

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksosomów i ich rola w rozrodzie

KATARZYNA KAMIŃSKA, IWONA BOGACKA*, MARTA WASIELAK, MAREK BOGACKI

Pracownia Biologii Zarodka Instytutu Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN, ul. Tuwima 10, 10-747 Olsztyn

*Katedra Fizjologii Zwierząt Wydziału Biologii UWM, ul. Oczapowskiego 1A, 10-719 Olsztyn

Kamińska K., Bogacka I., Wasielak M., Bogacki M.

Peroxisome proliferator activated receptors and their role in reproduction

Summary

Peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) are transcriptional factors belonging to the nuclear receptor superfamily. Three members of the PPAR family have been characterized as PPAR α , PPAR β and PPAR γ , encoded by separate genes. These isoforms exhibit diverse expression patterns and are activated by different ligands that cause various biological effects. The PPARs are mainly responsible for homeostasis and lipid metabolism. Recently it has been discovered that PPARs play a crucial role in the female reproductive system. PPAR γ is expressed in the ovary, endometrium, placenta and fetal membranes. The lack of functional receptors PPAR γ or PPAR β results in aberrant placentation and leads to lethality in rodents. PPAR β is abundantly expressed at implantation sites in mice uteri which suggests its role in implantation. Summarizing, in the recent decade studies have revealed new functions of PPARs as the family of receptors that regulate reproductive processes.

Keywords: PPAR, placenta, reproduction, pregnancy

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksosomów (PPAR, peroxisome proliferator activated receptors) należą do rodziny receptorów jądrowych i zostały scharakteryzowane po raz pierwszy w wątrobie myszy przez Issemana i Greena w roku 1990 (21). Są to receptory ligando-zależne, które posiadają typową dla receptorów jądrowych budowę domenową i pełnią rolę czynników transkrypcyjnych (34). Połączenie liganda z receptorem nie prowadzi jednak do jego pełnej aktywacji. Ważnym etapem jest utworzenie heterodimeru z receptorem dla kwasu 9-cis retinowego (R \times R), który ma zdolność do łączenia się z konserwatywną sześci nukleotydową sekwencją DNA (PPRE, PPAR response element), znajdującą się w obrębie promotora docelowego genu. Receptory PPAR modulują transkrypcję wielu genów a ich funkcja może być modyfikowana przez szereg koaktywatorów i korepresorów, które odpowiednio stymulują lub hamują aktywność receptorów (13). Nie są one jednak niezbędne, by receptor PPAR funkcjonował prawidłowo.

Dotychczas scharakteryzowano trzy formy tego receptora: PPAR α , PPAR β (nazywany również δ lub NUC-1) i PPAR γ . Pomimo iż charakteryzują się one wysoką zgodnością na poziomie sekwencji aminokwasowej oraz struktury przestrzennej, to są kodowane przez oddzielne geny. Ponadto różnią się profilem ekspresji oraz aktywowane są przez różne ligandy wywołujące odmienne efekty biologiczne (22, 44). Scharakteryzowano wiele substancji endogennych i syntetycznych, które posiadają zdolności

do wiązania się z receptorami PPAR. Ich naturalnymi ligandami mogą być nienasycone kwasy tłuszczowe oraz niektóre prostaglandyny i utlenione fosfolipidy (22). Jednak wciąż nie do końca jest pewne, które z tych substancji są najbardziej specyficzne dla określonego rodzaju receptora PPAR w warunkach *in vivo*. Wśród syntetycznych, wysoko specyficznych ligandów receptorów PPAR α na uwagę zasługują związki z grupy fibratów (klofibrat, bezafibrat, fenofibrat), które stosowane u ludzi z hipertriglicydemią regulują poziom lipidów we krwi. Wśród egzogennych agonistów receptorów PPAR γ należy wymienić grupę związków określaną jako tiazolidinediony (TZD), a wśród nich pioglitazon, rosiglitazon, stosowane w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 lub zespołem policystycznych jajników (PCOS) (30). Do ligandów receptorów PPAR β zalicza się substancje, bez szczególnej klasyfikacji do konkretnej grupy związków: L-154041, GW501516, PGJ $_2$ (15-deoksy 12-14 prostaglandyna J $_2$) oraz NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs).

