

PPAR- γ 作用及其相关信号转导途径

陈永熙 王伟铭 周同 陈楠*

(上海交通大学医学院附属瑞金医院肾内科, 上海 200032)

摘要 过氧化物酶增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)是一类配体激活的核转录因子超家族成员, 包括PPAR- α 、PPAR- β/δ 和PPAR- γ 三种表型, 其中以PPAR- γ 的研究最为深入。PPAR- γ 通过JAK-STAT、激活蛋白-1(AP-1)、NF- κ B、活化T细胞核因子信号通路(NFAT)来抑制炎症反应; 通过抑制泡沫细胞(foam cell)的分化、炎症反应以及细胞增殖来抑制动脉粥样硬化的发生发展; 通过磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)、瘦素、脂链素等信号通路来参与糖稳态的调节; 通过细胞周期的调控来影响肿瘤生长; 参与脂肪细胞分化并与肥胖密切相关。明确这些相关信号通路以及相关细胞因子的作用, 可对相关疾病机制及防治进一步提供有力依据和干预途径。

关键词 PPAR- γ ; 信号转导; 作用机制; 疾病

过氧化物酶增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)是一类配体激活的核转录因子超家族成员。PPAR包括PPAR- α 、PPAR- β/δ 和PPAR- γ 三种表型, 其中以PPAR- γ 的研究最为深入。现发现PPAR- γ 在炎症、动脉粥样硬化、胰岛素抵抗和糖代谢的调节、肿瘤和肥胖和中起到重要的调节作用^[1]。

1 PPAR- γ 概述

在人类体内, PPAR- γ mRNA存在着4种异构体即PPAR- γ 1、PPAR- γ 2、PPAR- γ 3和PPAR- γ 4^[1,2]。PPAR- γ 1、PPAR- γ 3、PPAR- γ 4 mRNA生成相同的基因产物PPAR- γ 。PPAR- γ 2 mRNA生成一个在NH₂端有28个氨基酸的蛋白质。4种PPAR- γ mRNA异构体在不同组织中表达不完全相同。PPAR- γ 1在所有的组织中均有不同程度的表达^[1], PPAR- γ 2在脂肪组织中表达^[3], PPAR- γ 3在脂肪组织、结肠、巨噬细胞以及T淋巴细胞中表达^[4,5], 而PPAR- γ 4的表达尚不明确^[2]。

PPAR- γ 基因位于染色体3p25, 上述4种异构体的基因基本相同, 均包括外显子1~6, PPAR- γ 1基因包括非翻译外显子A1、A2; PPAR- γ 2基因包括可翻译的外显子B; PPAR- γ 3基因仅包括非翻译的外显子A2; PPAR- γ 4基因起始于外显子1^[2]。

PPAR- γ 可以分为4个主要的功能域。包括①N端非配体依赖的转录活化域(A/B区), 亦称为激活

功能-1(activation function-1)^[6], 对该区域的磷酸化可致PPAR- γ 转录激活功能的抑制^[7,8]; ②C区, 与启动子和目标基因进行结合作用的区域^[9]; ③铰链区(hinge domain), 作为DNA和配体结合的区域; ④C端的E/F域或激活功能-2(activation function-2)是配体结合区域(LBD), 与配体形成二聚体。

PPAR- γ 及其他核受体超家族都必须与相应配体结合后才能活化。一旦与配体结合活化后, PPAR- γ 与维甲酸类X受体(retinoid X receptor, RXR)结合形成一个异二聚体, 然后招募一系列协同因子, 后者则在PPAR反应元件(PPRE)特定基因的启动子区域与异二聚体结合, 起到调节转导的作用; PPAR- γ 也可以直接激活特定的基因, 如CD36; PPAR- γ 还可以通过非DNA结合依赖的模式进行基因转导^[10]。

