

# NUKLEÁRNE RECEPTORY A MOŽNÉ METABOLICKÉ PORUCHY

---

Ján Chandoga, Robert Petrovič, Ján Futas



Centrum lekárskej genetiky FN,  
Úsek dedičných metabolických chorôb,  
Špitálska 10, 813 69 Bratislava

# Štruktúra nukleárneho receptora - heterodiméru

---

DR= direct repeats      TGACCT t(xxx) TGACCT  
IR = inverted repeats    GGGTCA g TGACCC  
ER= everted repeats      TGA ACT (6-8x) AGTTCA

**PPAR**-receptor aktivovaný peroxizómovými proliferátormi, **RXR**- receptor aktivovaný 9-cis petinovou kyselinou, **C**-cysteín, **G**-glycín, **E**-kyselina glutámová, **K**-lyzín, **A,C,G,T** – bázy, **X**-ľubovoľná báza úseku DNA

# ENVIROMENTÁLNE FAKTORY

SIGNÁLY SEKRÉCIE  
HORMÓNOV  
LIGANDY NR  
ŽIVINY  
XENOBIOTIKÁ

# VNÚTORNÉ PROSTREDIE

ECP ↔ IPC

HORMÓNY  
NUKLEÁRNE  
RECEPTORY

mRNA

ENZÝMY, TRANSPORTNÉ B.  
BUNKOVÉ RECEPTORY

METABOLITY → PRODUKTY  
ZDRAVIE ↔ CHOROBA

# GENÓM POLYMORFIZMY

REGULAČNÝ  
ÚSEK DNA

ŠTRUKTURÁLNY  
ÚSEK DNA

KONŠTITUTÍVNE  
PROTEÍNY

INDUCIBILNÉ  
PROTEÍNY

# NOMENKLATÚRA NUKLEÁRNYCH RECEPTOROV (NR)

- Je založená na evolučných zmenách konzervovaných úsekoch DNA: domén viažucich sa na DNA (C-doména) a domén viažucich ligandy (E-doména)

SUBRODIN	Σ SKUPÍN	Σ GÉNOV	PRÍKLAD
A			
1	1	27	PPAR, RAR, TR
2	6	19	RXR, HNF4
3	3	8	ER, ERR
4	1	5	N6FIB
5	2	4	FTZ-F1, DHR39
6	1	1	GCNF1
0	-	7	
<b>6</b>	<b>26</b>	<b>71</b>	

