



Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Σχολή Επιστημών Υγείας

Ιατρικό τμήμα

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα

«Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες (BBE)»

Κατεύθυνση: Μοριακής και Εφαρμοσμένης Φαρμακολογίας

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης (ΜΔΕ)

ΤΙΤΛΟΣ: Η χρήση των φυσικών φυτικών προϊόντων ως ρυθμιστές των συνδετών του ενεργοποιημένου υποδοχέα, που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (PPARs-peroxisome proliferator- activated receptors) και η επίδραση τους στο μεταβολικό σύνδρομο.

Όνοματεπώνυμο: Σκουμίδα Αργυρώ

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: κα Βεζυράκη Πατρώνα

Έτος κατάθεσης και έγκρισης του ΜΔΕ :2020



Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Σχολή Επιστημών Υγείας

Ιατρικό τμήμα

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα

«Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες (ΒΒΕ)»

Κατεύθυνση: Μοριακής και Εφαρμοσμένης Φαρμακολογίας

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης (ΜΔΕ)

ΤΙΤΛΟΣ: Η χρήση των φυσικών φυτικών προϊόντων ως ρυθμιστές των συνδετών του ενεργοποιημένου υποδοχέα, που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (PPARs-peroxisome proliferator- activated receptors) και η επίδραση τους στο μεταβολικό σύνδρομο.

Ονοματεπώνυμο: Σκουμίδα Αργυρώ

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: κα Βεζυράκη Πατρώνα

Έτος κατάθεσης και έγκρισης του ΜΔΕ :2020

«Η έγκριση της Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το τμήμα της Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού τμήματος)».

Όνομα υποψηφίου φοιτητή: Σκουμίδα Αργυρώ

- Τίτλος: Η χρήση των φυσικών φυτικών προϊόντων ως ρυθμιστές των συνδετών του ενεργοποιημένου υποδοχέα, που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (PPARs-peroxisome proliferator- activated receptors) και η επίδραση τους στο μεταβολικό σύνδρομο.

- Ημερομηνία Παρουσίασης:

- Επιβλέπουσα καθηγήτρια: κα Βεζυράκη Πατρώνα

- Εξεταστική επιτροπή: κα Βεζυράκη Πατρώνα, κ. Αγγελίδης Χαράλαμπος, κ. Παππάς Περικλής

Η διαδικασία επικυρώνεται από:

- Την/ον διευθυντή του ΠΜΣ ΒΒΕ

- Την/ον Πρόεδρο του τμήματος

Τα παραπάνω στοιχεία επικυρώνονται με την υπογραφή του/της Γραμματέως και τη σφραγίδα της Σχολής. (Τη σελίδα αυτή με όλα τα παραπάνω στοιχεία παραλαμβάνει ο/η υποψήφιος/α από τη Γραμματεία του Τμήματος Ιατρικής μετά την κρίση της διατριβής και την παραλαβή του πρακτικού της επταμελούς επιτροπής)

Αφιερώσεις – Ευχαριστίες

Το συγκεκριμένο δίπλωμα ειδίκευσης εκπονήθηκε χάρη στην καταλυτική στήριξη και αδιάκοπη συμπαράσταση της κα Βεζυράκης Πατρώνας, καθηγήτριας του τομέα Φυσιολογίας του Ιατρικού Τμήματος, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Την ευχαριστώ θερμά που δέχτηκε να γίνει επιβλέπουσα καθηγήτρια μου. Την ευχαριστώ ακόμη για την επιστημονική καθοδήγηση που μου παρείχε για την επιλογή του θέματος αυτού αλλά και σε όλη την διάρκεια συγγραφής της εργασίας αυτής για την ατέρμονη συμπαράσταση της.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον κ. Αγγελίδη Χαράλαμπο, διευθυντή και υπεύθυνο του Μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες», καθηγητή Γενικής Βιολογίας του τμήματος Ιατρικής για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε συμμετέχοντας σαν μέλος της εξεταστικής επιτροπής για την παρούσα διπλωματική. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Παππά Περικλή, αναπληρωτή καθηγητή του τομέα της Φαρμακολογίας του Ιατρικού Τμήματος, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την συμμετοχή του στην τριμελή μου επιτροπή. Χωρίς την συμβολή τους η παρούσα εργασία δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί.

Επιπροσθέτως, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές και το υπόλοιπο προσωπικό του μεταπτυχιακού προγράμματος, οι οποίοι προσπάθησαν να μας μεταλαμπαδεύσουν τη γνώση τους και να εμπλουτίσουν το γνωστικό μας υπόβαθρο καθιστώντας εφικτή την βιβλιογραφική αναζήτηση.

Εν τέλει, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη μητέρα μου και τους φίλους μου για τη συμπαράσταση τους όλο αυτό το διάστημα καθώς επίσης και να αφιερώσω αυτή την εργασία στη μνήμη του πατέρα μου, χάρη στον οποίο έγινα το άτομο που είμαι σήμερα.

Σας ευχαριστώ όλους θερμά!!!

Σκουμίδα Αργυρώ

Πρόλογος

Το συγκεκριμένο δίπλωμα ειδίκευσης με θέμα «Η χρήση των φυσικών φυτικών προϊόντων ως ρυθμιστές των συνδετών του ενεργοποιημένου υποδοχέα, που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (PPARs-peroxisome proliferator-activated receptors) και η επίδραση τους στο μεταβολικό σύνδρομο» εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες» με κατεύθυνση «Μοριακή και Εφαρμοσμένη Φαρμακολογία» του Ιατρικού Τμήματος, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Επιβλέπουσα καθηγήτρια ορίστηκε η κα Βεζυράκη Πατρώνα, καθηγήτρια του τομέα Φυσιολογίας την οποία ευχαριστώ θερμά που με επέλεξε και με στήριξε κατά την εκπόνηση της συγκεκριμένης εργασίας. Η εξεταστική επιτροπή πέραν της κα Βεζυράκης απαρτίστηκε από τον κο Αγγελίδη Χαράλαμπο διευθυντή και υπεύθυνο του μεταπτυχιακού προγράμματος «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες», καθηγητή Γενικής Βιολογίας του Ιατρικού Τμήματος αλλά και από τον κο Παππά Περικλή, αναπληρωτή καθηγητή του τομέα Φαρμακολογίας. Τους ευχαριστώ πολύ που ανέλαβαν να συμμετάσχουν ως μέλη στην τριμελή μου επιτροπή.

Το συγκεκριμένο θέμα αποτελεί μια βιβλιογραφική αναζήτηση των φυσικών φυτικών προϊόντων που επηρεάζουν τον ενεργοποιημένο υποδοχέα, που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (PPAR) με στόχο την βελτίωση των συμπτωμάτων του μεταβολικού συνδρόμου. Οι PPAR υποδοχείς εμπλέκονται στη ρύθμιση της μεταβολικής ομοιόστασης, επάγουν ή καταστέλλουν τη μεταγραφή γονιδίων που σχετίζονται με τη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, των λιπιδίων και της χοληστερόλης. Με αυτόν τον τρόπο, οι ρυθμιστές των PPAR έχουν αναγνωριστεί ως μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη θεραπεία του διαβήτη, της δυσλιπιδαιμίας, της παχυσαρκίας και της υπέρτασης οι οποίοι αποτελούν βασικά κριτήρια για την διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Ακόμη, η έρευνα για τους φυσικούς φυτικούς ρυθμιστές θα μπορούσε να υποδείξει την καθημερινή κατανάλωση τους μέσω της διατροφής σαν μια επιπλέον χείρα βοήθειας για τον οργανισμό.

Πίνακας Περιεχομένων:

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ.....	10
1. Παράγοντες κινδύνου και Κριτήρια Κλινικής Διάγνωσης	10
1.1 Ιστορική αναδρομή της διατύπωσης των κριτηρίων διάγνωσης του Μεταβολικού Συνδρόμου	11
2. Προσεγγίσεις για τη ρύθμιση του μεταβολικού συνδρόμου.....	13
B. PPARs	15
1. Δομικά χαρακτηριστικά των PPARs	15
2. Μεταγραφή γονιδίων	16
3. Ιστική κατανομή	17
4. Οι PPARs υποδοχείς και ο ρόλος τους στις ενεργειακές διεργασίες του οργανισμού	19
• PPAR- <i>α</i>	19
• PPAR-β/δ	21
• PPAR-γ.....	24
• Διπλοί αγωνιστές.....	27
Γ. Συνδέτες-ligands των PPARs	30
1. Ενδογενείς ενεργοποιητές του υποδοχέα PPAR, ενδογενείς συνδέτες - ligands των ισοτύπων του υποδοχέα	30
Α) έμμεσοι ρυθμιστές: υποστρώματα.....	30
Β) Ενζυμικά μονοπάτια που παράγουν τους συνδέτες -ligands του υποδοχέα PPAR.....	31
Γ) μη ενζυμικά/μη ειδικά μονοπάτια που οδηγούν στην ενεργή ρύθμιση του υποδοχέα και συνδέονται άμεσα με αυτόν	35
2. Εξωγενείς συνδέτες - ligands του PPAR- Συνθετικοί συνδέτες.....	36
I) PPAR- <i>α</i>	36
II) PPAR-β/δ	37
III) PPAR-γ	38
3.Εξωγενείς συνδέτες - ligands του PPAR- Φυτικοί συνδέτες.....	40
1) PPAR- <i>α</i>	41
1.1 Τερπένια.....	41
1.2 Πολυκετίδια	46
1.3 Φαινυλοπροπανοειδή	48
1.4 Πολυφαινόλες	50

1.5 Αλκαλοειδή.....	55
1.6 Ολικά εκχυλίσματα.....	57
2) PPAR-β/δ.....	58
3) PPAR-γ.....	59
Περίληψη.....	70
ABSTRACT.....	72
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	73

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

1. Παράγοντες κινδύνου και Κριτήρια Κλινικής Διάγνωσης

Το μεταβολικό σύνδρομο (Metabolic Syndrome-MetS) είναι μία παγκόσμια επιδημία και αποτελεί ζήτημα για την δημόσια υγεία καθώς εκτιμάται κύμανση του από 20 έως 27% στις αναπτυσσόμενες χώρες (De Carvalho Vidigal, et al, 2013) (Li, et al, 2016) και έως 35% στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Aguilar, et al, 2015). Το μεταβολικό σύνδρομο είναι το όνομα μιας ομάδας παραγόντων κινδύνου που αυξάνει την πιθανότητα για καρδιακές παθήσεις και διαβήτη. Ο όρος "μεταβολικό" αναφέρεται στις βιοχημικές διεργασίες που εμπλέκονται στην κανονική λειτουργία του σώματος και εξ ορισμού αποτελεί μία διαταραχή που σχετίζεται με την ανισορροπία στη χρήση και στην αποταμίευση ενέργειας από τον οργανισμό (Ford, et al, 2010) (Friend, et al, 2013).

Ως παράγοντες κινδύνου είναι τα χαρακτηριστικά, οι συνθήκες ή συνήθειες που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης της ασθένειας. Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένα σύμπλεγμα παραγόντων κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών και μεταβολικών νόσων που χαρακτηρίζονται από : α) δυσλιπιδαιμία δηλαδή αυξημένα τριγλυκερίδια στον ορό αίματος, χαμηλή συγκέντρωση χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας (HDL) και υψηλή συγκέντρωση χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας (LDL), β) υψηλή πίεση αίματος (υπέρταση), γ) κοιλιακή παχυσαρκία με εμφάνιση μεγάλης περιφέρειας στην μέση, δ) ανοχή στη γλυκόζη με αυξημένη γλυκόζη αίματος έπειτα από νηστεία, ε) δυσανεξία στη γλυκόζη, καθώς επίσης και στ) προ-θρομβωτικές και ζ) προ-φλεγμονώδεις καταστάσεις (Grundt, et al, 2004) (Alberti, et al, 2009).



Εικόνα 1. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης του Μεταβολικού Συνδρόμου

1.1 Ιστορική αναδρομή της διατύπωσης των κριτηρίων διάγνωσης του Μεταβολικού Συνδρόμου

Μετά τον πρώτο ορισμό του MetS από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO), αρκετές ομάδες εμπειρογνομόνων προσπάθησαν να εισαγάγουν αυστηρότερα διαγνωστικά κριτήρια.

Το 2001, το Εθνικό Πρόγραμμα για την Εκπαίδευση σχετικά με την Χοληστερόλη (National Cholesterol Education Program - NCEP) και η επιτροπή θεραπείας ενηλίκων III (Adult Treatment Panel III- ATP III)(National Cholesterol Education Program, 2001) αναγνώρισε ότι η συσσώρευση των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου που περιλαμβάνονται στο σύνδρομο ήταν πράγματι καρδιαγγειακοί (Cardiovascular - CV) παράγοντες κινδύνου.

Το 2003, η Αμερικανική Ένωση Κλινικών Ενδοκρινολόγων τροποποίησε τα κριτήρια του ATP III επισημαίνοντας τον κεντρικό ρόλο της αντίστασης στην ινσουλίνη για την παθογένεση του συνδρόμου (Einhorn, et al, 2003).

Το 2005, η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη εξέδωσε ένα έγγραφο συναίνεσης με στόχο την εισαγωγή ενός κλινικά χρήσιμου ορισμού του μεταβολικού συνδρόμου προκειμένου να εντοπιστούν σε παγκόσμιο επίπεδο άτομα με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Type II Diabetes - T2D) (Alberti, et al, 2005).

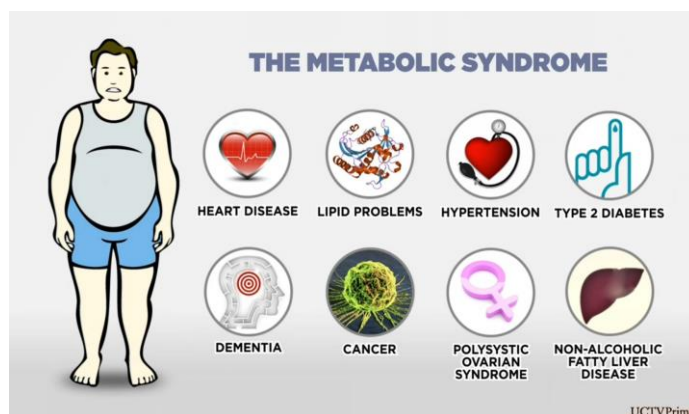
Την ίδια χρονιά, η Αμερικανική Ένωση της Καρδιάς(AHA), και το εθνικό ινστιτούτο Καρδιάς, Πνεύμονα Αίματος(NHLBI) πρότεινε πιο συγκεκριμένα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου (Alberti, et al, 2005).

Εν τέλει, έγινε συμφωνία μεταξύ της Διεθνούς Ομοσπονδίας του Διαβήτη, της Αμερικανικής Ένωσης της Καρδιάς, του εθνικού ινστιτούτου Καρδιάς, Πνεύμονα, Αίματος, της Παγκόσμιας Ομοσπονδίας Καρδιάς και της Διεθνούς Ένωσης για τη Μελέτη της Παχυσαρκία τα οποία κατέληξαν σε ορισμένα αντιπροσωπευτικά κριτήρια για την κλινική διάγνωση του MetS (Alberti, et al, 2009) τα οποία παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 1. Οποιαδήποτε τρία (τουλάχιστον) κριτήρια από αυτά που παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 οδηγούν στην διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου.

1. Παράγοντες κινδύνου για την κλινική διάγνωση του Μεταβολικού Συνδρόμου (τουλάχιστον τρεις)

	Εύρος τιμών	Εναλλακτική Ένδειξη
Περιφέρεια μέσης	*>94cm σε άντρες, >80 cm σε γυναίκες, **> 102cm σε άντρες, > 88cm σε γυναίκες	
Αυξημένη αρτηριακή πίεση	Συστολική >ή = 130 και/ ή διαστολική >ή = 85	Θεραπεία υπέρτασης που είχε διαγνωστεί στο παρελθόν
Αυξημένη γλυκόζη πλάσματος έπειτα από νηστεία	> ή = 100mg/dL (5,6 mmol/L)	Διάγνωση διαβήτη τύπου 2 στο παρελθόν
Αυξημένα Τριγλυκερίδια	> ή = 150mg/dL (1,7 mmol/L)	Ειδική φαρμακολογική θεραπεία
Μειωμένη HDL χοληστερόλη	<40 mg/dL (1 mmol/L) σε άντρες <50 mg/dL (1,3 mmol/L) σε γυναίκες	Ειδική φαρμακολογική θεραπεία
*Βασισμένο στα όρια για τον ευρωπαϊκό πληθυσμό από την Διεθνή ομοσπονδία του Διαβήτη **Βασισμένο στα όρια του AHA/NHLBI για τον αμερικάνικο πληθυσμό. Παράγοντες μετατροπής: a) mg/dL χοληστερόλη = mmol/L * 38,6, b) mg/ dL τριγλυκερίδια =mmol/L * 88,5, c) mg/dL γλυκόζη = mmol/L * 18		

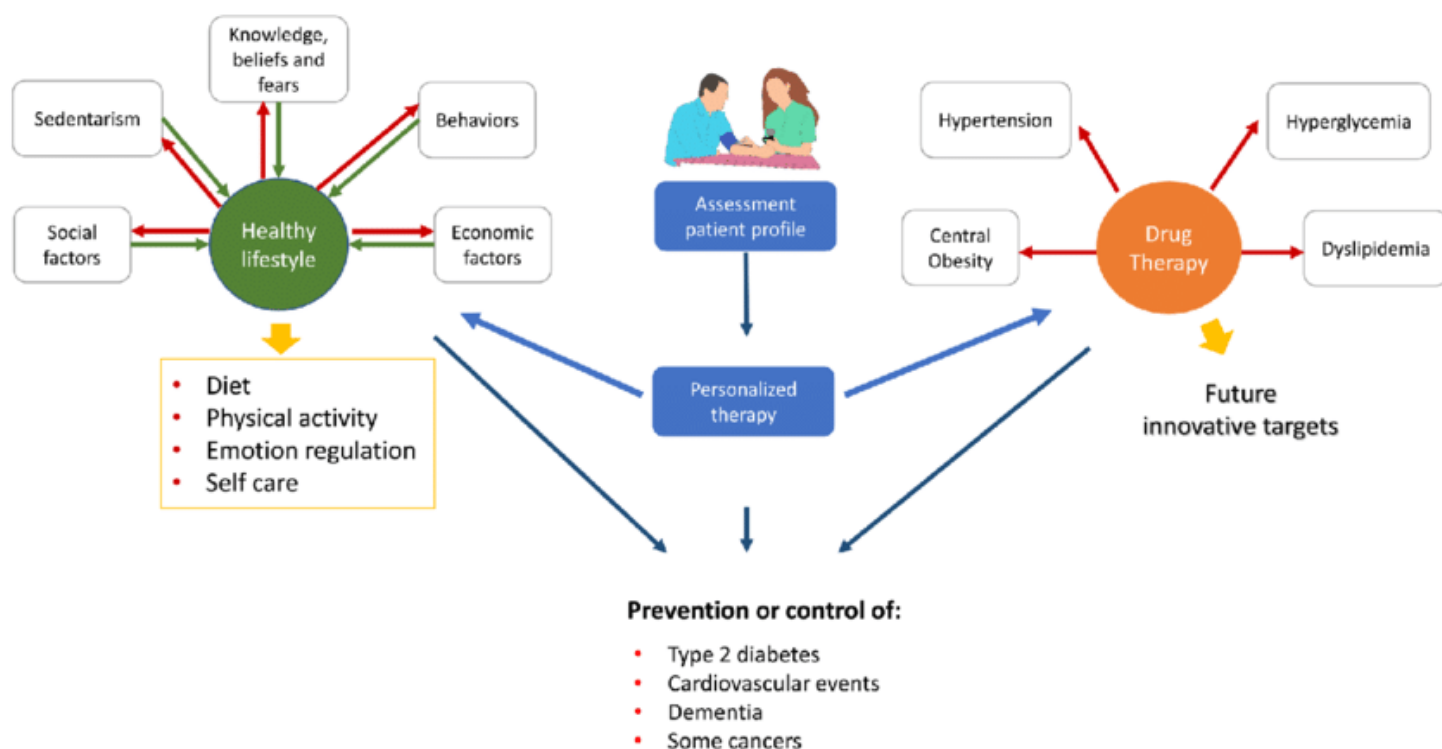
Επιπλέον έρευνες δείχνουν ότι το μεταβολικό σύνδρομο που σχετίζεται με την παχυσαρκία προκαλεί εκτός από αυξημένη πιθανότητα καρδιακής νόσου και διαβήτη, χρόνια χαμηλού βαθμού τοπική φλεγμονή των ιστών και αυξημένη ευαισθησία σε άλλες καταστάσεις ασθένειας όπως λιπώδες ήπαρ, διαταραχές ύπνου, μαθησιακές δυσκολίες, αμνησία, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, άσθμα και μερικά είδη καρκίνου (Grundi, et al, 2004)(Ouchi, et al, 20011)(Ng, et al, 2016).



Εικόνα 2. Επιπλέον παράγοντες κινδύνου εμφάνισης του Μεταβολικού Συνδρόμου (πηγή uctv)

2. Προσεγγίσεις για τη ρύθμιση του μεταβολικού συνδρόμου

Οι δύο βασικές προσεγγίσεις για τη ρύθμιση του μεταβολικού συνδρόμου είναι η βελτίωση του τρόπου ζωής, ειδικότερα η μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων, σε συνδυασμό με την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, και η άλλη προσέγγιση είναι η φαρμακευτική παρέμβαση (Grundy, et al, 2004) (Ford, et al, 2010).



Εικόνα 3: Προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου (Aguilar-Salinas, et al, 2019)

Τα επιμέρους φάρμακα στοχεύουν διαφορετικές πτυχές του μεταβολικού συνδρόμου, όπως μείωση του σωματικού βάρους και της συγκέντρωσης του λίπους, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την υπέρταση, την δυσλιπιδαιμία, την υπεργλυκαιμία, ή την προθρομβωτική και προφλεγμονώδης κατάσταση (Grundy, et al, 2004). Για τη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από διαβήτη τύπου 2, εκτός από την ινσουλίνη και τα ανάλογα ινσουλίνης (Berenson, et al, 2011) εφαρμόστηκαν αργότερα, αντιυπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα (Mizuno, et al, 2009) συμπεριλαμβανομένων των σουλφονουριδίων (αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης) (Seino, et al, 2012), διγουανίδια (ευαισθητοποιητές ινσουλίνης, π.χ. μετφορμίνη),

αναστολείς της άλφα-γλυκοσιδάσης (επιβραδύνοντας την πέψη του αμύλου στο λεπτό έντερο), μεγλιτινίδια (αυξανόμενη έκκριση ινσουλίνης), διπεπτιδυλοπεπτιδάση 4 (DPP-4) (αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης) (Mizuno, et al, 2009) , καθώς και θειαζολιδινοδιόνες.

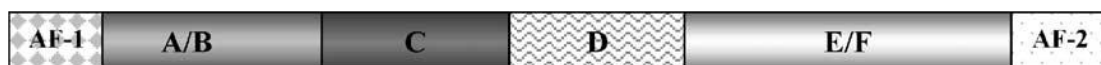
Οι θειαζολιδινοδιόνες είναι αγωνιστές του ενεργοποιημένου υποδοχέα, που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (PPAR-γ - peroxisome proliferator-activated receptor gamma), ο οποίος εμπλέκεται κυρίως στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και στην αποθήκευση των λιπαρών οξέων. Ο PPAR-γ που είναι ο μοριακός στόχος των θειαζολιδινοδιονών αλλά και οι PPAR υποδοχείς γενικά, εμπλέκονται ιδιαίτερα στη ρύθμιση της μεταβολικής ομοιόστασης και συνεπώς αντιπροσωπεύουν έναν ιδιαίτερα ενδιαφέρον φαρμακολογικό στόχο ο οποίος είναι ικανός να τροποποιεί ταυτόχρονα αρκετές από τις υποκείμενες παθήσεις του μεταβολικού συνδρόμου (Berger, et al, 2005) (Monslave, et al, 2013). Οι PPARs επάγουν ή καταστέλλουν τη μεταγραφή μεγάλου αριθμού διαφορετικών γονιδίων που σχετίζονται με την ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, των λιπιδίων και της χοληστερόλης. Έτσι, οι φυσικοί και συνθετικοί ρυθμιστές των PPAR έχουν αναγνωριστεί ως μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη θεραπεία του διαβήτη, της δυσλιπιδαιμίας, της παχυσαρκίας και της υπέρτασης οι οποίοι αποτελούν βασικά κριτήρια για την διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου (Berger, et al, 2005).

B. PPARs

Οι PPARs ανήκουν σε μια υποοικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων, της υπεροικογένειας των συνδετών (ligand) - επαγωγίμων μεταγραφικών παραγόντων (Laudet, et al, 1992). Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί τρεις ισότυποι του PPAR υποδοχέα οι οποίοι κωδικοποιούνται από ξεχωριστά γονίδια: PPAR-α (Issemann, et al, 1990), PPAR-β/δ και PPAR-γ (Dreyer, et al, 1992).

1. Δομικά χαρακτηριστικά των PPARs

Οι τρεις ισότυποι έχουν παρόμοια δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά. Αποτελούνται από τέσσερις λειτουργικές περιοχές (A / B, C, D και E / F) όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 4. Η N-τελική περιοχή, A/B, έχει μια ανεξάρτητη από συνδέτη- ligand λειτουργία ενεργοποίησης 1 (AF-1) (Werman, et al, 1997) , η οποία είναι υπεύθυνη για την φωσφορυλίωση των PPAR υποδοχέων. Η περιοχή δέσμευσης του DNA ή αλλιώς C περιοχή προάγει την δέσμευση του PPAR στο στοιχείο απόκρισης του πολλαπλασιαστή του περοξυσώματος (PPRE), στην περιοχή του υποκινητή των στοχευμένων γονιδίων (Kliwer, et al, 1992). Η D περιοχή χρησιμεύει στην σύνδεση των συμπαραγόντων ενώ η E περιοχή ή αλλιώς περιοχή δέσμευσης του συνδέτη- ligand είναι υπεύθυνη για την ειδικότητα των ligands και την ενεργοποίηση της δέσμευσης του PPAR στο PPRE και αυξάνει την έκφραση των στοχευμένων γονιδίων (Joel, et al, 2005). Η στρατολόγηση συμπαραγόντων ώστε αυτοί να βοηθήσουν στην μεταγραφή διεξάγεται από μία εξαρτημένη από συνδέτη - ligand λειτουργία ενεργοποίησης 2 (AF-2) η οποία βρίσκεται στην περιοχή E/F (Joel, et al, 2005).

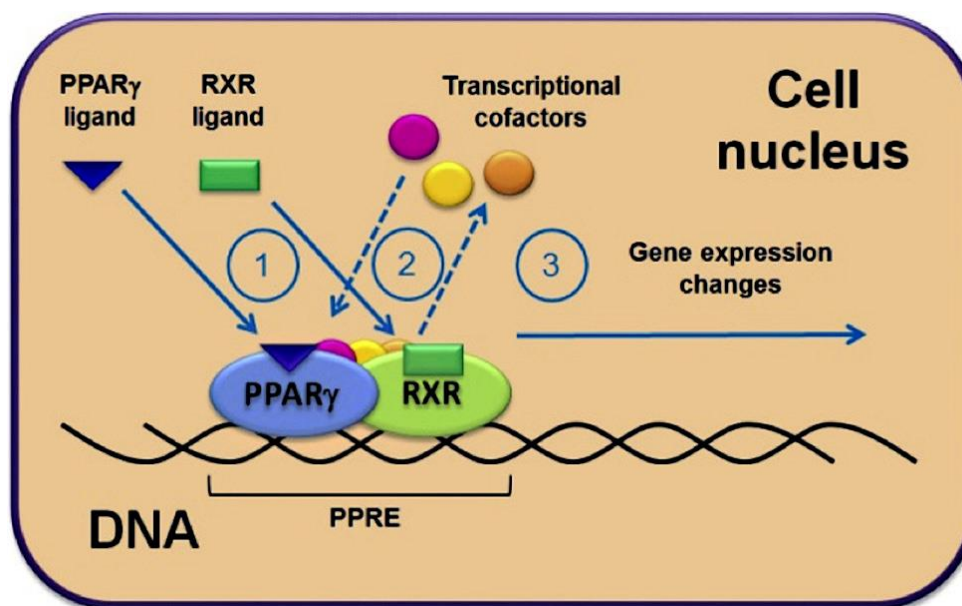


Εικόνα 4: Σχηματική αναπαράσταση των λειτουργικών περιοχών των PPARs υποδοχέων. Οι PPARs αποτελούνται από τέσσερις διαφορετικές λειτουργικές περιοχές. Ο τομέας A / B βρίσκεται στη διεύθυνση Ο τομέας A / B βρίσκεται στο N-τελικό άκρο το οποίο έχει μια AF-1 επικράτεια η οποία είναι υπεύθυνη για τη φωσφορυλίωση, η περιοχή C εμπλέκεται στην δέσμευση του DNA, η περιοχή D είναι η περιοχή σύνδεσης για συμπαραγόντες και η περιοχή E / F είναι ειδικός ligand που περιλαμβάνει την επικράτεια AF-2, η οποία προάγει την πρόσληψη συμπαραγόντων που απαιτούνται για την μεταγραφή γονιδίων.

2. Μεταγραφή γονιδίων

Οι PPARs υποδοχείς ελέγχουν κυρίως την έκφραση των σχετικών γονιδιακών δικτύων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του λιπώδους ιστού (αδιπογένεση), στο μεταβολισμό των λιπιδίων, στη φλεγμονή και στη συντήρηση της μεταβολικής ομοιόστασης. Μπορούν να ενεργοποιηθούν από τα διαιτητικά λιπαρά οξέα και τους μεταβολίτες τους, λειτουργούν ως αισθητήρες λιπιδίων οι οποίοι κατά την ενεργοποίησή τους, είναι σε θέση να αναπροσανατολίσουν σημαντικά τον μεταβολισμό (Forman, et al, 1997) (Dussalt, et al, 2000) (Evans, et al, 2004). Η διαδικασία μεταγραφής γονιδίων είναι πανομοιότυπη και στους τρεις ισότυπους του PPAR υποδοχέα. Μετά τη δέσμευση του συνδέτη - ligand, σχηματίζονται ετεροδιμερή μεταξύ του εκάστοτε PPAR και ενός άλλου πυρηνικού υποδοχέα που ενεργοποιείται επίσης από συνδέτη- ligand, τον υποδοχέα ρετινοειδούς X (RXR) μέσω της E περιοχής. Το ετεροδιμερές PPAR-RXR δεσμεύεται σε στοιχεία απόκρισης του πολλαπλασιαστή του περοξυσώματος (PPREs) και τότε ξεκινά η μεταγραφή των ειδικών γονιδίων με την πρόσληψη διαφορετικών μεταγραφικών συμπαραγόντων (Gearing, et al, 1993)(Lemberger, et al, 1996) (Yu, et al, 2007)(Feige, et al, 2007) όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 5.

Αρκετές πρωτεΐνες συμπάραγοντες δρουν ως συνενεργοποιητές ή συνκαταστολείς και ρυθμίζουν την ικανότητα των πυρηνικών υποδοχέων να ξεκινήσουν ή να καταστείλουν τη διαδικασία μεταγραφής. Συνδέονται με πυρηνικούς υποδοχείς με τρόπο εξαρτώμενο από συνδέτη - ligand (Lemberger, et al, 1996). Στην μη συνδεδεμένη κατάσταση πυρηνικοί υποδοχείς που σχηματίζουν ετεροδιμερή συνδέονται με συνκαταστολείς και δρουν σαν ιστονικές αποακετυλάσες, όπως ο συνκαταστολέας πυρηνικού υποδοχέα (NCoR) (Horlein, et al, 1995) (Chen, et al, 1995). Όταν η ιστόνη δεν είναι ακετυλιωμένη αναστέλλεται η μεταγραφή (Xu, et al, 1999). Από την άλλη μεριά, συνενεργοποιητές όπως ο συνενεργοποιητής του υποδοχέα του στεροειδούς (SRC) -1 και η πρωτεΐνη σύνδεσης του PPAR ακετυλιώνουν τις ιστόνες προωθώντας την μεταγραφή μέσω διαδοχικών ενεργειών (Zhu, et al, 1996)(Zhu, et al, 1997).

