ژنتیک نوین
دوره ششم، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۰
صفحه ۱۲-۵

ویژگی‌ها و عملکرد ملکولی فاکتور کپیه‌برداری PPARγ در انسان

ثریا قاسمی[۱]، کامران قائدی[*۲]، محمدحسین نصر اصفهانی[۳]، ابوالقاسم اسماعیلی[۴]

۱،۲و۴- به‌ترتیب دانشجوی دکترا و استادیاران دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان
۳- دانشیار پژوهشکده زیست فناوری جانوری جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، اصفهان
* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: kamranghaedi@royaninstitute.org

(تاریخ دریافت: ۸۷/۵/۶ - تاریخ پذیرش: ۹۰/۳/۲۱)

چکیده

گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پراکسیزوم (PPARs)، گروهی از گیرنده‌های هورمونی درون هسته‌ای هستند که حاوی سه نوع ایزوتیپ مختلف (α، β/δ و γ) بوده که عملکردشان در سطح رونویسی است. PPARγ اساسا در بافت چربی بیان شده و بیان ژن‌های مرتبط با سوخت و ساز چربی را تنظیم می‌کند. PPARγ در تمایز و تکثیر و آپوپتوز سلولی نقش دارد. PPARγ دارای سه ایزوفرم می‌باشد که در اثر تناوبی بودن منطقه پروموتوری این ژن حاصل می‌شوند. پلی مورفیسم رایج (Pro12Ala) در ایزوفرم PPARγ2 در بروز چاقی نقش دارد. PPARγ هدف تیازولودیددیون‌ها (که از داروهای ایجاد کننده حساسیت به انسولین و موثر در درمان دیابت نوع ۲) هستند. نتایج ایمنوهیستوشیمی نشان می‌دهد که تمایز بافتی در طی حاملگی وابسته به PPARγ است. PPARγ بر روی سلول‌های کارسینوما در لاین‌های سلولی اثرات بازدارندگی توموری دارد. بنابراین آپوپتوز و القا توسط لیگاندهای PPARγ یک روش پیشنهادی در درمان سرطان‌ها است.

واژه‌های کلیدی

تیازولودیددیون‌ها (TZDs)، چاقی، سوخت و ساز چربی، گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پراکسیزوم

مقدمه

پراکسیزوم‌ها، اندامک‌های تک غشایی هستند که در تعداد زیادی از سلول‌های یوکاریوتی از مخمر تا انسان وجود دارند. عملکرد این اندامک‌ها، در انواع مسیرهای سوخت و ساز حلقوی مانند بتا-اکسیداسیون اسیدهای چرب بسیار بلند و سنتز دیگر لیپیدها می‌باشد (۱، ۲ و ۳). اختلالاتی که در بیوژنز پراکسیزوم‌ها رخ می‌دهد، گروه نامتجانسی از بیماری‌ها هستند که به بیش از سیزده گروه تقسیم می‌شوند (۴). گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پراکسیزوم‌ها (PPARs)، گروهی از گیرنده‌های هورمونی درون هسته‌ای هستند. سه نوع ایزوتیپ مختلف (α، β/δ و γ) وجود دارد که عملکرد آنها در سطح رونویسی است (۵). سه نوع متفاوت PPAR توسط سه ژن مجزا کد می‌شوند (۶). این گیرنده‌ها، نخستین بار در سال ۱۹۹۰، از سلول‌های کبد موش تخلیص شدند (۷). همانند سایر گیرنده‌های هسته‌ای، PPARs شامل

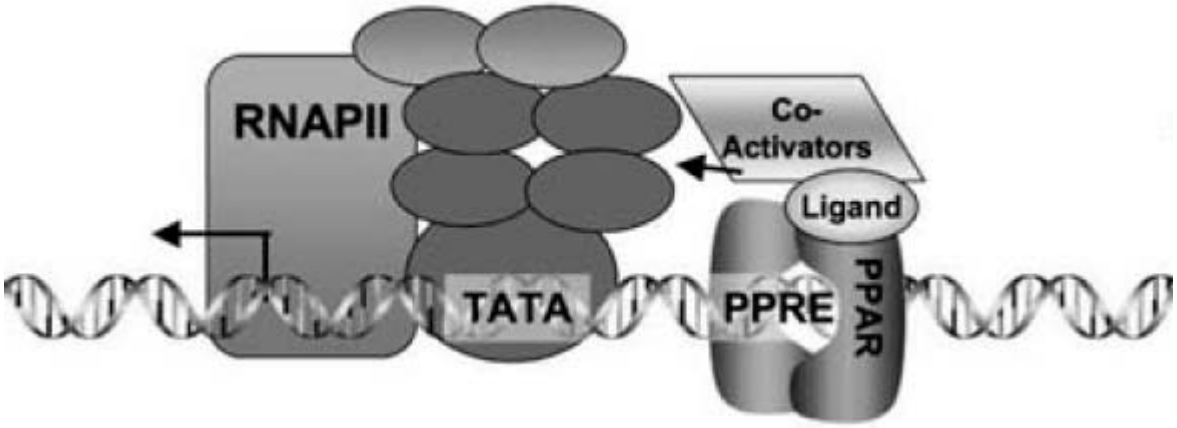
[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.2.1.1]

یک دومن اتصال به لیگاند و یک دومن برای اتصال به DNA هستند، که با عناصر پاسخ دهنده به PPAR (PPRE)[1] در پروموتور ژن‌های هدف ارتباط برقرار می‌کنند (۸ و ۹). PPRE، شامل توالی‌های با تکرار مستقیم[2] هستند. برخی از PPARs برای اتصال به این توالی، لازم است با RXR[3] تشکیل کمپلکسی هتروداِیمر، بدهند (۱۰) (شکل ۱).