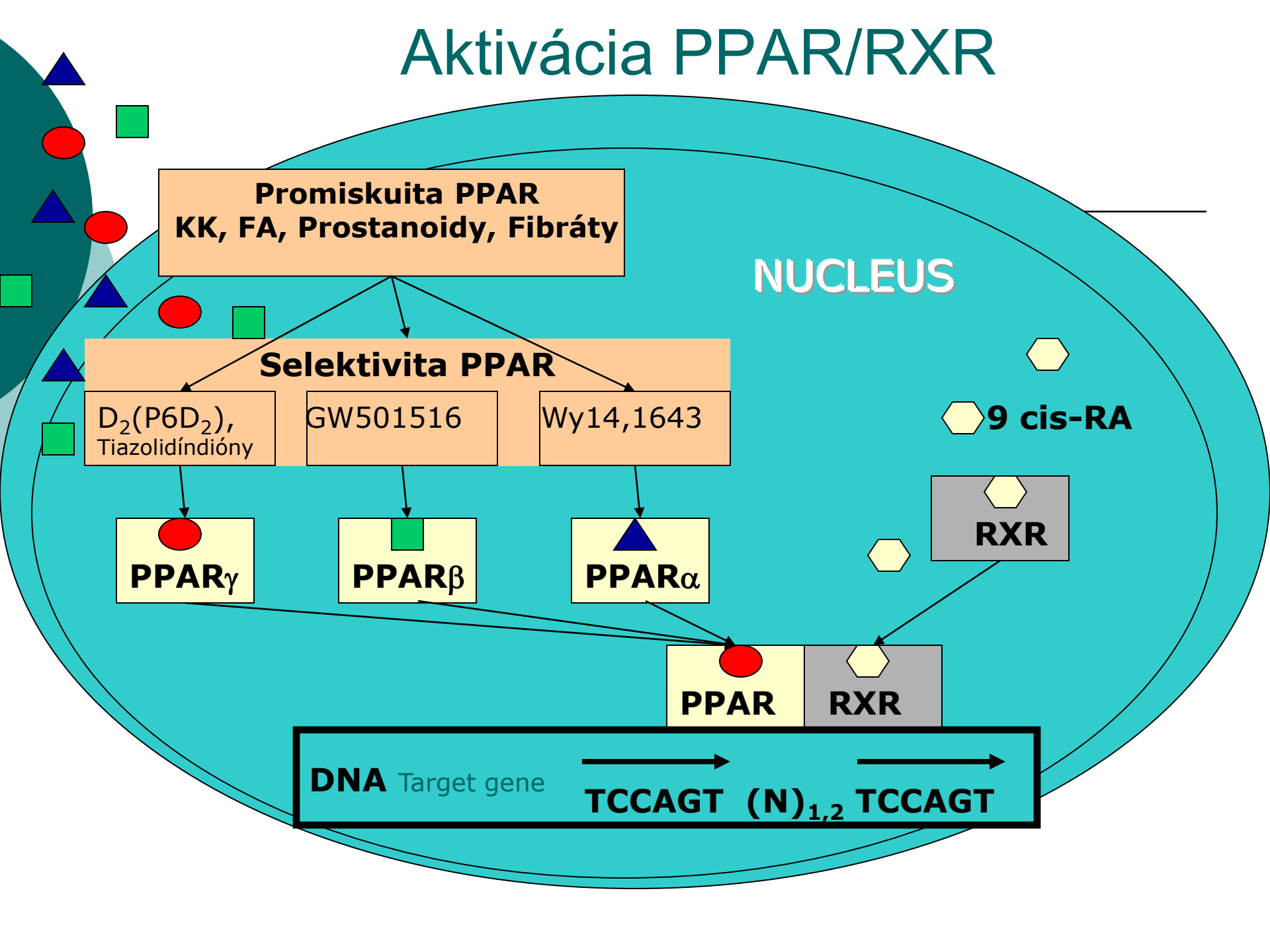
**PPAR $\alpha$ =NR1C1, PPAR $\beta$ =NR1C2, PPAR $\gamma$ =NR1C3**

# Názvy a symboly vybraných NR

---

- **AR - androgen receptor**
- **ER – estrogen receptor**
- **ERR – estrogen related receptor**
- **CR – corticosteroid receptor**
- **CAR - constitutive androstane receptor**
- **LXR – liver X-activated receptor**
- **HNF4 – hepatocyte nuclear factor**
- **FXR/BAR – farnesoid/ bile acid receptor**
- **MR – mineralocorticosteroid receptor**
- **PPAR – peroxisome proliferators activated receptor**
- **PR – progesterone receptor**
- **PXR – pregnane X-receptor**
- **ROR – retinoid related orphan receptor**
- **RAR – retinoid acid receptor**
- **RXR - retinoid X-receptor**
- **SXR/PXR – steroid/xenobiotic receptor**
- **TR – thyroid receptor**
- **VDR – vitamin –D-receptor**

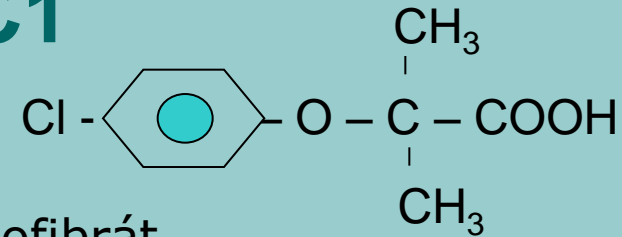
# Aktivácia PPAR/RXR



# PPAR $\alpha$ - NR1C1

## AKTIVÁCIA

- VLCFA, MCA, PUFA, K. fytánová
- FIBRÁTY – HYPOLIPIDEMIKÁ: clofibrát, fenofibrát, bezafibrát, ciprofibrát, aj inhibítory HMG-CoA reductázy.
- XENOBIOTIKÁ: ftaláty-plasticizéry, chlorfenoxyderiváty-herbicídy



