

| 读书报告

于若梦
2016年10月29日

Review Article

**Various Terpenoids Derived from Herbal and Dietary Plants
Function as PPAR Modulators and Regulate Carbohydrate and
Lipid Metabolism**

JOURNAL OF
**AGRICULTURAL AND
FOOD CHEMISTRY**

Article

pubs.acs.org/JAFC

**Bixin Activates PPAR α and Improves Obesity-Induced Abnormalities
of Carbohydrate and Lipid Metabolism in Mice**

Tsuyoshi Goto,^{†,‡,||} Nobuyuki Takahashi,^{‡,†,||} Sota Kato,[‡] Young-Il Kim,[‡] Tatsuya Kusudo,[‡]
Aki Taimatsu,[‡] Kahori Egawa,[‡] Min-Sook Kang,[‡] Takuro Hiramatsu,[‡] Tomoya Sakamoto,[‡]
Taku Uemura,[‡] Shizuka Hirai,[‡] Misato Kobayashi,[§] Fumihiko Horio,[§] and Teruo Kawada^{*,†,‡}



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com



ScienceDirect

Biochemical and Biophysical Research Communications 369 (2008) 333–338

BBRC

www.elsevier.com/locate/ybbrc

**Dehydroabietic acid, a phytochemical, acts as ligand for PPARs
in macrophages and adipocytes to regulate inflammation**



目录

1

前言

2

萜类化合物合成途径

3

PPARs：代谢综合征的治疗目标

4

膳食萜类化合物作为PPAR配体的新功能

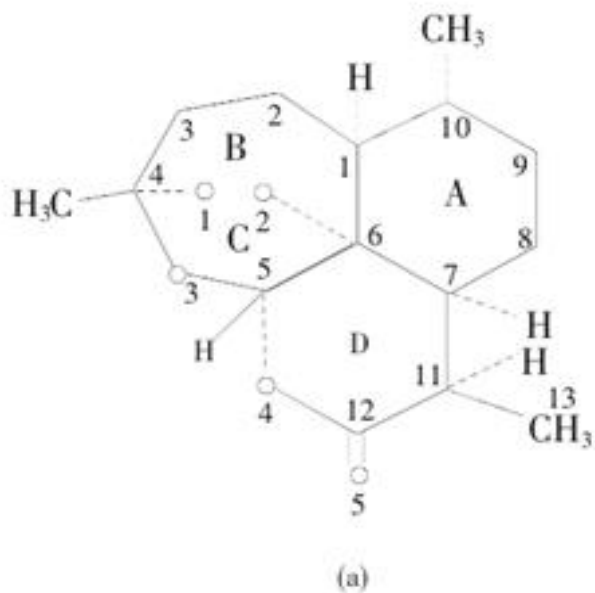
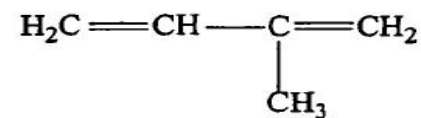
5

结论

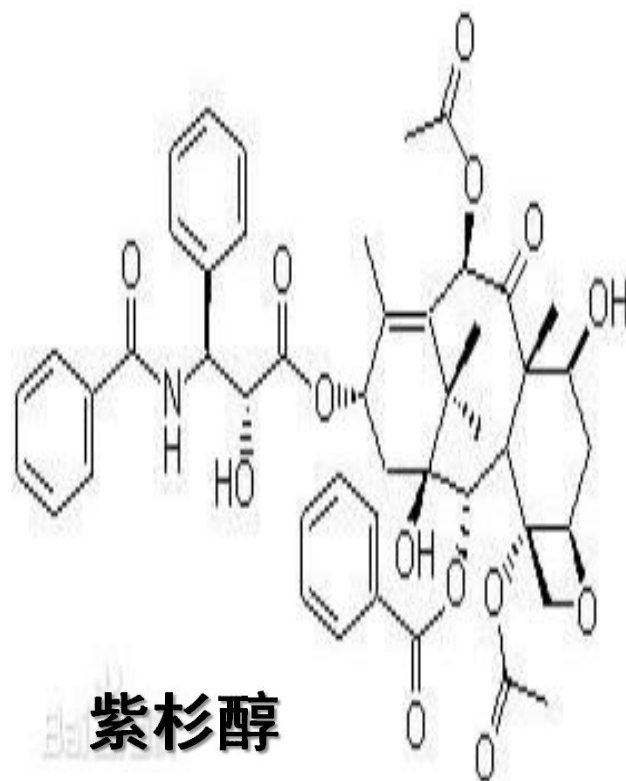
前言

萜类(terpenes, terpenoids)化合物就是指存在于自然界中，分子式为异戊二烯单位的倍数的烃类及其含氧衍生物，也称为类异戊二烯(isoprenoids) 化合物。