فعال شدن این گیرنده‌ها توسط لیگاندهای آنها صورت می‌گیرد. لیگاندهای طبیعی PPARs، اسیدهای چرب، ایکوزانوئیدها همچون LTs و پروستاگلاندین‌ها می‌باشند (۱۲). نقش اصلی این گیرنده‌ها تنظیم سوخت و ساز سلولی (کربوهیدرات، چربی و پروتئین)، تمایز سلولی و هومئوستازی انرژی می‌باشد (شکل ۱) (۵، ۱۲ و ۱۳). بیان انواع PPAR، وابسته به بافت می‌باشند. PPARα عمدتا در کبد بیان شده و بیان آنزیم‌های دخیل در مسیرهای اکسیداسیون اسیدهای چرب پراکسیزومی را القا می‌کند. PPARβ/δ در تعداد زیادی از بافت‌های پستانداران بیان می‌شوند (۶). PPARγ اساسا در بافت چربی بیان شده و بیان ژن‌های مرتبط با سوخت و ساز چربی را تنظیم می‌کند. این گیرنده به میزان کمتری، در برخی بافت‌های دیگر نیز بیان می‌شود (۸ و ۱۴). تمایز بافت چربی، فرایندی کاملا تنظیم شده است، که در سرتاسر زندگی فرد صورت می‌گیرد. بافت چربی از آدیپوسیت‌ها تشکیل شده است که انرژی را به شکل تری‌گلیسیریدها ذخیره می‌کند و آن را به شکل اسیدهای چرب آزاد می‌کند. بافت چربی به همراه بافت ماهیچه از بزرگترین تنظیم‌گرهای تعادل انرژی در بدن می‌باشند. وجود توالی PPER در چندین ژن دخیل در تمایز بافت چربی همچون *ap2*، فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز (*PEPCK*)، آسیل COA سنتتاز، fatty acid transport protein 1، لیپوپروتئین لیپاز شناخته شده است (۱۰). ژن *PEPCK* در سطح بالایی در کبد، کلیه و بافت چربی بین می‌شود و برخی از مراحل گلوکونئوژنز بافت چربی را کاتالیز می‌کند. از فاکتورهای تنظیمی شناخته شده آن ایزوفرم PPARγ2 می‌باشد که با تشکیل هتروداِیمر PPARγ2/RXRα بیان این ژن را در بافت چربی تنظیم می‌کند و در نتیجه در اکسیداسیون چربی‌ها، نقش مهمی دارد (۱۵). همچنین PPARγ، بیان ژن‌های کدکننده برخی آنزیم‌های مسیر سنتز کلسترول همچون ۳-هیدروکسی-۳- متیل‌گلوتاریل-COA سنتتاز را تنظیم می‌کند (۱۶). علاوه بر فعالیت‌های ذکر شده برای PPARγ، این گیرنده نقش‌های مهمی نیز در آپوپتوز بر عهده دارد (۱۷).

[1] Peroxisome proliferator- response elements
[2] Direct repeat
[3] Retinoid X- receptor



شکل ۱- PPARγ شامل یک دومین اتصال به لیگاند و یک دومین اتصال به DNA می‌باشد که با عناصر پاسخ دهنده (PPRE) در پروموتور ژن‌های هدف ارتباط بر قرار می‌کند (۱۱).

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.2.1.1]