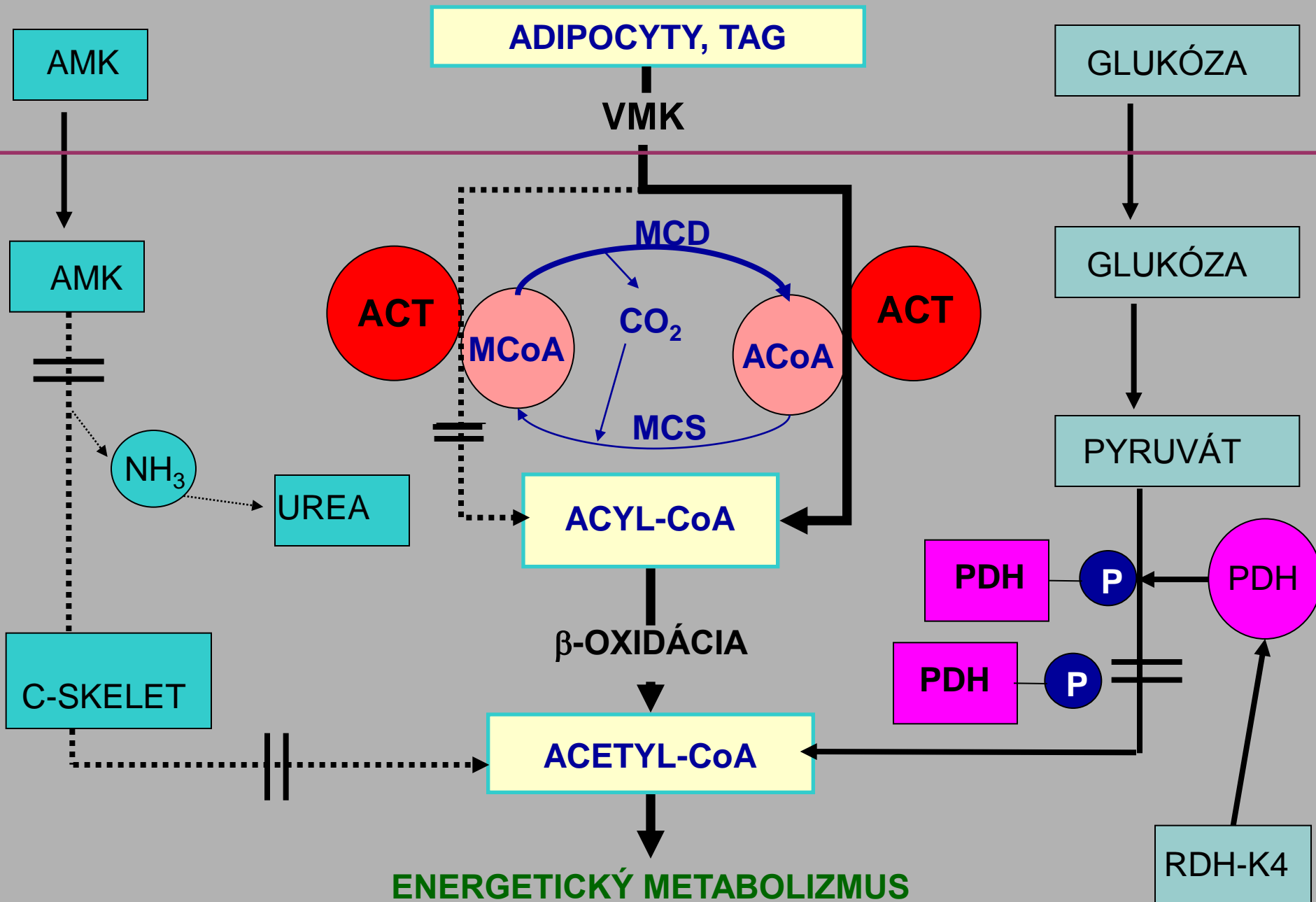
## VÝSKYT

- Pečeň, svaly, obličky, srdce, adipocyty, makrofágy, endoteliálne bunky

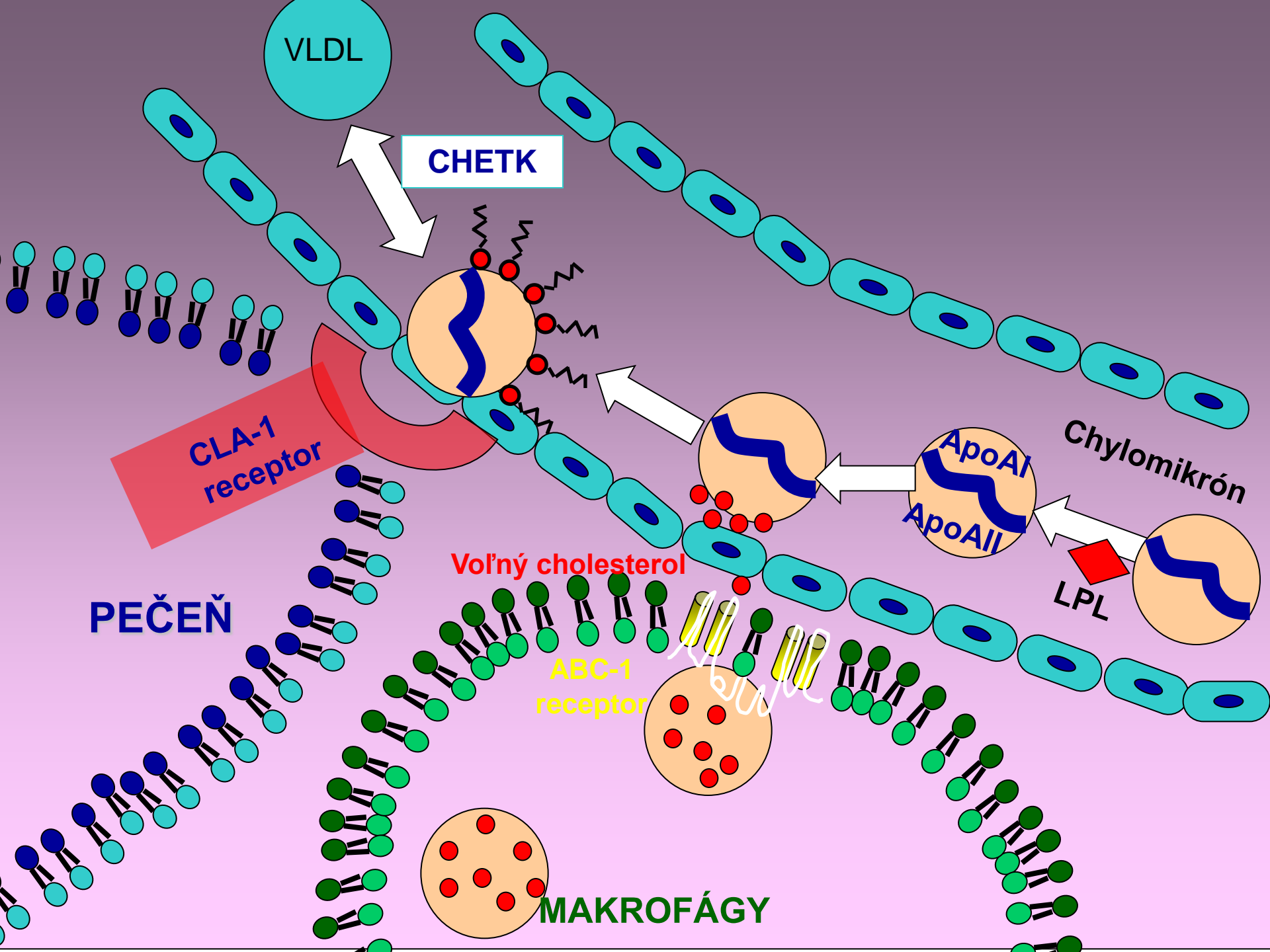
## FUNKCIA

- **ZVÝŠENIE KATABOLIZMU LIPIDOV: ↑génová expresia:** malonyl-CoA dekarboxyláza, Acyl-CoA transferáza, enzýmy peroxizómvej a mitochondriovej  $\beta$ -oxidácie, enzýmy  $\omega$ -oxidácie, UPC-1, apoA I, apoA II, LPL, ABC-1, ↓ apo C III
- **ZNÍŽENIE KATABOLIZMU GLUKÓZY: ↑ expresie génu PDH-K4** → inaktivácia PDH-komplexu
- **ZNÍŽENIE KATABOLIZMU AMK: ↓ génová expresia:** AST, DHK-rozvetvených AMK, enzýmy ureogenézy
- **VPLYV NA METABOLIZMUS BIOREAKTÍVNYCH FORIEM KYSLÍKA: ↑génovej expresie** Cu, Zn-superoxiddizmutáza, ?kataláza
- **PROLIFERÁCIA BUNIEK - KANCEROGENÉZA**