PPAR- γ 相关信号转导途径包括如下几种: ①PPAR- γ 活化的途径: PPAR- γ 直接和配体结合; 配体调节PPAR- γ 磷酸化状态并参与MARK和PI3K活性调节; ②PPAR- γ 激活和调节靶基因转录表达途径: 包括配体激活PPAR- γ 、活化PPAR- γ 与PPRE相互作用, 通过调节基因转录和翻译等生物学效应

收稿日期: 2005-11-21 接受日期: 2006-01-16

国家自然科学基金(No.30270613)、上海市卫生局重点学科基金(No.05111001)、上海市重点学科(No.T0201)、上海市卫生局重点课题(No.2003ZD002)资助项目

*通讯作者。Tel: 021-64370045, E-mail: chen-nan@medmail.com.cn

参与脂类代谢, 细胞增殖、分化和凋亡等; ③ PPAR- γ 影响其他转录因子及信号途径: 如在炎症反应中竞争抑制 NF- κ B、激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1)、JAK-STAT 等途径。

2 PPAR- γ 与炎症

在炎症反应中, PPAR- γ 可通过竞争抑制炎症信号通路和炎症介质的生成起到抑制炎症反应的作用, 相关的炎症信号通路包括① JAK-STAT; ② NF- κ B; ③活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT); ④ AP-1 等。

2.1 PPAR- γ 与 JAK-STAT

JAK-STAT 信号转导途径始于 JAK-2 磷酸化后激活, 激活的 JAK-2 再激活 JAK-1, 继而在 JAK-1 的作用下, STAT1 和 STAT2 分别被激活, 前者形成同源二聚体后须与协同活化因子 CREB 结合蛋白 (CBP) 或 p300 结合后才能在细胞核内发挥其生物学活性。当 PPAR- γ 与配体结合并激活后, PPAR- γ -RXR 异二聚体竞争、招募结合数量有限的协同活化因子 CBP 及 p300, 造成能够与 STAT1 结合的协同活化因子数量减少, 从而抑制了 STAT1 的活化, 并阻断了 STAT 相关的促炎症细胞因子(IL-6, IL-1, TNF- α)的生成^[11]。

在炎症反应中, IFN- γ 与 PPAR- γ 相关信号密切相关。有报道, IFN- γ 刺激后可诱导并活化 JAK/STAT 通路, 使 TNF- α 、IL-1 β 产生增多^[12]。在大鼠巨噬细胞和人 DLD1 细胞中, IFN- γ 等通过激活 JAK2 和下游的 STAT1 和 STAT3, 增强诱导一氧化氮合酶(iNOS)表达并加重炎症反应。在上述反应中, iNOS 在内毒素刺激下可诱导细胞过表达 NO, 后者可直接损伤细胞 DNA, 使其发生断裂, 以致细胞凋亡^[13]。而 PPAR- γ 通过抑制 JAK-STAT 途径, 阻断了 IFN- γ 的促炎作用。Li 等^[11]的实验指出, 与配体结合的 PPAR- γ 可以抑制 IFN- γ /LPS 介导的 iNOS 合成, 发挥抑炎效应。

2.2 PPAR- γ 与 NF- κ B

NF- κ B 具有 p50 和 p65 两个亚基, 在静息细胞中, NF- κ B 与抑制蛋白单体 I κ B α 和 I κ B β 以无活性结合形式存于细胞质^[14]。在炎症反应中, 促炎症因子与 I κ B 两个丝氨酸残基(α , β)结合, 使得 I κ B α / β 泛素化并被降解, 而致 p50/p65 二聚体与 I κ B α / β 解离。解离的二聚体再与协同活化因子 p300 和 CBP 结合后在核内与 DNA 特定的 κ B 序列结合, 一

方面可以诱导其他炎症介质基因表达, 同时还可以增加 COX-2 作用。COX-2 在炎症反应中可以促使花生四烯酸向 PGH₂ 转化, 而 PGH₂ 又可以生成 PGE₂, 介导炎症介质的生成^[15]。