اساس مولکولی ویژگی‌های PPARγ

لوکوس ژن کد کننده این پروتئین در انسان، (3P25) است. محدوده ژن *PPARγ* موشی بیش از ۱۵۰ kb می‌باشد. PPARγ در انسان و موش دارای دو ایزوفرم PPARγ۱ و PPARγ۲ می‌باشد (۱۹ و ۱۸). از ترجمه mRNAهای *PPARγ* سه نوع پروتئین حاصل می‌شود. PPARγ۱ و PPARγ۳ با ۴۷۷ اسیدآمینه و PPARγ۲ که دارای ۵۰۵ اسید آمینه است (۲۰). ایزوفرم‌های مختلف در اثر تناوبی بودن[4] منطقه پروموتوری این ژن حاصل می‌شوند (۲۱). اگزون‌های کدکننده (اگزون ۱ تا ۶) بین هر دو ایزوفرم، حفاظت شده است. رونویسی از این اگزون‌ها توسط پروموتور P1 در بالا دست ژن صورت می‌گیرد. علاوه بر اگزون-های مشترک بین دو ایزوفرم، اگزون‌های A1 و A2، دو اگزون ویژه PPARγ۱ هستند که ترجمه نمی‌شوند. ایزوفرم PPARγ۲ نسبت به ایزوفرم ۱ PPARγ، حدود ۳۰ اسید آمینه بیشتر دارد. این اسید آمینه‌ها عملکرد فعال سازی رونویسی این ایزوفرم را ۵ تا ۱۰ مرتبه نسبت به ایزوفرم PPARγ۱ بیشتر می‌کند. این اسید آمینه‌های اضافه که در انتهای آمینی این ایزوفرم می‌باشند، توسط اگزونی به نام B1 کد می‌شوند که منحصرا توسط پروموتور جداگانه‌ای به نام P2 که در حدود Kb ۶۳ پائین دست آن است کنترل می‌شود (۱۸). به طور کلی PPARγ، بیان چندین ژن مختلف را تغییر می‌دهد (۲۲). این گیرنده عاملی ضروری برای فرایندهای تمایز سلولی و تجمع لیپیدی در طی چربی‌زایی (یا آدیپوژنز) می‌باشد (۱۸) و اساسا یک تنظیم‌گر مهم سوخت و ساز چربی و حساسیت به انسولین[5] و هومئوستازی بافتی است (۲۱، ۱۲ و ۲۳). mRNA ژن *PPARγ۱* در تعداد زیادی از بافت‌ها همچون قلب، کبد، ماهیچه اسکلتی و بافت چربی و ... یافت می شود. PPARγ۲ به طور انتخابی در بافت چربی و PPARγ۳ بیشتر در ماکروفاژها، اپیتلیوم کلونی، بافت چربی و ...بیان می‌شود (۲۱). فعال‌کنندگان یا لیگاندهای اختصاصی PPARγ دو گروه لیگاند طبیعی و سنتتیک بوده که از آن جمله می‌توان پروستاگلاندین J و تیازولودیندیون‌ها (TZDs)[6]، از جمله troglitazone, ciglitazone, piolitazone را نام برد (۶، ۹، ۱۷ و ۲۴). PPARγ 1 در تکثیر پراکسیزوم دخیل است در صورتی که PPARγ۲ بیشتر در تنظیم سوخت و ساز لیپیدها و تمایز بافت چربی نقش دارد (۱۶ و ۱۸).

ارتباط PPARγ با ناهنجاری‌های وابسته به آن

به طور کلی تنش اکسیداتیو در ایجاد دیابت، پیشرفت عوارض دیابتی و بیماری‌های قلبی-عروقی وابسته نقش به سزایی دارد (۶). همان‌طور که قبلا هم ذکر شد PPARγ بخصوص PPARγ1 یک تنظیم‌گر مهم سوخت و ساز چربی و حساسیت به انسولین است. در اگزون B (که منحصرا مربوط به PPARγ2 می‌باشد)، جابه‌جایی نوکلئوتید سیتوزین با گوانین، در موقعیت ۳۴ آن، پلی مورفیسمی معمول (SNP) را حاصل می‌کند، که باعث تغییر اسید آمینه پرولین به آلانین در کدون ۱۲ می‌شود. از نظر عملکردی، این تغییر باعث کاهش میل اتصال این گیرنده به PPRE در پروموتور ژن هدف و در نتیجه کاهش فعالیت ژن هدف می‌شود (۲۱). SNP (Pro12Ala) در PPARγ۲ با مقاومت به انسولین در دیابت نوع ۲ (T2D)[7] و به طور متناقضی با چاقی در ارتباط است. بنابراین آلل (Pro12Ala) خطر ژنتیکی برای T2D محسوب می-شود (۲۵). مطالعات نشان داده که افراد چاق حامل آلل آلانین، در مقایسه با افراد چاق Pro/Pro در PPARγ2، از نظر سطوح کلسترول و HDL کاهش و از نظر تری‌گلیسیریدها، افزایش نشان می‌دهند. هر دوی کاهش HDL و افزایش تری‌گلیسیریدها فاکتورهای خطر برای بیماری‌های کرونری محسوب می‌شوند. بنابراین حضور آلل آلانین الگوی چربی‌ها را در افراد چاق تغییر می‌دهد. مقدار بالاتر لیپیدها[8] در موارد چاق احتمالا به دلیل کاهش عملکرد PPARγ در فعال‌سازی ژن‌های هدف می‌باشد (۲۱). یکی از ژن‌های هدف PPARγ۲، لیپوپروتئین لیپاز (LPL) می‌باشد. LPL، تری‌گلیسیریدها را در شیلومیکرون‌های در حال گردش، لیپوپروتئین‌های با دانسیته خیلی پایین (VLDL)، اسیدهای چرب آزاد شده، باقیمانده شیلومیکرون‌ها و LDL - کلسترول را هیدرولیز می‌کند. میزان فعالیت LPL با سطوح HDL در پلاسما

[4] Alternative
[5] Insulin sensitivity
[6] Thiasolodindines
[7] Type 2 diabetes
[8] Hyper lipidemia

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.2.1.1]

