

PPAR γ 基因与代谢综合征关系的研究进展 *齐春娜 郭淑霞 Δ

(石河子大学医学院预防医学系 新疆 石河子 832002)

摘要 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs) γ 基因已被公认在调控脂肪细胞分化和多种代谢(糖、脂肪、能量代谢等)中起重要作用。它在脂肪、肌肉、肝脏等多种与胰岛素作用有关的组织中表达,并且具备激活后调控涉及葡萄糖的产生、转运、利用及脂肪代谢的调节等基因的表达。PPAR γ 基因在脂肪细胞分化、糖、脂代谢、动脉粥样硬化形成、炎症反应中起重要作用,从而与 T2DM、胰岛素抵抗、肥胖症、心血管疾病和高血压等疾病的发病风险相关。本文综述了 PPAR γ 基因的结构、功能及其多态性与代谢综合征关系的研究进展。

关键词 PPAR γ 基因多态性;代谢综合征

中图分类号 R589.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)19-3741-03

Research Progress of Peroxisome Proliferator Activated Receptors γ Gene and Metabolic Syndrome*QI Chun-na, GUO Shu-xia Δ

(1 Department of Public Health of Medical College Shihezi University, Shihezi, Xinjiang, 832002, China)

ABSTRACT: Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) γ gene has been recognized in the regulation of fat cell differentiation and a variety of metabolic (sugar, fat, energy metabolism, etc.) play an important role. It is in the fat, muscle, liver and other organizations concerned with the role of insulin expression and regulation involved with the activation of glucose production, transport, use and regulation of fat metabolism and other gene expression. PPAR γ gene plays an important role in adipose cell differentiation, glucose and lipid metabolism, the formation of atherosclerosis and inflammatory reaction. Thus PPAR γ is associated with type 2 diabetes, insulin resistance, obesity, cardiovascular disease and hypertension. Here we review the structure, function and polymorphism along with its association with the lipid and metabolic syndrome.

Key words: PPAR γ ; Gene polymorphism; Metabolic syndrome

Chinese Library Classification(CLC): R589.2 Document code:A

Article ID:1673-6273(2012)19-3741-03

前言

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是一组以代谢紊乱为特征的症候群,包括肥胖、胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、糖耐量异常或 T2DM、高血压等。它是遗传因素与环境因素共同作用的结果,但确切的病因和发病机制尚未完全明了。目前许多研究表明过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs) γ 基因多态性与 MS 的发生相关。近年来,医学领域对 Pro12Ala、C1431T 基因多态性的研究相对较多。本文就近几年的相关研究综述如下。

1 PPAR γ 概述

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)是一类由配体激活的转录因子,属于核受体超家族成员。PPAR 存在三种亚型:PPAR α 、PPAR β/δ 和 PPAR γ ,分别由不同的基因编码,其结构、功能各异。PPAR γ 主要存在于脂肪组织,调节脂肪细胞的分化,并促进脂质和能量储存。PPAR γ 可被多种脂肪酸及其衍

生物激活,在机体糖类和脂类代谢中起着重要调节作用。PPAR γ 与脂代谢紊乱及其相关性疾病,如 T2DM、胰岛素抵抗、肥胖症、心血管疾病和高血压等疾病等紧密相关。

1.1 PPAR γ 基因的结构

人类的 PPAR γ 基因位于 3p25,有 9 个外显子,包括超过 100kb 的基因组 DNA。其 mRNA 约有 4000 个核苷酸,由于不同的启动子的利用以及选择性剪接产生了 4 种异构体:PPAR γ 1、PPAR γ 2、PPAR γ 3、PPAR γ 4。PPAR γ 1、PPAR γ 3 和 PPAR γ 4 编码相同的蛋白质,而 PPAR γ 2 则在 N 末端多出 28 个氨基酸残基。PPAR γ 1 由 8 个外显子编码,PPAR γ 2 和 PPAR γ 3 都由 7 个外显子编码,PPAR γ 4 则由 6 个外显子编码。PPAR γ 1 mRNA 的 5' 端非翻译区由 2 个外显子(A1 和 A2)组成,PPAR γ 2 和 PPAR γ 3 的该区域均由一个外显子(分别为 B 和 A2)组成,PPAR γ 4 则无 5' 端非翻译区。后 6 个外显子序列相同,编码 PPAR γ 的 DNA 结合区和配体结合区等。PPAR γ 的 4 种亚型各有不同的启动子,它们不但表达方式不同,而且与

* 基金项目 国家科技支撑计划(2009BAI82B04)