PPAR- γ 可以直接与 NF- κ B 的亚基 p65/p50 结合, 发生蛋白质-蛋白质相互作用, 形成转录抑制复合物, 降低了 NF- κ B 与 DNA 结合活性, 抑制 NF- κ B DNA 合成, 从而抑制其表达^[11,16]。PPAR- γ 还可以通过与竞争结合协同活化因子 p300 和 CBP 来抑制 NF- κ B 的转录。在大鼠结肠炎的模型中, 应用 PPAR- γ 激动剂罗格列酮, 可以观察到大鼠组织中 COX-2、PGE₂、TNF- α 等炎症介质表达显著减少, 证实了上述说法^[17]。

2.3 PPAR- γ 与 NFAT

NFAT 主要在 T 细胞以及其他免疫细胞, 如 B 细胞、NK 细胞、肥大细胞等表面表达。NFAT 在胞质中以无活性的磷酸化状态存在, 受到钙调神经磷酸酶(calcineurin)等活化因子激活以后, 脱磷酸化而激活并转位至细胞核内, 发挥作用。

Straus 等^[15]发现, PPAR- γ 在 T 细胞介导的炎症反应中通过影响 NFAT 途径来抑制 IL-2 的基因表达。PPAR- γ 可通过配体阻抑 NFAT 的 DNA 结合和转录活性, 阻抑 NFAT 调节 T 细胞 IL-2 启动子。PPAR- γ 与 NFAT 之间通过蛋白质-蛋白质相互作用来抑制 T 细胞在炎症中的活化, 并下调 IL-2 启动子, 从而发挥抑制炎症的作用。

2.4 PPAR- γ 与 AP-1

AP-1 是一种核转录因子。典型的 AP-1 复合物由 c-Jun 和 c-Fos 两个亚单位组成, 由亮氨酸与 DNA 结合。在炎症反应中, AP-1 可以诱导细胞的凋亡, 黏附因子和炎症因子的合成等功能。PPAR- γ 通过与 AP-1 竞争结合协同活化因子 CBP 和 p300, 起到对 AP-1 信号转导途径的抑制作用^[15], 这一机制与 PPAR- γ 影响 JAK-STAT 途径相类似。

3 PPAR- γ 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一个由动脉血管壁粥样斑块进行性积聚, 最终导致局灶性动脉阻塞的病理过程。前者主要涉及 3 个病理过程, 即泡沫细胞(foam cell)的分化、炎症反应以及细胞增殖。在病变早期, 通常有单核/巨噬细胞和 T 细胞的聚集, 而进展期可见富含脂质单核/巨噬细胞来源的泡沫细胞增多, 以及血管平滑肌细胞(VSMC)迁移增殖, 细胞碎屑

堆积, 以致粥样斑块纤维帽生成。由此在动脉内膜可诱发与动脉粥样硬化相关的局部炎症反应^[18,19]。近来发现, 在人类和小鼠粥样斑块损伤中可见 PPAR- γ 明显表达, 提示 PPAR- γ 在粥样硬化中起重要作用^[20,21]。

3.1 PPAR- γ 、炎症反应与动脉粥样硬化

已知炎症反应在动脉粥样硬化发生发展中起重要作用。在上述病理改变中, PPAR- γ 通过对转录因子的抑制作用来抑制炎症反应, 减轻动脉粥样硬化的病理损伤。包括 PPAR- γ 通过抑制 AP-1 介导的信号通路, 抑制由凝血酶诱导的人血管内皮细胞内皮素 1 的合成^[22]; 亦可通过影响 NF- κ B 信号途径, 抑制 TNF- α 诱导的内皮细胞血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 的表达, 进而调抑单核细胞于早期动脉粥样斑块形成处的聚集^[23]; 而抑制黏附分子 ICAM-1、E-选择素等, 可以抑制炎症细胞的募集和浸润^[24]。总之, 在动脉粥样硬化的慢性炎症过程中, PPAR- γ 可以下调黏附分子的表达, 减少炎症细胞聚集。一方面可以减少炎症介质的释放; 另一方面可以抑制单核/巨噬细胞向泡沫细胞的转化。