ارتباط معناداری دارد. تغییراتی مشابه آنچه در افراد چاق حامل آلل آلانین در الگوی چربی خون دیده می‌شود (تری‌گلیسیرید افزایش یافته و HDL کاهش یافته) در هتروزیگوت‌های دارای نقص در LPL هم دیده می‌شود. از آنجا که وجود این پلی مورفیسم معمول Pro12Ala در PPARγ با این تغییر در الگوی چربی در حاملین این پلی‌مورفیسم ارتباط معناداری دارد، بنابراین این پلی‌مورفیسم می‌تواند یک فاکتور خطر ژنتیکی برای هایپرلیپیدیمیای مرکب[9] و بیماران قلبی- عروقی[10] باشد (۲۱). موتاسیونی دیگر در ژن *PPARγ* که از نوع موتاسیون‌های منفی غالب است، سبب افزایش عملکرد محصول ژن[11] می‌شود. در موتانت‌های حامل *Pro115Gln*، شاهد تجمع زیاد بافت چربی به دلیل افزایش فعالیت چربی‌زایی (آدیپوژنز) هستیم. در این موتانت‌ها، مقاومت شدید به انسولین، فشار بالا[12] و تغییر در الگوهای چربی خون (تری‌گلیسیریدهای افزایش یافته و HDL کاهش یافته)، وجود دارد. از طرفی نتایج به دست آمده از تحقیقات حاکی از آن است که، بیان ۲ PPARγ در بافت چربی افراد چاق افزایش پیدا کرده و در طی کاهش وزن، بیان آن کاهش می‌یابد (۲۱). بیماران CAD[13] با دیابت نوع ۲، در مقایسه با بیماران غیر دیابتی CAD، سطوح بالاتری از MMP-2, MMP-8, MMP-9 (Matrix metalloproteinases) دارند. با فعال شدن PPARγ توسط TZDs، بیان ژن‌های هدف گوناگون القا یا بازداشته می‌شود. برای مثال، در سلول‌های عروقی، ترشح سیتوکین منوسیت[14] و MMP-9 را باز می‌دارد و بیان شیمیوکین اندوتلیالی[15] را کاهش می‌دهد. فعالیت سلول‌های ماهیچه‌ای صاف و T-cell را محدود می‌کند و اندازه زیان وارده را در انواع مدل-های حیوانی دارای تصلب شرائین را دربیماران CAD دارای دیابت نوع ۲، کاهش نقش به سزایی دارد (۲۶). فعال کردن PPARγ با TZDs بیان MMP-9 را در ماکروفاژهای انسانی و سلول‌های صاف عروقی کاهش می‌دهد. PPARγ هدف تیازولودیندیون‌ها که داروهای ایجاد کننده حساسیت به انسولین هستند، می‌باشد. این داروها در درمان دیابت‌های mellitus، گلوکوما[16] و دیگر عوارض ناشی از دیابت‌ها در شبکیه به کار می-روند (۶و۱۷). muraglitazor از آگونیست‌های غیر تیازولودندیونی[17] است که برای هر دو PPARα و PPARγ نقش فعال کنندگی دارد و برای درمان دیابت‌های نوع ۲ به کار می‌روند. TZDsها مقاومت به انسولین را در افراد دارای دیابت نوع ۲، با افزایش جذب محیطی گلوکز کاهش می‌دهند. اما اینکه PPARγ القا شده چگونه در کاهش مقامت به انسولین نقش دارد چندان مشخص نیست. هر چند مشخص شده است که فعالیت القا شده PPARγ توسط TZDs به طور مستقیم باعث فعالیت ضد دیابتی نمی‌شود (۲۷) و در ایجاد پاسخ‌های ضد التهابی دارای نقش است، اگرچه هنوز مکانیسم آن کاملا شناخته نشده است. یافته‌ها نشان می‌دهند که PPARγ با پاسخ‌های ضد التهابی[18] درآسم موبوط است. آگونیست‌های PPARγ مسیر انتقال پیام NF-Kβ را باز می‌دارد و کاهش اتصال فعال NF-Kβ به منطقه پروموتوری انواع زیادی از ژن‌هایی که ثابت شده است در التهاب مسیر هوایی از طریق مسیر PI3K/AKT نقش دارند را موجب می‌شوند. بنابراین بیان زیاد[19] در کاهش همه الگوهای آسمی نشان داده شده است (۱۷). و لیگاندهایش دارای پتانسیل تعدیل کردن فعالیت لنفوسیت‌های T و B و سلول‌های دندرتیکی[20] (DC) هستند. بنابراین فعال سازی PPARγ توسط برخی لیگاندهایش همچون 15d-PG J2 و Troglitazone منجر به کاهش فعالیت مونوسیت انسانی می‌گردد و می‌تواند روشی محتمل برای پایان دادن به فرایند التهاب در طی آخرین فاز التهاب باشد (۲۸). همچنین، PPARγها در تنظیم و تمایز ماکروفاژها، نقش دارد. آگونیست‌های طبیعی و سنتتیک PPARγ ممکن است، توسط بازداشتن چندین عملکرد مربوط به فعالیت میکروگلیالی

[9] Hyper lipidemia Combined
[10] Cardiovascular
[11] Gain-of-function
[12] hypertention
[13] Coronary artery disease
[14] Monocyte cytokine
[15] Endothelial chemokine
[16] Glaucoma
[17] Non-thiazollidinediones
[18] Anti-inflammatory
[19] Over expression
[20] Dendrites' cell

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.2.1.1]