PPAR α

Receptor PPAR α został scharakteryzowany jako pierwszy ze wszystkich izoform (22). Jego największą ekspresję obserwuje się w komórkach wątroby oraz w tkankach, gdzie najintensywniej zachodzą procesy kataboliczne: sercu, mięśniach szkieletowych i nerce (9). Zdecydowanie niższą ekspresję notuje się w tkance tłuszczowej. Aktywacja receptora PPAR α w wątrobie u gry-

zoni prowadzi do wzrostu liczby peroksysomów, a długotrwałe podawanie proliferatorów (czynników zwiększających proliferację) peroksysomów (np. ksenobiotyków, fibratów) prowadzi do powstania nowotworów wątroby, wskazując na udział tego receptora w procesie proliferacji hepatocytów i cyklu komórkowym (39). Powyższy efekt obserwowany jest jednak wyłącznie u gryzoni i nie występuje u ludzi (38).

Aktywacja receptora PPAR α przynosi wielorakie korzyści w komórkach wątroby, sercu i mięśniach szkieletowych. PPAR α uważany jest za regulator metabolizmu energetycznego, odpowiedzialny głównie za katabolizm kwasów tłuszczowych (39). Podawanie agonistów receptorów PPAR α stymuluje lipolizę, wychwytywanie kwasów tłuszczowych z krwi i ich wewnątrzkomórkowe wiązanie, a następnie zwiększa ich oksydację w mitochondriach, peroksysomach i mikrosomach. Badania wskazują, że każdy etap oksydacji kwasów tłuszczowych w mitochondriach łącznie z ich transportem do mitochondrium wymaga enzymów regulowanych przez PPAR α . Aktywacja tych receptorów hamuje również syntezę kwasów tłuszczowych *de novo*, przez co obniża koncentrację endogennych triglicerydów, a tym samym zmniejsza ilość wychodzących z wątroby lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL). PPAR α wspomaga również syntezę glukozy poprzez regulację enzymów uczestniczących w procesie glukoneogenezy. Dlatego też fibraty, aktywatory receptorów PPAR α , znalazły powszechne zastosowanie w leczeniu zaburzeń gospodarki lipidowej oraz arteriosklerozy (40).

Sugeruje się też udział PPAR α w modulowaniu procesów immunologicznych i funkcji układu krwionośnego, o czym świadczyć może wysoka ekspresja tego receptora w makrofagach, komórkach śródbłonna, mięśniach gładkich naczyń krwionośnych (41). Niektórzy autorzy podkreślają również rolę PPAR α w regulacji procesów rozrodczych. Ekspresję PPAR α obserwowano w łożysku szczura oraz człowieka (12), jednak nie jest do końca jasno określona ich funkcja. Przypuszczać można, że nie jest ona kluczowa, ponieważ u myszy pozbawienie funkcjonalnego receptora nie spowodowało nieprawidłowości w rozwoju łożyska, a potomstwo nie różniło się od myszy, u których receptor PPAR α funkcjonował prawidłowo (33, 41).

PPAR γ

Receptor PPAR γ występuje w trzech izoformach: γ 1, γ 2 i γ 3, które powstają w wyniku alternatywnego składowania genu (47). U człowieka formy γ 1 i γ 3 kodują identyczne białko, które różni się od białka PPAR γ 2 obecnością na końcu -NH $_2$ dodatkowych 28 aminokwasów (3). Obecność PPAR γ 1 stwierdzono w wielu tkankach: sercu, nerkach, trzustce, śledzionie, mięśniach szkieletowych, okrężnicy, makrofagach. Ekspresja PPAR γ 2 ograniczona jest głównie do tkanki tłuszczowej, podczas gdy PPAR γ 3 występuje w największych ilościach w makrofagach, jelicie grubym i białej tkance tłuszczowej (31).

Z danych piśmiennictwa wynika, że receptor PPAR γ reguluje różnorodne funkcje w organizmie. Aktywacja receptora PPAR γ moduluje transkrypcję i/lub aktywność kluczowych czynników regulujących energetyczną ho-

meostazę organizmu. Szczególnie istotną rolę odgrywa on w tkance tłuszczowej, gdzie występuje w koncentracjach 10-30 razy wyższych niż w innych tkankach (45). Receptor PPAR γ uczestniczy w procesie adipogenezy, czyli różnicowania się preadipocytów w dojrzałe komórki tłuszczowe (20), a także reguluje metabolizm lipidów poprzez wpływ na ekspresję genów kodujących enzymy zaangażowane w procesy lipolizy, lipogenezy czy oksydacji kwasów tłuszczowych (6-8). Ważny jest też jego udział w transporcie glukozy do komórki i jej przemianach (2). Tiazolidinediony (TZD), które stanowią grupę syntetycznych ligandów receptorów PPAR γ , są stosowane w walce z cukrzycą typu 2 i prowadzą do wyraźnego obniżenia poziomu glukozy oraz triglicerydów we krwi, a także wzrostu wrażliwości tkanek na insulinę (25).