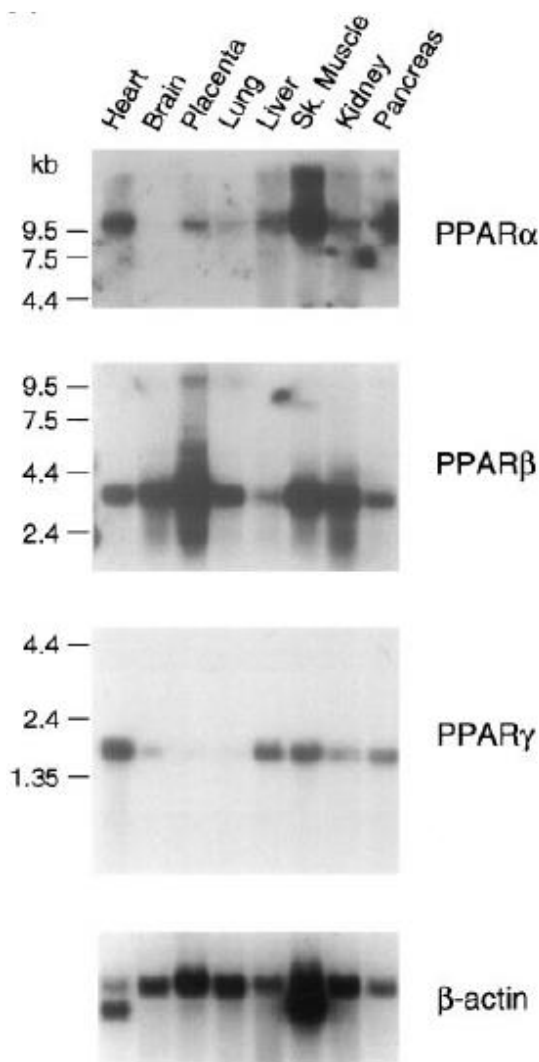


Εικόνα 5: Η μεταγραφική ενεργοποίηση του PPAR-γ (1) Σύνδεση ενεργοποιημένων συνδετών- ligands στον PPAR-γ και στο ετεροδιμερές του RXR (2) μετά τη δέσμευση του ligand υπάρχουν αλλαγές στην διαμόρφωση των υποδοχέων, με αποτέλεσμα την αναδιάταξη του μεταγραφικού συμπλέγματος και μεταβολές στους συναφείς μεταγραφικούς συμπαράγοντες (3) σαν αποτέλεσμα το μεταγραφικό σύμπλοκο ενεργοποιείται και αρχίζει την έκφραση των γονιδίων στόχων του PPAR-γ υποδοχέα (Wang, et al, 2014)

3. Ιστική κατανομή

Οι τρεις ισότυποι του PPAR υποδοχέα έχουν διαφορετική κατανομή στους ιστούς και επιτελούν διαφορετικές λειτουργίες στη ρύθμιση του ενεργειακού μεταβολισμού. Ο PPAR-α εκφράζεται κυρίως στους μύες, στο ήπαρ, στην καρδιά και στους νεφρούς και ρυθμίζει κυρίως τα γονίδια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών (Auboeuf, et al, 1997)(Desvergne, et al, 1999) (Evans, et al, 2004) (Fruchart, 2009). Το σύμπλοκο PPAR-β/δ εκφράζεται σε όλο το σώμα, αλλά σε χαμηλά επίπεδα στο ήπαρ. Έχει αναδειχθεί ως σημαντικός ρυθμιστής του μεταβολισμού των λιπιδίων και του ενεργειακού ισοζυγίου κυρίως στον λιπώδη ιστό, στους σκελετικούς μύες και στην καρδιά (Auboeuf, et al, 1997) (Barish, et al, 2006) (Seedorf, et al, 2007). Ο PPAR-γ υπάρχει σε δύο ισομορφές, PPAR-γ₁ και PPAR-γ₂, οι οποίες παράγονται από το ίδιο γονίδιο αλλά παρουσιάζουν ξεχωριστά μοτίβα έκφρασης και διαφορετική μορφολογία (Zhu, et al, 1995) (Fajas, et al, 1997) (Werman, et al, 1997). Οι δύο ισότυποι του PPAR-γ έχουν διαφορετική έκφραση. Ο PPAR-γ₁ είναι άφθονος στο λιπώδη ιστό, στο παχύ έντερο, και στα αιμοποιητικά κύτταρα, και σε μικρότερο βαθμό στους νεφρούς, στο ήπαρ, στους μύες, στο πάγκρεας και στο λεπτό έντερο, ενώ ο PPAR-γ₂ περιορίζεται υπό φυσιολογικές

συνθήκες στο λευκό και φαιό (καφέ) λιπώδη ιστό (Auboeuf, et al, 1997) (Vidal-Puig, et al, 1997) (Medina, et al, 2007). Στο ανθρώπινο σώμα, ο PPAR- γ αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων και στην ομοιόσταση της γλυκόζης, ρυθμίζει το μεταβολισμό και τη φλεγμονή στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς επίσης ελέγχει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (Tontonoz, et al, 2008) (Na, et al, 2003) (Heikkinen, et al, 2007). Ο PPAR- γ επάγεται κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης των προ-λιποκυττάρων σε λιποκύτταρα (Tontonoz, et al, 1994) (Sears, et al, 1996). Στην Εικόνα 6 παρουσιάζεται η έκφραση κάθε ισοτύπου σε διαφορετικούς ανθρώπινους ιστούς.



Εικόνα 6: Ιστική κατανομή του υποδοχέα PPAR (και οι τρεις ισομορφές) στον άνθρωπο. Northern Blot (Clontech) με 2 μ g πολυ(A⁺) RNA από ποικίλους ανθρώπινους ιστούς που υβριδοποιήθηκαν με PPAR- α , PPAR- β/δ , PPAR- γ ειδικούς ανιχνευτές (σαν σημείο ελέγχου κάθε ιστού χρησιμοποιήθηκε η β -ακτίνη) (Mukherjee, et al1997),

4. Οι PPARs υποδοχείς και ο ρόλος τους στις ενεργειακές διεργασίες του οργανισμού

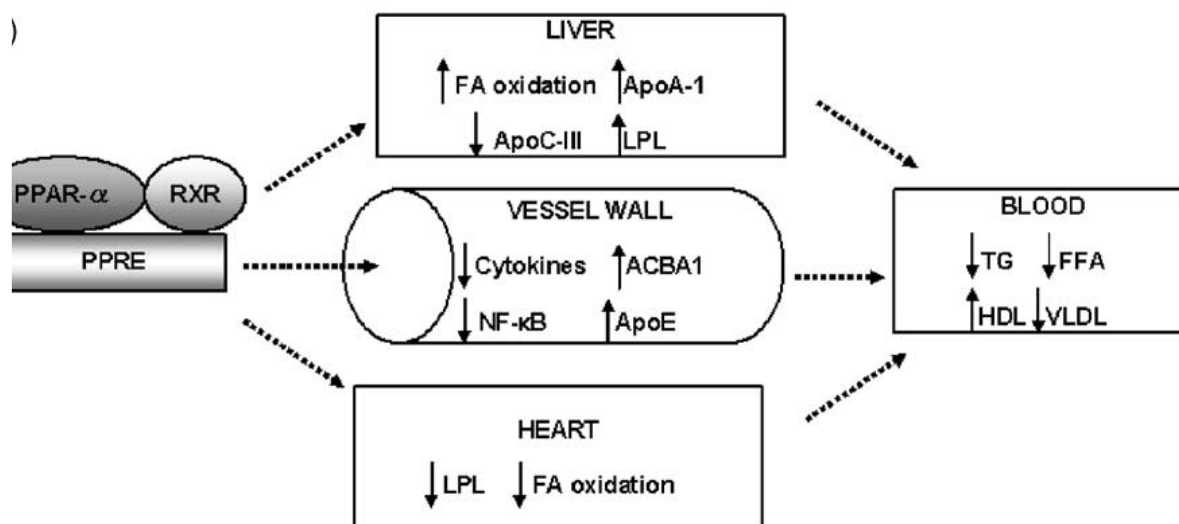
- **PPAR-α**

Ο υποδοχέας PPAR-α χρησιμεύει ως υποδοχέας για μία δομικά ποικιλότροπη τάξη ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων των υπολιπιδαιμικών ινιδίων. Η έκφραση του PPAR-α εμφανίζεται σε πολυάριθμους ιστούς στα τρωκτικά και στους ανθρώπους μεταξύ των οποίων είναι: το ήπαρ, τα νεφρά, η καρδιά, οι σκελετικοί μύες και το καφέ λίπος (Braissant, et al, 1996) (Auboeuf, et al, 1997), όπως και σε μια σειρά αγγειακών κυττάρων και πιο συγκεκριμένα στα ενδοθηλιακά κύτταρα (Inoue, et al, 1998) και στα μονοκύτταρα/μακροφάγα (Chinetti, et al, 1998).

Η ενεργοποίηση του υποδοχέα PPAR-α πραγματοποιείται συνήθως όταν το κύτταρο βρίσκεται σε συνθήκες έλλειψης ενέργειας. Γίνεται ενεργοποίηση ενδοκυτταρικών μηχανισμών του μεταβολισμού προάγοντας την παραγωγή μορίων ATP μέσω οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (Kresten, et al, 1999). Ο καταβολισμός των λιπαρών οξέων που προκαλείται από την ενεργοποίηση του PPAR-α είναι καίριος για την σύνθεση σημαντικών μεταβολιτών που χρησιμοποιούνται σαν πηγές ενέργειας από κάποιους ιστούς, όπως στον εγκέφαλο η παραγωγή κετονοσωμάτων (Kresten 2014). Τα πιο γνωστά γονίδια που ρυθμίζονται από αυτόν τον υποδοχέα είναι ένζυμα της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων όπως: καρνιτίνη της παλμιτοτρανσφερασης 1A και 2 (CPT1A και 2), ακυλ-CoA-δευδρογονάση της πολύ μακριάς αλυσίδας (ACADVL), υδροξυακυλ-CoA-δευδρογονάση του τριλειτουργικού πολυενζυμικού συμπλέγματος (HADHA), κετογονικά ένζυμα όπως η 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταριλ-CoA συνθάση 2 (HMGCS2), 3-υδροξυμέθυλ-3-μεθυλγλουταριλ-CoA-λυάση (HMGCL) και ακετυλ-CoA ακετυλοτρανσφεράση 1 (ACAT1 η οποία ρυθμίζει επίσης και τον μεταβολισμό της γλυκόζης στο ήπαρ).

Επιπλέον, οι αγωνιστές του υποδοχέα PPAR-α διεγείρουν την κυτταρική πρόσληψη των λιπαρών οξέων αυξάνοντας την έκφραση της πρωτεΐνης μεταφοράς των λιπαρών οξέων (FATP) και τη μετανάστευση των λιπαρών οξέων (FAT) (Motojima, et al, 1998). Συνδέτες - ligands του PPAR-α όπως τα ινίδια και άλλοι παράγοντες πολλαπλασιασμού των περοξεισομάτων προάγουν την έκφραση του κυτοχρώματος P4504A (CYP4A) (Yu, et al, 2003). Η υποκατηγορία των ενζύμων CYP4A του κυτοχρώματος P450 καταλύουν την ω-υδροξυλίωση των λιπαρών οξέων

(Yu, et al, 2003). Αυτοί οι μηχανισμοί είναι ευεργετικοί στη μείωση της σύνθεσης των τριγλυκεριδίων (TGs). Επιπλέον, η ενεργοποίηση του PPAR- α μειώνει περαιτέρω τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων με την ενίσχυση της έκφραση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) (Schoonjans, et al, 1996) και με την αναστολή της έκφρασης της απολιποπρωτεΐνης (apo) C-III στο ήπαρ όπως φαίνεται και στην Εικόνα 7 (Staels, et al, 1995).



Εικόνα 7: Μηχανισμός μεταγραφής γονιδίων μετά την ενεργοποίηση του υποδοχέα PPAR- α και τα βιολογικά αποτελέσματα στο ήπαρ, στην καρδιά και τα αγγεία (Kota, et al, 2005)

Σε άλλες μελέτες βρέθηκε επίσης η προαγωγή της έκφρασης της πυροσταφυλικής κινάσης της δευδρογενάσης 4 (PDK4) καταστέλλοντας έτσι την μετατροπή του πυροσταφυλικού σε ακετυλο συνενζυμο A (acetyl-CoA). Σχετικές μελέτες με απενεργοποίηση του γονιδίου του PPAR- α σε κουτάβια έδειξαν πρωτογενή έλλειψη της γλυκονεογένεσης οδηγώντας σε υπογλυκαιμία (Wu, et al, 2006).

Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί ότι PPAR- α αγωνιστές ενεργοποιούν την έκφραση της απολιποπρωτεΐνης A-1 (Apo A-1) (Vu-Dac, et al, 1998). Η απολιποπρωτεΐνη A-1 είναι η κύρια απολιποπρωτεΐνη της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) και διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στην κατεύθυνση αντίθετης μεταφοράς χοληστερόλης (RCT) από τα περιφερικά κύτταρα. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα PPAR- α επηρεάζει επίσης την έκφραση της αντλίας εκροής χοληστερόλης, γνωστής ως κασέτα δεσμεύσεως ATP A-1 (ABCA1) στα μακροφάγα (Chinetti, et al, 2001), που είναι ένα σημαντικό συστατικό για το μονοπάτι RCT (Εικόνα 7). Ορισμένες μελέτες προτείνουν ότι η ενεργοποίηση του PPAR- α αυξάνει την έκφραση

της ABCA1 μέσω της ενίσχυσης στην έκφραση του ηπατικού X υποδοχέα LXR-α (Knight, et al, 2003). Έτσι, οι PPAR-α και οι LXR-α αγωνιστές ενδέχεται να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στις αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις.

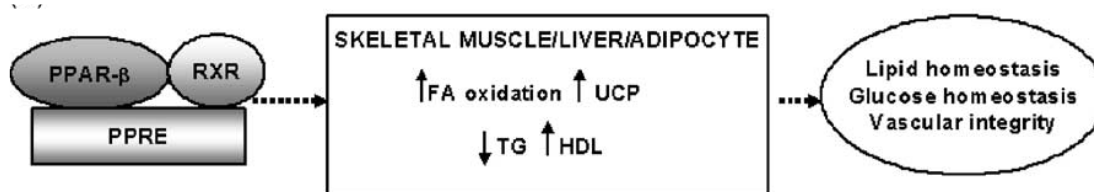
Στην καρδιά, ο PPAR-α προμηθεύει κυρίως ενέργεια στο μυοκάρδιο με τη ρύθμιση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την πρόσληψη και την οξείδωση των λιπαρών οξέων (Vosper, et al, 2002). Κάτι τέτοιο επιτυγχάνεται μειώνοντας την οξείδωση των λιπαρών οξέων και την αναστολή της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) (Carroll, et al, 2001).

Η επαγωγή του PPAR-α επίσης παρουσιάζει μία αντιφλεγμονώδη δράση σε μοντέλα με ποντίκια. Η πρώτη απόδειξη έγινε από την ομάδα του Wahli, οι ερευνητές παρουσίασαν πως τα B4 λευκοτριένια δρουν σαν συνδέτες-ligands για τον PPAR-α υποδοχέα και σε ποντίκια με έλλειψη του υποδοχέα η απόκριση στην φλεγμονή είναι πιο αργή (Keller, et al, 1993) (Devchand, et al, 1996). Οι PPAR-α αγωνιστές εμφανίζουν αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα στα αγγειακά κύτταρα. Αυτές οι επιδράσεις περιλαμβάνουν αναστολή της επαγόμενης από κυτοκίνες έκφραση του VACAM-1 (Marx, et al, 1999) και αυξημένη έκφραση της συνθάσης του ενδοθηλιακού μονοξειδίου του αζώτου (eNOS) (Goya, et al, 2004). Στα ενδοθηλιακά κύτταρα, οι PPAR-α αγωνιστές ελαττώνουν τη συγκέντρωση IL-6 στο πλάσμα, καθώς και την έκφραση της κυκλοοξυγενάσης-2 στα VSMCs μέσω της καταστολής στη σηματοδότησης NF-κB (Staels, et al, 1998). Ο PPAR-α οδηγεί επίσης σε απόπτωση (Chinnetti, et al, 1998) και καταστέλλει την έκφραση του παράγοντα ιστού (TF) και της μεταλλοπρωτεϊνάσης (MMP) σε ενεργοποιημένους από κυτοκίνη μακροφάγα (Marx, et al, 2001) (Shu, et al, 2000). Από την άλλη πλευρά, η χορήγηση αγωνιστών του υποδοχέα του PPAR-α αυξάνουν τα επίπεδα από τον επαγόμενο από λιποπολυσακχαρήτη στο πλάσμα παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF-α), η έκφραση του οποίου σε ποντίκια με έλλειψη του υποδοχέα είναι ελλιπής, υποδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο πιθανό ρόλο του PPAR-α σαν προ-φλεγμονώδες παράγοντα (Hill, et al, 1999).

- **PPAR-β/δ**

Ο PPAR-β ανακαλύφθηκε πρώτα στον *Xenopus* το 1992 (Dreyer, et al, 1992) και αντιστοιχήθηκε με το ορθόλογο γονίδιο PPAR-δ στα θηλαστικά το 1994 (Kliewer, et al, 1994) οδηγώντας στην ονομασία PPAR-β/δ.

Ο PPAR-β εκφράζεται σε ένα ευρύ φάσμα ιστών και κυττάρων, με σχετικά υψηλότερα επίπεδα στον εγκέφαλο, στον λιπώδη ιστό και στο δέρμα και σχετίζεται κυρίως με τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων (Joer Berger, et al, 2002) (Braissant, et al, 1996). Ο ρόλος του PPAR-β/δ είναι λιγότερο καθορισμένος σε σχέση με τους άλλους δύο ισοτύπους, παρόλα αυτά διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προσαρμογή του μεταβολισμού σε διαφορετικά περιβαλλοντικά ερεθίσματα (Braissant, et al, 1996). Ενεργοποιείται από τα λιπαρά οξέα με μεγάλες αλυσίδες (κορεσμένα και ακόρεστα) και από την προστακυκλίνη (Amri, et al, 1995) (Hertz, et al, 1996). Η ειδική έκφραση του PPAR-β/δ οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων (Holst, et al, 2003) η οποία αυξάνεται στους σκελετικούς μύες κατά περιόδους νηστείας. Η ενεργοποίηση του PPAR-β από επιλεκτικούς PPAR-β αγωνιστές έχει ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της γλυκόζης σε διαβητικά ζωικά μοντέλα διαβήτη τύπου 2 (Berger, et al, 1992) όπως φαίνεται και στην Εικόνα 8. Επίσης, η ενεργοποίηση της αποσύνδεσης ενζύμων παραγωγής θερμότητας στον καφέ λιπώδη ιστό (UCP1 και 3) και στους μυς (UCP2) από τον PPAR-β ενδέχεται επίσης να βοηθήσει στον έλεγχο της παχυσαρκίας (Wolf, et al, 2003).



Εικόνα 8: Μηχανισμός μεταγραφής γονιδίων μετά την ενεργοποίηση του υποδοχέα PPAR-β/δ και τα βιολογικά αποτελέσματα σχετικά με τον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης (Kota, et al, 2005)

Κάποιες μελέτες έδειξαν πως υψηλή έκφραση του υποδοχέα αυτού σχετίστηκαν με αυξημένη ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων *in vivo* και *in vitro*, υποδεικνύοντας πως ο PPAR-β/δ ευνοεί την ανάπτυξη καρκίνου με την ρύθμιση μεταβολικών μονοπατιών (Wang, et al, 2016). Προτάθηκε ότι ο PPAR-β/δ είναι ο άμεσος μεταγραφικός στόχος της β-κατενίνης και ενός κρίσιμου ευαίσθητου παράγοντα στην ανάπτυξη γαστρεντερικών νεοπλασιών (He, et al, 1999). Απεδείχθη ότι ο PPAR-β/δ εμπλέκεται στο σχηματισμό εντερικών όγκων καθώς και όγκων στο κόλον (Barak, et al, 2002), όπως και στην ανάπτυξη πολυπόδων. Αντίθετα, μελέτη σε

ποντικούς που δεν εκφράζουν τον υποδοχέα PPAR-β/δ κατέδειξε ότι ο PPAR-β/δ εξασθένησε την καρκινογένεση στο κόλον (Harman, et al, 2004).

Η φαρμακολογική ενεργοποίηση του υποδοχέα αυτού σε ενδοθηλιακά κύτταρα σχετίζεται με αντιφλεγμονώδη δράση, πιθανώς εμπλέκοντας αντιοξειδωτικά γονίδια και ελευθερώνοντας πυρηνικούς συγκαταστολείς (Fan, et al, 2008). Επιπλέον, ο PPAR-β/δ ρυθμίζει την αντιφλεγμονώδη αντίδραση του NF-κB εδραιώνοντας την δράση του ισοτύπου και σαν αντιφλεγμονώδες (Zingarelli, et al, 2010).

Ο PPAR-β/δ μπορεί επίσης να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην εγκυμοσύνη επηρεάζοντας την εμφύτευση. Βρέθηκε ότι οι υποδοχείς PPAR-β/δ και η κυκλοξυγενάση-2 (COX-2) εκφράζονταν στα σημεία εμφύτευσης εντός της μήτρας και εμφάνιζαν αυξημένη έκφραση κατά τη διάρκεια της διαδικασίας decidualtion (Lim, et al, 1999). Επιπλέον, ο Ding και οι συνεργάτες του (Ding, et al, 2003) κατέδειξαν την υψηλή έκφραση του PPAR-β/δ στις θέσεις εμφύτευσης και στα δεκαδικά (decidual) κύτταρα στη μήτρα αρουραίων, γεγονός που υποστηρίζει το ρόλο του PPAR-β/δ κατά την εγκυμοσύνη.

Μελέτες κατέδειξαν ακόμη, ότι ο PPAR-β/δ εκφράζεται άφθονα σε ολόκληρο το κεντρικό νευρικό σύστημα, με ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα στο μετωπιαίο φλοιό, στα βασικά γάγγλια, στο σχηματισμό δικτυώματος (reticular formation), σε κάποιους πυρήνες του κρανιακού νεύρου, στους βαθιά παρεγκεφαλιδικούς πυρήνες, στα παρεγκεφαλιδικά κύτταρα Golgi και στους θαλαμικούς πυρήνες (Moreno, et al, 2004) (Xing, et al, 1995). Έντονη έκφραση του PPAR-β/δ στο θάλαμο προτείνει την πιθανότητα να διαδραματίζει κάποιον ρόλο στη διαμόρφωση των αποκρίσεων σε θερμικές αισθήσεις και αισθήσεις πόνου (Saluja, et al, 2001). Οι PPAR-β/δ αγωνιστές, βρωμοπαλμιτικό και L-165041 βρέθηκαν να επάγουν τη διαφοροποίηση των ολιγοδενδροκυττάρων (Saluja, et al, 2001), κάτι που προτείνει τη συμμετοχή του PPAR-β/δ στη μυελίνωση των νευραξόνων. Επιπλέον, έχει καταδειχθεί ότι ο PPAR-β/δ μπορεί επίσης να διαδραματίσει κρίσιμο ρόλο στο μεταβολισμό λιπιδίων στον εγκέφαλο (Basu-Modak, et al, 1999). Ο Smith και οι συνεργάτες του (Smith, et al, 2004) κατέγραψαν τις νευροπροστατευτικές ιδιότητες του PPAR-β/δ σε καλλιέργεια κοκκωδών νευρώνων από παρεγκεφαλίδα αρουραίου, υποδεικνύοντας τις πιθανές χρήσεις του σε νευροεκφυλιστικές καταστάσεις.

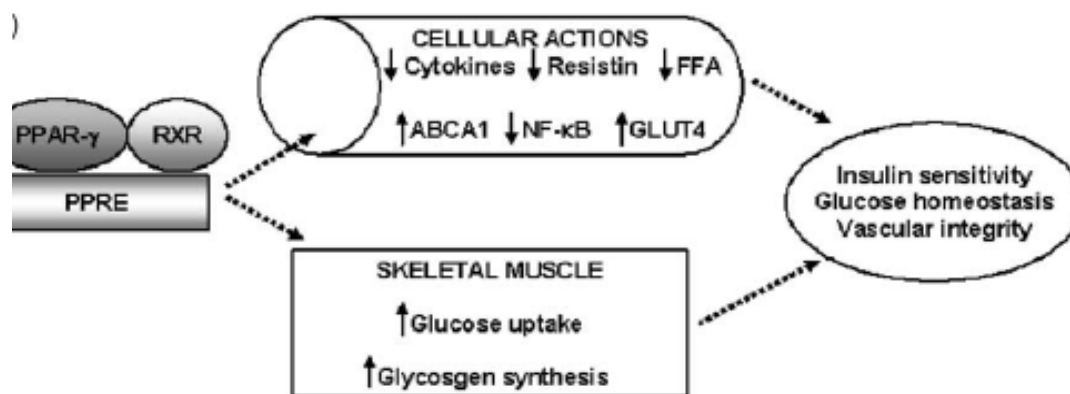
- **PPAR-γ**

Από το γονίδιο PPAR-γ παράγονται τρεις ισομορφές οι οποίες είναι: PPAR-γ₁, PPAR-γ₂ (Fajas, et al, 2000) και PPAR-γ₃ (Fajas, et al, 1998). Οι ισομορφές PPAR-γ_{1,3} μεταφράζονται σε μια ταυτόσημη πρωτεΐνη την PPAR-γ₁. Η έκφραση του PPAR υποδοχέα είναι όπως έχει αναφερθεί ιστοεξαρτώμενη. Ο PPAR-γ₁ βρίσκεται σε ένα ευρύ φάσμα ιστών, ενώ ο PPAR-γ₂ περιορίζεται στον λιπώδη ιστό. Ο PPAR-γ₃ είναι άφθονος στα μακροφάγα, στο παχύ έντερο και στο λευκό λιπώδη ιστό.

Ο υποδοχέας PPAR-γ εκφράζεται κυρίως στα αδιποκύτταρα και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διαφοροποίηση των κυττάρων και στον μεταβολισμό (Siersbaeg, et al, 2010) (Chawla, et al, 1994). Η αδιπογένεση αναφέρεται στη διαδικασία διαφοροποίησης των πρόδρομων προ-λιποκυττάρων σε λιποκυττάρα που είναι ικανά να γεμίζουν με λιπίδια, να εκφράζουν ορμόνες και κυτοκίνες. Ο PPAR-γ και το C / EBPa είναι σημαντικοί μεταγραφικοί παράγοντες που εμπλέκονται στη διαδικασία της κυτταρικής ανάπτυξης καθώς και στην εξέλιξη του κυττάρου σε πλήρως διαφοροποιημένο λιποκύτταρο (Shao, et al, 1997) (Wu, et al, 1999). Η υπερενεργοποίηση του υποδοχέα *in vivo* οδηγεί σε μειωμένο οστικό ιστό και υψηλότερη συγκέντρωση λίπους στον μυελό των οστών ενώ η υποενεργοποίηση του οδηγεί σε αυξημένη οστική πυκνότητα (Zhuang, et al, 2016). Εκτός από τη διέγερση της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων, η ενεργοποίηση του PPAR-γ επίσης προάγει την απόπτωση τους όταν αυτά γεμίζουν με ώριμα λιπίδια (Okuno, et al, 1998). Αυτή η απόπτωση που προάγεται από συνδέτη - ligand σε γηρασμένα κύτταρα προκαλεί τη διέγερση της αδιπογένεσης από πρόδρομα προ-λιποκύτταρα, με αποτέλεσμα την αύξηση σε αριθμό των μικρών, σχετικά ευαίσθητων στην ινσουλίνη λιποκυττάρων (Okuno, et al, 1998) (Hallakou, et al, 1997).

Συνολικά, ο υποδοχέας PPAR-γ διευκολύνει την αποθήκευση ενέργειας μετά από διατροφή με υψηλή συγκέντρωση λιπαρών και το επιτυγχάνει μερικώς με την καταστολή της λεπτίνης που εκφράζεται στα αδιποκύτταρα (Fujiwara, et al, 1988). Επιπλέον συνδέεται στον υποκινητή σχεδόν όλων των γονιδίων που σχετίζονται με τα λιποκύτταρα, όπως παράγοντες που σχετίζονται με την γλυκόζη και τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, γεγονός που δείχνει πως αυτό το ισότυπο είναι καίριο για την ενεργοποίηση μεταβολικών προγραμμάτων κατά την αδιπογένεση (Lefterova, et al, 2008).

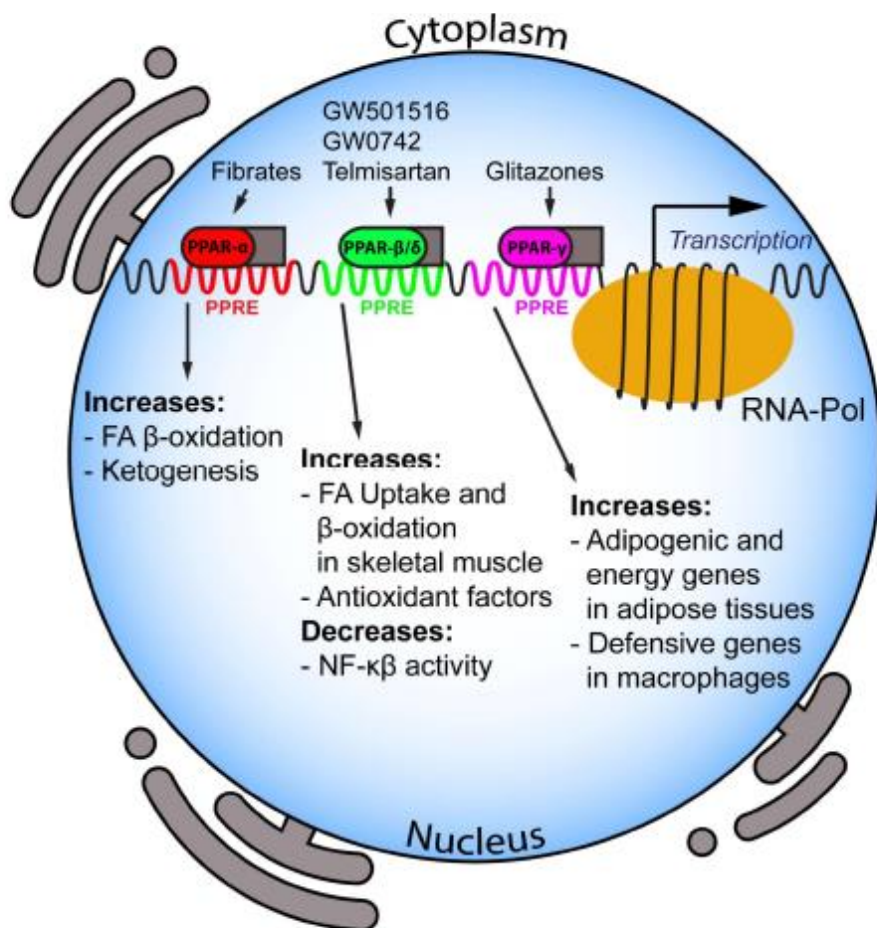
Ο PPAR- γ υποδοχέας έχει επίσης συσχετιστεί με την ενεργοποίηση της έκφρασης αρκετών γονιδίων που επηρεάζουν τη δράση της ινσουλίνης. Ο παράγοντας νέκρωσης ιστών (TNF- α), που είναι μια προ-φλεγμονώδη κυτοκίνη που εκφράζεται από τα λιποκύτταρα, έχει συνδεθεί με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Moller, et al, 2000). In vivo έρευνες έδειξαν ότι οι αγωνιστές του PPAR- γ βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη επειδή αντιτίθενται στην επίδραση του TNF- α στα λιποκύτταρα (Shibasaki, et al, 2003). Η ρύθμιση της έκφραση του μεταφορέα της γλυκόζης GLUT4 από τους αγωνιστές του PPAR- γ είναι βασική για την διαδικασία πρόσληψης γλυκόζης (Shimaya, et al, 1997). Παράγοντες που πηγάζουν από τα λιποκύτταρα, όπως η 11-υδροξυστεροειδής αφυδρογονάση 1 και η πρωτεΐνη συμπληρώματος που σχετίζεται με λιποκύτταρα (Acpr) 30 (αδιπονεκτίνη) επηρεάζονται από τους PPAR- γ ενεργοποιητές, βελτιώνοντας την αντοχή στην ινσουλίνη και την ομοιόσταση της γλυκόζης (Berger, et al, 2001) (Rangwala, et al, 2003). Η ρεζιστίνη, μια ορμόνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και αυξάνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, καταστέλλεται από τα TZDs που είναι αγωνιστές του PPAR- γ όπως φαίνεται στην Εικόνα 9 (Shojima, et al, 2002) . Οι TZDs παρουσιάζουν υπογλυκαιμική δράση σε ομόζυγα παχύσαρκα ποντίκια και βελτιώνουν την δράση της ινσουλίνης σε αρκετά μοντέλα για τον διαβήτη και την παχυσαρκία (Miles, et al, 2000) (Olefsky, et al, 2000). Διάφορες in vivo μελέτες έδειξαν ότι οι TZD προθούν επίσης τη διάσπαση γλυκόζης που διεγείρεται από ινσουλίνη στους σκελετικούς μύες (Kausch, et al, 2001). Ωστόσο, επειδή η έκφραση του PPAR- γ είναι μεγαλύτερη στον λιπώδη ιστό παρά στους σκελετικούς μύες (Kliwer, et al, 1994), είναι ασαφές εάν ο PPAR- γ ασκεί άμεσα επίδραση στους σκελετικούς μύες ή αλλάζει την έκφραση των γονιδίων στα λιποκύτταρα και μέσω αυτού μεταφέρονται σήματα στους σκελετικούς μύες.



Εικόνα 9: Μηχανισμός μεταγραφής γονιδίων μετά την ενεργοποίηση του υποδοχέα PPAR- γ και τα βιολογικά αποτελέσματα για την αντιμετώπιση του διαβήτη και της αθηροσκλήρωσης σε λιποκύτταρα και σκελετικούς μύες (Kota, et al, 2005)

Ο PPAR- γ είναι βασικός για την αντι-φλεγμονώδη δραστηριότητα στα μακροφάγα του λιπώδη ιστού (Odegaard, et al, 2007). Τα μοντέλα δέσμευσης του υποδοχέα σε λιποκύτταρα και μακροφάγα δείχνουν πως δεσμεύεται σε γονίδια ανοσοάμυνας στα μακροφάγα και τα μόνα κοινά γονίδια με τα λιποκύτταρα στα οποία συνδέεται ο υποδοχέας είναι αυτά των μεταβολικών παραγόντων (Lefterova, et al, 2010). Η ενεργοποίησή του, επίσης, μειώνει την εξαρτώμενη φλεγμονή από τα T-λεμφοκύτταρα στον λιπώδη ιστό και την ανάπτυξη της ανοχής στην ινσουλίνη σε παχύσαρκα ποντίκια (Foryst et al, 2010).