(مهمترین جمعیت ماکروفاژی CNS)، همچنین بیان آنتی ژن‌های سطحی، سنتز نیتریک اکسید، پروستاگلاندین‌ها، سیتوکین‌های التهابی و شیموکین‌ها، از التهاب مغزی جلوگیری کنند (۲۹). بنابراین آگونیست‌های مختلف PPARγ که قادر به جلوگیری از فعالیت این سلول‌های ایمنی می‌گردند، می‌توانند برای درمان بیماری‌های نورودژنرتیو همچون MS، بیماری‌های آلزایمر، پارکینسون و غیره، هدف داروهای درمانی باشند (۲۹ و ۳۰). Rosiglitazone که با تمایل بالایی به PPARγ متصل می‌شود، قادر است از ترشح هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH) جلوگیری کند. یافته‌ها نشان می‌دهد که تیازولودیندیون‌ها ممکن است بتوانند بر روی بیماری کوشینگ[21] (CD) اثر درمانی داشته باشند. با به کار گیری صحیح، Rosiglitazone می‌تواند کورتیزول را در برخی از بیماران CD حداقل برای مدت زمانی کوتاه، طبیعی کند. اینکه فعال سازی PPARγ توسط Rosiglitazone تا چه اندازه بتواند در درمان نوع مزمن این بیماری موثر باشد احتیاج به مطالعات وسیعتری دارد (۲۲).

بیان PPARγ در زمان جنینی

پروتئین PPARγ در جفت طبیعی انسان، مول‌های هیداتیدیفرم و کارسینومای لایه بیرونی جنینی بیان می‌شود. مطالعات ایمنوهیستوشیمی ثابت می‌کند که در جفت طبیعی در دوره سه ماهه اول بارداری، PPARγ اساسا در هسته سلول‌های پرزهای سیتوتروفوبلاست، قرار گرفته در حالی که در ترم، معمولا در هسته سلول‌های سین سی تیو تروفوبلاست قرار می‌گیرد. در مول‌های هیداتیدیفرم، معمولا در هسته سلول‌های تروفوبلاستیک مکان‌یابی می‌شود. در حالی که در کوریوکارسینوما، تنها تعداد کمی از سلول‌های تروفوبلاست دارای PPARγ هسته‌ای هستند. بنابراین ممکن است که PPARγ در تمایز تروفوبلاست در طی تکامل جفت طبیعی نقش داشته باشد. تغییرات مشاهده شده به کمک ایمنوشیمی نشان می‌دهد که بیان PPARγ در طی حاملگی باعث تمایز بافتی وابسته به PPARγ می‌شود. نقش داشتن PPARγ در تمایز سلول‌های اپیتلیالی کلون، بافت چربی و ... تائیدی بر این گفته است. بنابر این به طور کلی از مقایسه بیماران تروفوبلاستیک همچون هیداتیدیفرم و کوریوکارسینوما و انواع طبیعی می‌توان نتیجه گرفت که PPARγ نقش مهمی در تمایز تروفوبلاستیک دارد (۲۰).

ارتباط PPARγ با سرطان

مطالعات مختلف نشان می‌دهندکه PPARγ بر روی سلول‌های کارسینوما در لاین‌های سلولی اثرات بازدارندگی فعالیت توموری دارد. PPARγ به صورت بازداشتن رشد و یا القا آپوپتوز یا تمایز عملکرد خود را انجام می‌دهد (۶). در معرض قراردادن سلول‌های اندوتلیالی با 15d-PG J2 (از لیگاندهای PPARγ) و همچنین بالا بردن بیان PPARγ با ورود پلاسمید حامل به این سلول‌ها، آپپتوز سلول‌های اندوتلیالی با واسطه کاسپاز القا می‌شود (۳۱). بنابر مشاهدات آزمایشگاهی لیگاندهای سنتتیک PPARγ از رشد سلول‌های توموری جلوگیری می‌کنند و در تعدادی از بدخیمی‌ها، فعالیت ضد توموری و القا آپپتوز نشان می‌دهند (۲۰ و ۲۲). الگوی بیان ژن‌ها در سلول‌های توموری با سلول‌های طبیعی فرق دارد. برای مثال اکثر تومورهای کولورکتال هرچند تک گیر هستند، ژن‌هایی در آنها شناخته شده است که در گسترش این تومور نقش دارند. هر چند لزوما باعث ایجاد آن نمی‌شوند، همچون ژن‌های *PPARγ* و *K-Ras, TGFβ, E-cadherin, SR* می‌باشند (۳۲). در مطالعه‌ای بر روی افراد دارای سرطان کلون مشخص شده که تعدادی از این افراد، دارای یک آلل جهش یافته PPARγ هستند که می‌تواند نشان‌دهنده نقش ضد توموری آن برای سرطان کلون باشد (۲۰). مطالعه بر روی رت‌ها نیز نشان می‌دهد که لیگاندهای PPARγ از رشد برخی تومورها جلوگیری می‌کند. همچنین لیگاندهای PPARγ و PPARα تکثیر سلولی را در Colonic mucosa بعد از در معرض قرارگیری با عوامل سرطان‌زای بیرونی کاهش می‌دهد. به علاوه مشاهده شده است که آگونیست‌های PPARγ تمایز را در لاین‌های سلولی سینه، کلون و کارسینومای مثانه القا می‌کند (۱۲). MCC-555 لیگاندی تیازولودیندیونی برای PPARγ است و دارای پتانسیل ضد دیابتی است. علاوه بر این، مشخص شده است که این دارو دارای فعالیت ضد توموری در لاین‌های سلولی سرطان پروستات می‌باشد. همچنین این لیگاند فعالیت آپوپتوزی را در سلول‌های سرطانی کولورکتال و