3.2 PPAR- γ 、细胞增殖与迁移和动脉粥样硬化

血管内皮细胞、VSMC 以及单核/巨噬细胞等增殖迁移, 是动脉粥样硬化发生发展的重要环节。单核/巨噬细胞的增殖迁移已予上述炎症方面阐述, 以下就 VSMC 和血管内皮细胞增殖迁移作一叙述。

PPAR- γ 通过抑制 TGF/Smad 信号途径来抑制细胞因子和生长因子, 从而发挥阻抑 VSMC 增殖迁移作用。TGF- β 信号主要由其信号蛋白 Smad 介导。前者与 TGF- β II 型受体结合后, 激活 TGF- β I 型受体的丝氨酸/苏氨酸激酶, 使 Smad2、Smad3 磷酸化, 活化的 Smad2、Smad3 再与 Smad4 形成活性复合物后入核, 共同激活或抑制相应靶基因的转录。Fan 等^[25]发现, TGF- β 可诱导 VSMC 中其下游介质 CTGF 的表达分泌, 促使 VSMC 的增殖和迁移, 且该作用可被抗 CTGF 抗体所逆转。Fu 等^[26]指出, PPAR- γ 可以直接与 Smad3 发生作用, 抑制由 TGF- β 诱导的 CTGF 合成, 并通过抑制 VSMC 的增殖和迁移, 发挥其抑制动脉粥样硬化的效应。同时, PPAR- γ 激动剂 glitazone 可以抑制 VSMC 的生长和增殖。其机制是通过抑制细胞周期调节蛋白依赖激酶抑制剂 p27⁸⁶ 和 Rb 蛋白, 致细胞周期停滞^[21,27]。

对于血管内皮细胞方面, PPAR- γ 通过抑制炎症反应来抑制内皮细胞的增殖。近来发现, 磷脂酰

肌醇-3 激酶(PI3K)-Akt 激酶信号通路参与激活内皮细胞趋化信号。PI3K 是一种脂质激酶, 激活后可以与下游的信号分子结合转导。下游的信号分子包括 3-磷酸肌醇依赖的蛋白激酶(PDK, 包括 PDK-1, PDK-2)以及 Akt(又称蛋白酶 B, PKB)。Akt/PKB 激活 ERK 1/2 以及 MPA 激酶, 发挥生物学效应。而 VEGF 则可以诱导 Akt 的磷酸化, 诱导内皮细胞的迁移, 内皮细胞的迁移则在动脉粥样斑块的形成中起到重要效应。Goetze 等^[28]发现, PPAR- γ 激动剂可以抑制 Akt 的磷酸化, 从而通过抑制上述内皮细胞的迁移作用而发挥抑制动脉粥样硬化的效应。

3.3 PPAR- γ 、泡沫细胞和动脉粥样硬化

在动脉粥样硬化形成过程中, 单核细胞与内皮细胞黏着后随即移入内膜下, 转化成巨噬细胞, 巨噬细胞吞噬脂蛋白后转化成泡沫细胞。与此同时, 中层平滑肌细胞向内膜迁移, 也可吞噬脂质转变成泡沫细胞。因此, 前面所述的 PPAR- γ 抑制单核/巨噬细胞的迁移增殖可以抑制泡沫细胞的生成。PPAR- γ 可通过抑制 NF- κ B 途径, 诱导巨噬/泡沫细胞的凋亡^[18]。