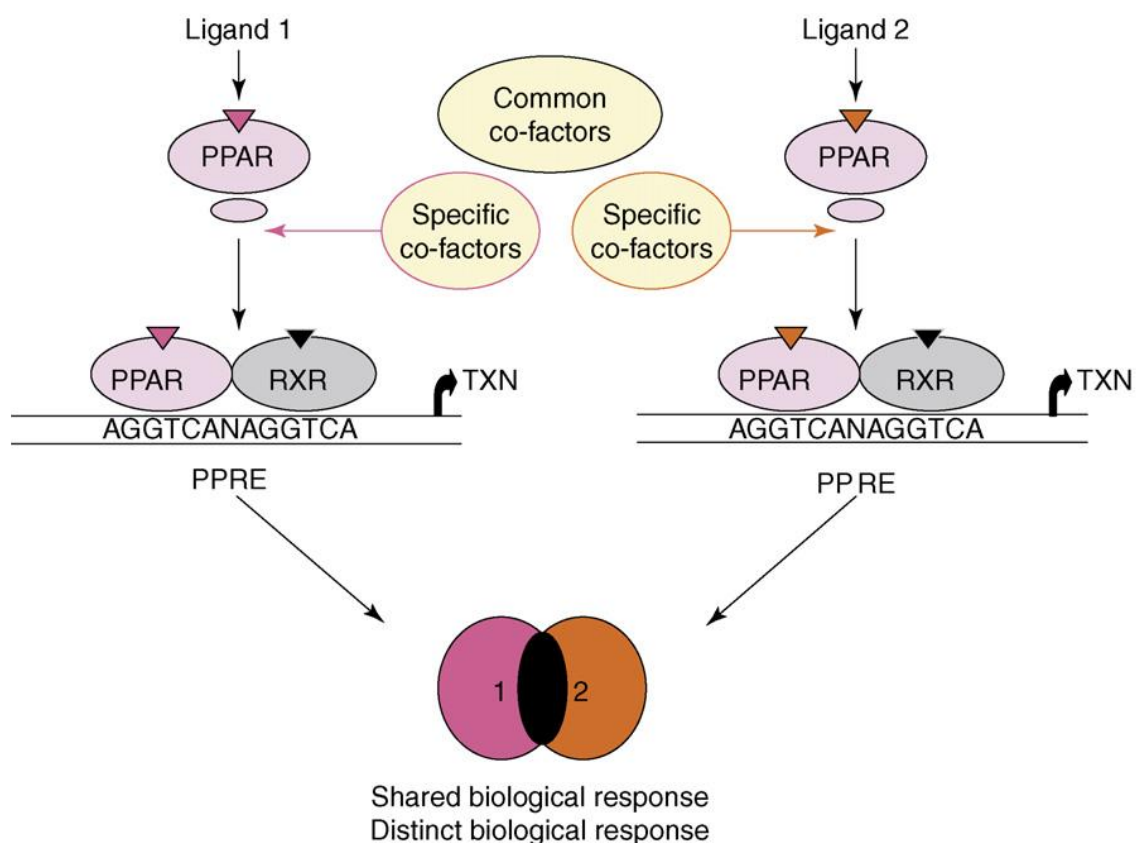
Η επίδραση του PPAR- γ στην απόπτωση και την κυτταρική διαφοροποίηση είναι επωφελείς για την χημειοθεραπεία διαφορετικών ανθρώπινων όγκων συμπεριλαμβανομένου του μαστού, του εντέρου, του προστάτη, του παγκρέατος, της μύτης, της υπόφυσης και του γαστρικού συστήματος (Koeffler, 2003) (Leibowitz, et al, 2003) (Bull, et al, 2003) (Tsutjje, et al, 2003) (Heaney, et al, 2003). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τρογλιταζόνη έδειξαν σημαντική διέγερση της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων σε τερματικό στάδιο και μείωση των επιπέδων του βιολογικού δείκτη Ki-37 υπεύθυνου για κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Demetri, et al, 1999). Επιπλέον, η προγλιταζόνη, μπορεί να εμποδίσει ή να καθυστερήσει την ανάπτυξη αορικού ανευρίσματος σε ασθενείς (Motoki, et al, 2015). Οι ασθενείς που έχουν λάβει αυτό το φάρμακο έχουν μειωμένη διείσδυση των μακροφάγων στο περιαορτικό λίπος ενώ αυξάνεται η έκφραση της αδιπονεκτίνης. Οι νευρόνες προστατεύονται από την προγλιταζόνη (Gray, et al, 2012). Στην Εικόνα 10 παρουσιάζονται συναλικά οι στόχοι και οι δράσεις του εκάστοτε ιστύπου του PPAR υποδοχέα (Bota, et al, 2018).



Εικόνα 10: Διαφορετικοί ρόλοι των τριών ιστύπων του PPAR υποδοχέα (Bota, et al, 2018)

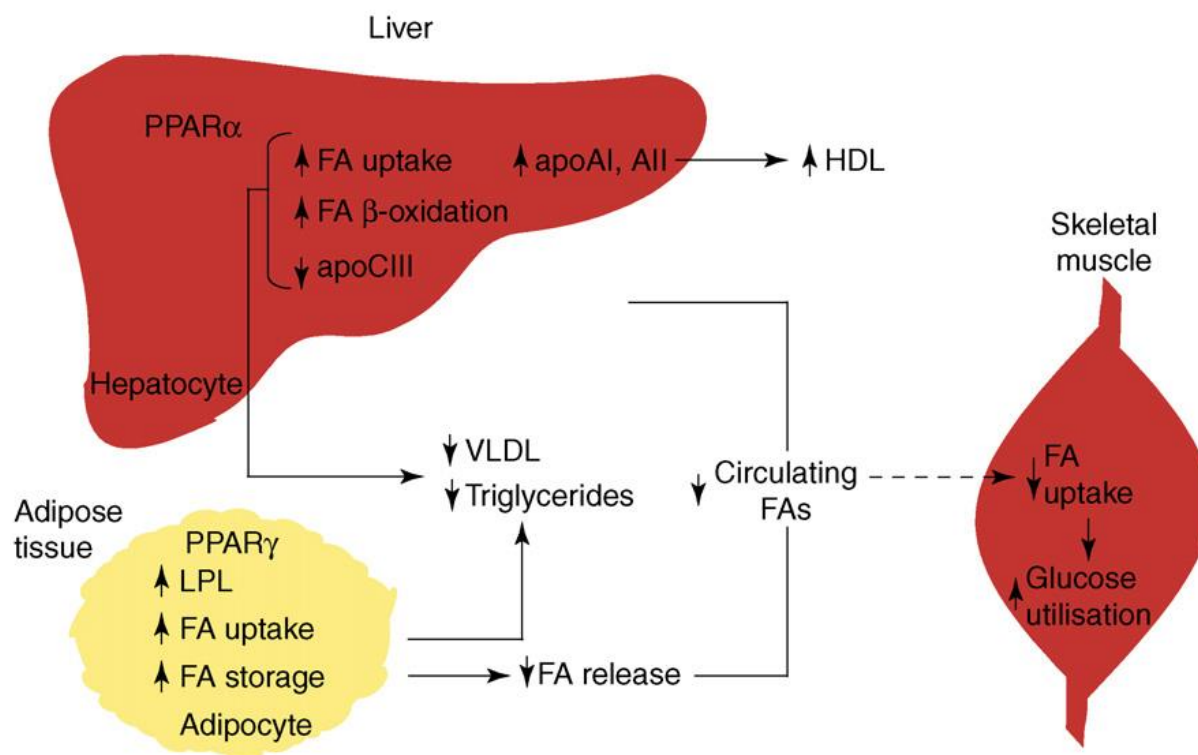
- **Διπλοί αγωνιστές**

Οι δυνητικά συνδυασμένοι ρόλοι των PPAR- α και PPAR- γ ως θεραπευτικοί παράγοντες σε διάφορες χρόνιες παθήσεις έχουν κερδίσει υποστηρικτές λόγω της δομικής τους ομοιότητας και των συμπληρωματικών αποτελεσμάτων στην ομοιοστάση της ενέργειας. (Παράδειγμα κοινής ενεργοποίησης παρουσιάζεται στην Εικόνα 11.) Αυτό ενθάρρυνε ερευνητές να σχεδιάσουν διπλούς αγωνιστές που ενεργοποιούν και τους δύο υποδοχείς, επιτρέποντας έτσι μεγαλύτερες φαρμακολογικές επιδράσεις απ' ό,τι θα επιτύγχανε ένας μόνος αγωνιστής. Αυτοί οι διπλοί αγωνιστές δεν είναι μόνο επωφελείς ως δυνητικοί θεραπευτικοί παράγοντες, αλλά επίσης προωθούν την παρούσα γνώση των μοριακών μηχανισμών των PPARs.



Εικόνα 11: Διακριτοί συνδέτες-ligands αλληλεπιδρούν με τον υποδοχέα PPAR για να προάγουν ligand επαγώγιμες δομικές αλλαγές, σαν αποτέλεσμα αυτοί οι ligands σε συνδιασμό με κοινούς συμπαράγοντες προάγουν την ενεργοποίηση συγκεκριμένων συμπαράγοντων οδηγώντας σε ένα μοντέλο ligand επαγώγιμης ενεργοποίησης της μεταγραφής γονιδίων(Fievet, et al, 2006).

Ο μηχανισμός δράσης των διπλών αγωνιστών για την δυσλιπιδαιμία και την ανοχή στην γλυκόζη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου δύο και μεταβολικό σύνδρομο έχει ως εξής: ενεργοποίηση του PPAR-α και του PPAR- γ επηρεάζει τα λιπίδια στο ήπαρ και στα λιποκύτταρα δρώντας σε συγκεκριμένα μεταβολικά μονοπάτια (όπως έχει ήδη αναφερθεί στην συγκεκριμένη ενότητα) οδηγώντας σε μείωση της συγκέντρωσης των λιπιδίων στους σκελετικούς μύες και βελτιώνοντας την απορρόφηση της γλυκόζης όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 12 (Fievet, et al, 2006).



Εικόνα 12: Μηχανισμός συνδυασμένης δράσης με την ταυτόχρονη ενεργοποίηση των δύο υποδοχέων (Fievet, et al, 2006)

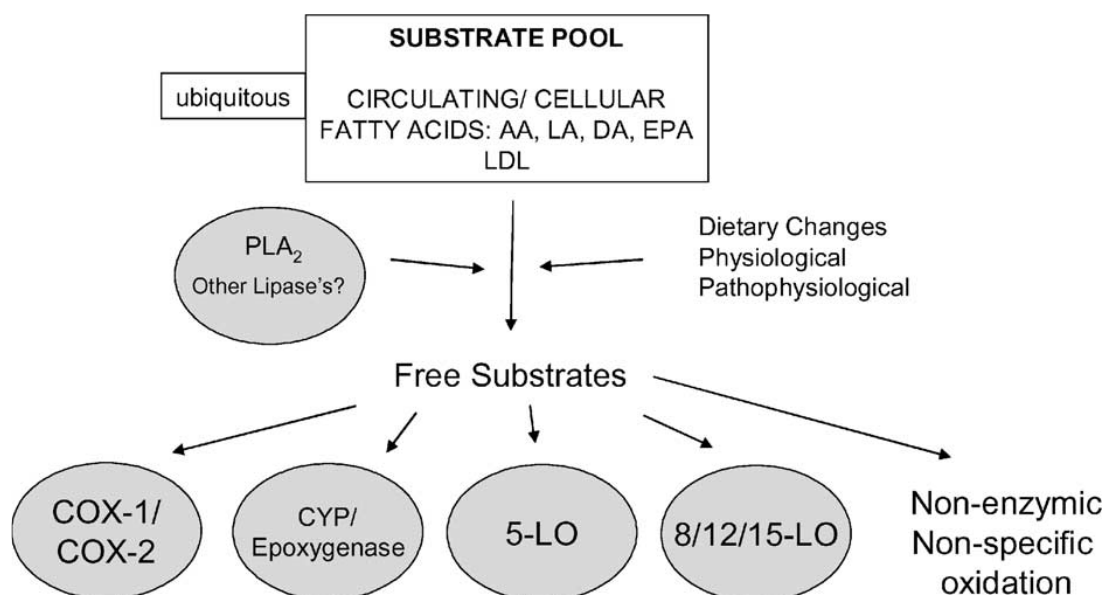
Ένας αριθμός ερευνητικών ομάδων έχουν πραγματοποιήσει εκτενείς μελέτες σχεδίασης αποτελεσματικών διπλών αγωνιστών όπως το ragaglitazar (Lohray, et al, 2001), τα παράγωγα χρωμανίου-2-καρβοξυλικού οξέος (Koyman, et al, 2004), οι 5-αρυλ-θειαζολιδινο-2,4-διόνες (Desai, et al, 2003) και τα αλφα-αρυλοξυ-άλφα-μεθυλδδροκινναμικά οξέα (Xu, et al, 2004), με σημαντικές αντι-υπεργλυκαιμικές και αντι-υπερλιπιδαιμικές ιδιότητες. Παρά το γεγονός ότι το ragaglitazar, ένας PPAR- α και PPAR- γ αγωνιστής έχει καρκινογόνες επιδράσεις στα τρωκτικά (Novo 2002), πιθανότατα λόγω της υπερέκφρασης του PPAR- α στα συγκεκριμένα ζώα, η έρευνα σχετικά με τους διπλούς αγωνιστές συνεχίζεται ενεργά αλλά και η έρευνα σχετικά με τους τριπλούς αγωνιστές δηλαδή αυτούς που ενεργοποιούν και τους τρεις ισotyπous και ονομάζονται pan-agonists (Chevalier, et al, 1998).

Γ. Συνδέτες-ligands των PPARs

1. Ενδογενείς ενεργοποιητές του υποδοχέα PPAR, ενδογενείς συνδέτες - ligands των ισοτύπων του υποδοχέα

Προκειμένου να καταταχθούν ουσίες ως ενδογενείς ρυθμιστές (συνδέτες-ligands στην προκυμμένη περίπτωση) ακολουθούνται τα φαρμακολογικά κριτήρια που έχουν καθοριστεί από τον Sir Henry Dale (Rang Pharmacology).

Οι ενεργοποιητές του υποδοχέα PPAR κατηγοριοποιούνται ως εξής (Εικόνα 13): α) λιπιδιακοί ρυθμιστές που ενεργοποιούν τον υποδοχέα αλλά δεν συνδέονται με αυτόν, β) τα ενζυμικά μονοπάτια που παράγουν τους συνδέτες -ligands του υποδοχέα, γ) μη ενζυμικά/μη ειδικά μονοπάτια που οδηγούν στην ενεργή ρύθμιση του υποδοχέα και συνδέονται άμεσα με αυτόν (Bishop-Bailey, et al, 2003) .



Εικόνα 13: Ενδογενή μονοπάτια ενεργοποίησης του PPAR υποδοχέα: 1)έμμεσοι ρυθμιστές(π.χ.: αυτοί που δρουν σαν υποστρώματα για επιπλέον μονοπάτια) οι οποίοι πρέπει να βρίσκονται ελεύθεροι προκειμένου να ενεργοποιήσουν τον υποδοχέα, 2) συνδέτες που παράγονται από ενζυμικά μονοπάτια όπως αυτό της κυκλοοξυγενάσης (COX-1, COX-2), του κυτοχρώματος (CYP) και της λιποοξυγενάσης (LO) 3) συνδέτες που παράγονται από μη ενζυμικά , μη ειδικά μονοπάτια (Bishop-Bailey, et al, 2003)

A) έμμεσοι ρυθμιστές: υποστρώματα

- Λινολεϊκό οξύ:

Το λινολεϊκό οξύ (LA) είναι παρόν στην διατροφή σε μια συνδεδεμένη μορφή και υπάρχει επίσης και ως συστατικό της πλασματικής μεμβράνης των κυττάρων. Στον οργανισμό, έχει εξωκυττάρια συγκέντρωση περίπου 25-30 μM(Forman, et al, 1997). Το λινολεϊκό οξύ ενεργοποιεί τον PPAR-α και τον PPAR-γ,

επομένως τα επίπεδα αυτής της ουσίας θα μπορούσαν να συσχετίσουν την διατροφή και τις μεταβολικές διεργασίες που προκαλούνται από τους PPAR υποδοχείς. Το λινολεϊκό οξύ δεν συνδέεται κατευθείαν στον υποδοχέα αλλά πιο πιθανά δρα σαν υπόστρωμα για περισσότερα μεταβολικά μονοπάτια. Η χρήση ενζυμικών καταστολέων δείχνει πως το λινολεϊκό οξύ μέσω των μονοπατιών της 15-λιποοξυγενάσης (15-LO) ή της κυκλοοξυγενάσης (COX) μπορεί να ενεργοποιήσει τον PPAR-α και τον PPAR-γ.

- Αραχιδονικό οξύ:

Το αραχιδονικό οξύ (AA) είναι άφθονο στα κύτταρα και έχει εξωκυττάρια συγκέντρωση περίπου 25-30 μM. Η απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέως από τα φωσφολιπίδια μέσα στο κύτταρο είναι αυστηρά ελεγχόμενη από την A2 φωσφολιπάση (Forman, et al, 1997) (Murakami, et al, 2002). Το αραχιδονικό οξύ έχει παραπλήσιο μοντέλο ενεργοποίησης του PPAR υποδοχέα όπως το λινολεϊκό οξύ. Ομοίως, επομένως, η καταστολή της β-οξειδωσης αυξάνει την ικανότητα του αραχιδονικού οξέως να ενεργοποιεί τον PPAR-γ (Nagy, et al, 1998).

- Λοιπά λιπαρά οξέα:

Ένα πολυακόρεστο λιπαρό οξύ της διατροφής μας είναι το δοκοσαεξαενοϊκό οξύ

DA (PUFA) σε πειράματα *in vitro* χρησιμοποιώντας *Xenopus* υποδοχείς PPAR, το DA είναι ικανό να ενεργοποιεί τον PPAR-α σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι τα προαναφερθέντα λιπαρά οξέα.

Κορεσμένα λιπαρά οξέα και αλκοόλες εμφανίζονται σε διαφορετικές συγκεντρώσεις στον ορό και απορροφώνται μέσω των πλασματικών μεμβρανών στα κύτταρα όπου χρησιμοποιούνται σε διάφορα μεταβολικά μονοπάτια. Υπάρχει άμεση σχέση στο μήκος της αλυσίδας των λιπαρών οξέων και στην ενεργοποίηση γονιδίων από τον PPAR-α, όμως η ενεργοποίηση του είναι μικρότερη σε σχέση με το λινολεϊκό οξύ (Forman, et al, 1997). Σε ακόμη μικρότερο βαθμό ενεργοποιούν τον υποδοχέα και οι κορεσμένες λιπαρές αλκοόλες.

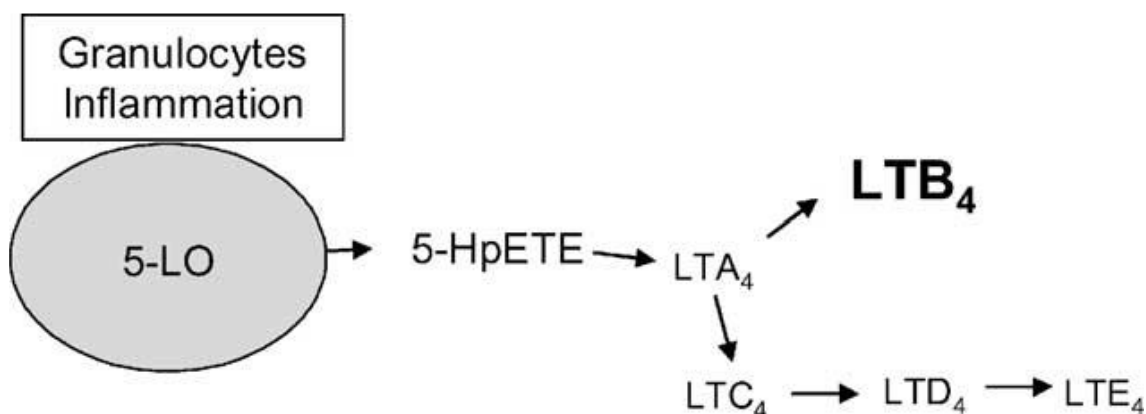
B) Ενζυμικά μονοπάτια που παράγουν τους συνδέτες -ligands του υποδοχέα PPAR

Τα μονοπάτια που σχετίζονται με την παραγωγή συνδετών- ligand για τον PPAR υποδοχέα σχετίζονται με τον μεταβολισμό των λιπιδίων, ιδιαίτερη μελέτη έγινε

στα μονοπάτια της λιποοξυγενάσης (LO) και της κυκλοοξυγενάσης (COX) τα οποία χαρακτηρίζονται και ως προ φλεγμονώδη μονοπάτια και επακολούθως, οι συνδέτες που σχετίζονται με αυτά τα μονοπάτια έχουν αντιφλεγμονώδη ρόλο.

- 5-Λιποοξυγενάση

Η 5-λιποοξυγενάση είναι ένα ένζυμο που είναι παρόν σε κοκκιοκύτταρα, μονοκύτταρα και μαστοκύτταρα (Ford-Hutchinson, et al, 1990). Τα λευκοτριένια (LT) είναι μια οικογένεια παρακρινών ορμονών που παράγεται από τον οξειδωτικό μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος μέσω του μονοπατιού της 5-λιποοξυγενάσης όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 14. Το LTB_4 είναι ένας από τους πιο ισχυρούς αιμοτακτικούς παράγοντες και συμμετέχει στην στρατολόγηση των λευκοκυττάρων στην φλεγμονή (Haeggstrom, et al, 2002), είναι ενεργοποιητής του PPAR- α . Παρόλο που ο PPAR- α και PPAR- γ εκφράζονται σε φλεγμόντα κύτταρα, η έκφραση τους σε άλλους ιστούς δεν συμπίπτει με την συγκέντρωση της 5-λιποοξυγενάσης, η οποία



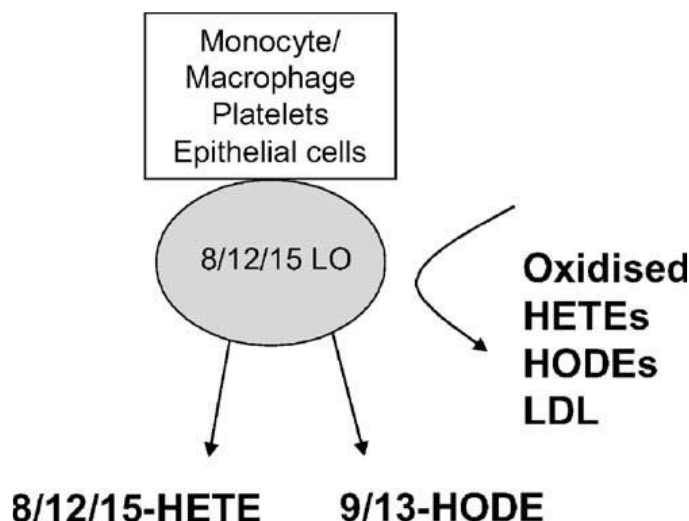
Εικόνα 14: Το ενζυμικό μονοπάτι της 5-λιποοξυγενάσης (5-LO) για την παραγωγή συνδέτων για τον υποδοχέα PPAR. Η 5-LO βρίσκεται κυρίως στα φλεγμόντα κύτταρα και είναι το αρχικό μονοπάτι για την μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε λευκοτριένια (LTs). Αρχικά, σχηματίζεται το 5-HpETE το οποίο μεταβολίζεται σε LTA_4 τον πρόδρομο του LTB_4 , ή στο LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 μονοπάτι. Άμεσος συνδέτης του PPAR- α στο αίμα είναι το LTB_4 (Bishop-Bailey, et al, 2003)

συνήθως είναι χαμηλότερη.

- 15-Λιποοξυγενάση

Το μονοπάτι της 15-λιποοξυγενάσης παράγει μια σειρά από πιθανούς συνδέτες-ligands του PPAR- γ από υποστρώματα όπως το λινολεϊκό οξύ και το αραχιδονικό και μπορεί να επαχθεί από την ιντερλευκίνη-4 (Huang, et al, 1999) (Conrad, et al, 1992). Τα 15-υδροξυεικοσατετραενοϊκά οξέα (15-HETEs) είναι μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος που παράγονται από την 15-λιποοξυγενάση, αν και μπορούν να σχηματιστούν επίσης και μη ενζυματικά από ελεύθερες ρίζες. Το 9-ύδροξυ-9,11-οκτεδεκαδιενοϊκό οξύ (HODE), 13- HODE, 13-HpOde είναι προϊόντα

του λινολεϊκού οξέος. Όλοι αυτοί οι μεταβολίτες μπορούν να συνδεθούν και να ενεργοποιήσουν τον υποδοχέα PPAR- γ (Forman, et al, 1997) (Nagy, et al, 1998)(Hsi, et al, 2001) (Mallat, et al, 1999) όπως φαίνεται στην Εικόνα 15 και έχει βρεθεί πως εκφράζονται σε υψηλά ποσοστά σε αθηρωματικές πλάκες (Conrad, et al, 1992) (Jira, et al, 1998). Η σειρά δραστηριότητας (ενεργοποίησης του PPAR- γ) από τα παράγωγα συστατικά από την 15-λιποοξυγενάση είναι: 9-HODE > 13-HODE = 13-HpODE > 15-HETE(Nagy, et al, 2001) (Mallat, et al, 1999). Οι 8-HETE είναι από τους πιο ισχυρούς ενεργοποιητές και επιπλέον είναι ικανά να προκαλούν την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και των κερατινοκυττάρων. Επιπρόσθετα, όπως η 5-λιποοξυγενάση έτσι και η 15-λιποοξυγενάση έχει συσχετιστεί με το προ-φλεγμονώδες στάδιο.



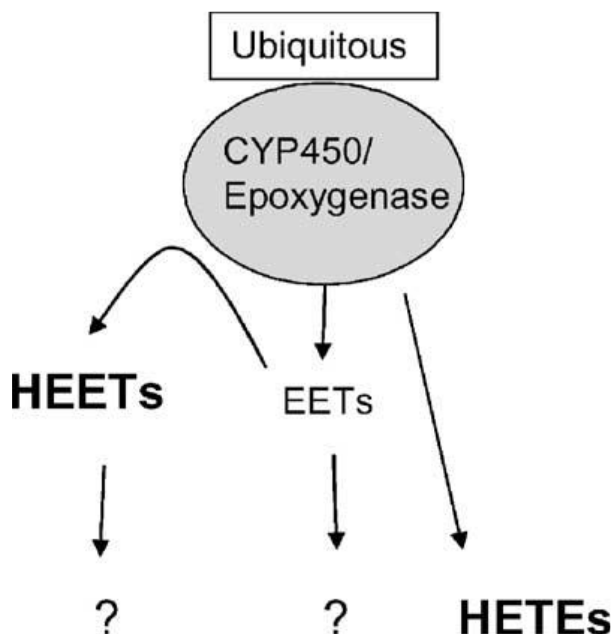
Εικόνα 15: Το ενζυμικό μονοπάτι της 15-λιποοξυγενάσης (5-LO) για την παραγωγή συνδετών για τον υποδοχέα PPAR. (Bishop-Bailey, et al, 2003)

- Το μονοπάτι της κυκλοοξυγενάσης (COX)
Τα COX ένζυμα παράγουν προστανοειδή, μια μεγάλη οικογένεια που προέρχεται από παράγωγα του αραχιδονικού οξέος με ποικίλους βιολογικούς ρόλους και δραστηριότητες. Τα COX ένζυμα που είναι στόχος των ΜΣΑΦ χωρίζονται σε δύο ισόμορφες, τα COX-1 που είναι παρόντα σε όλους τους ιστούς και τα COX-2 που είναι επαγώγιμα σε περιπτώσεις κυτταρικού στρες και φλεγμονής (Vane, et al, 1994) . Τα COX ένζυμα έχουν δυο βασικά καταλυτικά στοιχεία (Miyamoto, et al, 1976) (Van der Ouderaa, et al, 1997). Το πρώτο είναι η δυσ-οξυγενάση που στην περίπτωση του αραχιδονικού

παράγει την προσταγλανδίνη 2 (PG-2) και το δεύτερο είναι η παραγωγή PGH₂.

- Κυτόχρωμα (CYP) P450/ εποξυγενάση

Το κυτόχρωμα είναι μια μεγάλη οικογένεια ενζύμων που είναι παρούσα στους περισσότερους ιστούς των θηλαστικών (Austin, et al, 1999) (Capdevila, et al, 2002) (Kroetz, et al, 2002) (Zeldin, 2001) (Stromstedt, et al, 1990) (Wang, et al, 1996) (Helvig, et al, 1998) (Hoch, et al, 2000) (Nguyen, et al, 1999) (Johnson, et al, 1996). Διαδραματίζουν ποικίλους ρόλους, εμπλέκονται στον μεταβολισμό ξενοβιοτικών και κάποια δρουν κάνοντας το αραχιδονικό οξύ και τα λιπαρά οξέα χρήσιμα και δραστικά. Η υποοικογένεια που έχει μελετηθεί είναι αυτή του κυτοχρώματος CYP 4A και ελέγχουν τον PPAR-α (Lee, et al, 1996) (Capdevila, et al, 2001). Το CYP 4A μεταβολίζει το αραχιδονικό οξύ και το λινολεϊκό σε συστατικά γνωστά ως εποξυεικοσατριενοειδή οξέα (EETs), που είναι ρυθμιστές της αγγειοδιαστολής και της ιοντικής ισορροπίας των κυττάρων, μεταβολίζονται έπειτα σε 19- και 20-υδροξυλ- εποξυεικοσατριενοειδή οξέα (HEETs) (McGriff, et al, 1999)(Imig, 2000) (Maier, et al, 2001) (Cowart, et al 2002). Τα HEETs ενεργοποιούν τον PPAR-α όπως φαίνεται στην Εικόνα 16.



Εικόνα 16: Μεταβολισμός από το κυτόχρωμα του αραχιδονικού οξέος και του λινολεϊκού(EETs), έπειτα μεταβολισμός τους σε HEETs τα οποία ενεργοποιούν τον PPAR-α υποδοχέα(Bishop-Bailey, et al, 2003).

Γ) μη ενζυμικά/μη ειδικά μονοπάτια που οδηγούν στην ενεργή ρύθμιση του υποδοχέα και συνδέονται άμεσα με αυτόν

- Οξειδωμένες και φυσικές λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDLs)

LDLs είναι παρούσες στο αίμα και περιέχουν πολλά συστατικά όπως λινολεϊκό οξύ και HODEs. Οι φυσικές LDLs είναι αδύναμοι ενεργοποιητές του PPAR-α και γ, παρόλα αυτά καθώς οξειδώνονται ο PPAR-γ ενεργοποιείται περισσότερο.

- Πρωτεϊνικές κινάσες

Επιπλέον, ο PPAR -α ενεργοποιείται έμμεσα με φωσφορυλίωση από διάφορες κινάσες όπως η πρωτεϊνική κινάση C (PKC), η AMP-ενεργοποιούμενη κινάση και η κινάση που ενεργοποιείται από μιτογόνα (Mansour, et al, 2014).

2. Ενδογενείς συνδέτες του PPAR υποδοχέα (Kota, et al, 2005)

Ενδογενείς συνδέτες-ligands για τους υποδοχείς:			Βιολογικό αποτέλεσμα
PPAR –α	PPAR –β./δ	PPAR –γ	
Παλμιτικό οξύ	Λιπαρά οξέα	Λινολεϊκό οξύ	Μεταβολισμός λιπιδίων και γλυκόζης
Στεαρικό οξύ		Αραχιδονικό οξύ	
Παλμιτολεϊκό οξύ		Προσταγλανδίνη	
Ολεϊκό οξύ		9-HODE	
Λινολεϊκό οξύ		13-HODE	
Αραχιδονικό οξύ		15-HETE	
Εικοσαπεντανοϊκό οξύ			

Συνοπτικά όπως φαίνεται και από τον Πίνακα 2: οι ενδογενείς συνδέτες - ligands του PPAR-γ είναι πολυακόρεστα λιπαρά οξέα όπως το λινολεϊκό οξύ, το αραχιδονικό οξύ και τα εικοσαπεντανοϊκά. Οι ενώσεις που σχετίζονται με την προσταγλανδίνη (PG) αναγνωρίζονται ως ωφέλιμοι PPAR-γ αγωνιστές με ποικίλες ιδιαιτερότητες (Forman, et al, 1995). Οξειδωμένα λιπίδια όπως 9-HODE, 13-HODE και 15-HETE βρέθηκαν επίσης ότι είναι αποτελεσματικοί ενεργοποιητές του PPAR-γ σε ανθρώπινους τροφοβλάστες (Nagy, et al, 1998). Οι ενδογενείς συνδέτες - ligands του PPAR-α είναι πολυακόρεστα λιπαρά οξέα όπως το παλμιτικό οξύ, το στεαρικό οξύ, το λινολεϊκό οξύ, το αραχιδονικό οξύ και τα εικοσαπεντανοϊκά οξέα. Καθώς, τον PPAR-β/δ ενεργοποιούν τα λιπαρά οξέα.

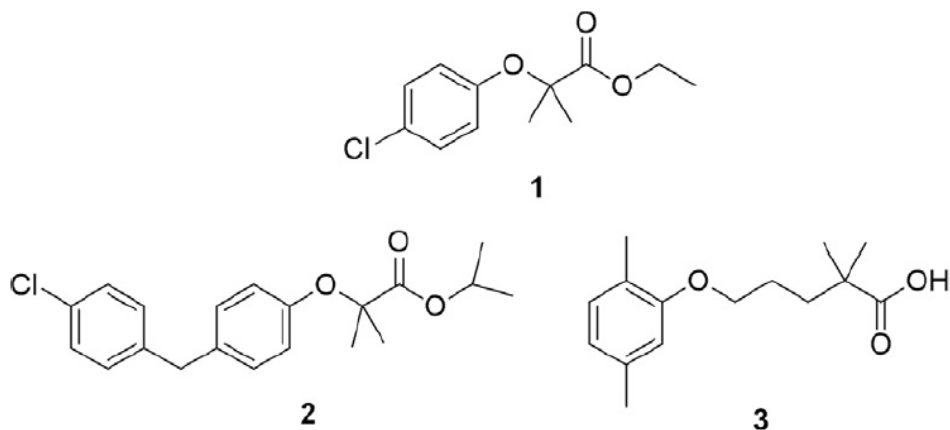
2. Εξωγενείς συνδέτες - ligands του PPAR- Συνθετικοί συνδέτες

Η σάρωση για συνδέτες – ligands του υποδοχέα PPAR έχει αναδείξει πληθώρα φυτικών και συνθετικών αγωνιστών ικανών να ενεργοποιήσουν τον υποδοχέα. Ο PPAR-α ενεργοποιείται από φιβράτες, μείωση των τριγλυκεριδίων και αύξηση της χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας. Ο PPAR-γ ενεργοποιείται από τις γλιταζόνες, (αντιδιαβητικά φαρμακα) και ο PPAR-β/δ ενεργοποιείται από μια σειρά από λιπαρά οξέα με μακριά αλυσίδα, προσταγλανδίνες και το ρετινοϊκό οξύ.