[21] Cushing's disease

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.2.1.1]

تومورهای معدی- رودی[۲۲] موجب می‌شود. بنابر این آپوپتوز و القا و تمایز توسط لیگاند PPARγ یک روش پیشنهادی برای درمان سرطان‌ها است (۳۳).

جمع‌بندی

PPARγ یکی از گیرنده‌های درون هسته‌ای وابسته به لیگاند می‌باشد. این فاکتور بدنبال ساخته شدن در سیتوپلاسم وارد هسته می‌گردد. مطالعات نشان داده که بدنبال تشدید بیان سازه شیمر *EGFP-PPARγ* سیتوپلاسم و هسته‌ها رنگ سبز فلورسنت را بخود می‌گیرند (۳۴ و ۳۵). اما بدنبال فعال شدن این فاکتور توسط لیگاندهای اختصاصی، PPARγ عمدتا در هسته‌ها جایگیری می‌نماید (۳۶). این فاکتور عملکردهای متنوعی را در سلول بر عهده دارد. از آن جمله می‌توان تنظیم سوخت و ساز چربی‌ها و اسیدهای چرب، قندها و پروتئین‌ها، همچنین همئوستازی بافتی، تمایز سلول و آپوپتوز را نام برد. ژن *PPARγ*، در سلول‌های عصبی دوران جنینی، بیان زیادی دارد و احتمالا در تمایز این سلول‌ها دارای نقش است. مطالعات اخیر بر روی نقش این فاکتور نشان می‌دهد که بیان ژن *PPARγ* بدنبال القای تمایز عصبی توسط رتینوئیک اسید در سلول‌های بنیادی جنینی افزایش می‌یابد (۳۷). مهار فعالیت محصول این ژن در هنگام تمایز عصبی موجب کاهش تشکیل آستروسیت‌ها میگردد (۳۷). همچنین این فاکتور در بسیاری از عملکردهای مهم سلولی در افراد بالغ دارای نقش‌های حیاتی است (۶، ۱۱). ابتدا تصور می‌شد، اسیدهای چرب، اثر خود را از طریق تغییر در ترکیب غشا و یا تاثیر بر جریان انتقال پیام اعمال می‌کنند. اما با مطالعات بعدی مشخص شد، اسیدهای چرب با اتصال به گیرنده‌های هسته‌ای محلول، با تنظیم بیان ژن اثر خود را اعمال می‌کنند یکی از این گیرنده‌ها PPARγ می‌باشد (۳۸ و ۳۹). استراتژی کلونینگ با استفاده از وکتور بیانی مناسب پستانداران، یک روش موثر و اولین قدم در آشکار نمودن فعالیت ژن‌های مختلف است. با توجه به نقش‌های فراوانی که به ایزوفرم‌های این گیرنده، نسبت داده می‌شود، این ایزوفرم‌ها یا پروموتر یا دومن‌های مختلف آنها، با اهداف گوناگون توسط محققان زیادی در جهان کلون شده‌اند تا بتوانند در سطح مولکولی عملکردهای آنها را بررسی کنند (۴۰). با بررسی‌های بیشتر بر روی نقش این گیرنده و عملکرد از دست رفته یا افزایش یافته آن در ناهنجاری‌ها و سرطان‌های مربوط به آن می‌توان، درک بهتری از عملکرد آن بدست آورد. همچنین، از آنجا که این گیرنده، می‌تواند به راحتی، برای داروهایی که لیگاندهای سنتتیک آن می‌باشند، هدف قرار گیرد، می‌توان با تنظیم عملکرد آن در بهبود عوارض ناشی از آنها گام برداشت. در آینده می‌توان با گسترش دامنه تحقیق بر این گیرنده، جهت شناخت و بررسی نحوه عملکرد داروهایی که با هدف قرار دادن PPARγ بر عوارض و بیماری‌های ناشی از عدم عملکرد صحیح این گیرنده نقش تصحیح کنندگی دارند، داروهای مناسب برای کاهش این عوارض پیشنهاد کرد. بنابراین از آنجا که ژن‌های هدف *PPAR*ها به متابولیسم اسیدهای چرب و آدیپوژنز مربوط هستند، می‌توان حدس زد که این‌ها پتانسیل‌های امید بخشی در درمان بسیاری از بیمارانی که از هیپولیپید، چاقی و دیابت‌ها زجر می‌برند، باشد (۴۱). همچنین بررسی ارتباط سرطان و نقش این گیرنده و تاثیر گذار بودن مواد مختلف بر این گیرنده، قابل بررسی است. امید است در آینده با پیشبرد تحقیقات دقیق‌تر درک بهتری از عملکردهای مولکولی این گیرنده داشته باشیم.