4 PPAR- γ 与胰岛素抵抗及糖代谢

PPAR- γ 对糖代谢的调节主要是增加外周组织对胰岛素的敏感性, 从而改善胰岛素抵抗。

4.1 PPAR- γ 与 PI3K 信号转导途径

PI3K 是一种脂质激酶, 由一个调节亚基和催化亚基组成。调节亚基与胰岛素受体底物(IRS)相结合, 结合后由 IRS 催化细胞膜上磷脂酰肌醇(PI)的磷酸化。静息状态时, 调节亚基与催化亚基起抑制作用, 在胰岛素刺激下, IRS 与调节亚基结合, 其抑制作用解除, 即活化催化亚基。PI3K 激活后, 分别可促使 PI, 磷脂酰肌醇-磷酸(PIP)和磷脂酰肌醇二磷酸(PIP2)磷酸化生成 PIP、PIP2 或 PIP3。这些产物被认为是胰岛素及其他生长因子第二信使, 其中以 PIP3 最为重要。PIP3 可以与下游的信号分子 PDK 及 Akt 结合转导信号。Akt/PKB 可以被 PDK1 和 PDK2 磷酸化而激活, 产生多种生物学效应, 如促进葡萄糖转运体 1 和 4 (GluT1 和 GluT4)转位到细胞膜上, 摄取葡萄糖, 蛋白质合成, 抑制细胞凋亡等。PDK 还可以激活非经典蛋白酶 C, 其也可以被 PDK 激活与 GluT4 协同转运葡萄糖。PPAR- γ 在 PI3K 信号通路中可以促进 PI3K 基因表达, 增强胰岛素敏感性, 还可以促进 GluT4 基因表达, 促进对

葡萄糖的摄取^[29]。

4.2 PPAR- γ 与瘦素信号转导途径

瘦素(leptin)是由肥胖基因编码的蛋白质,其主要作用可抑制胰岛 β 细胞,减少胰岛素合成及分泌。已知瘦素信号转导途径主要是通过 JAK-STAT 通路予以完成,其他相关的信号转导还包括 MAPK 途径以及与 PI3K 的信号串话等^[30]。瘦素与其受体结合后,形成二聚体,通过前述的 JAK-STAT 等途径穿过核膜转入细胞核内,启动特定基因发挥生物学效应。Mynatt 等^[31]的研究提示 PPAR- γ 在瘦素信号转导途径中,可通过抑制 JAK-STAT 途径,减少瘦素合成,阻断瘦素对胰岛素分泌的抑制作用。

4.3 PPAR- γ 与脂联素信号转导途径

脂联素(adiponectin)是脂肪细胞分泌的一种细胞因子,以全长和球状形式存在,其受体为 AdipoR1 和 AdipoR2。脂联素可以增加胰岛素敏感性,具有抗炎,保护内皮等功能。

AdipoR1、AdipoR2 表达受 PPAR- γ 和 PPAR- α 诱导,是 PPAR 作用的新靶点^[32]。PPAR- γ -RXR 二聚体可以通过连接于脂联素启动子反应元件增强脂联素启动子转录活性。实验证明,全长和球状形态脂联素均可增加 C2C12 肌细胞 AMP 激活蛋白激酶 (AMPK) 和碳酸酐酶 (ACC) 磷酸化^[33]。Tomas 等^[34]发现,丙二酰 CoA 和 ACC 可能是脂联素刺激 AMPK 的下游效应分子。脂联素具有类似于胰岛素的代谢作用,可以促进骨骼肌脂肪酸氧化和糖摄入,降低肝糖元输出,改善胰岛素抵抗,且脂联素许多效应是通过 AMPK 途径予以实现。

5 PPAR- γ 和肿瘤

PPAR- γ 在肿瘤的发生发展中通过诱导细胞的凋亡^[35],参与细胞周期的调控来发挥作用。PPAR- γ 被激活后可通过其下游目的基因,如抑癌基因 (PTEN)、原癌基因(c-myc)、p27、COX-2 和间质金属蛋白酶 9(MMP9)等,实现其抑制细胞生长以及诱导细胞凋亡,以及诱导肿瘤细胞分化和抑制肿瘤血管形成等生物学功能。相关研究指出,激活的 PPAR- γ , 可以通过抑制血小板源生长因子,胰岛素诱导微型染色体维持蛋白(insulin induced minichromosome maintenance protein)以及 E2F 信号,以此对细胞周期和 DNA 的复制起到抑制作用^[21]。