异戊二烯



青蒿素

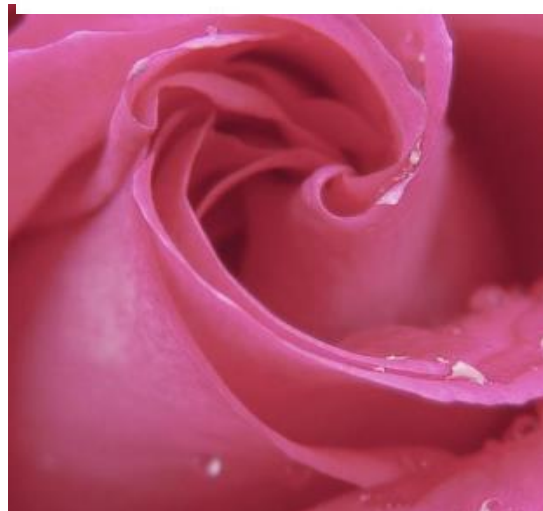


紫杉醇



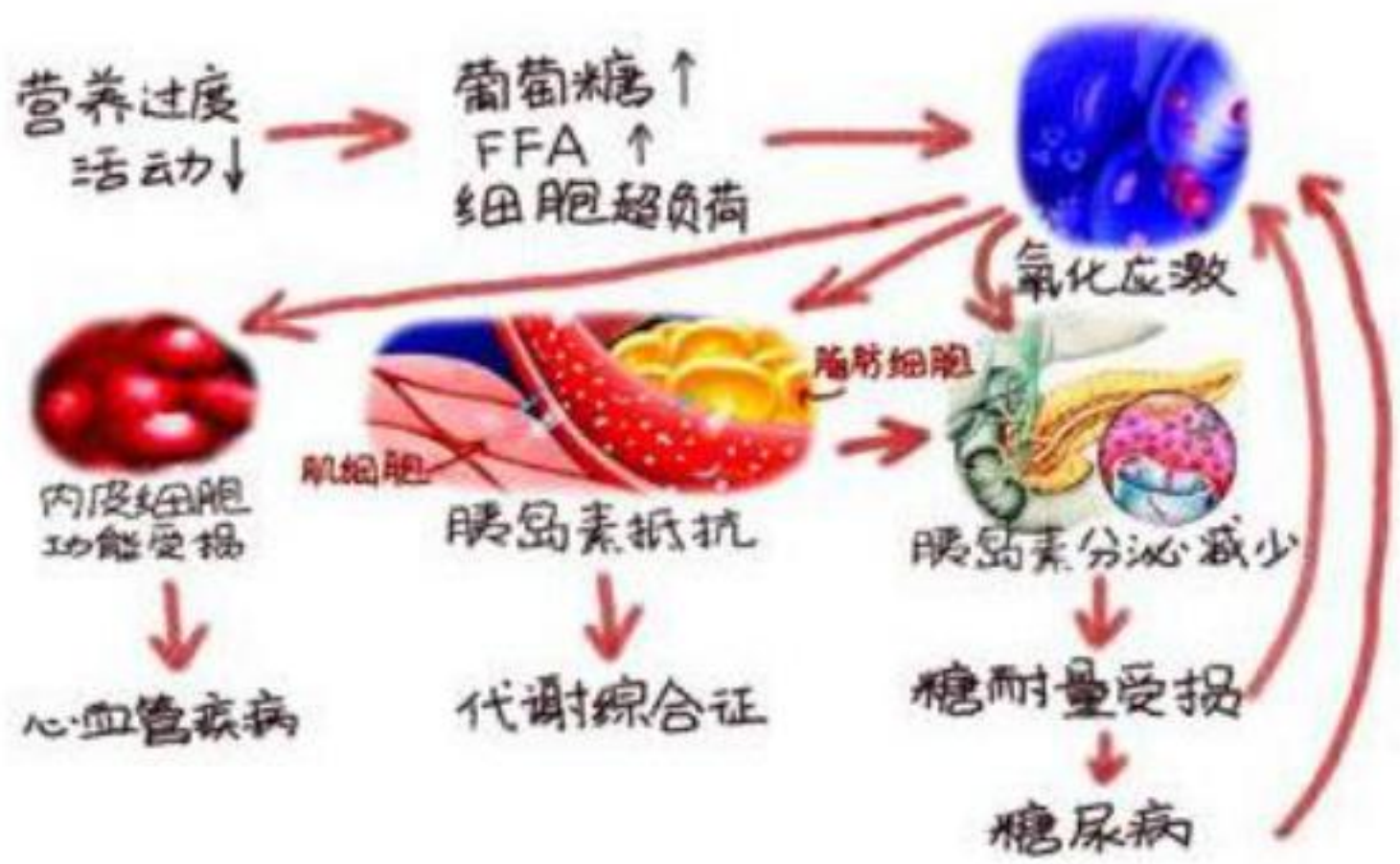
前言

植物芳香油



前言

生物活性萜类化合物(异戊二烯、植醇等)——过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR)