1) PPAR-α

Κατά κύριο λόγο η πιο σημαντική και περισσότερο μελετημένη είναι η λειτουργία του PPAR-α να ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των λιπιδίων και επομένως συνδέεται με το μεταβολικό σύνδρομο, την αθηροσκλήρωση και άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις.

Οι πιο αρχέτυποι PPAR-α αγωνιστές είναι οι φιβράτες, οι οποίες είναι μικρά μόρια που ενσωματώνουν στο ήμισυ τους αρυλοξοξικό οξύ. Ο πρώτος αγωνιστής του PPAR-α που χρησιμοποιήθηκε στην κλινική πράξη για την θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας ήταν η χλωροφιβράτη (clofibrate) το 1965 πολύ πριν βρεθεί ο στόχος της (ο υποδοχέας) 25 χρόνια μετά. Μετά την αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου φαρμάκου συντέθηκαν και αξιολογήθηκαν και άλλα παράγωγα της συγκεκριμένης ουσίας. Αυτά τα παράγωγα αναφέρονται σαν δεύτερης γενεάς φιβράτες και είναι: φενοφιβράτη (fenofibrate), κίπροφιβράτη (ciprofibrate), βεζαφιβράτη (bezafibrate) και το διμεθυλοφenoλπεντανοϊκό παράγωγο γκεμφιβροζίλ (gemfibrozil) (Rubins, et al, 2000) (Pirat, et al, 2012)



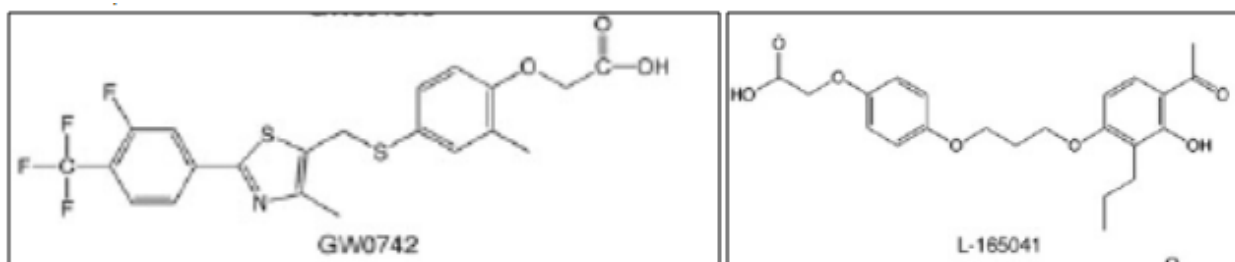
Εικόνα 17: Αντιπροσωπευτικά μέλη της οικογένειας των φιβράτων (Rigano, et al, 2017)

II) PPAR-β/δ

Η έρευνα για τους συνδέτες- ligands του PPAR-β/δ υποδοχέα κατέδειξε τα λιπαρά οξέα (κορεσμένα και ακόρεστα), την προστακυκλίνη, 4-υδροξυ-2-νονεναλ (4HNE) και 4-υδροξυδωδεκα (2E,6Z)- διεναλ (4-HDDE) (Krey, et al, 1997). Κανένα συνθετικό συστατικό για τον συγκεκριμένο υποδοχέα δεν έχει βγει ακόμη στην αγορά παρόλα αυτά αρκετά είναι υπό δοκιμή.

Το 2015, μια κλινική δοκιμή φάσης II για έναν ειδικό αγωνιστή του PPAR-β/δ, το MBX8025, ξεκίνησε για την θεραπεία της κίρρωσης και της πρωτογενούς χολανίτιδας των χοληφόρων. Η θεραπεία ασθενών με δυσλιπιδαιμία με το MBX8025 επέφερε επιλεκτική μείωση των προ - αθηρωματικών πυκνών σε LDL σωματιδίων χοληστερόλης, μείωσε τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα και αύξησε την HDL (Bays, et al, 2011).

Σε πειράματα με ποντικούς μακροχρόνια ενεργοποίηση του υποδοχέα με τον αγωνιστή GW0742 (Εικόνα 18) παρατηρήθηκε μια μείωση συμπτωμάτων που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο, περιλαμβάνοντας την παχυσαρκία, την δυσλιπιδαιμία, την υπερτροφία καρδιάς και ήπατος, υπέρταση, αγγειακή φλεγμονή, ενδοθυλιακή δυσλειτουργία, αγγειακό οξειδωτικό στρες και προ-φλεγμονώδεις καταστάσεις (τα δύο τελευταία είναι πρόδρομα της αθηροσκλήρυνσης) (Toral, et al, 2015).

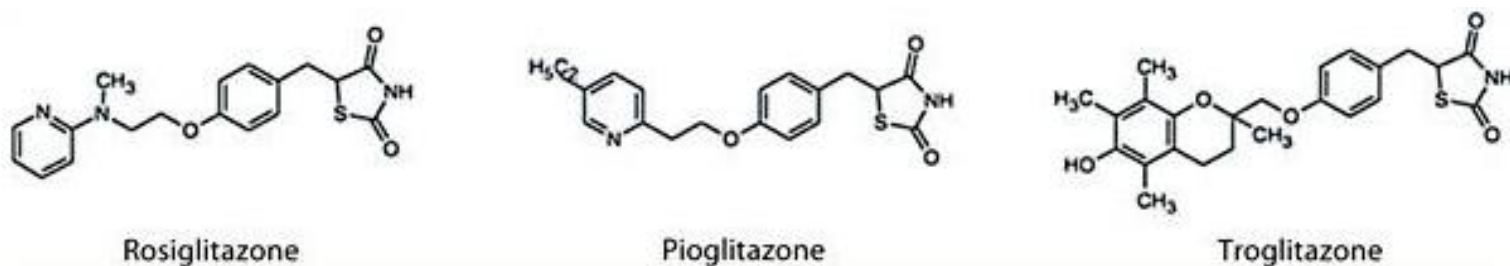


Εικόνα 18: Απεικόνιση του αγωνιστή GW0742 και L-165041 (Hollingshead, et al, 2007)

Σε μια άλλη έρευνα, η θεραπεία παχύσαρκων διαβητικών ποντικών με τον αγωνιστή L-165041 (Εικόνα 18), έναν επιλεκτικό αγωνιστή, σε μικρή ποσότητα αύξησε την HDL στο αίμα χωρίς να επηρεάζει τα επίπεδα γλυκόζης και τριγλυκεριδίων.

III) PPAR- γ

Οι θειαζολιδινεδιόνες (TZD) (Εικόνα 19) είναι οι πιο αξιολογούμενες συνθετικές ενώσεις με ιδιότητες ενεργοποίησης του PPAR- γ υποδοχέα, βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και χαμηλώνουν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος στον διαβήτη τύπου 2.



Εικόνα 19: Απεικόνιση κάποιων χαρακτηριστικών θειαζολιδινεδιόνων (Manelli, et al, 2010).

Οι περισσότερες TZD (ροσιγλιταζόνη, τρογλιταζόνη, σιγλιταζόνη, πιογλιταζόνη και λιμιταζόνη) είναι επιλεκτικές για τον PPAR- γ και δείχνουν μειωμένη δραστηριότητα προς PPAR- α ή PPAR- β/δ (Wilson, et al, 1996).

Η πρώτη ένωση που εγκρίθηκε ήταν η τρογλιταζόνη (Εικόνα 19) η οποία κυκλοφόρησε τον Μάρτιο του 1997 και αποσύρθηκε από την αγορά της Αμερικής τον Μάρτιο του 2000 (Martens, et al, 2002). Η χορήγηση του ήταν ευεργετική για την αντιμετώπιση του διαβήτη και επίσης παρατηρήθηκε πως μείωνε την αρτηριακή πίεση και την συχνότητα εμφάνισης αθηρωματικών πλακών. Παρά τα οφέλη της όμως αποσύρθηκε από την αγορά λόγω υψηλής ηπατοτοξικότητας (Gitlin, et al, 1998) (Neuschwander-Tetri, et al, 1998) (Shibuya, et al, 1998) (Watkins, et al, 1998) (Kohlroser, et al, 2000) (Murphy, et al, 2000) (Graham, et al, 2003) η οποία υπερέβαινε τα οφέλη της θεραπείας.

Η ροσιγλιταζόνη και η πιογλιταζόνη (Εικόνα 19) χρησιμοποιούνται ακόμη στην κλινική πράξη σε αρκετές χώρες σαν θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Παρόλα αυτά, φάρμακα που περιείχαν ροσιγλιταζόνη για την αντιμετώπιση του διαβήτη αποσύρθηκαν από την Ευρώπη το 2010 και στην Αμερική. Επανεγκρίθηκαν όμως, στην Αμερική το 2013 με την ταυτόχρονη υπόνοια επιστημονικής αβεβαιότητας για την καρδιαγγειακή ασφάλεια των συγκεκριμένων φαρμάκων (Lebovitz, et al, 2001) (Phillips, et al, 2001) (Raskin, et al, 2001) (Raji, et al, 2003) (Wang, et al, 2014). Η χρήση των TZDs γενικότερα έχει συσχετιστεί με κάποιες παρενέργειες όπως αύξηση

κατακράτησης υγρών, αύξηση σωματικού βάρους ακόμη, αύξηση ρίσκου εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων καθώς και ηπατοτοξικότητας (Wang, et al, 2014).

Μη-TZDς όπως η ισοξαζολιδινοδιόνη JTT-501 (Shibata, et al, 1999), η οποία ενεργοποιεί τον PPAR-α σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, συνδέτες- ligands με βάση την τυροσίνη GW-7845 έχουν ιδιότητες ενεργοποίησης PPAR-γ με σημαντικές αντιδιαβητικές και αντι-καρκινογόνες δραστηριότητες όπως βρέθηκε στα τρωκτικά (Cob, et al, 1998) (Suh, et al, 1999).

Έχουν επίσης εντοπιστεί μερικοί αγωνιστές και ανταγωνιστές για τον υποδοχέα PPAR-γ. Το τριτερπενοειδές 2-κυανο-3,12-διοξολανο-1,9-διεν-28-οικό οξύ (CDDO) είναι μερικός αγωνιστής με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (Wang, et al, 2000). Εκτός από τις συνθετικές χημικές μεθόδους, γίνεται έρευνα στα φυσικά προϊόντα η οποία έχει επίσης αναδείξει ισχυρούς αγωνιστές για τον PPAR-γ υποδοχέα από διάφορα φαρμακευτικά φυτά. Saurufuran A από *Saururus chinensis* (Saururaceae) (Hwang, et al, 2002), φλαβονοειδή όπως χρυσίνη, η απιγενίνη, η καμπφερόλη (Liang, et al, 2001) και οι φαινολικές ενώσεις από το *Glycyrrhiza uralensis* (Fabaceae) (Kuroda, et al, 2003) είναι μερικοί από τους αναγνωρισμένους PPAR-γ αγωνιστές.

3.Εξωγενείς συνδέτες - ligands του PPAR- Φυτικοί συνδέτες

Τα φυσικά προϊόντα έχουν αποδειχθεί πως είναι σημαντικό εργαλείο στην ανακάλυψη φαρμάκων, ειδικότερα μόρια που αλληλεπιδρούν με τον υποδοχέα PPAR δεν αποτελούν εξαίρεση στον κανόνα.

Τα φυσικά προϊόντα παρουσιάζουν ποικιλομορφία από πλευρά χημικών στοιχείων και εξελικτικά έχουν βελτιωθεί για να εκτελούν διαφορετικούς βιολογικούς ρόλους γεγονός που τα χαρακτηρίζει σαν μια ιδανική πηγή για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων (Clardy, et al, 2004) (Ertl, et al, 2008) (Henrich, et al, 2013). Η παραδοσιακή χρήση φυτικών παρασκευασμάτων μπορεί να υποδείξει την συσχέτιση του φαρμακολογικού αποτελέσματος και του χρήσιμου συστατικού. Σε μία έρευνα που μελετήθηκαν 119 κλινικώς χρησιμοποιημένα φάρμακα που πηγάζουν από φυσικά προϊόντα βρέθηκε πως 74% αυτών όντως χρησιμοποιούνταν για ενδείξεις παρόμοιες με τις μελετούμενες ασθένειες εμπειρικά και η παραδοσιακή χρήση του φαρμακευτικού φυτού ταυτιζόταν με την ουσία που μετέπειτα χρησιμοποιήθηκε στο φάρμακο (Farnsworth , et al, 1985).

Σημαντική έρευνα έχει γίνει τις τελευταίες δύο δεκαετίες για να ανακαλυφθεί το δυναμικό ποικιλίας φυσικών προϊόντων που πηγάζουν από φάρμακα που χρησιμοποιούνταν κατά την παράδοση (φαρμακευτικά φυτά) και μέσα από την διατροφή. Αυτή η προσέγγιση είναι θελκτική εξαιτίας του γεγονότος πως μπορεί να γίνει ενεργοποίηση του υποδοχέα μέσα από την καθημερινή διατροφή ή με απλά συμπληρώματα διατροφής. Περισσότερη μελέτη έχει γίνει για τους ρυθμιστές του PPAR-γ και πως τα φυσικά προϊόντα είναι ικανά να βελτιώσουν τις επιπτώσεις του μεταβολικού συνδρόμου σε διαβητικά ποντίκια και έτσι να αποφευχθούν οι παρενέργειες από την χρήση των TZDs.



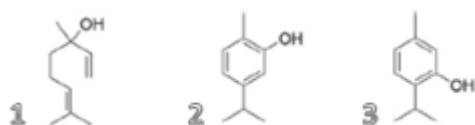
Εικόνα 20: Εικόνες από την σελίδα Φαρμακευτικά φυτά της Ηπείρου του πανεπιστημίου Ιωαννίνων

1) PPAR-α

1.1 Τερπένια

1.1.α Μονοτερπένια

Μία ρυθμιστική δραστηριότητα του PPAR-α υποδοχέα έχει αναφερθεί για το άκυκλο μονοτερπένιο λιναλοόλη (Εικόνα 21.1) και για τα δύο αρωματικά ισομερή μονοτερπένια την καρβακρόλη (Εικόνα 21.2) και την θυμόλη (Εικόνα 21.3) τα οποία παρουσιάζονται στην Εικόνα 21 (Hotta, et al,2009) (Jun, et al, 2014).

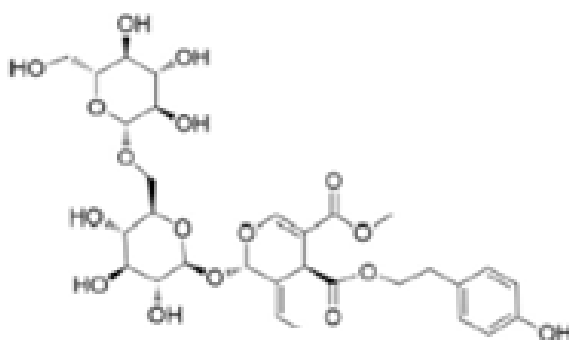


Εικόνα 21: Μονοτερπένια που ρυθμίζουν τον PPAR-α υποδοχέα (1) λιναλόλη, (2)καρβακρόλη, (3) θυμόλη (Rigano, et al, 2017).

Η λιναλοόλη περιέχεται στα περισσότερα φυτικά αιθέρια έλαια και σε ροφήματα βοτάνων, όπου συμμετέχει στον καθορισμό του αρώματος και της γεύσης. Το μείγμα της L- και D- λιναλοόλης δρα ως άμεσος συνδέτης- ligand του PPAR-α, μειώνοντας τη συσσώρευση λιπιδίων στα κύτταρα, προκαλώντας την οξείδωση των λιπαρών οξέων και ελαττώνοντας σημαντικά τη συγκέντρωση των κορεσμένων λιπαρών οξέων, επιδράσεις που σε πειράματα με την αποσιώπηση της έκφρασης του PPAR-α εξασθένησαν σημαντικά. Η επίδραση 1 mmol/L λιναλοόλης είναι συγκρίσιμη με 0.1 mmol/L φενοφιβράτης (Jun, et al, 2014).

Η καρβακρόλη (Εικόνα 21.2) και η θυμόλη (Εικόνα 21.3), μονοκυκλικά αρωματικά μονοτερπένια του ελαίου του θυμαριού, βρέθηκαν να είναι ασθενείς αγωνιστές των υποδοχέων του PPAR-α και PPAR-γ , και την ίδια ώρα να καταστέλλουν την έκφραση του COX-2 μονοπατιού. Από τη στιγμή που το p-κυμένιο ήταν αδρανές και στα δύο τελικά σημεία (endpoints), οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η υδροξυλική ομάδα –OH είναι απαραίτητη για τις συγκεκριμένες ιδιότητες (Hotta, et al,2009).

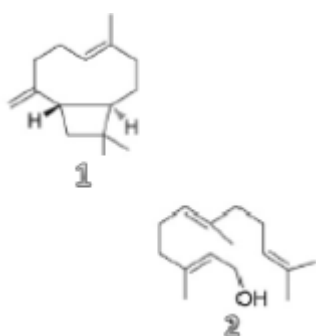
Το γλυκοζυλιωμένο σεκοιριδοειδές excelside B (Εικόνα 22) και κάποιοι συγγενείς μεταβολίτες που εκχυλίστηκαν από το *Fraxinus excelsior L.* βρέθηκαν να ενεργοποιούν σε μέτριο βαθμό τον PPAR-α, και επομένως να εξηγούν ως ένα βαθμό τη δραστηριότητα του συγκεκριμένου φυτικού εκχυλίσματος (Bai, et al, 2010) .



Εικόνα 22: Σεκοϊριδοειδές τερπένιο (Rigano, et al, 2017).

1.1.β Σεσκιτερπένια

Η *trans*-καρνοφυλλένη (Εικόνα 23.1) είναι ένα σημαντικό συστατικό των αιθέριων ελαίων πολλών φυτών και παραδοσιακά χρησιμοποιείται στα καλλυντικά εξαιτίας του χαρακτηριστικού της αρώματος, βρέθηκε να είναι σε θέση να αλληλεπιδράσει με τον PPAR-α και επομένως να συμμετάσχει στη ρύθμιση του κυτταρικού μεταβολισμού των λιπιδίων. Ειδικότερα, η δραστηκότητα της καρνοφυλλένης οδηγεί σε μία σημαντική μείωση της συγκέντρωσης των ενδοκυτταρικών τριγλυκεριδίων και στην αύξηση της πρόσληψης των ηπατικών λιπαρών οξέων (Wu, et al, 2014). Η δραστηκότητα ενός υδρογονάνθρακα όπως η καρνοφυλλένη, η οποία είναι χαμηλού μοριακού βάρους και δεν περιέχει κάποια πολική λειτουργική ομάδα (polar functional group), μπορεί να χαρακτηριστεί ως απροσδόκητη.

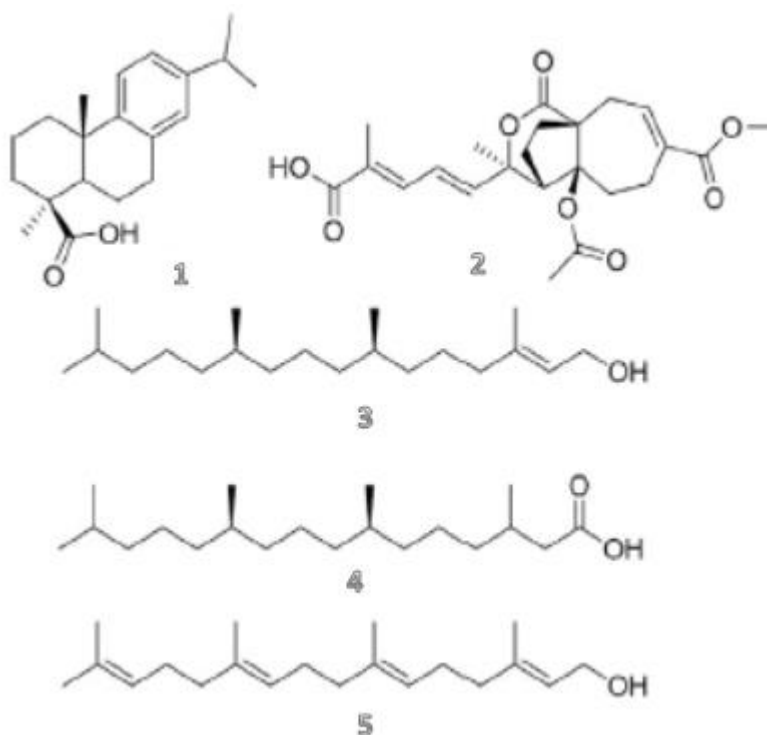


Εικόνα 23: Σεσκιτερπένια που ρυθμίζουν τον PPAR-α υποδοχέα (1) καρνοφυλλένης, (2) φαρνεσόλη (Rigano, et al, 2017).

Το άκυκλο παράγωγο αλκοόλης, η φαρνεσόλη (Εικόνα 23.2), η οποία ως πυροφωσφορικό, είναι πρόδρομος όλων των σесκιτερπενίων και του σκουαλενίου στο βιοσυνθετικό μονοπάτι της χοληστερόλης, αποδείχθηκε ότι επάγει την έκφραση του PPAR-α και των PPAR-α ρυθμιζόμενων γονιδίων της οξειδάσης του ακέτυλο-CoA και της τρανσφεράσης της καρνιτίνης του παλμιτικού, με μία επακόλουθη ελάττωση του επιπέδου των τριγλυκεριδίων στον ορό αρουραίων (Fushiki, et al, 2002) (Duncan, et al, 2008).

1.1.γ Διτερπένια

Πληθώρα διτερπενίων έχουν τη δυνατότητα να ρυθμίζουν τον PPAR-α, καθώς επίσης σχεδόν όλες αυτές οι ουσίες είναι και διπλοί αγωνιστές των PPAR-α/PPAR-γ. Αυτή είναι και η περίπτωση του διυδρο-αβιετικού οξέος (Εικόνα 24.1), ενός κύριου συστατικού της ολεορεσίνης η οποία παράγεται από αρκετά κωνοφόρα είδη (Kang, et al, 2008). Αυτό το μόριο έχει προταθεί ως χρήσιμο για να καταστείλει τη χρόνια φλεγμονή και να βελτιώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη που συνδέεται με την παχυσαρκία.



Εικόνα 24: Διτερπένια που ρυθμίζουν τον PPAR-α υποδοχέα (1) διυδρο-αβιετικού οξέος, (2) ψευδολαρικό οξύ B (3) (E)-φυτόλη (4) φυτανικό οξύ (5) γερανυλγερανιόλη (Rigano, et al, 2017).

Το ψευδολαρικό οξύ Β (Εικόνα 24.2) και τα ανάλογά του έχουν απομονωθεί από το φλοιό του κορμού του κινεζικού δέντρου *Pseudolarix kaempferi*. Αυτά τα διτερπένια έχουν δείξει δόσοεξαρτώμενη ενεργοποίηση των PPAR-α, -γ και -β ισοτύπων. Η εστεροποίηση των ελεύθερων καρβοξυλικών ομάδων αυτών των ενώσεων μειώνει δραματικά τη δραστηριότητα, υποδηλώνοντας έμμεσα την αλληλεπίδραση των σημείων πρόσδεσης των λιπαρών οξέων. Ωστόσο, οι συγγραφείς προτείνουν ότι το ψευδολαρικό οξύ Β ενδεχομένως να δρα και μέσω της ρύθμισης της κατάστασης φωσφορυλίωσης του υποδοχέα (Jardat, et al, 2002).

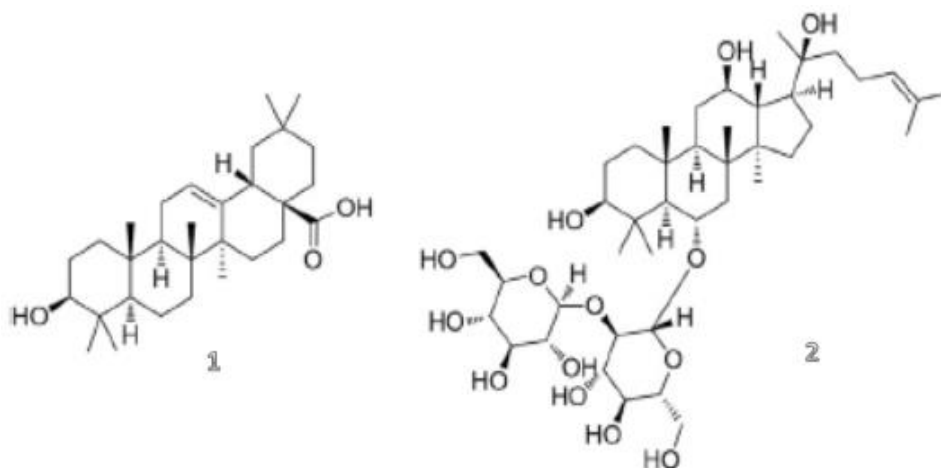
Με τρόπο ανάλογο με τα γραμμικά μονοτερπένια και τα σесκιτερπένια στα διτερπένια, η διακλαδισμένη-λιπαρή αλκοόλη, (Ε)-φυτόλη (Εικόνα 24.3), πανταχού παρούσα στα φυτικά κύτταρα ως ανθρακική πλευρική αλυσίδα των χλωροφυλλών, μπορεί να μεταμορφωθεί μεταβολικά σε φυτανικό οξύ (Εικόνα 24.4). Η φυτόλη από μόνη της μπορεί επάγει την έκφραση των γονιδίων στόχων του PPAR-α στα ηπατοκύτταρα, ενώ το φυτανικό οξύ έχει αναφερθεί ότι ενεργοποιεί τον PPAR-γ, τον ρετινοειδή-Χ υποδοχέα (RXR) και τον PPAR-α (Goto, et al, 2005). Με αυτά τα δεδομένα δεν προκαλεί έκπληξη ότι η γερανυλγερανιόλη (Εικόνα 24.5) είναι αποδεδειγμένο ότι ενεργοποιεί τόσο τον PPAR-α όσο και τον PPAR-γ. Επομένως, οι διακλαδιζόμενες-λιπαρές αλκοόλες, ευρέως διαδεδομένες σε πολλά φυτά που χρησιμοποιούνται στη διατροφή, μπορούν συλλογικά να χαρακτηρισθούν ως μία κλάση συνδετών-ligands των PPAR (Fushiki, et al, 2002). Αυτή η κλάση έχει μελετηθεί αρκετά και συμπεραίνεται πως τα ακόρεστα λιπαρά οξέα επιδεικνύουν μία ευρύτερη εξειδίκευση στους ισοτύπους του PPAR υποδοχέα συγκριτικά με τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, ως αποτέλεσμα των σημαντικών διαφορών στη δομική τους ευκαμψία (Hosetler, et al, 2005).

1.1.δ Τριτερπένια και στεροειδή

Το πεντακυκλικό τριτερπενιο, ολεανολικό οξύ, (Εικόνα 25.1) βρέθηκε ότι διεγείρει την ενεργοποίηση του PPAR-α υποδοχέα στα κερατινοκύτταρα, ενώ το στενά συγγενικό του ουρσολικό οξύ που διαφέρει μόνο στο πρότυπο μεθυλίωσης του δακτυλίου Ε, απέτυχε να εμφανίσει τη συγκεκριμένη ιδιότητα (Lee, et al, 2006)

. Οι στεροειδείς σαπωνίνες τζίνσενοσίδες , αναγνωρισμένες ως οι κύριοι υπεύθυνοι για τη φαρμακολογική δράση του τζίνσενγκ, έχει αποδειχθεί ότι

καταστέλλουν την επαγωγή των γονιδίων στόχων του PPAR- α δρώντας ως ανταγωνιστικοί αναστολείς του PPAR- α , με επακόλουθη αύξηση στη συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της HDL χοληστερόλης στον ορό (Yoon, et al, 2003). Μία από αυτές τις τζινσενοσίδες, η τζινσενοσίδη Rf (Εικόνα 25.2), αναγνωρίστηκε ως το πιο ισχυρό ανάλογο για αυτή τη δραστηριότητα (Lee, et al, 2006). Έτσι, η αναστολή του PPAR- α μπορεί να αναγνωριστεί ως ένας σημαντικός μοριακός μηχανισμός που μεσολαβεί στις επαγόμενες από το τζίνσενγκ αλλοιώσεις στο λιπιδιακό προφίλ του ορού.

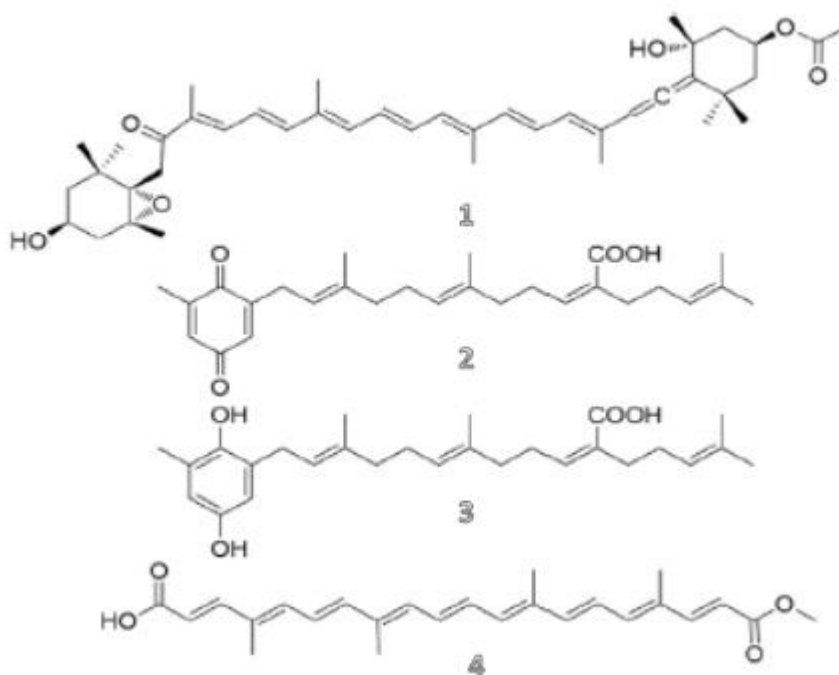


Εικόνα 25: Τριτερπένια που ρυθμίζουν τον PPAR- α υποδοχέα (1) ολεανολικό οξύ, (2) τζινσενοσίδη Rf (Rigano, et al, 2017).

1.1.δ Καροτενοειδή

Η φουκοξαθίνη (Εικόνα 26.1), ένα θαλάσσιο καροτενοειδές που χαρακτηρίζεται από τη λειτουργικότητα ως αλλένιο και από μια συζευγμένη κετόνη, είναι ευρέως κατανεμημένη στα θαλάσσια φύκη, συμπεριλαμβανομένων του εδώδιμου καφέ φύκους, όπως το gulfweed (*Sargassum fulvellum*), το dashima (*Laminaria japonica*) και το hijiki (*Hizikia fusiformis*). Αυτό το καροτενοειδές βρέθηκε να καταστέλλει σημαντικά το επίπεδο έκφρασης του ηπατικού PPAR- γ mRNA, ενώ αντιθέτως αυξάνει την έκφραση του mRNA του PPAR- α , μειώνοντας έτσι το επίπεδο των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ (Woo, et al, 2010). Το σαργακουϊνικό οξύ (sargaquinoic acid) (Εικόνα 26.2) και το σαργκαυδροκουϊνικό οξύ (sargahydroquinoic acid) (Εικόνα 26.3) από το φύκος *Sargassum yezoense* ταυτοποιήθηκαν ως νέοι διπλοί αγωνιστές των PPAR- α και - γ με μικρή επίδραση στην ενεργοποίηση του PPAR- β/δ (Kim, et al, 2008).

Η μπιξίνη (bixin) (Εικόνα 26.4) είναι ένα καροτενοειδές που λαμβάνεται από το περικάρπιο του σπόρου του φυτού *Bixa orellana* που αποδείχθηκε ότι ενεργοποιεί σε μέτριο βαθμό τον PPAR-α, επάγοντας την έκφραση του mRNA των γονιδίων στόχων του PPAR-α τα οποία εμπλέκονται στην οξείδωση των λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα. Η θεραπεία με μπιξίνη αποδείχθηκε ότι βελτιώνει τις επαγόμενες από την παχυσαρκία δυσλειτουργίες του μεταβολισμού των υδατανθράκων (υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιαιμία) (Goto, et al, 2012).



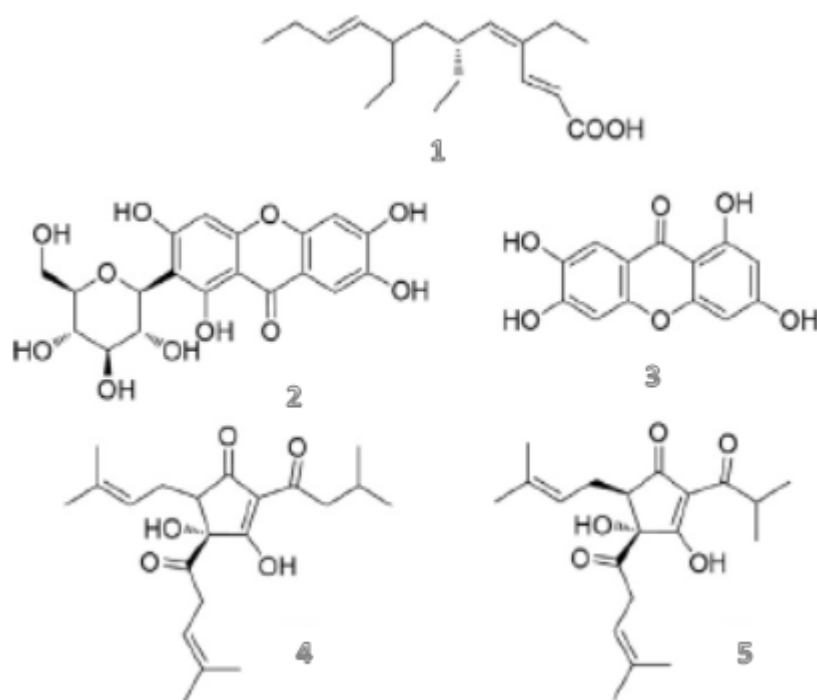
Εικόνα 26: Καροτενοειδή που ρυθμίζουν τον PPAR-α υποδοχέα (1) φουκοξαθίνη (2)σαργκακουϊνοϊκό οξύ (3)σαργκαυδροκουϊνοϊκό οξύ (4) μπιξίνη (Rigano, et al, 2017).