W ostatnich latach podkreśla się udział receptorów PPAR γ w fizjologii rozrodu. Ekspresję receptora PPAR γ stwierdzono w wielu tkankach układu rozrodczego samicy: komórkach lutealnych, ziarnistych i osłonki wewnętrznej jajnika, a także w komórkach błony śluzowej macicy oraz łożysku i błonach płodowych (23, 35), co sugeruje jego udział w prawidłowym przebiegu cyklu rujowego i ciąży. Jak wskazują badania, PPAR γ jest krytycznym czynnikiem w rozwoju embrionalnym, ponieważ jego inaktywacja u myszy jest letalna i prowadzi do śmierci embrionów we wczesnej fazie rozwoju (u myszy dzień 9,5 i 11,5. u szczura), kiedy składniki pokarmowe zaczynają docierać do zarodka poprzez łożysko, a nie przez pęcherzyk żółtkowy (4). Wszystkie zarodki uzyskane od homozygotycznych myszy PPAR γ (PPAR γ ^{-/-}) w 9,5. dniu rozwoju embrionalnego były martwe, podczas gdy wyizolowane przed tym dniem rozwijały się prawidłowo (4). Analiza martwych zarodków ujawniła nieprawidłowości w rozwoju naczyń krwionośnych łożyska oraz niedorozwój tarczki kosmówkowej prowadzącej do zaburzeń w komunikacji maczyno-płodowej w okresie wczesnej ciąży. Wykazano również, iż bezpośrednim skutkiem dysfunkcji łożyska są nieprawidłowości w budowie serca zarodka wyrażające się degradacją beleczek mięśniowych oraz niedorozwojem przegrody przedstonkowo-komorowej (4).

W badaniach prowadzonych na szczurach obserwowano wysoką ekspresję tego receptora w formującym się łożysku, (dzień 13. rozwoju embrionalnego) oraz w późniejszych etapach ciąży. Autorzy sugerują, że receptor ten uczestniczy w regulacji transportu i przemian kwasów tłuszczowych w trofoblaście, podobnie jak czyni to w komórkach tłuszczowych. Podawanie syntetycznych agonistów receptora PPAR γ szczurom w 9.-11. dniu ciąży zmniejszało śmiertelność płodów o 50%, ale nie wpływało na wagę płodów i łożyska (1). Z kolei wysoki poziom ekspresji receptora PPAR γ w ludzkim trofoblaście oraz hamujący wpływ syntetycznych i naturalnych agonistów receptora podawanych w nadmiarze na proces inwazji trofoblastu w warunkach *in vitro* podkreślają jego ważną funkcję podczas implantacji zarodka (17). Powyższe wyniki sugerują, iż receptor PPAR γ jest niezbędny do rozwoju trofoblastu, jego inwazji oraz prawdopodobnie uczestniczy w metabolizmie lipidów, a zmiany w ekspresji i/lub aktywności tego receptora mogą powodować zaburzenia w przebiegu ciąży (17).

Nieliczne dane literaturowe sugerują udział receptora PPAR γ w zapoczątkowaniu porodu u kobiet. Porodom, które odbywają się w terminie, a zwłaszcza porodom przedterminowym, towarzyszy wzrost białek i cytokin prozapalnych, które stymulować mogą skurcze macicy. Dotychczas wykazano, że aktywacja receptorów PPAR γ może skutecznie hamować sekrecję pozapalnych cytokin, IL-6, IL-8, TNF α , przez pobrane od kobiet tkanki łożyska, owodni i kosmówki inkubowane w warunkach *in vitro* (27), a zdolność antyzapalna receptorów PPAR γ może sugerować ich udział w regulacji aktywności macicy podczas ciąży i porodu. Świadczyć o tym może obserwacja, iż ekspresja receptora, która jest dość stabilna w czasie ciąży gwałtownie spada w błonach płodowych tuż przed porodem (14) umożliwiając prawdopodobnie tym samym wzrost uwalniania cytokin prozapalnych. Podczas gdy ekspresja receptora PPAR γ spada w tym okresie, istotnie wzrasta ekspresja enzymu cyklooksygenazy 2 (COX-2) katalizującego syntezę prostaglandyn niezbędnych do modulowania aktywności skurczowej macicy (14).