Farrow 等^[36]在胰腺癌的研究中发现,激活 PPAR- γ 后可以上调 PTEN,从而抑制 PI-3K 信号途

径中 Akt 的磷酸化,使得胰腺肿瘤细胞周期静止于 G₀/G₁ 期。在肝细胞癌的研究中,研究人员发现 PPAR- γ 可以通过上调 p21^{Cip1/Waf1} 或 p27^{kip} 来抑制细胞的增殖^[37,38]。p21^{Cip1/Waf1} 或 p27^{kip} 可以抑制细胞周期调节蛋白——DK 复合物的活性,而该复合物则可调节细胞周期的进程。Jung 等^[39]研究指出, p21^{Cip1/Waf1} 或 p27^{kip} 至少部分参与了环格列酮对宫颈癌 C-4II 株细胞生长的抑制。

6 PPAR- γ 与肥胖

PPAR- γ 不但能够刺激前脂肪细胞分化为成熟脂肪细胞,而且与成熟脂肪细胞内脂肪形成密切相关。有报道指出, PPAR- γ 和 Runx2 可以调控间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)向成骨干细胞或脂肪细胞分化。而应用 TAZ(PDZ 结合模体的转录共激活剂)抑制 PPAR- γ 的表达,可增加 MSC 向成骨干细胞分化;同时抑制 MSC 向脂肪细胞分化,提示 PPAR- γ 具有诱导 MSC 向脂肪细胞分化作用^[40]。PPAR- γ 可以通过活化脂肪细胞中乙酰辅酶 A,葡萄糖转运体 4 等促进脂肪细胞中甘油三酯合成增加,导致脂肪细胞体积增大,引起肥胖^[41]。PPAR- γ 还可以参与抑制成熟脂肪细胞中瘦素、TNF- α 等基因表达,改善肥胖患者对胰岛素的敏感性。

7 PPAR- γ 其他生物学作用

PPAR- γ 除了上述的作用外,近来还发现其尚有其他领域的生物学效应。有报道指出, PPAR- γ 2 可以在间充质细胞分化中,通过抑制 cbfa1 的表达来抑制成骨细胞特有基因的表达,但这种作用并非决定间充质细胞分化的关键^[42]。相关实验指出, PPAR- γ 1 可通过上调 IL-4 的活性来抑制破骨细胞的分化^[43]。

8 小结

综上所述, PPAR- γ 在诸如炎症、动脉粥样硬化、胰岛素抵抗和糖代谢调节,以及肿瘤和肥胖等方面均有着举足轻重的作用,而其众多生物学效应则是通过启动或参与的复杂信号通路予以实现。鉴于目前人们对 PPAR- γ 信号通路尚不甚清楚,有必要对这些信号通路以及相关靶基因进行更深入的研究,由此可为相关疾病机制及防治进一步提供有力依据及手段。

参考文献 (References)