1.2 Πολυκετίδια

Δεδομένου ότι τα λιπαρά οξέα είναι φυσιολογικοί ρυθμιστές του PPAR, δεν προκαλεί έκπληξη το C12 διακλαδισμένο και τριακόρεστο λιπαρό οξύ μονοτριαζαπωνίδα Α (monotriajaponide A) (Εικόνα 27.1), που απομονώθηκε από ένα κινεζικό είδος του σπόγγου *Plakortis simplex* ενήργησε ως νέος ισχυρός αγωνιστής τόσο του PPAR-γ όσο και του PPAR-α (Chianese, et al, 2016). Τα κυκλικά πολυκετίδια όπως οι ανθρακινόνες και οι προνυλιωμένες φλορογλουκινόλες (prenylated phloroglucinols) έδειξαν επίσης μια ενδιαφέρουσα δραστηριότητα στη ρύθμιση του PPAR-α (Εικόνα27).

1.2.α Ανθρακινόνες

Η C-γλυκοζυλιωμένη ανθρακινόνη манγκιφερίνη (mangiferin) (Εικόνα 27.2), ένας δευτερογενής μεταβολίτης της ρίζας *Salacia oblonga*, ένα Αγιουρβεδικό (Ayurvedic- ένα από τα αρχαιότερα συστήματα παραδοσιακής ιατρικής στην ινδική υποήπειρο) φάρμακο με αντι-διαβητικές και αντι-παχυσαρκιακές ιδιότητες, επέδειξε μία αδύναμη επίδραση στη μετα-ενεργοποίηση των PPAR-γ και PPAR-α (Huang, et al, 2006). Η νοραθυριόλη (norathyriol) (Εικόνα 27.3) ενίσχυσε την ηπατική έκφραση του PPAR-α, ένα αποτέλεσμα που καταστέλλεται πλήρως από τον επιλεκτικό ανταγωνιστή του PPAR-α, MK-886. Αυτό καταδεικνύει με σαφήνεια τον αρνητικό ρόλο που διαδραματίζει η μονάδα σακχάρου της манγκιφερίνης, πιθανώς λόγω της αύξησης της πολικότητας. Ένας ενζυματικός μετασχηματισμός της манγκιφερίνης σε νοραθυριόλη έχει αποδειχθεί τόσο in vitro όσο και in vivo (Wilkison, et al, 2008).



Εικόνα 27: Πολυκετίδια που ρυθμίζουν τον PPAR-α υποδοχέα (1) μονοτριαζαπωνίδη (2) манγκιφερίνη (3)νοραθυριόλη (4) ισοχουμουλόνη (5) ισοκοχουμουλόνη (Rigano, et al, 2017).

1.2.β Πρενυλιωμένα πολυκετίδια

Η ισοχουμουλόνη (isohumulone) (Εικόνα 27.4) και ισοκοχουμουλόνη (isocohumulone) (Εικόνα 27.5), είναι μεταξύ των κύριων πικρών ουσιών, υπεύθυνες

για τη γεύση που μεταβιβάζεται από το λυκίσκο (*Humulus lupulus L.*) στη μύρα. Αυτές οι ενώσεις, που σχηματίζονται με ισομερισμό των χουμολονών κατά τη διάρκεια της ζυθοποίησης, έχει βρεθεί ότι ενεργοποιούν τους PPAR-α και -γ, καθώς και ότι έχουν θετική επίδραση στη δυσλιπιδαιμία σε διαβητικά ζώα (Yajima, et al, 2004). Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι η θεραπεία με ισοχουμουλόνες μειώνει τα τριγλυκερίδια του πλάσματος και το επίπεδο των ελεύθερων λιπαρών οξέων (Shimura, et al, 2005) με τη μεσολάβηση στην αύξηση της ρύθμισης του mRNA της οξειδάσης του άκυλο-CoA, της συνθετάσης του άκυλο-CoA, της συνθετάσης του υδροξυμεθυλογλουταρυλ-CoA και της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (Miura, et al, 2005) (Obata, et al, 2009). Παρόλο που μπορεί να υποστηριχθεί ότι η ρύθμιση του PPAR-α, δεν είναι ο μοναδικός μηχανισμός που εξηγεί τα συγκεκριμένα αποτελέσματα των ισοχουμολονών, τα μόρια αυτά όμως ασκούν αναμφισβήτητα θετική επίδραση στα συμπτώματα του μεταβολικού συνδρόμου.

1.3 Φαινυλοπροπανοειδή

Το ροσμαρινικό οξύ (Εικόνα 28.1), το κύριο φαινυλοπροπανοειδές εκχυλίσματος ρίγανης το οποίο έδειξε μία μέτρια δραστηριότητα ως προς τη trans-εργοποίηση του PPAR-α (περίπου 20% συγκριτικά με το WY14643) (Mueller, et al, 2008). Το φαινυλοπροπανοειδές βερβασκοσίδη (Εικόνα 28.2) που φέρει ραμνόζη έχει αποδειχθεί ότι ασκεί τη θετική του δράση στη νόσο του φλεγμονώδους εντέρου, τουλάχιστον εν μέρει, μέσω του PPAR-α. Πράγματι, η διαμεσολαβούμενη από τη βερβασκοσίδη αντιφλεγμονώδης δραστηριότητα εξασθενεί σε knock-out PPAR-α ποντίκια (Esposito, et al, 2010).

1.3.α Κουμαρίνες

Κατά τη διάρκεια μιας έρευνας σχετικά με τους μηχανισμούς στους οποίους βασίζονται οι δράσεις της διαδεδομένης κουμαρίνης ουμπελλιφερόνης (umbelliferone) (Εικόνα 28.3) στο αλκοολικό λιπαρό ήπαρ (alcoholic fatty liver), οι συγγραφείς βρήκαν αυξημένη έκφραση των γονιδίων οξείδωσης των λιπαρών οξέων (συμπεριλαμβανομένου του PPAR-α) με διεγερμένη λειτουργία β-οξείδωσης των λιπαρών οξέων και ευεργετικές επιδράσεις στο μεταβολισμό των ηπατικών λιπιδίων (Kim, et al, 2010). Η πρενυλιωμένη κουμαρίνη οστχολίνη (osthole) (Εικόνα 28.4), που απομονώθηκε από τα *Cnidium monnieri* και *Angelica pubescens*, ενεργοποίησε

σημαντικά τόσο τον PPAR-α όσο και τον PPAR-γ με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, καταλήγοντας σε μια σημαντική αύξηση στην έκφραση των γονιδίων στόχων του PPA-α (Sun, et al, 2010). Αναφορικά με την οστχολίνη προτάθηκε επίσης ότι ενεργοποιεί τον PPAR-α μέσω ενός εξαρτώμενου από το AMPK μονοπατιού, το οποίο επάγει τη φωσφορυλίωση και επομένως την ενεργοποίηση του PPAR-α (Liang, et al, 2009). Η Ο-γερανοϋλιωμένο κουμαρίνη αουραπτένιο (auraptene) (Εικόνα 28.5) αποδείχθηκε ότι χρησιμεύει ως διπλός αγωνιστής για τους PPAR-α και PPAR-γ υποδοχείς σε δοκιμασία σύνδεσης λουσιφεράσης (luciferase ligand assay) (Kuryoanagi, et al, 2008). Μια διαφορετική έρευνα έδειξε ότι το αουραπτένιο επάγει τη θετική ρύθμιση των γονιδίων στόχων του PPAR, όπως η οξειδάση του άκυλο-CoA, καρνιτίνη παλμιτοϋλο τρανσφεράση 1A (carnitinepalmitoyl transferase 1 A, CPT1A) και η άκυλο-CoA συνθετάση. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το αουραπτένιο μπορεί να βελτιώσει τις λιπιδιακές ανωμαλίες μέσω της ενεργοποίησης του PPAR-α στο ήπαρ (Takahashi, et al, 2008).

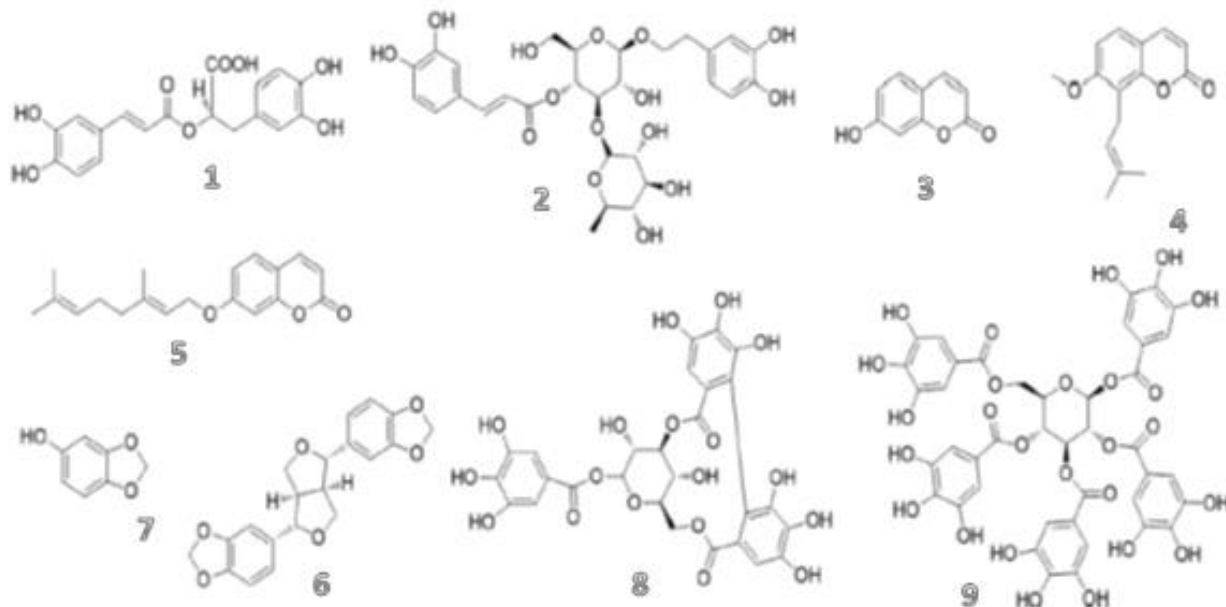
1.3.β Λιγνάνες

Η σησαμίνη (sesamin) (Εικόνα 28.6), μια πολύ σημαντική λιγνάνη από τους σπόρους σουσαμιού, προκαλεί τη θετική ρύθμιση της σχετιζόμενης με τον PPAR-α σηματοδότησης και μειώνει το σχετιζόμενο με τον ηπατικό X υποδοχέα α (LXRα) - μεσολαβούμενο μονοπάτι, ένα συνδυασμένο αποτέλεσμα που επάγει μια εμφανή βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης και της σχετικής φλεγμονής (Zhang, et al, 2016). Η βιοσυνθετικώς και χημικώς σχετιζόμενη σησαμόλη (sesamol) (Εικόνα 28.7), επίσης παρούσα στο έλαιο του σουσαμιού, μοιράζεται αυτό το αποτέλεσμα (Shama, et al, 2012).

1.3.γ Τανίνες.

Μία εργασία από την ομάδα του Khan (Yang, et al, 2013) ανέφερε τα αποτελέσματα μίας έρευνας σχετικά με τις επιπτώσεις των φρούτων της *Terminalia bellerica* (Combretaceae), που εισέρχονται στη σύνθεση του triphala, μίας δημοφιλούς Αγιουρβεδικής (Ayurvedic) σύνθεσης για τη θεραπεία του διαβήτη. Μια σειρά ελλαγιτανινών (ellagitannins), όπως η κοριλαγίνη (corilagin) (Εικόνα 28.8) και γαλλοτανινών (gallotannins), όπως η 1,2,3,4,6-πεντα-Ο-γαλλούλ-β-D-γλυκόζη

(1,2,3,4,6-penta-O-galloyl- β -D-glucose) (Εικόνα 28.9) βρέθηκε ότι ενισχύουν τη σηματοδότηση των PPAR- α και PPAR- γ .



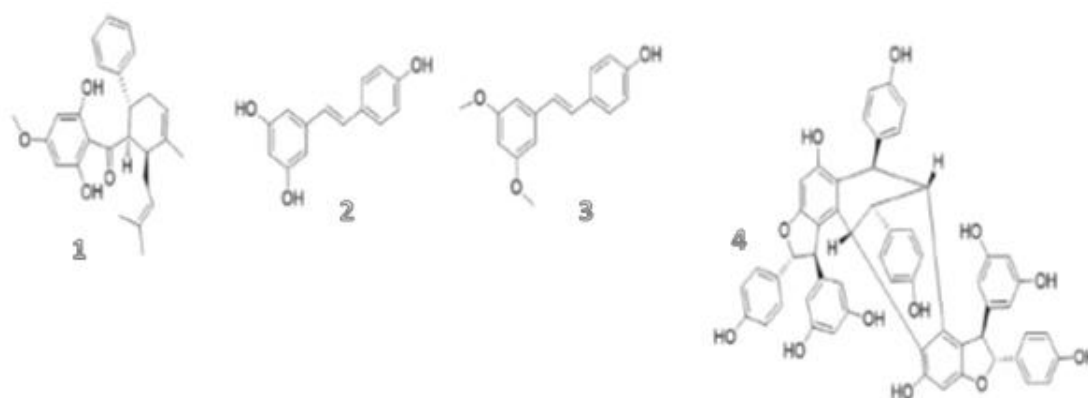
Εικόνα 28: Φαινυλπροπανοειδή και τανίνες που ρυθμίζουν τον PPAR- α υποδοχέα (1) ροσμαρινικό οξύ, (2) φαινυλπροπανοειδές βερβασκοσίδη, (3)ουμπελιφερόνη, (4) οστρολίνη, (5) αυραπτένιο, (6) σησαμίνη, (7) σησαμόλη, (8) κοριλαγίνη, (9)γαλοτανίνη (Rigano, et al, 2017).

1.4 Πολυφαινόλες

1.4. α Χαλκόνες και στιλβένια

Η κυκλοεξενυλ χαλκόνη παντρουρατίνη A (cyclohexenyl chalcone panduratin A) (Εικόνα 29.1), απομονώθηκε από τα ριζώματα του *Boesenbergia pandurata*, απεδείχθη ότι είναι φυσικός διεγέρτης του AMPK, με συνακόλουθη ενεργοποίηση των PPAR- α - β/δ , δρώντας με τον ίδιο μηχανισμό που αναφέρθηκε προηγουμένως για την οστρολίνη (Kim, et al, 2011). Η κάπως δομική ομοιότητα μεταξύ των δύο ενώσεων θα μπορούσε να παράσχει μία εξήγηση του κοινού μηχανισμού δράσης. Η ρεσβερατρόλη (resveratrol) (Εικόνα 29.2) είναι ίσως ένα από τις πιο εκτενώς μελετημένα φυτοχημικά και σίγουρα το πιο γνωστό στιλβένιο (stilbene). Μία πληθώρα φαρμακολογικών δραστηριοτήτων έχει αποδοθεί σε αυτό το флаβονοειδές, που υπάρχει στο περιβάλημα και στους σπόρους των σταφυλιών, αλλά και σε πολλές άλλες φυσικές πηγές. Μια σειρά πειραμάτων σε διάφορα κύτταρα έχει δείξει ότι η ρεσβερατρόλη ενεργοποιεί τους πυρηνικούς υποδοχείς PPAR- α και PPAR- γ (Ianelli, et al, 2007). Ωστόσο, η δραστηριότητα αυτού του στιλβενίου φαίνεται να είναι

υψηλότερη όταν η οξειδωτική κατάσταση του κυττάρου είναι ισχυρότερη και μειώνεται όταν η επίδραση των οξειδωτικών μέσων ελαττώνεται (Inoue, et al, 2003). Στην εργασία του Takizawa και των συνεργατών του (Takizawa, et al, 2015) αξιολογήθηκε λεπτομερώς η χημική βάση της ενεργοποίησης του PPAR-α από τη ρεσβερατρόλη. Τα αποτελέσματα των πειραμάτων με τη χρήση της κρυσταλλικής δομής του PPAR-α LBD έδειξαν ότι η 4-υδροξυλομάδα της ρεσβερατρόλης είναι κρίσιμη για την άμεση ενεργοποίηση του PPAR-α. Σε συμφωνία με αυτό το συμπέρασμα, η δραστηριότητα της ρεσβερατρόλης εμφανίζεται και στο διμεθυλιωμένο ανάλογό της, το περοστιλβένιο (pterostilbene) (Εικόνα 29.3), το οποίο διατηρεί μία ελεύθερη ομάδα υδροξυλίου στη θέση 40. Στην πραγματικότητα, η αγωνιστική δράση του περοστιλβένιου στον PPAR-α είναι ακόμα υψηλότερη από αυτή της ρεσβερατρόλης, πιθανώς λόγω της ωφέλιμης ελάττωσης της πολικότητας στον δακτύλιο A (Rimando, et al, 2005). Η βατικανόλη C (vaticanol C) (Εικόνα 29.4), που αναφέρεται ως ένα περίπλοκο τετραμερές της ρεσβερατρόλης ενεργοποιεί τους PPAR-α και PPAR-β/δ, αλλά όχι τον PPAR-γ, τόσο in vitro όσο και in vivo. Το μοριακό μέγεθος της βατικανόλης C είναι πολύ μεγαλύτερο από αυτή της ρεσβερατρόλης και δεν είναι εύκολο να φανταστεί κάποιος ότι τα δύο αυτά μόρια μπορούν να μοιράζονται τον ίδιο τόπο δέσμευσης (binding pocket) (Tsukamoto, et al, 2010).



Εικόνα 29: Χαλκόνες και στυλβένια που ρυθμίζουν τον PPAR-α υποδοχέα (1) χαλκόνη, (2) ρεσβερατρόλη, (3)περοστιλβένιο, (4) βατικανόλη, (Rigano, et al, 2017).

1.4.β Φλαβονοειδή

Οι φλαβανόνες εσπερετίνη (Εικόνα 30.1) και ναρινγκενίνη (Εικόνα 30.2) και οι γλυκοζίτες τους, βρίσκονται σε αποξηραμένους, ανώριμους καρπούς του φρούτου *Citrus aurantium*, και επάγουν την έκφραση του PPAR-γ με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, ενώ μόνο η ναρινγκενίνη είναι ικανή να ενεργοποιήσει τον PPAR-α (Liu, et al, 2008).

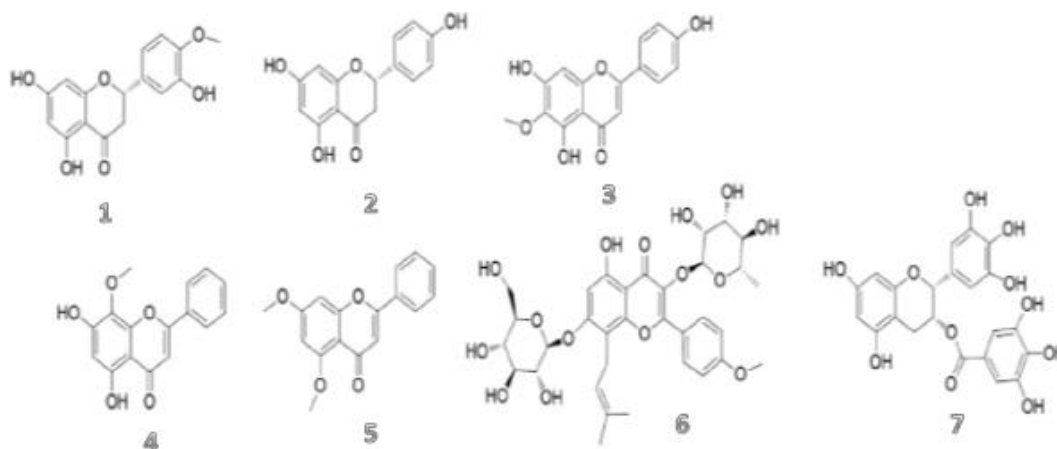
Τα αποτελέσματα αυτής της ενεργοποίησης μεταφράζονται σε *in vivo* αύξηση της οξείδωσης των ηπατικών λιπαρών οξέων, ελάττωση των επιπέδων της ηπατικής χοληστερόλης, της σύνθεσης των εστέρων της χοληστερόλης, καθώς και μείωση τόσο των προερχόμενων από την VLDL όσο και των ενδογενώς συντιθέμενων λιπαρών οξέων (Mulvilill, et al, 2009). Ενδιαφέρον επίσης για την ναρινγκενίνη είναι η μείωση της σύνθεσης της χοληστερόλης και των χολικών οξέων ρυθμίζοντας μια άλλη οικογένεια πυρηνικών υποδοχέων (LXRα) (Goldwasses, et al, 2010).

Η ισπιδουλίνη (hispidulin) (Εικόνα 30.3), μια κοινή φλαβόνη, δρα ως άμεσος PPAR-α αγωνιστής και ασκεί υπολιπιδαιμική δράση μέσω της ενίσχυσης της έκφρασης των γονιδίων για τη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων. *In vivo* δεδομένα υποδεικνύουν ότι η τρίμηνη θεραπεία με ισπιδουλίνη ή με φενοφιβράτες σε δυσλιπιδαιμικό αρουραίο βελτίωσε το λιπιδιακό του προφίλ (Wu, et al, 2016). Η συγγενική φλαβόνη βογκονίνη (wogonin) (Εικόνα 30.4), που συνήθως εξάγεται από το παραδοσιακό κινέζικο φάρμακο *Scutellaria baicalensis*, έδειξε κάπως παρόμοιο φαρμακολογικό προφίλ. Επιπλέον, καταδείχθηκε ότι η ενεργοποίηση του PPAR-α από τη βογκονίνη ρυθμίζει αρνητικώς την οστεοποντίνη, μία πολυλειτουργική πρωτεΐνη που εμπλέκεται σε αρκετά φυσιολογικά και παθολογικά γεγονότα, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου και των καρδιαγγειακών παθήσεων (Zhang, et al, 2015). Ακόμη, αποδείχθηκε ότι μία άλλη φλαβόνη, η 5,7-διμεθοξυφλαβόνη (5,7-dimethoxyflavone) (Εικόνα 30.5), αυξάνει την ενεργοποίηση PPAR-α και -γ και προτάθηκε ότι θεραπεύει τη φωτογήρανση του δέρματος, έχοντας τη δυνατότητα πρόληψης και αντιστάθμισης των αρνητικών επιδράσεων του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής (Kim, et al, 2012).

Η ικαρίνη (icariin) (Εικόνα 30.6), μια γλυκοζυλιωμένη και πρενυυλιωμένη φλαβονόλη που απομονώθηκε από το *Epimedium brevicornum* Maxim (ένα παραδοσιακό κινέζικο βότανο γνωστό ως Yin Yang Huo), αυξάνει τα πρωτεϊνικά επίπεδα των PPAR-α και PPAR-γ. Αυτό το αποτέλεσμα, σε συνδυασμό με την ήδη γνωστή δράση της ικαρίνης στην αναστολή της έκφρασης του NF-κΒ, μπορεί να εξηγήσει τα ισχυρά νευροπροστατευτικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα που αποδίδονται σε αυτή την ένωση (Xiong, et al, 2016) (Ding, et al, 2007).

Η γαλλική επιγαλλοκατεχίνη-3 (epigallocatechin-3-gallate) (Εικόνα 30.7), το κύριο πολυφαινολικό συστατικό του πράσινου τσαγιού (*Camellia sinensis*), αυξάνει

την έκφραση του PPAR-α και προσδίδει ευαισθησία στα καρκινικά κύτταρα μέσω της καταστολής του ενζύμου αιμοξυγενάση-1 (Zhang, et al, 2014).



Εικόνα 30: Φλαβόνες που ρυθμίζουν τον PPAR-α υποδοχέα (1) εσπερετίνη, (2) ναρινγκενίνη, (3)ισπιδουλίνη, (4) βογκίνη, (5)διμεθοξυφλαβόνη, (6)ικαρίτινη, (7)επιγαλοκατεχίνη (Rigano, et al, 2017).

1.4.γ Ισοφλαβονοειδή

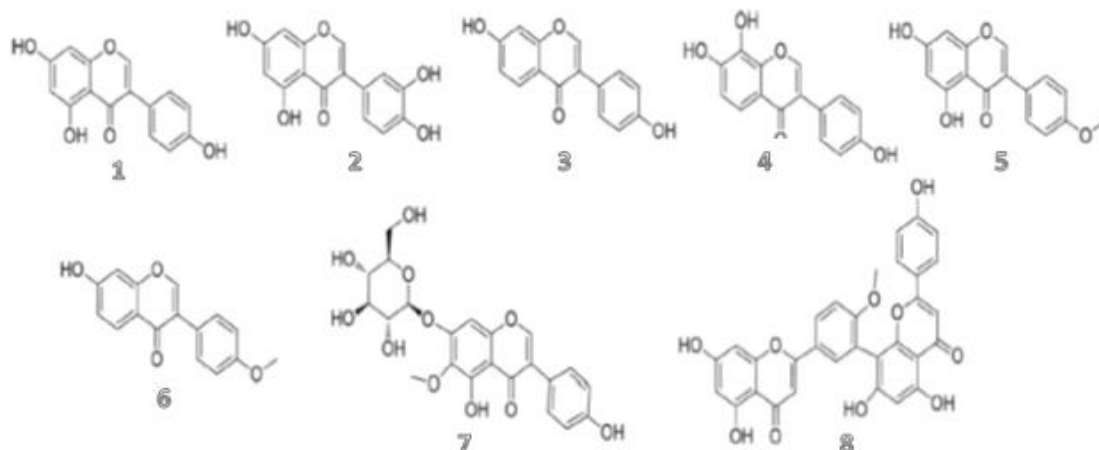
Αρκετοί συγγραφείς έχουν ερευνήσει τις επιπτώσεις του απλού ισοφλαβονοειδούς γενιστεΐνη (genistein) (Εικόνα 31.1) ως προς τη ρύθμιση του PPAR-α υποδοχέα. Η ένωση αυτή βρέθηκε να προστατεύει από την επαγόμενη από το ελαϊκό οξύ (oleic acid) στεάτωση με έναν πολύπλοκο μηχανισμό που περιλαμβάνει μια αύξηση στα επίπεδα του PPAR-α (Hou, et al, 2014). Ενδιαφέρον είναι ότι η 3'-υδροξυγενιστεΐνη (Εικόνα 31.2) έφτασε σε υψηλότερη απόδοση ενεργοποίησης από την πρόδρομη ένωσή της. Παρομοίως, ενώ το στενά συγγενές ισοφλαβονοειδές δαιδζεΐνη (daidzein) (Εικόνα 31.3) ενεργοποίησε μόνο ελαφρώς τον PPAR-α, ο μεταβολίτης της, η 6-υδροξυ δαιδζεΐνη (6-hydroxydaidzein) (Εικόνα 31.4), άσκησε μια πολύ υψηλότερη δραστηριότητα στον PPAR-α (Mueller, et al, 2010). Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως στη περίπτωση της ρεσβερατρόλης, η σύγκριση μεταξύ των ισοφλαβονοειδών δείχνει τον αντίκτυπο του δακτυλίου A αναφορικά με τη δυνατότητα ρύθμισης του PPAR-α. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα για τη ρεσβερατρόλη φανερώνουν τον καίριο ρόλο που διαδραματίζει η 4'-υδροξυλομάδα για την άμεση ενεργοποίηση του PPAR-α. Στην περίπτωση των ισοφλαβονοειδών, η μεθυλίωση στη συγκεκριμένη θέση κλειδί φαίνεται να είναι όχι μόνο ανεκτή, αλλά ακόμη και να αυξάνει τη δραστηριότητα. Επομένως, η βιοχανίνη A (biochanin A) (Εικόνα 31.5) , η οποία διαφέρει από τη γενιστεΐνη μόνο στη μεθυλίωση της 4'-

υδροξυλομάδας, είναι αρκετές φορές ισχυρότερη από την πρόδρομη ουσία της. Ομοίως, η φορμονονετίνη (formononetin) (Εικόνα 31.6), που φέρει την ίδια σχέση μεθυλίωσης με τη δαϊδζεΐνη, είναι τουλάχιστον μια τάξη μεγέθους ισχυρότερη από το απομεθυλιωμένο ανάλογό της (Shen, et al, 2006). Φυσικά, δεν είναι εύκολο να αποκλεισθεί ξεκάθαρα το φαινόμενο αυτό να σχετίζεται κυρίως με την αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας αυτών των μορίων και όχι σε μια βελτιωμένη αλληλεπίδρασή τους με τη θέση πρόσδεσης. Διαφορετικές ικανότητες για την πρόσληψη συν-ενεργοποιητών ή συν-καταστολέων, και/ή διασταυρούμενη ενεργοποίηση άλλων πυρηνικών υποδοχέων δεν μπορούν επίσης να αποκλειστούν.

Το γλυκοζυλιωμένο ισοφλαβονοειδές τεκτοριδίνη (tectoridin) (Εικόνα 31.7) απομονώθηκε από τα άνθη της *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi. (Puerariae Flos), που χρησιμοποιείται στην παραδοσιακή κινεζική ιατρική ως φάρμακο για ηπατική βλάβη. Επειδή ο μειωμένος καταβολισμός των λιπαρών οξέων στο ήπαρ μπορεί ενδεχομένως να προκληθεί από τον αποκλεισμό της λειτουργίας του PPAR-α από την αιθανόλη, πιθανώς η χορήγηση PPAR-α αγωνιστών στα ζώα που τρέφονται με αιθανόλη θα μπορούσε να αποτρέψει το λιπώδες ήπαρ αναστρέφοντας την δυσλειτουργία του PPAR-α. Μια έρευνα έδειξε ότι τα αποτελέσματα της τεκτοριδίνης πράγματι προκαλούνται από μια αξιοσημείωτη αναστολή της επαγόμενης από την αιθανόλη ελάττωσης της έκφρασης PPAR και των γονιδίων στόχων του PPAR (Xiong, et al, 2010).

1.4.δ Βιοφλαβονοειδή (biflavonoids)

Η βιλοβετίνη (bilobetin) (Εικόνα 31.8), ένα βιοφλαβονοειδές που απομονώθηκε από το *Ginkgo biloba* βρέθηκε να έχει θετικό αποτέλεσμα κατά της υπερλιπιδαιμίας, της λιποτοξικότητας και της αντίστασης στην ινσουλίνη σε αρουραίους. Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα δεν θα μπορούσαν να σχετίζονται με την άμεση ενεργοποίηση του PPAR-α, καθώς η εμπλοκή της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA) είναι πιθανότερη. Η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A στο ήπαρ από τη βιλοβετίνη εμφανίζεται να διεγείρει τη φωσφορυλίωση (συγκεκριμένα της Thr129 και/ή της Ser163), την πυρηνική μετακίνηση και τη δραστηριότητα του PPAR-α (Κου, et al, 2012).



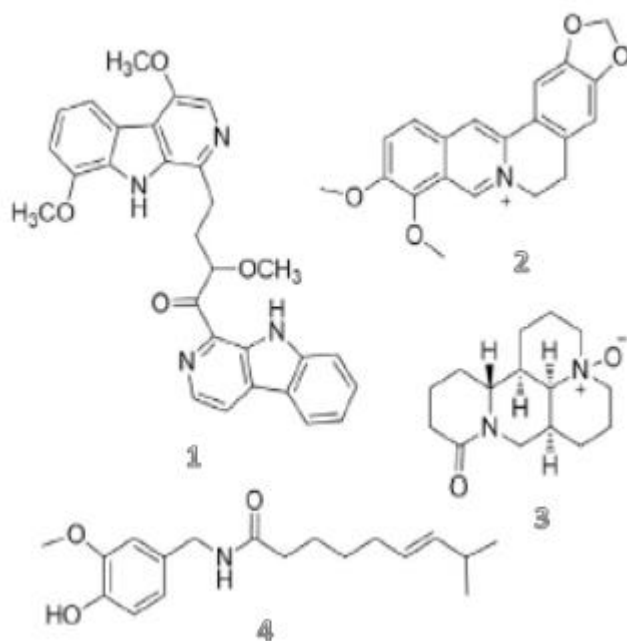
Εικόνα 31: Ισοφλαβονοειδή και Βιοφλαβόνες που ρυθμίζουν τον PPAR-α υποδοχέα (1) γενιστεΐνη, (2) 3'-υδροξυγενιστεΐνη, (3) δαϊδζεΐνη, (4) 6'-υδροξυδαϊδζεΐνη, (5) βιοχανίνη Α, (6) φορμονονετίνη, (7) τεκτοριδίνη, (8) βιλοβετίνη (Rigano, et al, 2017).

1.5 Αλκαλοειδή

Η τάξη των PPAR-α ρυθμιστών που ανήκουν στο αλκαλοειδές βιογενετικό μονοπάτι είναι συγκριτικά μικρή, αν και έχουν αναφερθεί μερικά υποσχόμενα δεδομένα. Αυτή είναι η περίπτωση μίας εργασίας που περιγράφει τη δραστικότητα της πικαριδίνη C (picrasidine C) (Εικόνα 32.1), ενός διμερούς αλκαλοειδούς τύπου β-καρβολίνης που απομονώθηκε από τη ρίζα του *Picrasma quassioides*. Η ένωση αυτή ταυτοποιήθηκε ως εκλεκτικός αγωνιστής του PPAR-α (δεν παρατηρήθηκε δραστικότητα στους PPAR-β/δ και PPAR-γ) συγκριτικά με τον θετικό μάρτυρα WY14643, με επακόλουθη επαγωγή της έκφρασης του mRNA διαφόρων γονιδίων που ρυθμίζονται από PPAR-α (Zhao, et al, 2016).