Receptory PPAR γ mogą regulować podstawowe funkcje jajnika (23). Jego ekspresję stwierdzono w jajniku krowy (33), kobiety (26), szczura (9) i świni (43). Wykazano, że u przeżuwaczy i gryzoni poziom ekspresji tego receptora jest wyższy w komórkach ziarnistych niż w komórkach osłonki wewnętrznej i komórkach lutealnych (18, 19, 22). Sugeruje się, że receptor ten uczestniczy w różnicowaniu i proliferacji komórek pęcherzyka jajnikowego w kierunku komórek lutealnych (24), a także w procesie steroidogenezy w komórkach pęcherzyka jajnikowego, chociaż dostępne dane literaturowe są nieliczne i niejednoznaczne. Podczas gdy w jednych badaniach obserwowano zwiększoną sekrecję progesteronu i estradiolu przez komórki ziarniste szczura w obecności aktywatorów receptorów PPAR γ (24), to w innych wykazywano, że aktywacja tego receptora prowadziła do redukcji produkcji progesteronu przez komórki ziarniste (19) oraz komórki osłonki wewnętrznej pęcherzyków jajnikowych świni (43). Ponadto obserwowano hamowanie ekspresji i aktywności aromatazy P450 – enzymu odpowiedzialnego za konwersję androgenów do estrogenów – w ludzkich komórkach ziarnistych (16). Nieliczne dane opisujące udział receptorów PPAR γ w procesie steroidogenezy w ciałku żółtym wskazują, że troglitazon (agonista receptorów PPAR γ) stymulował sekrecję progesteronu przez komórki lutealne krowy, a w przypadku braku ciąży lub implantacji ekspresja receptora PPAR γ w ciałku żółtym uległa wyraźnemu obniżeniu (33).

Tkankowo-specyficzna delecja PPAR γ w jajniku myszy nie wpływa na proces jajnikowej folikulogenezy, ale prowadzi do zaburzeń procesu implantacji zarodków, co może wynikać z obniżonej sekrecji progesteronu i estradiolu przez ciałko żółte, kluczowych hormonów w tym procesie (11). Z kolei podanie syntetycznych agonistów receptorów PPAR γ również nie wpływało na proces folikulogenezy, ale prowadziło do wzrostu koncentracji progesteronu w osoczu badanych szczurów (28).

Powyższe dane wyraźnie wskazują, że receptor PPAR γ jest niezbędny do prawidłowego przebiegu ciąży. Ważne jest również jego znaczenie w prawidłowym przebiegu

cyklu rujowego, a dostępne dane, które często są fragmentaryczne i niejednoznaczne, zachęcają do prowadzenia badań w tym kierunku.

PPAR β

Receptor PPAR β jest najbardziej rozpowszechnioną formą receptora PPAR w organizmie i jednocześnie najmniej poznaną formą, a jego fizjologiczna rola jest wciąż słabo opisana w literaturze. Obecność receptora PPAR β zlokalizowano w wielu tkankach, ale największa ekspresja mRNA występuje w mózgu, tkance tłuszczowej, skórze, mięśniach szkieletowych oraz łożysku (25), co świadczy o wielokierunkowym jego działaniu. Do najważniejszych funkcji tego receptora należy regulacja metabolizmu lipidów (10). PPAR β stymuluje proliferację preadipocytów, bierze udział w utlenianiu kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych oraz odpowiada za homeostazę lipoprotein (15). Ponadto uczestniczy on w przemianach kwasów tłuszczowych w mózgu (46) oraz jest odpowiedzialny za różnicowanie pewnych typów komórek, np. keratynocytów (36). Wielkie nadzieje wiąże się z jego prawdopodobnym udziałem w różnicowaniu się oligodendrocytów, które uczestniczą w mielinizacji aksonów (42). Niektórzy autorzy dopatrują się również ochraniającego wpływu aktywacji receptora na neurony w mózdzku, sugerując rolę w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych (45). Ponadto znaczącą funkcję receptora podkreśla się w etiologii otyłości i cukrzycy typu 2 (15). Aktywacja receptora poprzez specyficzne ligandy prowadzi do wyraźnego obniżenia koncentracji triglicerydów i glukozy u osobników z cukrzycą typu 2, a także redukcji ilości tkanki tłuszczowej i zwiększenia wrażliwości tkanek na insulinę u osobników otyłych (5).