作者简介:齐春娜(1983-),女,硕士研究生,研究方向:慢性病流行病学,

E-mail:qichunna911@163.com

Δ 通讯作者:郭淑霞,女,教授,硕士生导师, E-mail:pge888@sina.com

(收稿日期 2011-10-25 接受日期 2011-11-20)

配体之间的亲和力及组织分布也不完全相同。

1.2 PPAR γ 基因的生理功能

PPAR γ 基因与其配体(游离脂肪酸、前列腺素及噻唑烷二酮等)形成复合物后,与核内的维甲酸类受体 X(RXR)或糖皮质激素受体形成异源二聚体,然后和靶基因启动子上的过氧化物酶体增殖反应元件(PRRE)结合从而发挥转录调控作用。同时,PPAR γ 基因的 AF-2 功能区构象发生变化,与核内的一些使 DNA 链缠绕的核组蛋白乙酰化的激活因子结合,导致 DNA 的解链和转录,使其生成的蛋白酶通过刺激和调节不同的信号途径发挥生理作用。PPAR γ 基因调控多种基因及脂代谢相关因子(如脂酰辅酶 A 脱氢酶、脂蛋白酯酶(LPL)等)的表达,是脂肪细胞分化及细胞间胰岛素信号传导的重要调节因子。

1.3 PPAR γ 基因突变的分布

近年来国内外报道 PPAR γ 基因存在多个多态位点,研究较多的有 PPAR γ 2 基因的 Pro12Ala、Pro115Gln、Val290Met 和 Rro467Leu 这四个错义突变以及外显子 6 在核苷酸 1431 处的一个沉默突变 CACHisyCATHis (又称 C1431T、C161T、CAC478CAT)。

这些突变的发现、结构和功能的阐明为更加深入探讨 PPAR γ 2 的催化机理、明确相关疾病的发病机制提供了丰富的资料。

2 PPAR γ 基因与代谢综合征的关系

2.1 PPAR γ 2 Pro12Ala 基因多态性与代谢综合征的关系

Pro12Ala 多态性位点位于 PPAR γ 2 外显子 B 上,由于第 34 位核苷酸 C $\rightarrow$ G 的突变,造成 PPAR γ 2 的氨基酸序列发生改变,即由脯氨酸 (CCG) 变成了丙氨酸 (GCG)。根据突变后 Pro12Ala 酶切位点是否存在,将 C 和 G 等位基因分别称为 H $^{+}$ 和 H $^{-}$ 等位基因。众多实验结果显示,Pro12Ala 多态性与 T2DM、胰岛素抵抗、肥胖症和高血压等疾病的发病风险相关。目前多数研究显示 H $^{+}$ 等位基因可以提高胰岛素敏感性,改善脂质紊乱,增加肥胖发病率,并且可以降低 T2DM 及高血压的发病率。Cristen 等^[1] 通过研究 1170 例 T2DM 和 913 例非 T2DM,发现在糖耐量正常人群中 H $^{+}$ 等位基因频率为 18.3%,而在 T2DM 人群中为 14.7%,认为 H $^{+}$ 等位基因对有患糖尿病危险的人群具有保护作用。2005 年张爱萍等^[2]通过研究 289 例 T2DM 汉族人,认为 Pro12Ala 多态性是 T2DM 和胰岛素抵抗相关疾病的保护因素。2008 年艾智华等^[3]发现 Pro12Ala 多态性更易发生肥胖。Beamer 等^[4]通过研究 1441 名中年非洲裔美国人,发现 Pro12Ala 对血脂的影响与性别也有关系,肥胖男性携带 H $^{+}$ 等位基因者 TG 升高, HDL-C 下降,女性 TG 偏低,其突变对女性有保护作用。张爱萍等^[2]认为 Pro12AlaH $^{+}$ 等位基因突变能改善高血压糖尿病病人的胰岛素抵抗和胰腺 β 细胞功能储备,减轻血压。

然而,有少数学者的研究与上述结论不一致。Caroline 等^[5]通过研究 1341 名美国人,发现 Pro12Ala 多态性与肥胖没有关联。Kyle 等^[6]在对芬兰 1161 名 T2DM 患者和 1174 名正常对照者的研究中发现,Pro12Ala 多态性与 T2DM 不相关。

综上所述,多数研究倾向于认为 H $^{-}$ 等位基因对血脂水平、

胰岛素抵抗、肥胖等产生了有益的影响,从而改善脂代谢紊乱、降低相关疾病的危险性。

2.2 PPAR γ 2 C1431T 基因多态性与代谢综合征的关系

C1431T 多态性位点位于外显子 6,由于第 161 位核苷酸 C $\rightarrow$ T 突变所引起,即 CAC 变成了 CAT。根据突变后 C1431T 酶切位点是否存在,将 C 和 T 等位基因分别称为 F $^{+}$ 和 F $^{-}$ 等位基因。多数研究显示 F $^{+}$ 等位基因可以改善脂代谢紊乱,增加高血压风险,并且可以降低冠心病和糖尿病的发病率。

