生殖过程却未见异常^[21]。随着RNA干

涉技术的逐步完善和发展, 将有利于进一步研究PPARs信号通路在生殖过程中的作用机制。

参考文献 (References)

- [1] Hiji AK *et al. Cell Mol Life Sci*, 2002, **59**: 790
- [2] Desvergne B *et al. Endocr Rev*, 1999, **20**: 649
- [3] Kersten S *et al. EXS*, 2000, **89**: 141
- [4] Schaiff WT *et al. J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85**: 3874
- [5] Komar CM *et al. Biol Reprod*, 2002, **66**: 1531
- [6] Komar CM *et al. Endocrinology*, 2001, **142**: 4831
- [7] Lovekamp-Swan T *et al. Environ Health Perspect*, 2003, **111**: 139
- [8] Xin X *et al. J Biol Chem*, 1999, **274**: 9116
- [9] Negishi M *et al. Biochim Biophys Acta*, 1995, **1259**: 109
- [10] Lim H *et al. Genes Dev*, 1999, **13**: 1561
- [11] Lim H *et al. Endocrinology*, 2002, **143**: 3207
- [12] Ding NZ *et al. Reproduction*, 2003, **125**: 817
- [13] Wendling O *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**: 547
- [14] Tarrade A *et al. J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**: 5017
- [15] Shaw KJ *et al. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1994, **50**: 239
- [16] Berry EB *et al. Mol Pharmacol*, 2003, **64**: 1586
- [17] Moore RW *et al. Environ Health Perspect*, 2001, **109**: 229
- [18] Gazouli M *et al. Endocrinology*, 2002, **143**: 2571
- [19] Kobayashi T *et al. Toxicol Lett*, 2003, **138**: 215
- [20] Hase T *et al. Urology*, 2002, **60**: 542
- [21] Peters JM *et al. Mol Cell Biol*, 2000, **20**: 5119

PPARs Signaling Pathway in Mammalian Reproduction

Yue-Chao Zhao, Zeng-Ming Yang*

(College of Life Sciences, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) play important roles in many biological processes, including mediation of lipid metabolism, energy balance, cell differentiation and division. It has been confirmed that PPARs signaling pathway is also related to some pathological processes, such as diabetes and cancer. The understanding on PPARs has improved as the application of gene knockout technology and the artificial ligands. This article reviews PPARs expression, function and mechanism in mammalian reproductive system during the processes of ovarian cycle, luteal formation, embryo implantation, placentation and male reproduction.

Key words peroxisome proliferator-activated receptors; ovary; implantation; placenta; male reproduction

Received: January 29, 2004 Accepted: August 25, 2004

*Corresponding author. Tel: 86-451-55191416, Fax: 86-451-55103336, E-mail: zmyang@mail.neau.edu.cn