Έχει αποδειχθεί ότι η το ισοκινολινικό αλκαλοειδές βερβερίνη (soquinoline alkaloid berberine) (Εικόνα 32.2) ελαττώνει το σωματικό βάρος σε διαβητικούς αρουραίους και έχει υπολιπιδαιμικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων της αποκατάστασης της ολικής χοληστερόλης σε φυσιολογικά επίπεδα, των τριγλυκεριδίων, των λιπαρών οξέων και της LDL-χοληστερόλης (Zhou, et al, 2008). Οι επιπτώσεις αυτές είναι πιθανό να οφείλονται, τουλάχιστον εν μέρει, στην επιλεκτική ενεργοποίηση του PPAR-α: η βερβερίνη συνδέεται άμεσα στο LBD του PPAR-α με παρόμοια συγγένεια με τη φενοφιμπράτη (Yu, et al, 2016). Παρόμοιες θετικές επιδράσεις στο σωματικό βάρος και στη δυσλιπιδαιμία έχουν αναφερθεί για την οξυματρίνη (oxymatrine) (Εικόνα 32.3) που απομονώθηκε από το φαρμακευτικό φυτό *Sophora flavescens* (Shi, et al, 2013). Αυτές οι επιδράσεις φαίνεται ότι

προκαλούνται από την αρνητική ρύθμιση του SREBF1 και τη θετική ρύθμιση των PPAR-α εξαρτώμενων μεταβολικών οδών. Το ψευδοαλκαλοειδές καψαϊκίνη (capsaicin) (Εικόνα 32.4), το πικάντικο συστατικό των καυτερών πιπεριών, έχει βρεθεί ότι ελαττώνει τα επίπεδα γλυκόζης, της ινσουλίνης και της λεπτίνης και μειώνει την εξασθένηση στην ανοχή της γλυκόζης σε παχύσαρκους ποντικούς. Η καψαϊκίνη είναι ο αρχέτυπος αγωνιστής του μεταβατικού δυναμικού υποδοχέα (transient receptor potential) TRPV1 και το παραπάνω αποτέλεσμα μπορεί να ρυθμιστεί με την έκφραση/ενεργοποίηση αυτού του τελικού σημείου. Ωστόσο, οι δοκιμασίες λουσιφεράσης (luciferase assays) αποκάλυψαν ότι η καψαϊκίνη είναι ικανή να προσδέεται στον PPAR-α και, πράγματι, τα επίπεδα του PPAR-α mRNA και των γονιδίων στόχων του PPAR-α ήταν υψηλότερα στο ήπαρ παχύσαρκων ποντικών που λάμβαναν συμπλήρωμα καψαϊκίνης απ'ότι σε εκείνα των παχύσαρκων μαρτύρων (obese controls) (Kang, et al, 2010).



Εικόνα 32: Αλκαλοειδή που ρυθμίζουν τον PPAR-α υποδοχέα (1) πικαριδίνη C, (2) βερβερίνη, (3)οξυματρίνη, (4) καψαϊκίνη, (Rigano, et al, 2017).

1.6 Ολικά εκχυλίσματα

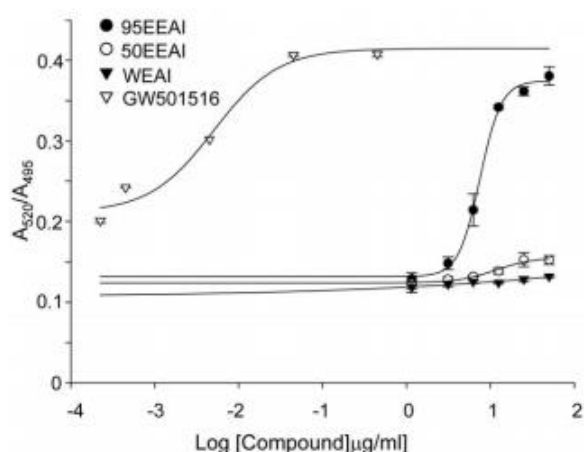
Έχει αναφερθεί ότι πολλά από τα ολικά εκχυλίσματα ρυθμίζουν τη δραστικότητα του PPAR-α και ασκούν θετική επίδραση στη δυσλιπιδαιμία και στα συμπτώματα του μεταβολικού συνδρόμου (Rigano, et al, 2017). Ορισμένα από αυτά τα ολικά εκχυλίσματα αναγράφονται στην Εικόνα 33. Η επίδραση ενός σύνθετου δικτύου ενώσεων, ως ολικού εκχυλίσματος, σε ένα πολύπλοκο και σε μεγάλο βαθμό αλληλένδετο σύστημα όπως αυτό του PPAR-α, μπορεί να εκτιμηθεί με μεγάλη δυσκολία. Ωστόσο, είναι αδιαμφισβήτητο ότι αρκετές ακόμα φυσικές πηγές από πιθανούς ρυθμιστές του PPAR-α παραμένουν ανεξερεύνητες. Για το λόγο αυτό, ο κατάλογος που αναφέρεται στον Εικόνα 33 θα μπορούσε να ενθαρρύνει τους χημικούς που ασχολούνται με τα φυσικά προϊόντα να καταβάλλουν προσπάθειες για τον λεπτομερή χαρακτηρισμό των καίριων αρχών που είναι υπεύθυνες για τη δράση αυτών των εκχυλισμάτων.

Species name	Class of active metabolites
<i>Acacia</i> (bark)	Polyphenols
<i>Allium sativum</i> (oil)	–
<i>Anethum graveolens</i> (seed)	–
<i>Camellia sinensis</i> (leaves)	Catechin-enriched extract
<i>Chlorella sorokiniana</i>	Fatty acids
<i>Chrysanthemum zawadskii</i>	–
<i>Cinnamomi Cassiae</i> (bark)	–
<i>Citrus limon</i> (peel)	Polyphenols
<i>Clematis</i> sp.	–
<i>Crataegus pinnatifida</i> (fruit)	–
<i>Cucurbita moschata</i> (stem parts)	–
<i>Emblica officinalis</i>	Polyphenols
<i>Eugenia jambolana</i> (seeds)	Flavonoids
<i>Ganoderma lucidum</i>	–
<i>Glycine max</i> (seeds)	Isoflavones
<i>Helicteres isora</i>	Saponins
<i>Hericium erinaceus</i>	–
<i>Litsea coreana</i>	Flavonoids
<i>Momordica charantia</i> (fruit)	–
<i>Momordica grosvenori</i>	Flavones
<i>Pearsonothuria graeffei</i>	Saponins
<i>Pinellia ternata</i>	–
<i>Punica granatum</i> (flower)	–
<i>Rehmannia glutinosa</i>	Oligosaccharides
<i>Syzygium cumini</i>	–
<i>Vaccinium myrtillus</i>	Anthocyanins
<i>Vitis vinifera</i> (seed)	Proanthocyanidins

Εικόνα 33: Συνολικά εκχυλίσματα που επηρεάζουν την ενεργοποίηση του PPAR-α. (Rigano, et al, 2017)

2) PPAR-β/δ

Τα ενεργά συστατικά που παράγονται από φυτικές πηγές και εμφανίζουν θεραπευτικό αποτέλεσμα μέσω της ενεργοποίησης του PPAR-β/δ αποτελούν μια πλούσια και ανεκμετάλλευτη πηγή. Η *Artemisia iwayomogi*, μέλος των *Compositae*, είχε χρησιμοποιηθεί παραδοσιακά για την θεραπεία του διαβήτη, της ηπατίτιδας και της δυσλιπιδαιμίας παρόλο που ο μοριακός μηχανισμός των θεραπευτικών αποτελεσμάτων δεν είχε γίνει πλήρως κατανοητός. Έρευνες έδειξαν πως διάλυμα με *Artemisia* (φυτικό εκχύλισμα) (95EEAI) και 95% αιθανόλη ενεργοποιεί άμεσα τον PPAR-β/δ και οδηγεί στην οξείδωση των λιπαρών οξέων στους σκελετικούς μύες (Cho, et al, 2012). Στην Εικόνα 34 φαίνεται πως η *Artemisia* συνδέεται με τον PPAR-δ.



Εικόνα 34: Σύνδεση συνενεργοποιητή μέσω της ενεργοποίησης συνδέτη-ligand στον PPAR-δ υποδοχέα *in vitro*. Αλληλεπίδραση φθορισμού του πεπτιδίου με τον εκάστοτε ενεργοποιητή (95EEAI-95% εκχύλισμα Αρτεμισίας σε αλκοόλη, 50EEAI - 50% εκχύλισμα Αρτεμισίας σε αλκοόλη, WEAI-νερό-αρνητικός μάρτυρας, GW501516- συνθετικός ενεργοποιητής του PPAR-δ -θετικός μάρτυρας) (Cho, et al, 2012)

Επιπλέον, ένα φυσικό διμερικό αλκαλοειδές η πικρασιδίνη N που απομονώθηκε από το φυτό *Picrasma quassioides*, ταυτοποιήθηκε σαν ένας αγωνιστής του υποδοχέα PPAR-β/δ για το συγκεκριμένο ισότυπο με συγκεκριμένη μεταγραφική γονιδίων και θα μπορούσε να δώσει την βάση για την παραγωγή φαρμάκων στο μέλλον (Zhao, et al, 2016).

3) PPAR- γ

Εξαιτίας των παρενεργειών από την χρήση των TZDs, οι οποίες οδήγησαν στην απόσυρση τους από την αγορά ή σε ελεγχόμενη κλινική χορήγηση σε ακραίες περιπτώσεις προτάθηκε η επιπλέον έρευνα της ενεργοποίησης του PPAR- γ (Dussault, et al, 2000) (Balakumar, et al, 2012). Επομένως, έχει γίνει εντατική έρευνα για την εξερεύνηση πιθανών επιλεκτικών ρυθμιστών του υποδοχέα, οι συγκεκριμένοι ρυθμιστές θα πρέπει να βελτιστοποιούν την ομοιόσταση της γλυκόζης αλλά και να μειώνουν τις παρενέργειες εξαιτίας της μερικής ενεργοποίησης του υποδοχέα (Schupp, et al, 2005) (Higgins, et al, 2010) (Balakumar, et al, 2012). Μια κατεύθυνση της συγκεκριμένης έρευνας είναι η μελέτη των φαρμακευτικών φυτών και των αντίστοιχων ενεργοποιητών του υποδοχέα. Τα πιο σημαντικά παραδείγματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και είναι αξιοσημείωτο πως μαζί με φυτά και μανιτάρια που χρησιμοποιήθηκαν παραδοσιακά, ανακαλύφθηκαν και κοινά φυτικά είδη που καταναλώνουμε στην διατροφή μας όπως τσάι από *Camellia sinensis*, σόγια (*Glycine max*), φοινικέλαιο (*Elaeis guineensis*), ginger (*Zingiber officinale*), σταφύλια και κρασί (*Vitis vinifera*), καθώς και μείγμα μπαχαρικών όπως *Origanum vulgare*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis*, *Thymus vulgaris*. Η παρουσία των συνδετών- ligands του PPAR- γ σε προϊόντα της διατροφής έπεται έρευνας για την αποτελεσματική ενεργοποίηση του υποδοχέα και εάν όντως μπορούν να έχουν κάποιο φαρμακολογικό αποτέλεσμα με την ένταξη τους στην διατροφή του ατόμου. Παρόλο που κάποιοι από τους αγωνιστές είναι αδύναμοι, προσοχή εφίσταται στους μεταβολίτες τους. Ένα παράδειγμα είναι μία έρευνα για τους βασικούς μεταβολίτες των φλαβονοειδών του κόκκινου τριφυλλιού (*Trifolium pratense*) οι οποίοι έχουν εκατοσταπλάσια ικανότητα δέσμευσης και ενεργοποίησης του υποδοχέα από ότι οι αρχικοί ενεργοποιητές (Mueller, et al, 2008).

Πίνακας 3: Ταυτοποιημένα φυτικά προϊόντα ως ενεργοποιητές του PPAR-γ και η χρήση τους ως «παραδοσιακά φάρμακα» (Wang, et al, 2014)

Είδος φυτού	Χρήση κατά την παράδοση ως φαρμακευτικά φυτά	Ταυτοποιημένα φυτικά προϊόντα ως ενεργοποιητές του PPAR-γ
<i>Amorpha fruticosa</i> L. (Fabaceae)	Θεραπεία υπέρτασης, αιματώματος και για μώλωπες (Κίνα, Ιαπωνία και Κορέα)	Αμορφρουτίνες (στα φρούτα)
<i>Astragalus membranaceus</i> Moench (Fabaceae)	Προάγει την εκροή του πύον και την ανάπτυξη νέου ιστού (Κίνα)	Φορμονονετίνη (σε εκχύλισμα αιθανόλης)
<i>Bixa orellana</i> L. (Bixaceae)	Διαφορετικά μέρη του φυτού ως διουρητικά, καθαρικά, αντιεμετικά, καθαρικά του αίματος, στον ίκτερο, στην δυσεντερία και εξωτερικά στην αποφυγή σχηματισμών ουλών (Ινδία)	Βιζίνη και νορβιζίνη
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (Theaceae)	Παρασκευή τσαγιού, χρήση ως διεγερτικό, διουρητικό και στυπτικό(Ινδία) / για θεραπεία διάρροιας και δυσεντερίας (Κίνα)	Κατεχίνες (στο πράσινο τσάι)
<i>Cannabis sativa</i> L. (Cannabaceae)	Σαν παραισθησιογόνο, υπνωτικό, ηρεμιστικό, αναλγητικό και αντιφλεγμονώδες (Ινδία)	D9- τετραυδροκανναβινόλη
<i>Chromolaena odorata</i> (L.) R.M. King &H. Rob. (Asteraceae)	Θεραπεία πληγών, φαγούρας, διαβήτη (Ταϊλάνδη)	(9S,13R)-12-όξο-φυτοδιενικό οξύ (εκχύλισμα χλωροφορμίου) και οδορατίνη

Είδος φυτού	Χρήση κατά την παράδοση ως φαρμακευτικά φυτά	Ταυτοποιημένα φυτικά προϊόντα ως ενεργοποιητές του PPAR-γ
<p><i>Coix lacryma-jobi</i> var. <i>ma-yuen</i> (Rom. Caill.) Stapf ex Hook. f. (Poaceae)</p>	<p>Ενδυναμωτικό της σπλήνας, διουρητικό, καταπολέμηση της αρθρίτιδας, του πυρετού της διάρροιας και του πύον (Κίνα)</p>	<p>Υδροξυ- ακόρεστα λιπαρά οξέα (εκχύλισμα ακετόνης από σπόρους)</p>
<p><i>Commiphora mukul</i> (Hook. ex Stocks) Engl. (Burseraceae)</p>	<p>Το έλαιο-κόμμι-ρητίνη για την καταπολέμηση της παχυσαρκίας, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της οστεοαρθρίτιδας και της ισχιαλγίας (Ινδία)</p>	<p>Κομνιφερικό οξύ (σε γκιγκοιπίδιο, εκχύλισμα ακετόνης από το κόμμι του δέντρου)</p>
<p><i>Cornus alternifolia</i> L.f. (Cornaceae)</p>	<p>Τονωτικό, αναλγητικό και διουρητικό (Κίνα)</p>	<p>Καεμπφερόλη-3-Ο-β-γλυκοκυρανοσίδιο (90% εκχύλισμα από αποξηραμένα φύλλα)</p>
<p><i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf (Poaceae)</p>	<p>Τα φύλλα του χρησιμοποιούνται σαν διεγερτικό, κατασταλτικό εμμηνόρροιας, ρινικής καταρροής και τα αιθέρια έλαια σαν κατασταλτικό, αναλγητικό, αντιπυρετικό, αντιβακτηριακό και αντιμυκητιακό(Ινδία)</p>	<p>Κιτράλη (από έλαιο λεμονόχορτου)</p>
<p><i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench (Asteraceae)</p>	<p>Για πληγές, εγκαύματα, τσιμπήματα εντόμων, για οδοντικά προβλήματα, μολύνσεις του λαιμού, για πόνο, βήχα, στομαχόπονο και δαγκώματα φιδιών (Ινδιάνοι Αμερικής)</p>	<p>Αλκαμίδια</p>

Είδος φυτού	Χρήση κατά την παράδοση ως φαρμακευτικά φυτά	Ταυτοποιημένα φυτικά προϊόντα ως ενεργοποιητές του PPAR-γ
<i>Elaeis guineensis</i> Jacq. (Arecaceae)	Καθαρτικό και διουρητικό, αντίδοτο δηλητηρίασης, θεραπεία της γονόρροιας, της μενόρροιας, της βρογχίτιδας, ρευματισμού, πονοκεφάλων και επιδερμικών μολύνσεων (Αφρική)	Τοκοτριενόλες (στο φοινικέλαιο)
<i>Elephantopus scaber</i> L. (Asteraceae)	Διαφορετικά μέρη του φυτού σαν στυπτικό, καρδιοτονωτικό, διουρητικό, θεραπεία εκζέματος, ρευματισμού, αντιπυρετικό, και μείωσης του σχηματισμού κύστης (Ινδία)	Δεοξυ-ελεφαντοπίνη
<i>Epimedium elatum</i> C. Morren & Decne. (Berberidaceae)	Σαν τονωτικό των νεφρών, των τενόντων και των οστών, και σαν θεραπεία του ρευματισμού (Κίνα)	Ακετυλιωμένα φλαβονο - γλυκοσίδια (εκχυλίσματα αιθανόλης από ολόκληρο το φυτό)
<i>Euonymus alatus</i> (Thunb.) Siebold (Celastraceae)	Σαν αιμοστατικό, για προαγωγή ωορρηξίας, αντιπαρασιτικό και για αποτοξίνωση (Κίνα)	Καεμπφερόλη και κουερσετίνη
<i>Glycine max</i> (L.) Merr. (Fabaceae)	Οι βρώσιμοι καρποί (σόγια) παγκοσμίως σαν φυτική πηγή πρωτεΐνης	Γενιστεΐνη
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (Fabaceae)	Σαν τονωτικό της σπλήνας, αποτοξινωτικό, αντιπυρετικό, αποχρεμπτικό, αντιβηχικό, αντισπασμωδικό (Κίνα)	5-φορμυλ-γλαμπριδίνη, εχινατίνη, λυκοφλαβανόνη Α , γλαμπρόλη, σινφλάβονη,(ρίζες, εκχύλισμα αιθανόλης)

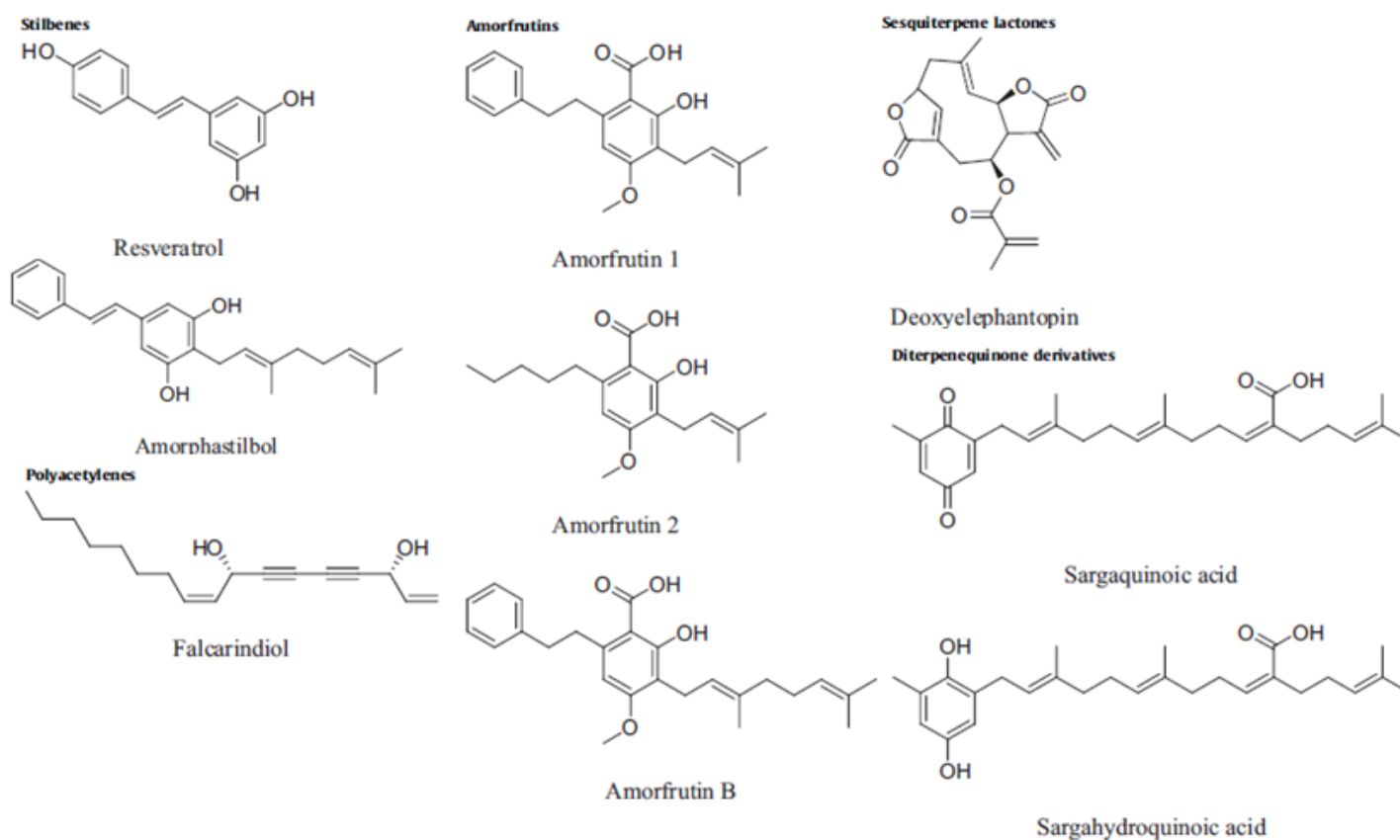
Είδος φυτού	Χρήση κατά την παράδοση ως φαρμακευτικά φυτά	Ταυτοποιημένα φυτικά προϊόντα ως ενεργοποιητές του PPAR-γ
<i>Glycyrrhiza foetida</i> Desf. (Fabaceae)	Για θεραπεία στομαχικών διαταραχών και πονόλαιμο (Μαρακές)	Αμορφρουτίνη (σε βρώσιμες ρίζες)
<i>Glycyrrhiza inflata</i> Batalin (Fabaceae)	Σαν τονωτικό της σπλήνας, αποτοξινωτικό, αντιπυρετικό, αποχρεμπτικό, αντιβηχικό, αντισπασμωδικό (Κίνα)	Λικοχαλκόνη Ε (στις ρίζες)
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. ex DC. (Fabaceae)	Τονωτικό της σπλήνας, αποτοξίνωση, αντιπυρετικό, αποχρεμπτικό, αντιβηχικό, αντισπασμωδικό (Κίνα)	Φλαβονοειδή και 3-αρυλκουμαρίνες (ρίζες, εκχύλισμα αιθανόλης)
<i>Limnocitrus littoralis</i> (Miq.) Swingle (Rutaceae)	Σαν αποχρεμπτικό και αντιβηχικό, σαν αντιπυρετικό, για κρυολόγημα (Βιετνάμ)	Μερανζίνη (φύλλα σε αιθυλική αλκοόλη)
<i>Lycium chinense</i> Mill. (Solanaceae)	Αντιμετώπιση πνευμονίας, βήχα, αιμόπτυσης, φλεγμονής και μελιταίου διαβήτη (Κίνα)	Λιπαρά οξέα
<i>Magnolia officinalis</i> Rehder & E.H. Wilson (Magnoliaceae)	σαν αποχρεμπτικό (Κίνα)	Μαγνολόνη και χονοκιάλη
<i>Melampyrum pratense</i> L. (Orobanchaceae)	Σαν φάρμακο του ρευματισμού και της αρθρίτιδας (Αυστρία)	Λουνουλαρίνη και λιπαρά οξέα
<i>Momordica charantia</i> L. (Cucurbitaceae)	Για τον διαβήτη, σαν καθαρτικό και διουρητικό, αντιβηχικό, για αναπνευστικές και δερματικές παθήσεις και αρθρίτιδες (Ινδία)	Κουκουρβιτανικά τριτερπενοειδή γλυκοσίδια

Είδος φυτού	Χρήση κατά την παράδοση ως φαρμακευτικά φυτά	Ταυτοποιημένα φυτικά προϊόντα ως ενεργοποιητές του PPAR-γ
<i>Notopterygium incisum</i> C.T. Ting ex H.T. Chang (Apiaceae)	Για θεραπεία του ρευματισμού, κρυολογήματος και πονοκεφάλου (Κίνα)	Πολυακετυλένια
<i>Origanum vulgare</i> L. (Lamiaceae)	Σαν αντισπασμωδικό και ευεργετικό σε στομαχικές διαταραχές (Ινδία)	Βιοχανίνη Α σε αποξηραμένα φύλλα
<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey. (Araliaceae)	Σαν τονωτικό, για την ρύθμιση του καρδιακού παλμού, ευεργετικό για την σπλήνα και τους πνεύμονες, για την παραγωγή σωματικών υγρών και για την διαύγεια του νου (Κίνα)	Τζινσενοσίδη 20S-προτοπαναξατριόλη και τζινσενοσίδη Rb (στις ρίζες του φυτού)
<i>Pinellia ternata</i> (Thunb.) Ten. ex Breitenb. (Araceae)	Σαν αποχρεμπτικό και σαν ευεργετικό σε στομαχικές ενοχλήσεις (Κίνα)	Λιπαρά οξέα από διάφορα εκχυλίσματα του ριζώματος
<i>Pistacia lentiscus</i> L. (var. Chia) (Anacardiaceae)	σαν στυπτικό, διουρητικό, διεγερτικό και ευεργετικό σε στομαχικές ενοχλήσεις (Ινδία)	Ολεαλονικό οξύ μαστίχα Χίου
<i>Pseudolarix amabilis</i> (J. Nelson) Rehder (published as <i>Pseudolarix kaempferi</i> Gordon) (Pinaceae)	Για μυκητιάσεις του δέρματος (Κίνα)	Β Ψευδολαρικό οξύ (από τον κορμό και τις ρίζες του δέντρου)
<i>Pueraria thomsonii</i> Benth. (Fabaceae)	Αντιπυρετικό, για τον διαβήτη, καρδιαγγειακές παθήσεις, δυσεντερία και διάρροια (Κίνα)	Δαιδζείνη (εκχύλισμα αιθανόλης)

Είδος φυτού	Χρήση κατά την παράδοση ως φαρμακευτικά φυτά	Ταυτοποιημένα φυτικά προϊόντα ως ενεργοποιητές του PPAR-γ
<i>Robinia pseudoacacia</i> var. <i>umbraculifer</i> DC. (Fabaceae)	Χρησιμοποιείται σαν καθαρτικό, αντισπασμωδικό, και διουρητικό (Ινδία)	Αμορφαστιμπόλη (από εκχύλισμα σπόρων)
<i>Rosmarinus officinalis</i> L. (Lamiaceae)	Τα αιθέρια έλαια του άνθους και των φύλλων χρησιμοποιούνται σαν αντιφλεγμονώδη, στυπτικό, αντισηπτικό, για στομαχικά προβλήματα, για το κυκλοφορικό σύστημα και σαν διουρητικό (Ινδία)	Καρνασικό οξύ και καρνασόλη (από εκχύλισμα αιθανόλης)
<i>Salvia officinalis</i> L. (Lamiaceae)	Σαν στυπτικό, αντιφλεγμονώδες, για στομαχικές διαταραχές, αντισηπτικό, αντιασματικό, αντισπασμωδικό, υπογλυκαιμικό, αντιπυρετικό, και για την προστασία της στοματικής κοιλότητας (Ινδία)	Καρνασικό οξύ και καρνασόλη (από εκχύλισμα αιθανόλης) και 12-Ο-μεθυλ-καρνασικό οξύ και α-λινολενικό οξύ
<i>Sambucus nigra</i> L. (Adoxaceae)	Διαφορετικά μέρη του φυτού σαν αντιφλεγμονώδες, αποχρεμπτικό, διουρητικό, και για το κοινό κρυολόγημα (Ινδία)	Α-λινολενικό οξύ, λινολεϊκό οξύ και ναρινγκενίνη
<i>Saururus chinensis</i> (Lour.) Baill. (Saururaceae)	Για θεραπεία οιδήματος, ικτέρου, γονόρροιας, και άλλες φλεγμονώδεις ασθένειες (Κορέα)	Saurufuran A (στις ρίζες)
<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. (Asteraceae)	Παγκοσμίως σαν ευεγερτικό για την θεραπεία διαφόρων ηπατικών ασθενειών, στην Κίνα για αποτοξίνωση και αντιπυρετικό	Ισοσιλυβίνη A

Είδος φυτού	Χρήση κατά την παράδοση ως φαρμακευτικά φυτά	Ταυτοποιημένα φυτικά προϊόντα ως ενεργοποιητές του PPAR-γ
<i>Terminalia bellerica</i> Roxb. (Combretaceae)	Για θεραπεία αναιμίας, άσθματος, καρκίνου, διάρροιας, υπέρτασης, φλεγμονής και ρευματισμού (Ινδία)	Γκαλοταννίνη (στα φρούτα)
<i>Thymus vulgaris</i> L. (Lamiaceae)	Σαν αντισηπτικό, αντιβακτηριδιακό, για μυκητιάσεις, αντισπασμωδικό, ηρεμιστικό, και αντιβηχικό (Ινδία)	Καρβακρόλη
<i>Trifolium pratense</i> L. (Fabaceae)	Σαν αντισπασμωδικό, ηρεμιστικό, αντιφλεγμονώδες και για δερματικές παθήσεις (Ινδία)	Ισοφλαβόνες
<i>Vitis vinifera</i> L. (Vitaceae)	Σαν αντιβηχικό, για αναπνευστικά προβλήματα, για την σπλήνα και το ήπαρ και σε τονωτικά που περιέχουν αλκοόλη (Ινδία)	Ελαγικό οξύ, επικατεχίνη , φλαβονοειδή (στο κρασί και στα σταφύλια)
<i>Wolfiporia extensa</i> (Peck) Ginns (published as <i>Poria cocos</i> F.A. Wolf) (Polyporaceae)	Σαν ηρεμιστικό, διουρητικό και για την λειτουργία της σπλήνας (Κίνα)	Δευδροτραμετενολικό οξύ
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe (Zingiberaceae)	Σαν απωθητικό παθογόνων, αποχρεμπτικό, ευεργετικό για το στομάχι και την σπλήνα, για αποκατάσταση και για αποβολή τοξικών υγρών από τους πνεύμονες (Κίνα)	6- σογκαόλη (στις ρίζες του ginger)

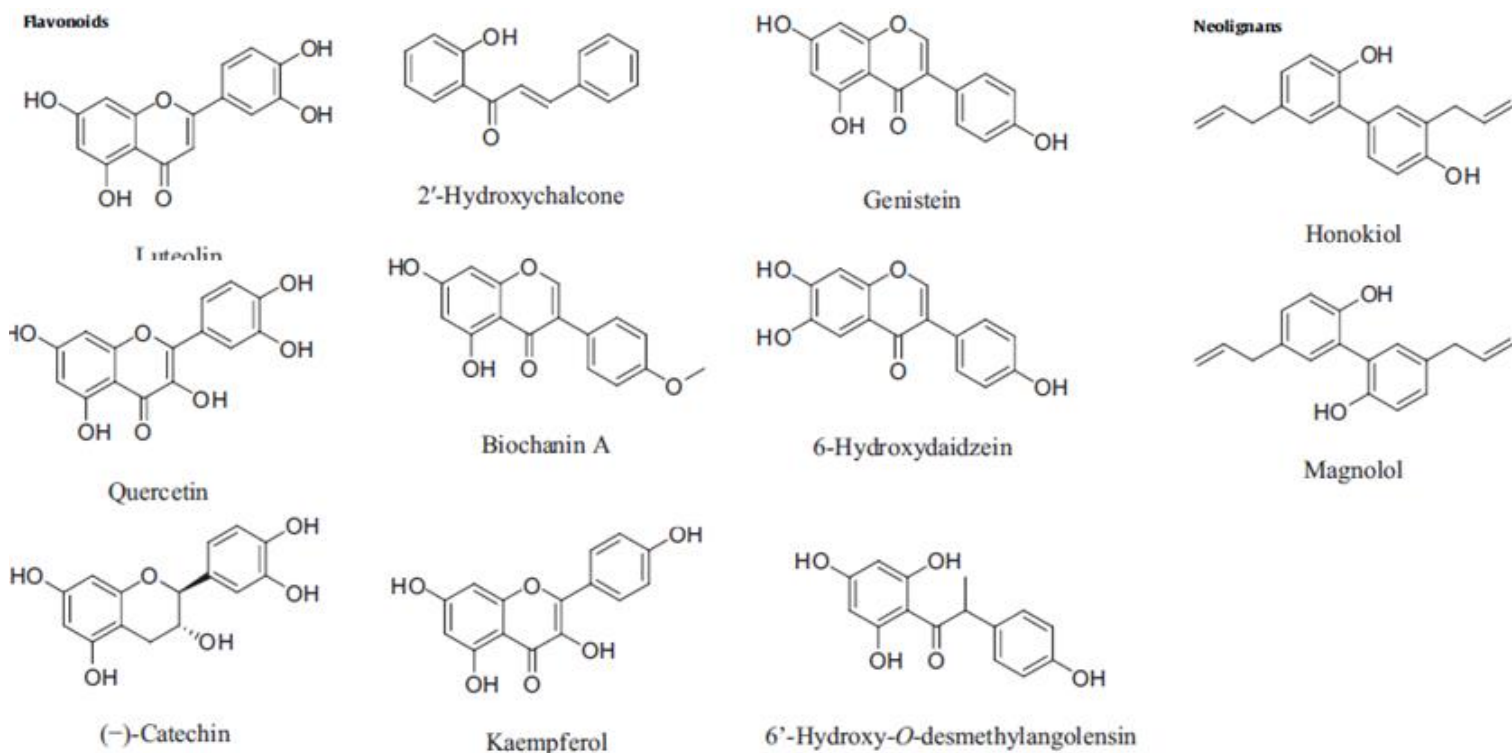
Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται οι παραδοσιακές χρήσεις των ειδών για διάφορες παθήσεις και ενώ θα μπορούσαν να δώσουν μια κατευθυντήρια οδό για την βιοδραστικότητα τους ως προς την ενεργοποίηση του υποδοχέα PPAR-γ, είναι σημαντικό να τονιστεί πως οι εφαρμογές των παραδοσιακών σκευασμάτων χρησιμοποιούνταν για ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων και είναι δύσκολο να σχετιστούν με τον υποδοχέα. Παραδείγματος χάρη, η *Echinacea purpurea* χρησιμοποιούνταν στην κουλτούρα των Ινδιάνων εξωτερικά για πληγές, εγκαύματα, τσιμπήματα εντόμων, το μάσημα ριζών του φυτού χρησιμοποιούνταν για οδοντικά προβλήματα και μολύνσεις του λαιμού, εσωτερικά για πόνο, βήχα, στομαχόπονο και δαγκώματα φιδιών (Hostettmann, et al, 2003).