# VPLYV PPAR $\alpha$ NA METABOLIZMUS







VLDL

CHETK

CLA-1  
receptor

PEČEŇ

Voľný cholesterol

ABC-1  
receptor

MAKROFÁGY

ApoA  
ApoAII

Chylomikrón

LPL

# PPAR $\beta/\delta$ - NR1C2

## AKTIVÁCIA

- PUFA, PGE, neselektívne fibráty, selektívne GW 501516

## VÝSKYT

- mnohé tkanivá, adipocyty

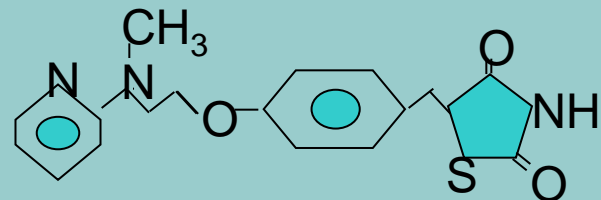
## FUNKCIA

- Ovplyvnenie metabolizmu lipoproteínov zvýšením spätného návratu cholesterolu,  $\uparrow$  **génovej expresie** ApoAI, HDL,  $\downarrow$  LDL, TAG, inzulín
- Vplyv na termogenézu ?,  $\uparrow$  UPC-2
- Zvyšuje bunkovú proliferáciu a rast tumorov

# PPAR $\gamma_{1,2}$ - NR1C3

## AKTIVÁCIA

- VLCFA, MCA, Prostanoidy, D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>)
- XENOBIOTIKÁ – FIBRÁTY, NSAID (N-(2-benzoylphenyl)-tyrozín (GW1929))
- TIAZOLIDÍNDIÓNY- GLITAZÓNY, rosiglitazon, inzulín senzitizery, pioglitazon, trioglitazon, ciglitazon