Rola receptora PPAR β w procesach reprodukcyjnych jest słabo poznana, jednak jego właściwe funkcjonowanie jest niezbędne do prawidłowego przebiegu ciąży. Podkreśla się jego znaczenie podczas implantacji, o czym świadczy wysoki poziom ekspresji genu PPAR β w macicy, w miejscach, w których dochodzi do implantacji (32). Ponadto badania dowiodły, iż prostacyklina, niezbędna do prawidłowego przebiegu implantacji, działa właśnie poprzez receptor PPAR β (31). Ponadto u myszy pozbawionych receptora PPAR β obserwuje się bardzo wysoką śmiertelność płodów po 10,5. dniu rozwoju embrionalnego (37), a myszy, które urodziły się, były w pełni płodne pomimo wyraźnie mniejszych rozmiarów. Obserwowano wysoką ekspresję PPAR β w łożysku, a jego analiza histologiczna w 12,5. dniu rozwoju embrionalnego ujawniła bardzo duże nieprawidłowości w budowie, co może być przyczyną wysokiej śmiertelności płodów (4). Dlatego też właściwe funkcjonowanie PPAR β jest wymagane do prawidłowego formowania łożyska, a tym samym do prawidłowego rozwoju embrionalnego.

Podsumowanie

Odkryte w latach 90. receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów cieszą się bardzo dużym zainteresowaniem przemysłu farmaceutycznego ze względu na swój wpływ na metabolizm lipidów i glukozy, odpowiedź immunologiczną, przebieg procesów zapalnych, podziały oraz różnicowanie komórek. W ostatnich latach

badania wykazały, iż właściwe funkcjonowanie tych czynników transkrypcyjnych konieczne jest do prawidłowego przebiegu ciąży oraz embriogenezy. Badania nad rolą rodziny PPAR w rozrodzie zwierząt i człowieka mogą przyczynić się do poznania przyczyn śmiertelności zarodków i opracowania zapobiegawczych metod farmakologicznych i terapeutycznych.