曹园园等^[7]通过研究 296 名 T2DM 和 477 名正常对照,发现 F $^{+}$ 等位基因降低了 T2DM 的发生风险。2008 年董春萍等^[8]通过研究 207 例 T2DM 患者和 101 名非糖尿病对照,发现 C1431T 多态性与糖尿病患者的超重和肥胖有一定相关性,C1431T 多态性可能通过影响体重而间接影响 T2DM 的发生。2008 年李利平等^[9]通过研究认为 C1431T F $^{+}$ 点突变与 T2DM 合并 CHD 相关,降低了 T2DM 合并 CHD 的患病风险。2009 年范例等^[10]通过研究 187 例心脏病患者,发现 PPAR γ 2 基因 C1431T 多态性可能与肥胖及高血压有关。2006 年罗素新等^[11]通过研究 398 例冠心病患者,发现 C1431T F $^{+}$ 等位基因与高血压病相关,该变异有可能增加患高血压病的危险。

然而,有少数学者的研究与上述结论不一致。Cristen 等^[12]通过研究 1170 例 T2DM 和 913 例非 T2DM,未发现 C1431T 多态性与 T2DM 的相关性。范例^[12]等通过研究 201 例心脏病患者,发现 C1431T 多态性与上海汉族人群冠心病发病无关。赵艳红等^[13]则认为中国汉族人群中 PPAR γ 2 基因的 C1431T 多态性与肥胖无显著相关性。

综上所述,多数研究更倾向于认为 F $^{+}$ 等位基因对血脂和血压水平产生了有益的影响,是脂代谢紊乱及其相关性疾病的保护因素。

2.3 PPAR γ 基因连锁、单体型与相关疾病之间的关系

目前,多数学者只研究了 PPAR γ 2 基因的某个位点多态性与脂质代谢及相关疾病的关系,并未考虑到 PPAR γ 2 基因多个调控位点之间的连锁不平衡作用和单体型对疾病的影响。

Pro12Ala 和 C1431T 变异是 PPAR γ 2 基因的两个常见多态性,且两位点间存在连锁不平衡。研究发现约 70% 的 H $^{+}$ 等位基因携带者同时含有 F $^{+}$ 等位基因,它们可能共同作用于 PPAR γ 2 相关的表型^[14]。Shyong Tai^[15]等通过研究 2730 例有代表性的亚裔人口,证实在新加坡人中 PPAR γ 2C1431T 和 Pro12Ala 多态发生连锁不平衡,且这种连锁不平衡存在种族差异,在印度人中(D'=0.80)较高,马来人和中国人次之(D'=0.55)。Doney 等^[14]则认为 H-F- 单体型有较高 BMI。然而董春萍等^[8]认为 PPAR γ 2 基因 Pro12Ala 和 C1431T 多态性存在种族差异,H-F $^{+}$ 单体型可能通过体重指数、血脂以及血压对 T2DM 的发生发展不起作用。

综上所述,不少学者通过研究 Pro12Ala 和 C1431T 多态性之间是否存在连锁不平衡以及单倍体型对疾病的影响,认为 Pro12Ala 和 C1431T 多态性之间存在连锁不平衡,H $^{+}$ F $^{+}$ 单体型可能是 T2DM 的保护因素。

3 结语

通过几十年的中外研究发现,PPAR γ 2 基因多态性与胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、T2DM 和高血压等疾病有一定的相关性。由于研究结果存在不一致性,要求我们在今后的实验中除了采用大样本进行验证以外,还要考虑到研究对象的年龄、性别、种族差异、疾病的遗传异质性、PPAR γ 2 基因位点间的连锁不平衡以及单倍体型在疾病的发生发展中的作用等因素,这将对揭示代谢综合征的病因有着非常重要的意义。

参考文献(References)