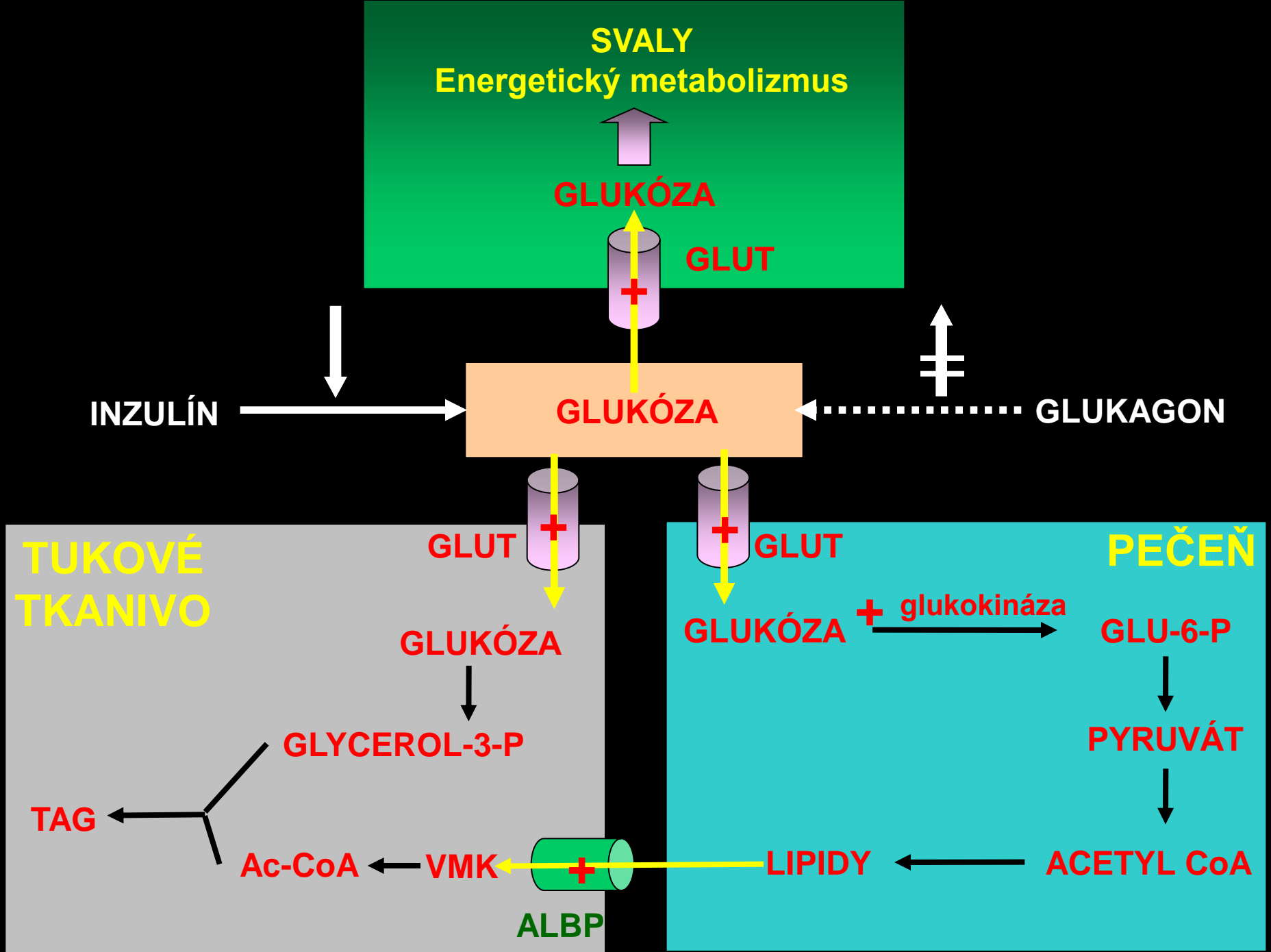


## VÝSKYT

- Adipocyty, epiteliálne bunky, pečeň,  $\alpha$ ,  $\beta$  bunky pankreasu, nízký vo svaloch

## FUNKCIA

- **↑génová expresia:** GLUT2, glukokináza, adiponektín, HMG-CoA syntázy, HMG-CoA reductázy, UCP, ABC1 transporter
- Zníženie sekrécie inzulínu, glukagonu
- Zníženie glykémie a inzulínovej rezistencie, zvýšenie spätného transportu cholesterolu
- Zvýšenie „storage“ funkcie adipocytov, diferenciácia adipocytov, inhibícia bunkovej proliferácie, bunkovej migrácie a karcinogenézy, **↑ PROTIZÁPALOVÝ, PROTINÁDOROVÝ, ANTIDIABETICKÝ A ANTITERATOGENÝ EFEKT.**



# MUTÁCIE, POLYMORFIZMY PPARs - MOŽNÉ METABOLICKÉ PORUCHY

## PPAR $\alpha$

- Lys <sup>123</sup>→Met, Leu <sup>162</sup>→Val, Val <sup>227</sup>→Ala, Ala <sup>268</sup>→Val, Gly <sup>296</sup>→Ala, Val <sup>444</sup>→Ala
- 1. **Leu <sup>162</sup>→Val = 0,069 (USA)**, U mužov i žien dochádza k štatisticky významnému vzrastu LDL-C, ApoB, ApoC III. Prítomnosť alely E2 ApoE a G alely ApoC III (3238 C>G) zvýrazní zmeny, vo vyššej miere u NIDDM
- 2. **Val <sup>227</sup>→Ala (Japonsko)**, U nositeľov Ala<sup>227</sup> alely je signifikantne znížený TC s trendom zníženého LDL-C bez vplyvu na HDL-C. U žien pozorovať taktiež signifikantné zníženie TAG.