Εικόνα 35: Οι πιο σημαντικές ουσίες που ενεργοποιούν τον PPAR-γ υποδοχέα (Wang, et al, 2014)

Παρόλο που πολλά φυτικά προϊόντα επηρεάζουν την ενεργοποίηση του υποδοχέα όπως φαίνεται στον Πίνακα 3 και συνοψίζουν έρευνες που ταυτοποιούν βιο-ενεργά συστατικά στα αντίστοιχα εκχυλίσματα, οι χημικές ενώσεις που παρουσιάζονται στις Εικόνες 35 και 36 είναι δραστικές σε μοτίβα ενεργοποίησης του PPAR-γ σε κυτταρικές σειρές αλλά και άμεσα in vitro συνδέονται στον καθαρό

υποδοχέα (Wang, et al, 2014). Τα 20 φυτικά προϊόντα που παρουσιάζονται στις Εικόνες 35 και 36 περιλαμβάνουν αντιπροσώπους από επτά δομικές κλάσεις όπως είναι τα φλαβονοειδή, οι νεολιγνάνες, τα στυλβένια, οι αμορφρουτίνες, τα πολυακετυλένια, οι λακτόνες των σεσκιτερπενίων τα διτερπένο-κουινοικά παράγωγα.



Εικόνα 36: Οι πιο σημαντικές ουσίες που ενεργοποιούν τον PPAR-γ υποδοχέα (Wang, et al, 2014)

Η πλειοψηφία των ταυτοποιημένων φυτικών προϊόντων είναι ασθενείς αγωνιστές του PPAR-γ υποδοχέα. Μερικές φορές ενεργοποιούν τον υποδοχέα σαν μερικοί αγωνιστές με μοτίβο ενεργοποίησης που διαφέρει από την πλήρη ενεργοποίηση με την χρήση θειαζολιδινεδιονών και μοιάζουν περισσότερο με την ενδογενή ενεργοποίηση του υποδοχέα, όπως γίνεται με τα λιπαρά οξέα και τα προστανοειδή.

Μερικοί αγωνιστές επίσης ενεργοποιούν τόσο τον PPAR-γ όσο και τον PPAR-α και θα μπορούσαν να δράσουν σαν διπλοί αγωνιστές με ακόμη καλύτερο αποτέλεσμα. Η γενιστεΐνη, η βιοχανίνη A, η ρεσβερατρόλη, το σαργκακουινοϊκό οξύ, το σαργκα-υδροκουινοϊκό οξύ, το αυραπτένιο, η γερανυλγερανιόλη, το φυτανικό οξύ, η φουκοξανθίνη, η καρβακρόλη, η θυμόλη, η μαγκκιφερίνη, ενώσεις που δίνουν στην μύρα την χαρακτηριστική πικρή γεύση όπως η ισοχουμουλόνη, η μονοτριαζαπωνίδη και η οσυχολίνη είναι ενώσεις που βρέθηκε πως δρουν σαν διπλοί

αγωνιστές (Wang, et al, 2014) (Rigano, et al, 2017). Το σαργκα-υδροκοινοϊκό οξύ θα μπορούσα να χαρακτηριστεί εν μέρει ως τριπλός αγωνιστής καθώς ενεργοποιεί σε έναν βαθμό και τον υποδοχέα PPAR-δ (Kim, et al, 2008). Εν κατακλείδι, το ψευδολαρικό οξύ από το είδος *Pseudolarix amabilis* είναι ένα παράδειγμα τριπλού αγωνιστή (PPAR-α, PPAR-γ, PPAR-δ) αν και μπορεί να επηρεάζει τον υποδοχέα μέσω φωσφορυλίωσης και όχι σαν συνδέτης (Jardat, et al, 2002).

Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως αρκετοί από αυτούς τους αγωνιστές είναι μπαχαρικά που χρησιμοποιούνται στην μαγειρική, σαν αφεψήματα και στην διατροφή γενικότερα και θα μπορούσε να δημιουργηθεί η πιθανότητα της ρύθμισης του υποδοχέα με έναν τόσο πρακτικό τρόπο δηλαδή με παρεμβάσεις στην καθημερινή διατροφή.

Τίτλος: Η χρήση των φυσικών φυτικών προϊόντων ως ρυθμιστές των συνδετών του ενεργοποιημένου υποδοχέα, που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (PPARs-peroxisome proliferator- activated receptors) και η επίδραση τους στο μεταβολικό σύνδρομο. **Ονοματεπώνυμο:** Σκουμίδα Αργυρώ

Περίληψη

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα για την δημόσια υγεία, είναι το όνομα μιας ομάδας παραγόντων κινδύνου που αυξάνει την πιθανότητα για καρδιακές παθήσεις και διαβήτη ενώ αναφέρεται σαν διαταραχή των βιοχημικών διεργασιών που εμπλέκονται στην χρήση και αποταμίευση ενέργειας από τον οργανισμό. Οι δύο βασικές προσεγγίσεις για τη ρύθμιση του μεταβολικού συνδρόμου είναι η βελτίωση του τρόπου ζωής (μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων και αύξηση φυσικής δραστηριότητας), και η άλλη προσέγγιση είναι η φαρμακευτική παρέμβαση.

Το συγκεκριμένο θέμα αποτελεί μια βιβλιογραφική αναζήτηση των ρυθμιστών που επηρεάζουν τον ενεργοποιημένο υποδοχέα, που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (PPAR) με στόχο την βελτίωση των συμπτωμάτων του μεταβολικού συνδρόμου. Οι PPAR υποδοχείς εμπλέκονται στη ρύθμιση της μεταβολικής ομοιόστασης αποτελώντας έναν ενδιαφέρον φαρμακολογικό στόχο. Οι PPARs επάγουν ή καταστέλλουν τη μεταγραφή μεγάλου αριθμού διαφορετικών γονιδίων που σχετίζονται με την ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, των λιπιδίων και της χοληστερόλης (υποσχόμενη θεραπεία διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας, παχυσαρκίας και υπέρτασης οι οποίοι αποτελούν βασικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου).

Ειδικότερα, δίνεται έμφαση στους φυσικούς φυτικούς ρυθμιστές των PPARs. Τα φυσικά προϊόντα παρουσιάζουν ποικιλομορφία από πλευρά χημικών στοιχείων και εξελικτικά έχουν βελτιωθεί για να εκτελούν διαφορετικούς βιολογικούς ρόλους γεγονός που τα χαρακτηρίζει σαν μια ιδανική πηγή για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων. Η παραδοσιακή χρήση φυτικών παρασκευασμάτων μπορεί να υποδείξει την συσχέτιση του φαρμακολογικού αποτελέσματος και του χρήσιμου συστατικού. Έρευνα έχει γίνει για να ανακαλυφθεί το δυναμικό φυσικών προϊόντων που πηγάζουν

από φάρμακα που χρησιμοποιούνταν κατά την παράδοση (φαρμακευτικά φυτά) και μέσα από την διατροφή. Αυτή η προσέγγιση είναι θελκτική εξαιτίας του γεγονότος πως μπορεί να γίνει ενεργοποίηση του υποδοχέα μέσα από την καθημερινή διατροφή ή με απλά συμπληρώματα διατροφής καθώς αρκετοί από αυτούς τους αγωνιστές είναι μπαχαρικά που χρησιμοποιούνται στην μαγειρική και σαν αφεψήματα.

Title: The use of natural herbal products as modulators of the ligands of the Peroxisome- Proliferator- Activated-Receptors (PPARs) and their effect in the metabolic syndrome
Name: Skoumida Argyro

ABSTRACT

Metabolic syndrome is an important matter for the public health, it is the name of a group of risk factors which elevate the possibility for cardiovascular diseases and diabetes whilst it is mentioned as disorder of biochemical processes involved in energy use and storage by the organism. The two basic approaches for the regulation of the metabolic syndrome is the amelioration of life style (reduce of daily calorie intake combined with increase in daily physical activities), and the other approach is pharmacological intervention.

This particular matter is a result of bibliographical research of modulators which affect the peroxisome-proliferate-activated- receptor (PPAR), with final target the improvement of the effects of the metabolic syndrome. PPAR receptors are involved in the regulation of metabolic homeostasis a fact that makes them an interesting pharmacological target. PPARs induce or suppress the transcription of a great number of different genes related to the regulation of glucose, lipid and cholesterol metabolism (possible therapy for diabetes, dyslipidemia, obesity and hypertension, which are basic factors for the metabolic syndrome).

In particular, emphasis is given in the natural modulators of the PPARs. Natural products appear to have a wide variety of chemical compounds and from an evolutionary aspect they are improved in order to execute diverse biological roles, this fact makes them an excellent field for the discovery of new drugs. The traditional use of herbal preparations might indicate the correlation between pharmacological effect and useful compound. Research has been made for the discovery of potent natural products which were used in traditional medicinal drugs and from the daily diet. This approach is very appealing thanks to the fact that the activation of PPAR receptor can be accomplished through the daily diet or with simple dietary supplements whilst some of the activators are spices and herbs used in culinary activities or as decoctions.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Aguilar, M., Bhuket, T., Torres, S., Liu, B., Wong, R.J. (2015) Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA* 313: 1973–1974.

Aguilar-Salinas, C.A., Viveros-Ruiz, T. (2019) Recent advances in managing/understanding the metabolic syndrome *F1000Research* 370

Alberti, K.G., Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., Cleeman, J.I., Donato, K.A., Fruchart, J.C., James, W.P., Loria, C.M., Smith, S.C., Jr., et al.(2009) Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120: 1640–1645.

Alberti, K.G., Zimmet, P., Shaw, J., (2005) IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—A new worldwide definition. *Lancet* 366: 1059–1062.

Amri, E.Z., Bonino, F., Ailhaud, G., Abumrad, N.A., Grimaldi, P.A. (1995) Cloning of a protein that mediates transcriptional effects of fatty acids in preadipocytes. Homology to peroxisome proliferator-activated receptors. *J. Biol. Chem.* 270: 2367–2371.

Auboeuf, D., Rieusset, J., Fajas, L., Vallier, P., Frering, V., Riou, J.P., et al. (1997) Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptor-alpha in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients. *Diabetes* 46:1319–27

Austin, S.C., Funk, C.D.(1999) Insight into prostaglandin, leukotriene, and other eicosanoid functions using mice with targeted gene disruptions. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 58:231–52.

Bai, N., He, K., Ibarra, A., Bily, A., Roller, M., Chen, X., et al. (2010) Iridoids from *Fraxinus excelsior* with adipocyte differentiation-inhibitory and PPAR α activation activity. *J NatProd* 73:2–6.

Balakumar, P., Kathuria, S. (2012) Submaximal PPARgamma activation and endothelial dysfunction: new perspectives for the management of cardiovascular disorders. *Brit J Pharmacol* 166:1981–92.

Barak, Y., Liao, D., He, W., Ong, E.S., Nelson, M.C., Olefsky, J.M., et al.(2002) Effects of peroxisome proliferator-activated receptor on placentation, adiposity, and colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:303–8.

Barish, G.D., Narkar, V.A., Evans, R.M. (2006) PPAR delta: a dagger in the heart of the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 116:590–7.

Basu-Modak, S., Braissant, O., Escher, P., Desvergne, B., Honegger, P., Wahli, W.(1999) Peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ regulates acyl-CoA synthetase 2 in reaggregated rat brain cell cultures. *J Biol Chem* 274: 35881–8.

Bays, H.E., Schwartz, S., Littlejohn, T., et al.(2011) MBX-8025, a novel peroxisome proliferator receptor-delta agonist: lipid and other metabolic effects in dyslipidemic overweight patients treated with and without atorvastatin. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2889-97

Berenson, D.F., Weiss, A.R., Wan, Z.L., Weiss, M.A. (2011) Insulin analogs for the treatment of diabetes mellitus: therapeutic applications of protein engineering. *Ann NY Acad Sci* 1243:E40–54

Berger, J., Leibowitz, M.D., Doebber, T.W., et al. (1999) Novel peroxisome proliferator-activated receptor- α and PPAR- α ligands produce distinct biological effects. *J Biol Chem* 274:6718–25.

Berger, J.P., Akiyama, T.E., Meinke, P.T. (2005) PPARs: therapeutic targets for metabolic disease. *Trends Pharmacol Sci* 26:244–51.

Berger, J., Tanen, M., Elbrecht, A., Hermanowski-Vosatka, A., Moller, D.E., Wright, S.D., et al. (2001) Peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligands inhibit adipocyte 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity. *J Biol Chem* 276:12629–35.

Bishop-Bailey, D., Wray, J.(2003) Peroxisome Proliferator Activated Receptors :A critical review on endogenous pathways for ligand generation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 71:1-22.

Botta, M., Audano, M., Sahebkar, A., Sirtori, C.R., Mitro, N., Ruscica, M.(2018) PPAR agonist at Metabolic Syndrome: An established role? *Int J Mol Sci.* 19:1197.

Braissant, O., Fougère, F., Scotto, C., et al. (1996) Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPARs): tissue distribution of PPAR- α , - β , and - γ in the adult rat. *Endocrinology* 137:354–66

Bull, A.W. (2003) The role of peroxisome proliferator-activated receptor α in colon cancer and inflammatory bowel disease. *Arch Pathol Lab Med* 127:1121–3.

Capdevila, J.H., Falck, J.R. (2002) Biochemical and molecular properties of the cytochrome P450 arachidonic acid monooxygenases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 68/69:325–44.

Capdevila, J.H., Falck, J.R.(2001) The CYP P450 arachidonic acid monooxygenases: from cell signaling to blood pressure regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 285:571–6.

Carroll, R., Severson, D.L. (2001) Peroxisome proliferator-activated receptor α ligands inhibit cardiac lipoprotein lipase activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,281:888–94.

Chawla, A., Schwarz, E.J., Dimaculangan, D.D., Lazar, M.A. (2004) Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma: Adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. *Endocrinology* 135: 798–800.

Chen, J.D., Evans, R.M. (1995) A transcriptional co-repressor that interacts with nuclear hormone receptors. *Nature* 377:454–7.

Chevalier, S., Roberts, R.A. (1998) Perturbation of rodent hepatocyte growth control by nongenotoxic hepatocarcinogens: mechanisms and lack of relevance for human health. *Oncol Rep* 5:1319–27.

Chianese, G., Yu, H.B., Yang, F., Sirignano, C., Luciano, P., Han, B. N., et al. (2016) PPAR modulating polyketides from a Chinese *Plakortis simplex* and clues on the origin of their chemodiversity. *J OrgChem* 81:5135–43.

Chinetti, G., Griglio, S., Antonucci, M., et al. (1998) Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem* 273:25573–80.

Chinetti, G., Lestavel, S., Bocher, V., Remaley, A.T., Neve, B., Torra, I.P., et al. (2001) PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med* 7:53–8.

Cho, S.Y., Jeong, H.W., Sohn, J.H., et al. (2012) An ethanol extract of *Artemisia iwayomogi* activates PPARdelta leading to activation of fatty acid oxidation in skeletal muscle. *PLoS One* 7:e33815

Clardy, J., Walsh, C. (2004) Lessons from natural molecules. *Nature* 432:829–37.

Cobb, J.E., Blanchard, S.G., Boswell, E.G., Brown, K.K., Charifson, P.S., Cooper, J.P., et al. (1998) *N*-2-Benzoylphenyl-1-tyrosine PPARgamma agonists. Part 3. Structure–activity relationship and optimization of the *N*-aryl substituent. *J Med Chem* 41(25):5055–69.

Conrad, D.J., Kuhn, H., Mulkins, M., Highland, E., Sigal, E. (1992) Specific inflammatory cytokines regulate the expression of human monocyte 15-lipoxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:217–21.

Cowart, L.A., Wei, S., Hsu, M.H., et al. (2002) The CYP4A isoforms hydroxylate epoxyeicosatrienoic acids to form high affinity peroxisome proliferator-activated receptor ligands. *J Biol Chem* 277:35105–12.

De Carvalho Vidigal, F., Bressan, J., Babio, N., Salas-Salvado, J. (2013) Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: A systematic review. *BMC Public Health* 13: 1198

Demetri, G.D., Fletcher, C.D., Mueller, E., Sarraf, P., Naujoks, R., Campbell, N., et al. (1999) Induction of solid tumor differentiation by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand troglitazone in patients with liposarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:3951–6.

Desai, R.C., Han, W., Metzger, E.J., Bergman, J.P., Gratale, D.F., MacNaul, K.L., et al. (2003) 5-Aryl thiazolidine-2,4-diones: discovery of PPAR dual alpha/gamma agonists as antidiabetic agents. *Bioorg Med Chem Lett* 13:2795–8.

Desvergne, B., Wahli, W. (1999) Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 20:649–88.

Devchand, P.R., Keller, H., Peters, J.M., Vazquez, M., Gonzalez, F.J., Wahli, W. (1996) The PPAR alpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature* 384:39–43.

Ding, L., Liang, X.G., Zhu, D.Y., Lou, Y.J. (2007) Icariin promotes expression of PGC-1 α , PPAR α , and NRF-1 during cardiomyocyte differentiation of murine embryonic stem cells in vitro. *Acta Pharmacol Sin* 28:1541–9.

Ding, N.Z., Ma, X.H., Diao, H.L., Xu, L.B., Yang, Z.M. (2003) Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptor delta at implantation sites and in decidual cells of rat uterus. *Reproduction* 125:817–25.

Dreyer, C., Krey, G., Keller, H., Givel, F., Helftenbein, G., Wahli, W. (1992) Control of the peroxisomal beta-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell* 68:879–87.

Duncan, R. E., Archer, M.C. (2008) Farnesol decreases serum triglycerides in rats: identification of mechanisms including up-regulation of PPAR α and down-regulation of fatty acid synthase in hepatocytes. *Lipids* 43:619–27.

Dussault, I., Forman, B.M. (2000) Prostaglandins and fatty acids regulate transcriptional signaling via the peroxisome proliferator activated receptor nuclear receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 62:1–13.

Einhorn, D., Reaven, G.M., Cobin, R.H., Ford, E., Ganda, O.P., Handelsman, Y., Hellman, R., Jellinger, P.S., Kendall, D., Krauss, R.M., et al. (2003) American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr. Pract.* 9:237–252.

Ertl, P., Roggo, S., Schuffenhauer, A. (2008) Natural product-likeness score and its application for prioritization of compound libraries. *J Chem Inf Model* 48:68–74.

Esposito, E., Mazzon, E., Paterniti, I., Dal Toso, R., Pressi, G., Caminiti, R., et al. (2010) PPAR- α contributes to the anti-inflammatory activity of verbascoside in a model of inflammatory bowel disease in mice. *PPAR Res* 2010:917312.

Evans, R.M., Barish, G.D., Wang, Y.X. (2004) PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med* 10:355–61.

Fan, Y., Wang, Y., Tang, Z., Zhang, H., Qin, X., Zhu, Y., Guan, Y., Wang, X., Staels, B., Chien, S., et al. (2008) Suppression of pro-inflammatory adhesion molecules by PPAR-delta in human vascular endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 28: 315–321.

Fajas, L., Auboeuf, D., Raspe, E., Schoonjans, K., Lefebvre, A.M., Saladin, R., et al. (1997) The organization, promoter analysis, and expression of the human PPARgamma gene. *J Biol Chem* 272:18779–89.

Fajas, L., Auboeuf, D., Raspe, E., Schoonjans, K., Lefebvre, A.M., Saladin, R., et al. (2000) The organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR gamma gene. *J Biol Chem* 275:1873–7.

Fajas, L., Fruchart, J.C., Auwerx, J. (1998) PPAR- γ -3 mRNA: a distinct PPAR- γ mRNA subtype transcribed from an independent promoter. *FEBS Lett* 438:55–60.

Farnsworth, N.R., Akerele, O., Bingel, A.S., Soejarto, D.D, Guo, Z. (1985) Medicinal plants in therapy. *Bull World Health Organ* 63:965–81.

Feige, J.N., Auwerx, J. (2007) Transcriptional co regulators in the control of energy homeostasis. *Trends Cell Biol* 17:292–301.

Friend, A., Craig, L., Turner, S. (2013) The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord* 11: 71–80.

Fiévet, C., Fruchart, J.C., Staels, B. (2006) PPAR α and PPAR γ dual agonists for the treatment of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Current Opinion in Pharmacology* 6: 606-614

Ford, E.S., Li, C., Zhao, G. (2010) Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes* 2: 180–93.

Ford-Hutchinson, AW. (1990) Leukotriene B4 in inflammation. *Crit Rev Immunol* 10:1–12.

Forman, B.M., Chen, J., Evans, R.M. (1997) Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:4312–7.

Foryst-Ludwig, A., Hartge, M., Clemenz, M., Sprang, C., Hess, K., Marx, N., Unger, T., Kintscher, U. (2010) PPARgamma activation attenuates T-lymphocyte-dependent inflammation of adipose tissue and development of insulin resistance in obese mice. *Cardiovasc. Diabetol.* 9:64.

Fruchart, J.C. (2009) Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARalpha): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 205:1–8.

Fujiwara, T., Yoshioka, S., Yoshioka, T., Ushiyama, I., Horikoshi, H. haracterization of new oral antidiabetic agent CS-045.(1988) Studies in KK and ob/ob mice and Zucker fatty rats. *Diabetes* 37: 1549–1558.

Fushiki, T., Goto, T., Hosokawa, M., Kawada, T., Kimura, K., Matsui, N., et al.(2002) Dualactionofisoprenolsfromherbalmedicinesonboth PPAR γ and PPAR α in 3T3-L1adipocytesandHepG2hepatocytes. *FEBS Lett* 514:315–22.

Gearing, K.L., Gottlicher, M., Teboul, M., Widmark, E., Gustafsson, J.A. (1993) Interaction of the peroxisome-proliferator-activated receptor and retinoid X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:1440–4.

Gitlin, N., Julie, N.L., Spurr, C.L, Lim, K.N., Juarbe, H.M.(1998) Two cases of severe clinical and histologic hepatotoxicity associated with troglitazone. *Ann Internal Med*129:36–8.

Goldwasser, J., Cohen, P.Y., Yang, E., Balaguer, P., Yarmush, M.L., Nahmias, Y. (2010) Transcription al regulation of human and rat hepatic lipid metabolism by the grapefruit flavonoid naringenin : role of PPAR α , PPAR γ and LXR α . *PLoS One*5:e12399.

Goto, T., Takahashi, N., Kato, S., Egawa, K., Ebisu, S., Moriyama, T., etal.(2005) Phytol directly activates peroxisome proliferator–activated receptor α (PPAR α) and regulates gene expressioninvolvedinlipidmetabolism in PPAR α -expressing HepG2hepatocytes. *Biochem BiophysRes Commun* 337:440–5.

Goto, T., Takahashi, N., Kato, S., Kim, Y.I., Kusudo, T., Taimatsu, A.,etal. (2012) Bixin activates PPAR α and improvesobesity-inducedabnormalities of carbohydrateandlipidmetabolisminmice. *J AgricFoodChem* 2012,60:11952–8.

Goya, K., Sumitani, S., Xu, X., Kitamura, T., Yamamoto, H., Kurebayashi, S., et al. (2004) Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists increase nitric oxide synthase expression in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*24:658–63.

Graham, D.J., Green, L., Senior, J.R., Nourjah, P. (2003) Troglitazone-induced liver failure: a case study. *Am J Med* 114:299–306.

Gray, E., Ginty, M., Kemp, K., Scolding, N., Wilkins, A. (2012) The PPAR-gamma agonist pioglitazone protects cortical neurons from inflammatory mediators via improvement in peroxisomal function. *J. Neuroinflammation* 9: 63.

Grundy, S.M., Brewer, Jr. H.B., Cleeman, J.I., Smith, Jr. S.C., Lenfant, C. (2004) Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood

Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109:433–8.

Haeggstrom, J.Z., Wetterholm, A. (2002) Enzymes and receptors in the leukotriene cascade. *Cell Mol Life Sci* 59:742–53.

Hallakou S., Doare, L., Foufelle, F. (1997) Pioglitazone induces in vivo adipocyte differentiation in the obese Zucker fa/fa rat. *Diabetes* 46:1393–9.

Harman, F.S., Nicol, C.J., Marin, H.E., Ward, J.M., Gonzalez, F.J., Peters, J.M. (2004) Peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ attenuates colon carcinogenesis. *Nat Med* 10:481–3.

Heaney, A.P. (2003) Novel pituitary ligands: peroxisome proliferator activating receptor- α . Cedars-Sinai Research Institute, Division of Endocrinology. *Pituitary* 6:153–9.

Heikkinen, S., Auwerx, J., Argmann, C.A. (2007) PPAR γ in human and mouse physiology. *Biochim Biophys Acta* 1771:999–1013.

Helvig, C., Dishman, E., Capdevila, J.H. (1998) Molecular, enzymatic, and regulatory characterization of rat kidney cytochromes P450 4A2 and 4A3. *Biochemistry* 37:12546–58.

Henrich, C.J., Beutler, J.A. (2013) Matching the power of high throughput screening to the chemical diversity of natural products. *Nat Prod Rep* 30:1284–98.

Hertz, R., Berman, I., Keppler, D., Bar-Tana, J. (1996) Activation of gene transcription by prostacyclin analogues is mediated by the peroxisome-proliferators-activated receptor (PPAR). *Eur. J. Biochem.* 235: 242–247.

He, T.C., Chan, T.A., Vogelstein, B., Kinzler, K.W. (1999) PPAR- α is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell* 99:335–45.

Higgins, L.S., Depaoli, A.M. (2010) Selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) modulation as a strategy for safer therapeutic PPAR γ activation. *Am J Clin Nut* 91:72S–267S.

Hill, M.R., Clarke, S., Rodgers, K., Thornhill, B., Peters, J.M., Gonzalez, F.J., Gimble, J.M. (1999) Effect of peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators on tumor necrosis factor expression in mice during endotoxemia. *Infect. Immun.* 67: 3488–3493.

Hoch, U., Zhang, Z., Kroetz, D.L., Ortiz de Montellano P.R. (2000) Structural determination of the substrate specificities and region-selectivities of the rat and human fatty acid omega-hydroxylases. *Arch Biochem Biophys* 373:63–71.

Hollingshead, H.E, Killins R.L, Borland, M.G., Girroir, E.E, Billin, A.N., Wilson, T.M, Sharma, A.K, Amin, S., Gonzalez, F.J, Peters, G.M. (2008). Peroxisome

proliferator-activated receptor- β/δ (PPAR β/δ) ligands do not potentiate growth of human cancer cell lines. *Carcinogenesis*. 28 : 2641-9.

Holst, D., Luquet, S., Nogueira, V., Kristiansen, K., Leverve, X., Grimaldi, P.A.(2003) Nutritional regulation and role of peroxisome proliferator-activated receptor delta in fatty acid catabolism in skeletal muscle. *Biochim. Biophys. Acta* 163: 43–50.

Horlein AJ, Naar AM, Heinzl T, Torchia J, Gloss B, Kurokawa R, et al. (1995) Ligand-independent repression by the thyroid hormone receptor mediated by a nuclear receptor co-repressor. *Nature* 377:397–404.

Hostetler, H.A., Petrescu, A.D., Kier, A.B., Schroeder, F. (2005) Peroxisome proliferator- activated receptor α interacts with high affinity and is conformationally responsive to endogenous ligands. *J BiolChem* 280:18667–82.

Hostettmann, K. (2003) [History of a plant: the example of Echinacea]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 10(Suppl 1):9–12.

Hotta, M., Nakata, R., Katsukawa, M., Hori, K., Takahashi, S., Inoue, H. (2009) Carvacrol, a component of thyme oil, activates PPAR α and γ and suppresses COX-2 expression. *J LipidRes* 51:132–9.

Hou, S.J., Wu, D., Jiang, Z.Q. (2014) Effect of genistein on the changes of PPAR α expression and glycolipid level in oleic acid-induced steatosis in HepG2 cells. *Acta NutrSin* 36:49–52.

Hsi, L.C., Wilson, L., Nixon, J., Eling, T.E. (2001) 15-Lipoxygenase-1 metabolites down-regulate peroxisome proliferator-activated receptor gamma via the MAPK signaling pathway. *J Biol Chem* 276:34545–52.

Huang, J.T., Welch, J.S., Ricote, M., et al.(1999) Interleukin-4-dependent production of PPAR-gamma ligands in macrophages by 12/15-lipoxygenase. *Nature* 400:378–82

Huang, T.H.W., Peng, G., Li, G.Q., Yamahara, J., Roufogalis, B.D., Li, Y. (2006) Salacia oblonga root improves postprandial hyperlipidemia and hepatic steatosis in Zucker diabetic fatty rats : activation of PPAR- α . *Toxicol ApplPharmacol* 210:225–35.

Hwang, B.Y., Lee, J.H., Nam, J.B., Kim, H.S., Hong, Y.S., Lee, J.J.(2002) Two new furanoditerpenes from *Saururus chinensis* and their effects on the activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *J Nat Prod* 65:616–7.

Iannelli, P., Zarrilli, V., Varricchio, E., Tramontano, D., Mancini, F.P. (2007) The dietary antioxidant resveratrol affects redox changes of PPAR α activity. *Nutr MetabCardiovascDis* 17:247–56.

Imig, J.D. (2000) Epoxygenase metabolites. Epithelial and vascular actions. *Mol Biotechnol* 16:233–51.

Inoue, H., Jiang, X.F., Katayama, T., Osada, S., Umesono, K., Namura, S. (2003) Brain protection by resveratrol and fenofibrate against stroke requires peroxisome proliferator-activated receptor α in mice. *Neurosci Lett* 352:203–6.

Inoue, I., Shino, K., Noji, S., et al. (1998) Expression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR- α) in primary cultures of human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 246:370–4.

Issemann, I., Green, S. (1990) Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 347:645–50.

Jardat, M.S., Noonan, D.J., Wu, B., Avery, M.A., Feller, D.R. (2002) Pseudolaric acid analogs as a new class of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Planta Med* 68:667–71.

Jira, W., Spiteller, G., Carson, W., Schramm, A. (1998) Strong increase in hydroxy fatty acids derived from linoleic acid in human low density lipoproteins of atherosclerotic patients. *Chem Phys Lipids* 91:1–11.

Joel- Berger, Moller D.E. (2002) The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 53:409–35.

Johnson, E.F., Palmer, C.N., Griffin, K.J., Hsu, M.H. (1996) Role of the peroxisome proliferator-activated receptor in cytochrome P450 4A gene regulation. *FASEB J* 10:1241–8.

Jun, H.J., Lee, J.H., Kim, J., Jia, Y., Kim, K.H., Hwang, K.Y., et al. (2014) Linalool is a PPAR α ligand that reduces plasma TG levels and rewires the hepatic transcriptome and plasma metabolome. *J Lipid Res* 55:1098–110.

Kang, J., Tsuyoshi, G., Han, I.S., Kawada, T., Kim, Y.M., Yu, R. (2010) Dietary capsaicin reduces obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis in obese mice fed a high-fat diet. *Obesity* 18:780–7.

Kang, M.S., Hirai, S., Goto, T., Kuroyanagi, K., Lee, J.Y., Uemura, T., et al. (2008) Dehydroabietic acid, a phytochemical, acts as ligand for PPARs in macrophages and adipocytes to regulate inflammation. *Biochem Biophys Res Commun* 369:333–8.

Kausch, C., Krutzfeldt, J., Witke, A., Rettig, A., Bachmann, O., Rett, K., et al. (2001) Effects of troglitazone on cellular differentiation, insulin signaling, and glucose metabolism in cultured human skeletal muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 280:664–74.

Keller, H., Wahli, W. (1993) Peroxisome proliferator-activated receptors: A link between endocrinology and nutrition? *Trends Endocrinol. Metab.* 4: 291–296.

Kersten, S. (2014) Integrated physiology and systems biology of PPAR α . *Mol. Metab.* 3: 354–371.

Kersten, S., Seydoux, J., Peters, J.M., Gonzalez, F.J., Desvergne, B., Wahli, W. (1999) Peroxisome proliferator-activated receptor alpha mediates the adaptive response to fasting. *J. Clin. Investig.* 103: 1489–1498.

Kim, D., Lee, M.S., Jo, K., Lee, K.E., Hwang, J.K. (2011) Therapeutic potential of panduratinin A, LKB1-dependent AMP-activated protein kinase stimulator, with activation of PPAR α/δ for the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 13:584–93.

Kim, J.K., Mun, S., Kim, M.S., Kim, M.B., Sa, B.K., Hwang, J.K. (2012) 5, 7-dimethoxyflavone, an activator of PPAR α/γ , inhibits UVB-induced MMP expression in human skin fibroblast cells. *Exp Dermatol* 21:211–6.