- [1] Cristen J. Willer, Lori L. Bonnycastle, Karen N. Conneely, et al. Screening of 134 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) Previously Associated With Type 2 Diabetes Replicates Association With 12 SNPs in Nine Genes[J]. Diabetes, 2007, 56: 256-264
- [2] 张爱萍, 张木勋, 张建华, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 基因 Pro12Ala 多态性与代谢综合征的相关性研究 [J]. 临床内科杂志, 2005, 22(10): 694-696
Zhang Ai-ping, Zhang Mu-xun, Zhang Jian-hua, et al. The influence of the Pro12Ala mutation of PPAR γ receptor gene clinical character in metabolic syndrome [J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2005, 22(10): 694-696
- [3] 艾智华, 房殿春, 张忠辉. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 2 基因 Pro12Ala 多态性与肥胖的关系 [J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(8): 691-693
Ai Zhi-hua, Fang Dian-chun, Zhang Zhong-hui. Association of Pro12Ala mutation in peroxisome proliferators activated receptor- γ 2 with obesity in Chinese population [J]. Journal of Third Military Medical University, 2008, 30(8): 691-693
- [4] Beamer B A, Yen C J, Andersen R E, et al. Association of the Pro12Ala Variant in the peroxisome proliferator activated receptor γ 2 gene with obesity in two Caucasian populations [J]. Diabetes, 2003, 47: 1806-1808
- [5] Caroline S Fox, Nancy Heard-Costa, Adrienne Cupples, et al. Genome-wide association to body mass index and waist circumference: the Framingham Heart Study 100K project [J]. BMC Medical Genetics, 2007, 8: S18
- [6] Kyle J. Gaulton, Cristen J. Willer, Yun Li, et al. Comprehensive Association Study of Type 2 Diabetes and Related Quantitative Traits With 222 Candidate Genes [J]. Diabetes, 2008, 57: 3136-3144
- [7] 曹园园, 马建华, 李倩, 等. PPAR γ 基因外显子区多态性与江苏省汉族人群 T2DM 遗传易感性 [J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(4): 259-263
Cao Yuan-yuan, Ma Jian-hua, Li Qian, et al. Association between genetic polymorphisms in exons 2 and 6 of the PPAR γ gene and susceptibility to T2DM in Han population of Jiangsu [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2010, 18(4): 259-263
- [8] 董春萍, 何岚, 李建宁, 等. PPAR γ 2 基因 Pro12Ala 和 C1431T 多态性及其单倍型与 2 型糖尿病和肥胖的相关性研究 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 25(4): 447-451
Dong Chun-ping, He Lan, Li Jian-ning, et al. Association of Pro12Ala and C1431T polymorphism in Peroxisome proliferation activated receptor γ 2 gene and their haplotype with type 2 diabetes and obesity [J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2006, 25(4): 447-451
- [9] 李利平, 董砚虎, 丁明, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ C161T 点突变与 2 型糖尿病合并冠心病的相关性 [J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(3): 213-218
Li Li-ping, Dong Yan-hu, Ding Ming, et al. The association between PPAR γ C161T point mutation and type 2 diabetes complicated with coronary heart disease [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2005, 13(3): 213-218
- [10] 范例, 吴士尧, 严毓勤, 等. 冠心病患者血浆 APN 水平及 PPAR γ 多态性的相关研究 [J]. 国际心血管病志, 2007, 34(1): 53-55
Fan Li, Wu Shi-nao, Yan Yu-qin, et al. Research of APN plasma levels and Peroxisome proliferators activated receptor γ polymorphism in Patients with coronary artery disease [J]. International Journal of Cardiovascular Disease, 2007, 34(1): 53-55
- [11] 罗素新, 雷寒. 脂联素与 CHD 及其危险因素的研究进展 [J]. 重庆医学, 2006, 35(14): 1318-1321
Luo Su-xin, Lei Han. Progress of research in Adiponectin with risk factors for coronary heart disease [J]. Chongqing Medical Journal, 2006, 35(14): 1318-1321
- [12] 范例, 吴士尧, 严毓勤, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 PPAR γ 2 基因 C1431T 多态性与冠心病的关系 [J]. 上海医学, 2007, 第 30 期增刊: 15-16
Fan Li, Wu Shi-nao, Yan Yu-qin, et al. Association of Peroxisome proliferators activated receptor γ 2 C1431T polymorphism with coronary heart disease [J]. Shanghai Medical Journal, 2007, 30(supplement): 15-16
- [13] 赵艳红, 丛祥凤, 陈曦, 等. PPAR γ 2 基因 C1431T 多态与肥胖的关联研究 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2003, 3(3): 140-143
Zhao Yan-hong, Cong Xiang-feng, Chen Xi, et al. Association of Peroxisome proliferation activated receptor γ 2 gene C1431T polymorphism with obesity [J]. Molecular Cardiology of China, 2003, 3(3): 140-143
- [14] Doney A, Fischer B, Frew D, et al. Haplotype analysis of the PPAR γ Pro12Ala and C1431T variants reveals opposing associations with body weight [J]. BMC Genet, 2002, 3: 21-25
- [15] Shyong Tai, Corella D, Mabel DY, et al. Ordovas Differential effects of the C1431T and Pro12Ala PPAR-gene variants on plasma lipids and diabetes risk in all Asian population [J]. Journal of Lipid Research, 2004, 45: 674-685