منابع

1. Otera H, Harano T, Honsho M, Ghaedi K, Mukai S, Tanaka A, Kawani A, Nobuhiro S and Fugiki Y (2000) The Mammalian Peroxin Pex5pL, the Longer Isoform of the Mobile Peroxisome Targeting Signal (PTS) Type 1 Transporter, Translocates the Pex7pzPTS2 Protein Complex into Peroxisomes via Its Initial Docking Site, Pex14p. Journal of Biological Chemistry. 272: 21703-21714.
2. Ghaedi K, Kawai A, Okumoto K, Tamura S, Shimozawa N, Suzuki Y, Kondo N and Fujiki Y (1999) Isolation and Characterization of Novel Peroxisome Biogenesis-Defective Chinese Hamster Ovary Cell Mutants Using Green Fluorescent Protein. Experimental Cell Research. 248: 489-497.
3. Fujiki Y, Okumoto K, Kinoshita N and Ghaedi K (2006) Lessons from peroxisome-deficient Chinese hamster ovary (CHO) cell mutants. Biochim Biophys Acta. 15514: 1-8.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.2.1.1]

4. Ghaedi K, Masanori H, Shimozawa N, Suzuki Y, Kondo N, Yukio F (2000) PEX3 Is the causal gene responsible for peroxisome membrane assembly–defective zellweger syndrome of complementation group G. American Journal of Human Genetics. 67: 976-981.
5. Hihi A, Michalik L, Wahli W (2002) PPARs: transcriptional effectors of fatty acids and their derivatives. Cellular and Molecular Life Sciences. 59: 790-798.
6. Aoun P, Simpkins J, Agarwal N (2003) Role of PPAR-γ ligands in neuroprotection against glutamate-induced cytotoxicity in retinal ganglion cells. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 44: 2999-3004.
7. Ghaedi k, Tajadod M, Vallian S, Esmaeili A (2007) Molecular functions of PPAR in human metabolism. Genetics in the 3rd millennium. 3: 1010-1015.
8. Klopotek A, Hirche F and Eder K (2006) PPARγ ligand Troglitazone lowers cholestrol synthesis in HeoG2 and Caco-2 cells via a reduced concentration of nuclear SREBP-2. Experiemntal Biology and Medicine. 231: 1365-72.
9. Yu S, Reddy JK (2007) Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors. Biochim Biophys Acta. 1771: 936-951.
10. Fajas L, Debril M, Auwerx J (2001) Proxisome proliferator-activated receptor-γ: from adipogenesis to carcinogenesis. Journal of molecular endocrinology, 27: 1-9.
11. Peraza M, Burdick A, Marin H, Gonzalez F, Peters J (2006) The Toxicology of Ligands for Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR). Toxicological sciences. 90: 269-295.
12. Greenwald P (2002) Cancer Prevention Clinical Trials. Journal Clinical Oncology. 20:14-22.
13. Bernardo A, Minghetti L (2006) PPAR-γ agonists as regulators of microglial activation and brain inflammation. Current Pharmaceutical Design. 12: 93-109.
14. Burn R and Spiegelman B (1997) PPARγ and the molecular control of adipogenesis. Journal of endocrinology. 155: 217-218.
15. Tontonoz P, Hu E, Devine J, Beale E and Spiegelman B (1995) PPARγ2 reglates adipose expression of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene. Molecular and cellular biology. 15: 351-357.
16. Viergutz T, Loehrke B, Poehlnd R, Becker F and Kanitz W (2000) Relationship between different stages of the corpus luteum and the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor γ protein in bovine large lutein cells. Journal of Reproduction and Fertility. 118: 153–161.
17. Lee K, Park S, Hwang P, Yi H, Song C, Chai O, Kim J, Lee M and Lee Y(2005) PPAR-gamma modulates allergic inflammation through up regulation of PTEN. The FASEB Journal. 19: 1033-1035.
18. Ren D, Collingwood T, Rebar E, Wolffe A, Camp H (2002) PPARγ knockdown by engineered transcription factors: exogenous PPARγ2 but not PPARγ1 reactivates adipogenesis. Gene & development. 16: 27-32.
19. Fajas L, Auboeuf D, Raspé E, Schoonjans K, Lefebvre AM, Saladin R, Najib J, Laville M, Fruchart JC, Deeb S, Vidal-Puig A, Flier J, Briggs MR, Staels B, Vidal H, Auwerx J (1997). The organization, promoter analysis, and expression of the human PPARgamma gene. Jounal of Biology Chemistry. 272: 18779-18789.
20. Capparcuccia L, Marzioni D, Giordano A, Fazioli F, Nictolis M, Busso N, Todros T and Castellucci M (2000) PPARγ expression in normal human placenta, hydatidiform mole and choriocarcinoma. Molecular human reproduction. 8: 574-579.
21. Swarbrick M, Chapman C, Quillan B, Hung J, Thompson P and Beilby J (2001) A Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor-γ2 in associated with combined hyperlipidaemia in obesity. European Journal of Endocrinology. 144: 277-282.
22. Ambrosi B, Asta C, Cannova S, Libe R, Vigo T and Epaminonda P (2004) Effects of chronic administration of PPAR-*g* ligand rosiglitazone in Cushing's disease. European Journal of Endocrinology. 151: 173–178.
23. Wada K, Nakajima A, Katayama K, Kudo C, Shibuya A, Kubota N, Terauchi Y, Tachibana M, Miyoshi H, Kamisaki Y, Mayumi T, Kadowaki T, and Blumberg R (2006) Peroxisome proliferator-activated receptor γ-mediated regulation of neural stem cell proliferation and differentiation. Journal of Biological Chemistry. 281: 12673-12681.
24. Semple RK, Krishna V, Chatterjee K, O'Rahilly S (2006) PPARγ and human metabolic disease. American Society for Clinical Investigation. 116: 581-589.
25. Ghoussaini M, Meyre D, Lobbens S, Charpentier G, Clement K, Charles A (2005) Implication of the Pro12Ala polymorphism of the PPARγ2 gene in type 2 diabetes and obesity in the French population. BMC Medical Genetics. 22: 6-11.
26. Marx N, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, Schmidt A (2003) Antidiabetic PPARγ-Activator Rosiglitazone Reduces MMP-9 Serum Levels in Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 23: 283-288.
27. Fukui Y, Mausi S, Osada S, Umesono K and Motojima K (2000) A New Thiazolidinedione, NC-2100, Which Is a Weak PPARγ_ Activator, Exhibits Potent Antidiabetic Effects and Induces Uncoupling Protein 1 in White Adipose Tissue of KKAy Obese Mice. Diabetes. 49: 759-767.
28. Appel S, Mirakaj V, Bringmann A, Weck M, Grunebach F and Brossart P (2005) PPAR-gamma agonists inhibit toll-like receptor mediated activation of dendritic cells via the MAP kinase and NF-kappaB pathways. Blood. 106: 3888-94.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.2.1.1]

nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. Progress in lipid Research. 45: 120-135.

29. Bernado A, Minghetti L (2006). PPARγ agonists as regulators of microglial activation and brain inflammation. Current Pharmaceutical design., 12: 93-109.
30. Liu B (2006). Modulation of microglial pro-inflammatory and neurotoxic activity for the treatment of Parkinson's disease. The AAPS Journal. 8: 606-621.
31. Ho T, Chen S, Yang Y, Liao C, Cheng H and Tsao Y (2007) PEDF induces p53-mediated apoptosis through PPAR gamma signaling in human umbilical vein endothelial cells. Cardiovascular Research. 76: 213-223.
32. Fischer H, Stenling R, Rubio C and Lindblom A (2001) Differential expression of Aquaporin 8 in human colonic epithelial cells and colorectal tumors. BMC Physiology. 1:1-5.
33. Yamaguchi K, Lee S, Eling T, Baek S (2006) A novel peroxisome proliferator–activated receptor γ ligand, MCC-555, induces apoptosis via posttranscriptional regulation of NAG-1in colorectal cancer cells. Molecular Cancer Therapy. 5: 1352-1361.
34. Ghasemi S, Ghaedi K, Nasr Eafahani MH, Tanhaei S, Rabeei F, Karbalaii K, Baharvand H, Esmaili A (2010) Intranuclear localization of EGFP-mouse PPARγ1 in bovine fibroblast cells. Yakhteh medical journal. 12: 97-104.
35. Ghasemi S, Ghaedi K, Nasr Eafahani MH, Esmaili A, Tanhaei S, Rabeei F, Karbalaii K, Baharvand H (2008) Cloning of mouse PPARγ1cDNA in EGFP-C1 expression vector. Research Journal of university of Isfahan (Science). 35: 181-194.
36. Helledie T, Antonius M, Sørensen RV, Hertzel AV، Bernlohr DA، Kølvraa S، Kristiansen K, Mandrup S (2000) Lipid-binding proteins modulate ligand-dependent transactivation by peroxisome proliferator-activated receptors and localize to the nucleus as well as the cytoplasm. Journal of Lipid Research. 41: 1740-51.
37. Ghoochani A, Shabani K, Peymani M, Ghaedi K, Karamali F, Karbalaei K, Tanhaie S, Salamian A, Esmaeili A, Valian-Borujeni S, Hashemi M, Nasr-Esfahani MH, Baharvand H (2011) The Influence of peroxisome proliferator-activated receptor γ1 during differentiation of mouse embryonic stem cells to neural cells. Differentiation (Submitted).
38. Vidal-Puig A, Considine R, Jimenez-Linan M, Werman A, Pories W, Caro J, Flier J (1997) Peroxisome prolirferator-activated receptor gene expression in human tissues. Journal of Clinical Investigation. 99:2416-2422.
39. Zhu Y, Alvares K, Huang Q, Rao M and Reddy J (1993) Cloning of a new member of the peroxisome proliferator-activated receptor gene family from mouse liver. Journal of Biology Chemistry. 268: 26817-26820.
40. Hu E, Tontonoz P, Spiegelman B (1995) Transdifferentiation of myoblasts by the adipogenic transcription factors PPARγ and C/EBPα. Cell biology. 92:9856-9860.
41. Feige JN, Gelman L, Michalik L, Desvergene B, Wahli W (2006) From molecular action to physiologic outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.2.1.1]