Kim, M.J., Sim, M.O., Lee, H.I., Ham, J.R., Seo, K.I., Lee, M.K. (2014) Dietary umbelliferone attenuates alcohol-induced fatty liver via regulation of PPAR α and SREBP-1c in rats. *Alcohol* 48:707–15.

Kim, S.N., Choi, H.Y., Lee, W., Park, G.M., Shin, W.S., Kim, Y.K. (2008) Sargaquinoic acid and sargahydroquinoic acid from *Sargassum yezeoense* stimulate adipocyte differentiation through PPAR α/γ activation in 3T3-L1 cells. *FEBS Lett* 582:3465–72.

Kliwer, S.A., Forman, B.M., Blumberg, B., et al. (1994) Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:7355-9

Kliwer, S.A., Umesono, K., Noonan, D.J., Heyman, R.A., Evans, R.M. (1992) Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signaling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature* 358:771–4.

Knight, B.L., Patel, D.D., Humphreys, S.M., Wiggins, D., Gibbons, G.F. (2003) Inhibition of cholesterol absorption associated with a PPAR α dependent increase in ABC binding cassette transporter A1 in mice. *J Lipid Res* 44:2049–58.

Koeffler, H.P. (2003) Peroxisome proliferator-activated receptor and cancers. *Clin Cancer Res* 9:1–9.

Kohlroser, J., Mathai, J., Reichheld, J., Banner, B.F., Bonkovsky, H.L. (2000) Hepatotoxicity due to troglitazone: report of two cases and review of adverse events reported to the United States Food and Drug Administration. *Am J Gastroenterol* 95:272–6.

Kota, B.P., Huang, T.H., Roufogalis, B.D. (2005) An overview on biological mechanisms of PPARs. *Pharmacol Res* 51:85-94.

Kou, X.H., Zhu, M.F., Chen, D., Lu, Y., Song, H.Z., Ye, J.L., et al. (2012) Bilobetin ameliorates insulin resistance by PKA-mediated phosphorylation of PPAR α in rats fed a high-fat diet. *Brit J Pharmacol* 165:2692–706.

Koyama, H., Miller, D.J., Boueres, J.K., Desai, R.C., Jones, A.B., Berger, J.P., et al.(2004) (2*R*)-2-ethylchromane-2-carboxylic acids: discovery of novel PPAR alpha/gamma dual agonists as anti hyperglycemic and hypolipidemic agents. *J Med Chem* 47:3255–63.

Krey, G., Braissant, O., L'Horset, F., et al. (1997) Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Mol Endocrinol* 11:779-91

Kroetz, D.L., Zeldin, D.C.(2002) Cytochrome P450 pathways of arachidonic acid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 13:273–83.

Kuroda, M., Mimaki, Y., Sashida, Y., Mae, T., Kishida, H., Nishiyama, T., et al. (2003) Phenolics with PPAR- γ ligand-binding activity obtained from licorice (*Glycyrrhiza uralensis* roots) and ameliorative effects of glycyrrin on genetically diabetic KK-A(y) mice. *Bioorg Med Chem Lett* 13:4267–72.

Kuroyanagi, K., Kang, M.S., Goto, T., Hirai, S., Ohyama, K., Kusudo, T., et al.(2008) Citrusauraptene acts as anagonist for PPARs and enhances adiponectin production and MCP-1 reduction in 3T3-L1adipocytes. *Biochem BiophysResCommun* 366:219–25.

Laudet, V., Hanni, C., Coll, J., Catzeflis, F., Stehelin, D.(1992) Evolution of the nuclear receptor gene superfamily. *EMBO J* 11:1003–13.

Lebovitz, H.E., Dole, J.F., Patwardhan, R., Rappaport, E.B., Freed, M.I.(2001) Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol* 86:280–8.

Lee, H., Gonzalez, F.J., Yoon, M. (2006) Ginsenoside Rf, a component of ginseng, regulates lipoprotein metabolism through peroxisome proliferator-activated receptor α . *Biochem BiophysResCommun* 339:196–203.

Lee, H.K., Nam, G.W., Kim, S.H., Lee, S.H. (2006) Phytocomponents of triterpenoids, oleanolic acid and ursolic acid, regulated differently the processing of epidermal keratinocytes via PPAR- α pathway. *Exp Dermatol* 15:66–73.

Lee, S.S., Buters, J.T., Pineau, T., Fernandez-Salguero, P., Gonzalez, F.J.(1996) Role of CYP2E1 in the hepatotoxicity of acetaminophen. *J Biol Chem* 271:12063–7.

Lefterova, M.I., Steger, D.J., Zhuo, D., Qatanani, M., Mullican, S.E., Tuteja, G., Manduchi, E., Grant, G.R., Lazar, M.A.(2010) Cell-specific determinants of peroxisome proliferator-activated receptor gamma function in adipocytes and macrophages. *Mol. Cell. Biol.* 30: 2078–2089

Lefterova, M.I., Zhang, Y., Steger, D.J., Schupp, M., Schug, J., Cristancho, A., Feng, D., Zhuo, D., Stoeckert, C.J., Jr., Liu, X.S., et al. (2008) PPARgamma and C/EBP factors orchestrate adipocyte biology via adjacent binding on a genome-wide scale. *Genes Dev.* 22: 2941–2952

Leibowitz, S.B., Kantoff, P.W. (2003) Differentiating agents and the treatment of prostate cancer: vitamin D3 and peroxisome proliferator-activated receptor- α ligands. *Semin Oncol* 30:698–708.

Lemberger, T., Desvergne, B., Wahli, W. (1996) Peroxisome proliferator-activated receptors: a nuclear receptor signaling pathway in lipid physiology. *Ann Rev Cell Dev Biol* 12:335–63.

Liang, H.J., Suk, F.M., Wang, C.K., Hung, L.F., Liu, D.Z., Chen, N.Q., et al. (2009) Osthole, a potential antidiabetic agent, alleviates hyperglycemia in db/db mice. *Chem Biol Interact* 181:309–15.

Liang, Y.C., Tsai, S.H., Tsai, D.C., Lin-Shiau, S.Y., Lin, J.K. (2001) Suppression of inducible cyclooxygenase and nitric oxide synthase through activation of peroxisome proliferator-activated receptor- α by flavonoids in mouse macrophages. *FEBS Lett* 496:12–8.

Lim, H., Gupta, R.A., Ma, W.G., et al. (1999) Cyclo-Oxygenase-2-derived prostacyclin mediates embryo implantation in the mouse via PPAR β/δ . *Genes Dev* 13:1561–74.

Li, R., Li, W., Lun, Z., Zhang, H., Sun, Z., Kanu, J.S., Qiu, S., Cheng, Y., Liu, Y. (2016) Prevalence of metabolic syndrome in Mainland China: A meta-analysis of published studies. *BMC Public Health* 16: 296.

Liu, L., Shan, S., Zhang, K., Ning, Z.Q., Lu, X.P., Cheng, Y.Y. (2008) Naringenin and hesperetin, two flavonoids derived from *Citrus aurantium* up-regulate transcription of adiponectin. *Phytother Res* 22:1400–3.

Lohray, B.B., Lohray, V.B., Bajji, A.C., Kalchar, S., Poondra, R.R., Padakanti, S., et al. (2001) (–)-3-[4-[2-(Phenoxazin-10-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid: a dual PPAR agonist with potent antihyperglycemic and lipid modulating activity. *J Med Chem* 44:2675–8.

Maier, K.G., Roman, R.J. (2001) Cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the control of renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10:81–7.

Mallat, Z., Nakamura, T., Ohan, J., et al. (1999) The relationship of hydroxyeicosatetraenoic acids and F2-isoprostanes to plaque instability in human carotid atherosclerosis. *J Clin Invest* 103:421–7.

Mannelli, M., Cantini, G., Poli, G., Mangoni, M., Nesi, G., Canu, L., Rapizzi, E., Borgogni, E., Ercolino, T., Piccini, V., Luconi, M. (2010). Role of the PPAR- γ System in Normal and Tumoral Pituitary Corticotrophic Cells and Adrenal Cells. *Neuroendocrinology*. 92: 23-27.

Mansour, M. (2014) The roles of peroxisome proliferator-activated receptors in the metabolic syndrome. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 121: 217–266.

Martens, F.M., Visseren, F.L., Lemay, J., de Koning, E.J., Rabelink, T.J. (2002) Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 62: 1463–80.

Marx, N., Mackman, N., Schonbeck, U., Yilmaz, N., Hombach, V.V., Libby, P., et al. (2001) PPAR alpha activators inhibit tissue factor expression and activity in human monocytes. *Circulation* 103:213–9.

Marx, N., Sukhova, G.K., Collins, T., Libby, P., Plutzky, J. (1999) PPARalpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation* 99:3125–31.

McGiff, J.C., Quilley, J. (1999) 20-HETE and the kidney: resolution of old problems and new beginnings. *Am J Physiol* 277:R607–23.

Medina-Gomez, G., Gray, S.L., Yetukuri, L., Shimomura, K., Virtue, S., Campbell, M., et al. (2007) PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism. *PLoS Genet* 3:e64

Miles, P.D., Barak, Y., He, W., Evans, R.M., Olefsky, J.M. (2000) Improved insulin-sensitivity in mice heterozygous for PPAR-gamma deficiency. *J Clin Invest* 105:287–92.

Miyamoto, T., Ogino, N., Yamamoto, S., Hayaishi, O. (1976) Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes. *J Biol Chem* 263:3550–3.

Mizuno, C.S., Chittiboyina, A.G., Kurtz, T.W., Pershadsingh, H.A. (2008) Avery MA. Type 2 diabetes and oral antihyperglycemic drugs. *Curr Med Chem* 15: 61–74.

Moller, D.E. (2000) Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 1:212–7.

Monsalve, F.A., Pyarasani, R.D., Delgado-Lopez, F., Moore-Carrasco, R. (2013) Peroxisome proliferator-activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases. *Mediators Inflamm* 2013:549627.

Moreno, S., Farioli-Vecchioli, S., Cerù, M.P. (2004) Immunolocalization of peroxisome proliferator-activated receptors and retinoid X receptors in the adult rat CNS. *Neuroscience* 123:131–45.

Motojima, K., Passilly, P., Peters, J.M., Gonzalez, F.J., Latruffe, N. (1998) Expression of putative fatty acid transporter genes are regulated by peroxisome proliferator-activated receptor α and activators in a tissue- and inducer-specific manner. *J Biol Chem* 273:16710–4.

Motoki, T., Kurobe, H., Hirata, Y., Nakayama, T., Kinoshita, H., Rocco, K.A., Sogabe, H., Hori, T., Sata, M., Kitagawa, T. (2015) PPAR-gamma agonist attenuates

inflammation in aortic aneurysm patients. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 63: 565–571.

Mueller, M., Hobiger, S., Jungbauer, A. (2010) Redcloverextract: a source for substances that activate peroxisome proliferator-activated receptor and ameliorate the cytokine secretion profile of lipopolysaccharide- stimulated macrophages. *Menopause* 17:379–87

Mueller, M., Jungbauer, A.(2008) Red clover extract: a putative source for simultaneous treatment of menopausal disorders and the metabolic syndrome. *Menopause* 15:1120–31.

Mueller, M., Lukas, B., Novak, J., Simoncini, T., Genazzani, A.R., Jungbauer, A. (2008) Oregano:asourceforperoxisomeproliferator- activated receptor γ antagonists. *J AgrFoodChem* 56:11621– 30.

Mukherjee, R., Jow, L., Croston, G., Eand Paterniti, J. R . Jr. Jr. (1997) Identification, Characterization, and Tissue Distribution of Human PeroxisomeProliferator-activated Receptor (PPAR) Isoforms PPAR γ 2 versus PPAR γ 1 and Activation with Retinoid X Receptor Agonists and Antagonists *J. Biol. Chem.* 272:8071-8076.

Mulvihill, E.E., Allister, E.M., Sutherland, B.G., Telford, D.E., Sawyez, C.G., Edwards, J.Y., et al.(2009) Naringenin prevents dyslipidemia, apolipoprotein B over production, and hyperinsulinemia in LDL receptor-null mice with diet-induced insulin resistance. *Diabetes*58:2198–210.

Murakami, M., Kudo, I.(2002) Phospholipase A2. *J Biochem* 131:285–92.

Murphy, E.J., Davern, T.J., Shakil, A.O., Shick, L., Masharani, U., Chow, H., et al.(2000) Troglitazone-induced fulminant hepatic failure. *Acute Liver Failure Study Group. Dig Dis Sci* 45:549–53.

Na, H.K., Surh, Y.J.(2003) Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) ligands as bifunctional regulators of cell proliferation. *Biochem Pharmacol* 66:1381–91

Nagy, L., Tontonoz, P., Alvarez, J.G., Chen, H., Evans, R.M.(1998) Oxidized LDL regulates macrophage gene expressionthrough ligand activation of PPARgamma. *Cell* 93:229–40.

National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2001) *JAMA* 285:2486–2497.

Neuschwander-Tetri, B.A., Isley, W.L., Oki, J.C., Ramrakhiani, S., Quiason, S.G., Phillips, N.J., et al.(1998) Troglitazone-induced hepatic failure leading to liver transplantation. A case report. *Ann Internal Med* 129:38–41.

Ng, T.P., Feng, L., Nyunt, M.S., et al.:(2016) Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia: Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. *JAMA Neurol.* 73: 456–63.

Nguyen, X., Wang, M.H., Reddy, K.M., Falck, J.R., Schwartzman, M.L. (1999) Kinetic profile of the rat CYP4A isoforms: arachidonic acid metabolism and isoform-specific inhibitors. *Am J Physiol* 276:R1691–700.

Novo, Nordisk financial annual report 2002: http://www.novonordisk.com/images/investors/reports/annual_financial_report/afr2002_uk.pdf.

Obara, K., Mizutani, M., Hitomi, Y., Yajima, H., Kondo, K. (2009) Isohumulones, the bitter component of beer, improve hyperglycemia and decrease body fat in Japanese subjects with prediabetes. *Clin Nutr* 28:278–84

Odegaard, J.I., Ricardo-Gonzalez, R.R., Goforth, M.H., Morel, C.R., Subramanian, V., Mukundan, L., Red Eagle, A., Vats, D., Brombacher, F., Ferrante, A.W., et al. (2007) Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature* 447: 1116–1120

Okuno, A., Tamemoto, H., Tobe, K. (1998) Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest* 101:1354–61.

Olefsky, J.M. (2000) Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Clin Invest* 106:467–72.

Ouchi, N., Parker, J.L., Lugus, J.J., Walsh, K. (2011) Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 11:85–97.

Phillips, L.S., Grunberger, G., Miller, E., Patwardhan, R., Rappaport, E.B., Salzman, A. (2001) Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24:308–15.

Pirat C., Farce, A., Lebègue, N., Renault, N., Furman, C., Millet, R., et al.(2012) Targeting peroxisome proliferator-activated receptors(PPARs): development of modulators. *J MedChem* 55:4027–61.

Raji, A., Seely, E.W., Bekins, S.A., Williams, G.H., Simonson, D.C. (2003) Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care* 26:172–8.

Rang, H.P., Dale, M.M. *Pharmacology*, 2nd ed. Churchill Livingstone. : 256 [chapter 11].

Rangwala, S.M., Rhoades, B., Shapiro, J.S., Rich, A.S., Kim, J.K., Shulman, G.I., et al.(2003) Genetic modulation of PPAR- α phosphorylation regulates insulin sensitivity. *Dev Cell* 5:657–63.

Raskin, P., Rendell, M., Riddle, M.C., Dole, J.F., Freed, M.I., Rosenstock, J. (2001) A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24:1226–32.

Rigano, D., Sirignano, C., Tagliatalata-Scafati, O. (2017) The potential of natural products for targeting PPAR- α . *Acta Pharm Sin B* 7:427-438

Rimando, A.M., Nagmani, R., Feller, D.R., Yokoyama, W. (2005) Pterostilbene, a new agonist for the peroxisome proliferator-activated receptor α - isoform, lower splasmalipoproteins and cholesterol in hypercholesterolemic hamsters. *J AgricFoodChem* 53:3403–7.

Rubins, H.B., Robins, S.J. (2000) Conclusions from the VA-HIT study. *Am J Cardiol* 86:543–4.

Saluja, I., Granneman, J.G., Skoff, R.P. (2001) PPAR- β/δ agonists stimulate oligodendrocyte differentiation in tissue culture. *Glia* 33:191–204.

Schoonjans, K., Peinado-Onsurbe, J., Lefebvre, A.M., Heyman, R.A., Briggs, M., Deeb, S., et al. (1996) PPAR α and PPAR γ activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J* 15:5336–48.

Schupp, M., Clemenz, M., Gineste, R., Witt, H., Janke, J., Helleboid, S., et al. (2005) Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulators with angiotensin receptor blocking activity. *Diabetes* 54:3442–52.

Sears, I.B., MacGinnitie, M.A., Kovacs, L.G., Graves, R.A. (1996) Differentiation-dependent expression of the brown adipocyte uncoupling protein gene: regulation by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Mol Cell Biol* 16:3410–9.

Seedorf, U., Aberle, J. (2007) Emerging roles of PPAR δ in metabolism. *Biochim Biophys Acta* 1771:1125–31.

Seino, S., Takahashi, H., Takahashi, T., Shibasaki, T. (2012) Treating diabetes today: a matter of selectivity of sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab* 14 :9–13.

Shao, D., Lazer, M.A. (1997) Peroxisome proliferator-activated receptor- γ , CCAAT/enhancer-binding protein γ , and cell cycle status regulate the adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 272:21473–8.

Sharma, A.K., Bharti, S., Bhatia, J., Nepal, S., Malik, S., Ray, R., et al. (2012) Sesamol alleviates diet-induced cardiometabolic syndrome in rats via up-regulating PPAR γ , PPAR α and e-NOS. *J Nutr Biochem* 23:1482–9.

Shen, P., Liu, M.H., Ng, T.Y., Chan, Y.H., Yong, E.L. (2006) Differential effects of isoflavones, from *Astragalus membranaceus* and *Pueraria thomsonii*, on the activation of PPAR α , PPAR γ , and adipocyte differentiation in vitro. *J Nutr* 136:899–905.

Shibasaki, M., Takahashi, K., Itou, T., Bujo, H., Saito, Y. (2003) A PPAR agonist improves TNF- α -induced insulin resistance of adipose tissue in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 309:419–24.

Shibata, T., Matsui, K., Nagao, K., Shinkai, H., Yonemori, F., Wakitani, K. (1999) Pharmacological profiles of a novel oral anti-diabetic agent, JTT-501, and isoxazolidinedione derivative. *Eur J Pharmacol* 364:211–9.

Shibuya, A., Watanabe, M., Fujita, Y., Saigenji, K., Kuwano, S., Takahashi, H., et al. (1998) An autopsy case of troglitazone-induced fulminant hepatitis. *Diabetes Care* 21:2140–3.

Shi, L.J., Shi, L., Song, G.Y., Zhang, H.F., Hu, Z.J., Wang, C., et al. (2013) Oxymatrine attenuates hepatic steatosis in non-alcoholic fatty liver disease rats fed with high fructose diet through inhibition of sterol regulatory element binding transcription factor 1 and activation of (SREBP1) peroxisome proliferator activated receptor α (PPAR α). *Eur J Pharmacol* 714:89–95.

Shimaya, A., Noshiro, O., Hirayama, R., Yoneta, T., Niigata, K., Shikama, H. (1997) Insulin sensitizer YM268 ameliorates insulin resistance by normalizing the decreased content of GLUT4 in adipose tissue of obese Zucker rats. *Eur J Endocrinol* 137:693–700.

Shimura, M., Hasumi, A., Minato, T., Hosono, M., Miura, Y., Mizutani, S., et al. (2005) Isohumulones modulate blood lipid status through the activation of PPAR α . *Biochim Biophys Acta: Mol Cell Biol Lipids* 1736:51–60.

Shojima, N., Sakoda, H., Ogihara, T., Fujishiro, M., Katagiri, H., Anai, M., et al. (2002) Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes* 51:1737–44.

Shu, H., Wong, B., Zhou, G., Li, Y., Berger, J., Woods, J.W., et al. (2000) Activation of PPAR α or γ reduces secretion of matrix metalloproteinase 9 but not interleukin 8 from human monocytic THP-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 267:345–9.

Siersbaek, R., Nielsen, R., Mandrup, S. (2010) PPAR γ in adipocyte differentiation and metabolism—Novel insights from genome-wide studies. *FEBS Lett.* 584: 3242–3249.

Smith, S.A., Monteith, G.R., Robinson, J.A., Venkata, N.G., May, F.J., Roberts-Thomson, S.J. (2004) Effect of the peroxisome proliferator-activated receptor beta activator GW0742 in rat cultured cerebellar granule neurons. *J Neurosci Res* 77:240–9.

Staels, B., Koenig, W., Habib, A., Merval, R., Lebreton, M., Torra, I.P., et al. (1998) Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators. *Nature* 393(6687):790–3.

Staels, B., Vu-Dac, N., Kosykh, V.A., Saladin, R., Fruchart, J.C., Dallongeville, J., et al.(1995) Fibrates downregulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme A oxidase. A potential mechanism for the hypolipidemic action of fibrates. *J Clin Invest* 95:705–12.

Stromstedt, M., Hayashi, S., Zaphiropoulos, P.G., Gustafsson, J.A. (1990) Cloning and characterization of a novel member of the cytochrome P450 subfamily IVA in rat prostate. *DNA Cell Biol* 9:569–77

Suh, N., Wang, Y., Williams, C.R., Risingsong, R., Gilmer, T., Willson, T.M., et al. (1999) A new ligand for the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma), GW7845, inhibits rat mammary carcinogenesis. *Cancer Res* 59:5671–3.

Sun, F., Xie, M.L., Xue, J., Wang, H.B. (2010) Osthol regulates hepatic PPAR α -mediated lipogenic gene expression in alcoholic fatty liver murine. *Phytomedicine* 17:669–73.

Takahashi, N., Kang, M.S., Kuroyanagi, K., Goto, T., Hirai, S., Ohyama, K., et al.(2008) Auraptene, a citrus fruit compound, regulates gene expression as a PPAR α agonist in HepG2 hepatocytes. *BioFactors* 33:25– 32.

Takizawa, Y., Nakata, R., Fukuhara, K., Yamashita, H., Kubodera, H., Inoue, H.(2015) The 40-hydroxyl group of resveratrol is functionally important for direct activation of PPAR α . *PLoS One* 10: e0120865.

Tan, C.K., Zhuang, Y., Wahli, W. (2017) Synthetic and natural Peroxisome-Proliferator- Activated –Receptor (PPARs) agonists as candidates for the therapy of the metabolic syndrome. *Expert Opin Ther Targets* 21:333-348.

Tontonoz, P., Hu, E., Graves, R.A., Budavari, A.I., Spiegelman, B.M. (1994) mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev* 8:1224– 34.

Tontonoz, P., Hu, E., Spiegelman, B.M.(1994) Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 79:1147– 56.

Tontonoz, P., Spiegelman, B.M.(2008) Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. *Annu Rev Biochem* 77:289–312.

Toral, M., Gomez-Guzman, M., Jimenez, R., et al.(2015) Chronic peroxisome proliferator activated receptor beta/delta agonist GW0742 prevents hypertension, vascular inflammatory and oxidative status, and endothelial dysfunction in diet-induced obesity. *J Hypertens* 33:1831-44

Tsujie, M., Nakamori, S., Okami, J., et al. (2003) Thiazolidinediones inhibit growth of gastrointestinal, biliary, and pancreatic adenocarcinoma cells through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ /retinoid X receptor γ pathway. *Exp Cell Res* 289:143–51.

Tsukamoto, T., Nakata, R., Tamura, E., Kosuge, Y., Kariya, A., Katsukawa, M., et al.(2010)VaticanolC,aresveratroltetramer,activatesPPAR α and PPAR β/δ in vitro and in vivo. *Nutr Metab* 7:46.

Van der Ouderaa, F.J., Buytenhek, M., Nugteren, D.H., Van Dorp, D.A. (1977) Purification and characterisation of prostaglandin endoperoxide synthetase from sheep vesicular glands. *Biochim Biophys Acta* 487:315–31.

Vane, J.R., Mitchell, J.A., Appleton, I., et al.(1994) Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric-oxide synthase in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:2046–50.

Vidal-Puig, A.J., Considine, R.V., Jimenez-Linan, M., Werman, A., Pories, W.J., Caro, J.F., et al. (1997) Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J Clin Invest* 99:2416–22.

Vosper, H., Khoudoli, G.A., Graham, T.L., Palmer, C.N. (2002) Peroxisome proliferator-activated receptor agonists, hyperlipidaemia, and atherosclerosis. *Pharmacol Ther* 95:47–62.

Vu-Dac, N., Chopin-Delannoy, S., Gervois, P., Bonnelye, E., Martin, G., Fruchart, J.C., et al.(1998) The nuclear receptors peroxisome proliferatoractivated receptor alpha and Rev-erbalpha mediate the speciespecific regulation of apolipoprotein A-I expression by fibrates. *J Biol Chem* 273:25713–20.

Wang, L., Waltenberger, B., Pferschy-Wenzig, E.M, Blunder, M., Liu, X., Malainer, C., Blazevic, T., Schwaiger, S., Rollinger, J.M., Heiss, E.H., Schuster, D., Kopp, B., Bauer, R., Stuppner, H., Dirsch, V. M., Atanasov, A. G. (2014) Natural product agonists of peroxisome-proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ): A review. *Biochem Pharmacol* 92:73-89.

Wang, M.H., Stec, D.E., Balazy, M., et al.(1996) Cloning, sequencing, and cDNA-directed expression of the rat renal CYP4A2: arachidonic acid omega-hydroxylation and 11,12-epoxidation byCYP4A2protein. *Arch Biochem Biophys* 336:240–50.

Wang, X.,Wang, G., Shi, Y., Sun, L., Gorczynski, R., Li, Y.J., Xu, Z., Spaner, D.E. (2016) PPAR-delta promotes survival of breast cancer cells in harsh metabolic conditions. *Oncogenesis* 5: e232.

Wang, Y., Porter, W.W., Suh, N., Honda, T., Gribble, G.W., Leesnitzer, L.M.,et al.(2000) A synthetic triterpenoid, 2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9-dien-28-oic acid (CDDO), is a ligand for the peroxisome proliferator activated receptor-gamma. *Mol Endocrinol* 14:1550–6.

Watkins, P.B., Whitcomb, R.W. (1998) Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *New England J Med* 338:916–7.

Werman, A., Hollenberg, A., Solanes, G., Bjorbaek, C., Vidal-Puig, A.J., Flier, J.S.(1997) Ligand-independent activation domain in the N terminus of peroxisome

proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma). Differential activity of PPAR-gamma 1 and 2 isoforms and influence of insulin. *J Biol Chem* 272:20230–5.

Wilkinson, A.S., Monteith, G.R., Shaw, P.N., Lin, C.N., Gidley, M.J., Roberts-Thomson, S.J.(2008) Effects of the mango components mangiferin and quercetin and the putative mangiferin metabolite norathyriolon the transactivation of peroxisome proliferator-activated receptor isoforms. *J AgricFoodChem* 56:3037–42.

Wilson, T.M., Cobb, J.E., Cowan, D.J., Wiethe, R.W., Correa, I.D., Prakash, S.R., et al.(1996) The structure activity relationship between peroxisome proliferator-activated receptor- α agonism, and anti-hyperglycaemic activity of thiazolidinediones. *J Med Chem* 39:665–8.

Wolf, G. (2003) The function of the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor delta in energy homeostasis. *Nutr Rev* 61:387–90.

Woo, M.N., Jeon, S.M., Kim, H.J., Lee, M.K., Shin, S.K., Shin, Y.C., et al(2010). Fucoxanthin supplementation improves plasma and hepatic lipid metabolism and blood glucose concentration in high-fat fed C57BL/6N mice. *Chem-BiolInteract* 186:316–22.

Wu, C., Jia, Y., Lee, J.H., Jun, H.J., Lee, H.S., Hwang, K.Y., et al.(2014) trans-Caryophyllene is a natural agonistic ligand for peroxisome proliferator-activated receptor- α . *Bioorg MedChemLett* 24:3168–74.

Wu, P., Peters, J.M., Harris, R.A.(2001) Adaptive increase in pyruvate dehydrogenase kinase 4 during starvation is mediated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 287,391–396.

Wu, X.C., Xu, J.(2016) New role of hispidulin in lipid metabolism: PPAR α activator. *Lipids* 51:1249–57.

Wu, Z., Rosen, E.D., Brun, R., Hauser, S., Adelmant, G., Troy, A.E., et al. (1999) Cross-regulation of C/EBP alpha and PPAR gamma controls the transcriptional pathway of adipogenesis and insulin sensitivity. *Mol Cell* 3:151–8.

Xing, G., Zhang, L., Zhang, L., Heynen, T., Yoshikawa, T., Smith, M., et al.(1995) Rat PPAR- β/δ contains a CGG triplet repeat and is prominently expressed in the thalamic nuclei. *Biochem Biophys Res Commun* 217:1015–25.

Xiong, D., Deng, Y., Huang, B., Yin, C., Liu, B., Shi, J., et al.(2016) Icariin attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury through inhibition of inflammatory response mediated by NF- κ B, PPAR α and PPAR γ in rats. *Int Immunopharmacol* 30:157–62.

Xiong, Y., Yang, Y.Q., Yang, J., Chai, H.Y., Li, Y., Yang, J., et al.(2010) Tectoridin, an isoflavone glycoside from the flower of *Pueraria lobata*, prevents acute ethanol-induced liver steatosis in mice. *Toxicology* 276:64–72.

Xu, L., Glass, C.K., Rosenfeld, M.G.(1999) Coactivator and corepressor complexes in nuclear receptor function. *Curr Opin Genet Dev* 9:140–7.

Xu, Y., Rito, C.J., Etgen, G.J., Ardecky, R.J., Bean, J.S., Bensch, W.R., et al.(2004) Design and synthesis of alpha-aryloxy-alpha-methylhydrocinnamic acids: a novel class of dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma agonists. *J Med Chem* 47:2422–5.

Yajima, H., Ikeshima, E., Shiraki, M., Kanaya, T., Fujiwara, D., Odai, H., et al.(2004) Isohumulones, bitter acids derived from hops, activate both peroxisome proliferator-activated receptor α and γ and reduce insulin resistance. *J Biol Chem* 279:33456–62.

Yang, M.H., Vasquez, Y., Ali, Z., Khan, I.A., Khan, S.I.(2013) Constituents from *Terminalia* species increase PPAR α and PPAR γ levels and stimulate glucose uptake without enhancing adipocyte differentiation. *J Ethnopharmacol* 149:490–8.

Yoon, M., Lee, H., Jeong, S., Kim, J.J., Nicol, C.J., Nam, K.W., et al.(2003) Peroxisome proliferator-activated receptor α is involved in the regulation of lipid metabolism by ginseng. *Br J Pharmacol* 138:1295–302.

Yu, H., Li, C., Yang, J., Zhao, T., Zhou, Q.(2016) Berberine is a potent agonist of peroxisome proliferator activated receptor alpha. *Front Biosci* 21:1052–60.

Yu, S., Rao, S., Reddy, J.K.(2003) Peroxisome proliferator-activated receptors, fatty acid oxidation, steatohepatitis and hepatocarcinogenesis. *Curr Mol Med* 3:561–72.

Yu, S., Reddy, J.K.(2007) Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors. *Biochim Biophys Acta* 1771:936–51.

Zeldin, D.C. (2001) Epoxygenase pathways of arachidonic acid metabolism. *J Biol Chem* 276:36059–62

Zhang, R., Yu, Y., Hu, S., Zhang, J., Yang, H., Han, B. et al.(2016) Sesamin ameliorates hepatic steatosis and inflammation in rats on a high-fat diet via LXR α and PPAR α . *Nutr Res* 36:1022–30.

Zhang, S., Yang, X., Luo, J., Ge, X., Sun, W., Zhu, H., et al.(2014) PPAR α activation sensitizes cancer cells to epigallocatechin-3-gallate (EGCG) treatment via suppressing heme oxygenase-1. *Nutr Cancer* 66:315–24.

Zhang, Y.M., Li, M.X., Tang, Z., Wang, C.H. (2015) Wogonin suppresses osteopontin expression in adipocytes by activating PPAR α . *Acta Pharmacol Sin* 36:987–97.

Zhao, S., Kanno, Y., Li, W., et al.(2016) Picrasidine N Is a Subtype-Selective PPAR β/δ Agonist. *J Nat Prod* 79:879–85

Zhao, S., Kanno, Y., Li, W., Sasaki, T., Zhang, X., Wang, J., et al. (2016) Identification of picrasidine as a subtype-selective PPAR α agonist. *J Nat Prod* 79:3127–33.

Zhou, J.Y., Zhou, S.W., Zhang, K.B., Tang, J.L., Guang, L.X., Ying, Y., et al. (2008) Chronic effects of berberine on blood, liver, and lipid metabolism and liver PPAR expression in diabetic hyperlipidemic rats. *Biol Pharm Bull* 31:1169–76.

Zhuang, H., Zhang, X., Zhu, C., Tang, X., Yu, F., Shang, G.W., Cai, X. (2016) Molecular Mechanisms of PPAR-gamma Governing MSC Osteogenic and Adipogenic Differentiation. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 11: 255–264.

Zhu, Y., Qi, C., Calandra, C., Rao, M.S., Reddy, J.K. (1996) Cloning and identification of mouse steroid receptor coactivator-1 (mSRC-1), as a coactivator of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Gene Expr* 6:185–95

Zhu, Y., Qi, C., Jain, S., Rao, M.S., Reddy, J.K. (1997) Isolation and characterization of PBP, a protein that interacts with peroxisome proliferator-activated receptor. *J Biol Chem* 272:25500–6

Zhu, Y., Qi, C., Korenberg, J.R., Chen, X.N., Noya, D., Rao, M.S., et al. (1995) 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* 92: 7921–5.

Zingarelli, B., Piraino, G., Hake, P.W., O'Connor, M., Denenberg, A., Fan, H., Cook, J.A. (2010) Peroxisome proliferator-activated receptor δ regulates inflammation via NF- κ B signaling in polymicrobial sepsis. *Am. J. Pathol.* 177, 1834–1847.