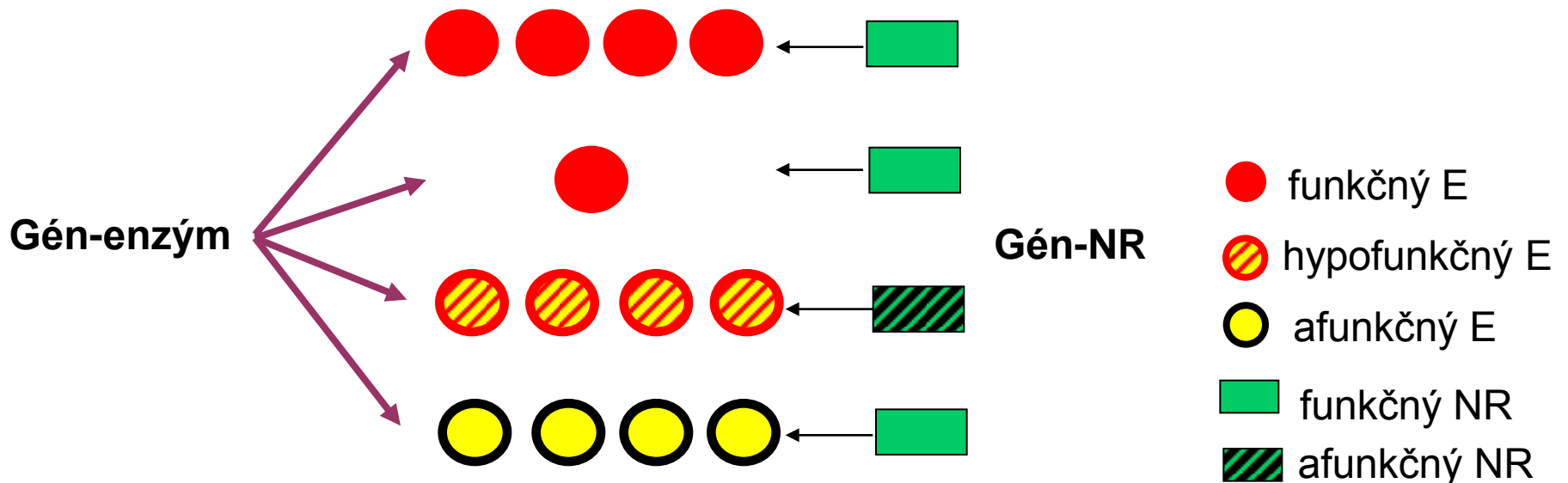
## PPAR $\gamma$

- Met <sup>8</sup>→Ile, Pro <sup>12</sup>→Ala, Lys <sup>123</sup>→Met, Met <sup>180</sup>→Ile, Pro <sup>187</sup>→Ala, del 213 Glu
- 1. **Pro <sup>12</sup>→Ala = 0,103 (Nemecko)**, Nositelia alely Ala<sup>12</sup> majú zníženú aktivitu lipoproteínovej lipázy bez ohľadu na prítomnosť NIDDM. Trasaktivačná aktivita Ala<sup>12</sup> varianty PPAR $\gamma$  je nižšia. V iných štúdiách bolo pozorované, že rozdiely vo výžive môžu podmieniť zmeny v BMI inzulínovej rezistencii u nositeľov odlišných alel.
- 2. Pozorované sú prípady dominantných negatívnych mutácií vedúcich k inzulín rezistentnému diabetu a hypertenzii.

# Aktivita PPAR/RXR a vplyv na génovú expresiu divých a mutovaných génov

## AKTIVITA PPAR/RXR ZÁVISÍ OD:

- polymorfizmov, mutácií
- splice variatov
- posttranslačných modifikácií
- hladín ligandov v ICT a alimentácie
- receptorového turnoveru



# ***TRENDY VO VYUŽITÍ POZNATKOV O PPARs***

---

1. Bude sa pátrať po genetických príčinách, vrátane PPAR mutáciách u obezity, NIDDM, metabolického syndrómu X a pri dyslipoproteinémiach
2. Vyselektujú sa prírodné aktivátory PPAR zvyšujúce inzulínovú senzitivitu a využijú sa v dietoterapii pri NIDDM
3. Vyvinú sa účinné farmaká – aktivátory PPAR s cieľom selektívneho využitia ich antidiabetického, antiaterogenného, hypolipidemického, protizápalového efektu
4. Bude snaha využiť aktivátory PPAR na stimuláciu  $\beta$ -oxidácie a čiastočnú korekciu genetického defektu pri peroxizómových dedičných ochoreniach.