Piśmiennictwo

- Asami-Miyagishi R., Iseki S., Usui M., Uchida K., Kubo H., Morita I.: Expression and function of PPAR gamma in rat placental development. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 2004, 315, 497-501.
- Auwertx J.: PPAR γ , the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999, 42, 1033-1049.
- Barak Y., Liao D., He W., Ong E. S., Nelson M. C., Olefsky J. M., Boland R., Evans R. M.: Effects of peroxisome proliferator-activated receptor delta on placental, adiposity, and colorectal cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99, 303-308.
- Barak Y., Nelson M. C., Ong E. S., Jones Y. Z., Ruiz-Lozano P., Chien K. R., Koder A., Evans R. M.: PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol. Cell.* 1999, 4, 585-595.
- Berger J., Moller D. E.: The mechanisms of action of PPARs. *Ann. Rev. Med.* 2002, 53, 409-435.
- Bogacka I., Ukropcova B., McNeil M., Gimble J. M., Smith S. R.: Structural and functional consequences of mitochondrial biogenesis in human adipocytes in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 6650-6656.
- Bogacka I., Xie H., Bray G. A., Smith S. R.: Pioglitazone induces mitochondrial biogenesis in human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Diabetes* 2005, 54, 1392-1399.
- Bogacka I., Xie H., Bray G. A., Smith S. R.: The effect of pioglitazone on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma target genes related to lipid storage in vivo. *Diabetes Care* 2004, 27, 1660-1667.
- Braissant O., Fougelle F., Scotto C., Dauca M., Wahli W.: Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology* 1996, 137, 354-366.
- Chih-Hao L., Olson P., Evans R. M.: Minireview: Lipid Metabolism, Metabolic Diseases, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *Endocrinology* 2003, 144, 2201-2207.
- Cui Y., Miyoshi K., Claudio E., Siebenlist U. K., Gonzalez F. J., Flaws J., Wagner K. U., Hennighausen L.: Loss of the peroxisome proliferation-activated receptor gamma (PPAR-gamma) does not affect mammary development and propensity for tumor formation but leads to reduced fertility. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 17830-17835.
- Daoud G., Simoneau L., Masse A., Rassart E., Lafond J.: Expression of cFABP and PPAR in trophoblast cells: effect of PPAR ligands on linoleic acid uptake and differentiation. *Biochim. Biophys. Acta* 2005, 1687, 181-194.
- Direnzo J., Soderstrom M., Kurokawa R., Oglastro M., Ricote M., Ingrey S., Horlein A., Rosenfeld M. G., Glass C. K.: Peroxisome proliferator-activated receptors and retinoic acid receptors differentially control the interactions of retinoid X receptor heterodimers with ligands, coactivators, and corepressors. *Mol. Cell. Biol.* 1997, 17, 2166-2176.
- Dunn-Albanese L. R., Ackerman W. E. 4th, Xie Y., Iams J. D., Kniss D. A.: Reciprocal expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and cyclooxygenase-2 in human term parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004, 190, 809-816.
- Evans R. M.: PPARs and the complex journey to obesity. *Keio J. Med.* 2004, 53, 53-58.
- Fan W., Yanase T., Morinaga H., Mu Y. M., Nomura M., Okabe T., Goto K., Harada N., Nawata H.: Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and retinoid X receptor inhibits aromatase transcription via nuclear factor-kappaB. *Endocrinology* 2005, 146, 85-92.
- Fournier T., Handschuh K., Tsatsaris V., Evain-Brion D.: Involvement of PPAR γ in human trophoblast invasion. *Placenta* 2007, 21, 76-81.
- Froment P., Fabre S., Dupont J., Pisselet C., Chesneau D., Staels B., Monget P.: Expression and functional role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in ovarian folliculogenesis in the sheep. *Biol. Reprod.* 2003, 69, 1665-1674.
- Gasic S., Bodenbun Y., Nagamani M., Green A., Urban R. J.: Troglitazone inhibits progesterone production in porcine granulosa cells. *Endocrinology* 1998, 139, 4962-4966.
- Hu E., Kim J. B., Sarraf P., Spiegelman B. M.: Inhibition of adipogenesis through MAP kinase-mediated phosphorylation of PPAR-gamma. *Science* 1996, 274, 2100-2103.
- Issemann I., Green S.: Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990, 347, 645-649.
- Kliwer S. A., Sundseth S. S., Jones S. A., Brown P. J., Wisley G. B., Koble C. S., Devchand P., Wahli W., Willson T. M., Lenhard J. M., Lehmann J. M.: Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors α and γ . *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1997, 94, 4318-4323.
- Komar C. M., Braissant O., Wahli W., Curry T. E. Jr.: Expression and localization of PPARs in the rat ovary during follicular development and the periovulatory period. *Endocrinology* 2001, 142, 4831-4838.
- Komar C. M.: Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and ovarian function – implications for regulating steroidogenesis, differentiation, and tissue remodeling. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2005, 3, 1-14.
- Kota B. P., Huang T. H., Roufogalis B. D.: An overview on biological mechanisms of PPARs. *Pharmacol. Res.* 2005, 51, 85-94.