- [1] Rocchi S *et al.* *Ann Med*, 1999, **31**: 342
- [2] Sundvold H *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, **287**:383
- [3] Rosen ED *et al.* *Genes Dev*, 2002, **16**: 22
- [4] Fajas L *et al.* *FEBS Lett*, 1998, **438**: 55
- [5] Tautenhahn A *et al.* *J Leukocyte Biol*, 2003, **73**: 665
- [6] Werman A *et al.* *J Biol Chem*, 1997, **272**: 20230
- [7] Han J *et al.* *J Biol Chem*, 2000, **275**: 1241
- [8] Hsi LC *et al.* *J Biol Chem*, 2001, **276**: 34545
- [9] Nolte RT *et al.* *Nature*, 1998, **395**: 137
- [10] Zingarelli B *et al.* *Shock*, 2005, **23**: 393
- [11] Li M *et al.* *Mol Cell Biol*, 2000, **20**: 4699
- [12] Li Q *et al.* *Nat Rev Immunol*, 2002, **2**: 725
- [13] Bohrer H *et al.* *J Clin Invest*, 1997, **100**: 972
- [14] Ghosh S *et al.* *Annu Rev Immunol*, 1998, **16**: 225
- [15] Straus DS *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**: 4844
- [16] Chung SW *et al.* *J Biol Chem*, 2000, **275**: 32681
- [17] Sanchez-Hidalgo M *et al.* *Biochem Pharmacol*, 2005, **69**: 1733
- [18] Desvergne B *et al.* *Endocr Rev*, 1999, **20**: 649
- [19] Guan Y *et al.* *Kidney Int*, 2001, **60**: 14
- [20] Tontonoz P *et al.* *Cell*, 1998, **93**: 241
- [21] Brummer D *et al.* *Eur J Pharmacol*, 2003, **466**: 225
- [22] Delerive P *et al.* *Circ Res*, 1999, **85**: 394
- [23] Marx N *et al.* *Circulation*, 1999, **99**: 3125
- [24] Verrier E *et al.* *Circ Res*, 2004, **94**: 1515
- [25] Fan WH *et al.* *Eur J Cell Biol*, 2000, **79**: 915
- [26] Fu M *et al.* *J Biol Chem*, 2001, **276**: 45888
- [27] Bendixen AC *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001 **98**: 2443
- [28] Goetze S *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, **293**: 1431
- [29] Anandharajan R *et al.* *J Ethnopharmacol*, 2005, **97**: 253
- [30] Hegyi K *et al.* *Cell Biol Int*, 2004, **28**: 159
- [31] Mynatt RL *et al.* *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, **280**: C954
- [32] Chinetti G *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **314**: 151
- [33] Yamauchi T *et al.* *Nature*, 2003, **423**: 762
- [34] Tomas E *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 16309
- [35] Moraes LA *et al.* *Pharmacol Ther*, 2005, [Epub ahead of print]
- [36] Farrow B *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, **301**: 50
- [37] Koga H *et al.* *Hepatology*, 2001, **33**: 1087
- [38] Rumi MA *et al.* *Br J Cancer*, 2001, **84**: 1640
- [39] Jung TI *et al.* *Gynecol Oncol*, 2005, **97**: 365
- [40] Hong JH *et al.* *Science*. 2005, **309**: 1074
- [41] Vidal-Puig AJ *et al.* *J Clin Invest*, 1997, **99**: 2416
- [42] Wächtershäuser A *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, **272**: 380
- [43] Ricote M *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**: 7614

Function of PPAR- γ and Related Signaling Pathways

Yong-Xi Chen, Wei-Ming Wang, Tong Zhou, Nan Chen*

(Department of Nephrology, Ruijing Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200032)

Abstract Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) is among nuclear transcription factors superfamily and is activated by ligand. PPAR has three subtypes which are PPAR- α , PPAR- β/δ and PPAR- γ . Among these subtypes, PPAR- γ has been thoroughly studied. PPAR- γ inhibits inflammation by blocking JAK-STAT, activator protein-1 (AP-1), NF- κ B, nuclear factor of activated T cells (NFAT) signaling pathways. It ameliorates sclerosis by inhibiting foam cell differentiating, inflammation and cell proliferation. It maintains glucose homeostasis by PI3K, leptin, adiponectin signaling pathway. It inhibits tumor cells growth by mediating cell cycles. Also, it is closely related to obesity by participating in adipocytes differentiation. Thorough understanding of those signaling pathways and interaction of relevant cytokines might help us while treating relevant diseases.

Key words PPAR- γ ; signaling pathway; mechanism; disease

Received: November 21, 2005 Accepted: January 16, 2006

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30270613), Key Foundation of Shanghai Health Bureau (No.02III001), Key Subject of Shanghai (No.T0201), Key Subject of Shanghai Health Bureau (No.2003ZD002)

*Corresponding author. Tel: 86-21-64370045, E-mail: chen-nan@medmail.com.cn