- Lambe K. G., Tugwood J. D.: A human peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma is activated by inducers of adipogenesis, including thiazolidinedione drugs. *Eur. J. Biochem.* 1996, 239, 1-7.
- Lappas M., Permezel M., Georgiou H. M., Rice G. E.: Regulation of proinflammatory cytokines in human gestational tissues by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma: effect of 15-deoxy-Delta(12,14)-PGJ(2) and troglitazone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, 4667-4672.
- Lebovic D. I., Kir M., Casey C. L.: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2004, 82, 1008-1013.
- Lee S. S., Pineau T., Drago J., Lee E. J., Owens J. W., Kroetz D. L., Fernandez-Salguero P. M., Westphal H., Gonzalez F. J.: Targeted disruption of the α isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators. *Mol. Cell. Biol.* 1995, 15, 3012-3022.
- Lehman J. M., Moore L. B., Smith-Oliver T. A., Wilkison W. O., Wilson T. M., Kliwer S. A.: An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ . *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 12953-12956.
- Lehrke M., Lazar M. A.: The many faces of PPAR-gamma. *Cell* 2005, 123, 993-999.
- Lim H., Gupta R. A., Ma W. G., Paria B. C., Moller D. E., Morrow J. D., DuBois R. N., Trzaskos J. M., Dey S. K.: Cyclo-oxygenase-2-derived prostacyclin mediates embryo implantation in the mouse via PPAR-delta. *Genes. Dev.* 1999, 13, 1561-1574.
- Lohrke B., Viergutz T., Shahi S. K., Pohland R., Wollenhaupt K., Goldammer T., Walzel H., Kanitz W.: Detection and functional characterisation of the transcription factor peroxisome proliferator-activated receptor gamma in lutein cells. *J. Endocrinol.* 1998, 159, 429-439.
- Mangelsdorf D. J., Evans R. M.: The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell* 1995, 83, 841-850.
- Marvin K. W., Eykholt R. L., Keelan J. A., Sato T. A., Mitchell M. D.: The 15-deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J(2) receptor, peroxisome proliferator activated receptor-gamma (PPAR-gamma) is expressed in human gestational tissues and is functionally active in JEG3 choriocarcinoma cells. *Placenta* 2000, 21, 436-440.
- Matsuura H., Adachi H., Smart R. C., Xu X., Arata J., Jetten A. M.: Correlation between expression of peroxisome proliferator-activated receptor beta and squamous differentiation in epidermal and tracheobronchial epithelial cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1999, 147, 85-92.
- Nadra K., Anghel S. I., Joye E., Tan N. S., Basu-Modak S., Trono D., Wahli W., Desvergne B.: Differentiation of trophoblast giant cells and their metabolic functions are dependent on peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta. *Mol. Cell. Biol.* 2006, 26, 3266-3281.
- Palmer C. N., Hsu M. H., Griffin K. J., Raucy J. L., Johnson E. F.: Peroxisome proliferator activated receptor-alpha expression in human liver. *Mol. Pharmacol.* 1998, 53, 14-22.
- Peters S. J., Harris R. A., Wu P., Pehleman T. L., Heigenhauser G. J., Spriet L. L.: Human skeletal muscle PDH kinase activity and isoform expression during a 3-day high-fat/low-carbohydrate diet. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001, 281, 1151-1158.
- Pineda Torra I., Gervois P., Staels B.: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. *Curr. Opin. Lipidol.* 1999, 10, 151-159.
- Plutzky J.: Emerging concepts in metabolic abnormalities associated with coronary artery disease. *Curr. Opin. Cardiol.* 2000, 15, 416-421.
- Saluja I., Granneman J. G., Skoff R. S.: PPARs agonists stimulate oligodendrocyte differentiation in tissue culture. *Glia.* 2001, 33, 194-204.
- Schmidt A., Endo N., Rutledge S. J., Vogel R., Shinar D., Rodan G. A.: Identification of a new member of the steroid hormone receptor superfamily that is activated by a peroxisome proliferator and fatty acid. *Mol. Endocrinol.* 1992, 6, 1634-1641.
- Schoppee P. D., Garmey J. C., Veldhuis J. D.: Putative Activation of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Impairs Androgen and Enhances Progesterone Biosynthesis in Primary Cultures of Porcine Theca Cells. *Biol. Reprod.* 2002, 66, 190-198.
- Smith S. A., Monteh G. R., Robinson J. A., Venkata N. G., May F. J., Roberts-Thomson S. J.: Effect of the peroxisome proliferator-activated receptor beta activator GW0742 in rat cultured cerebellar granule neurons. *J. Neurosci. Res.* 2004, 77, 240-249.
- Wang Y. X., Zhang C. L., Yu R. T., Cho H. K., Nelson M. C., Bayuga-Ocampo C. R., Ham J., Kang H., Evans R. M.: Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPAR delta. *PLOS Biol.* 2004, 2, 1532-1539.
- Zhu Y., Qi C., Korenberg J. R., Chen X. N., Noya D., Rao M. S., Reddy J. K.: Structural organization of mouse peroxisome proliferator-activated receptor gamma (mPPAR gamma) gene: alternative promoter use and different splicing yield two mPPAR gamma isoforms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995, 92, 7921-7925.

Adres autora: dr Marek Bogacki, ul. Tuwima 10, 10-747 Olsztyn; e-mail: marbo@pan.olsztyn.pl