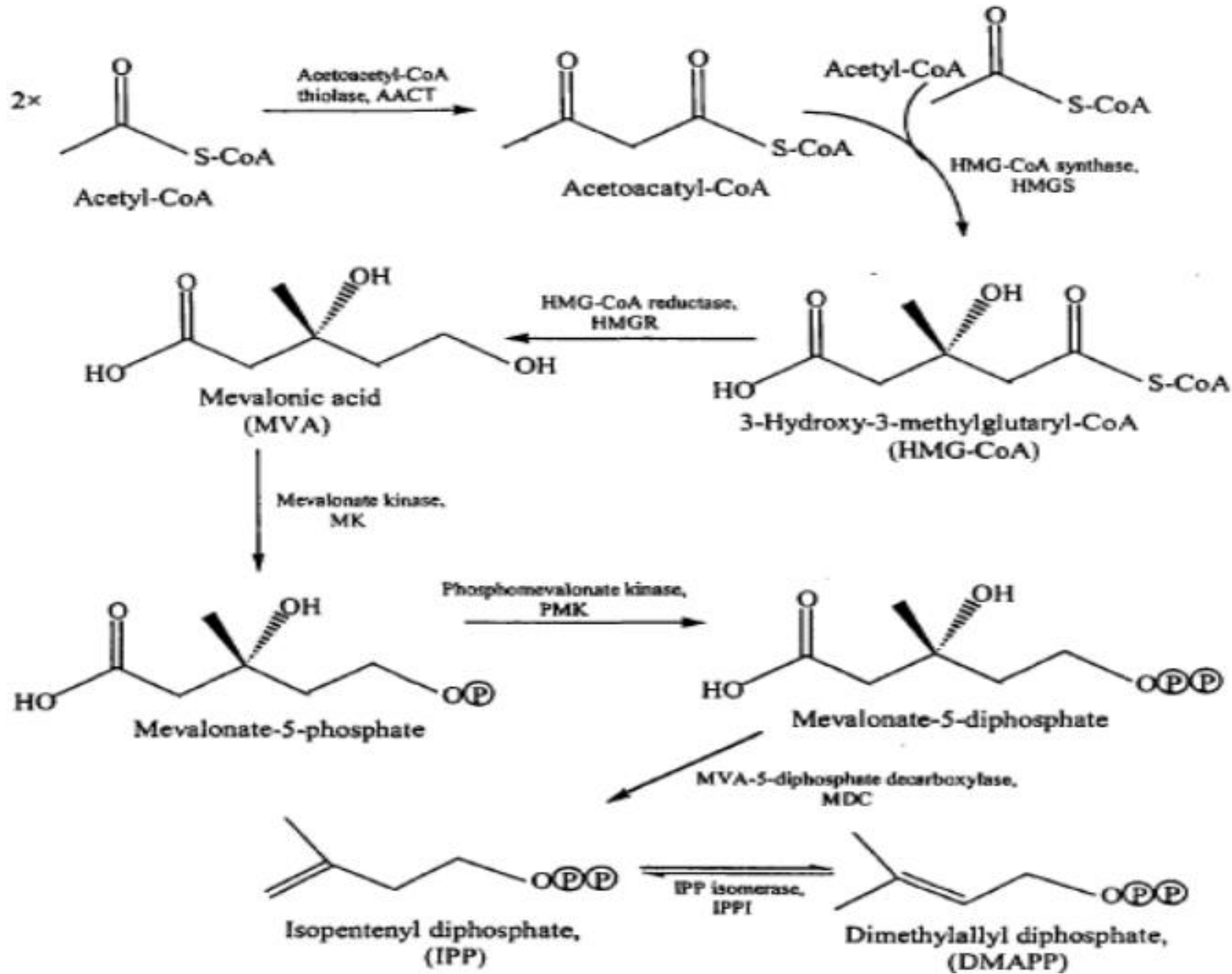


Part 2

萜类化合物合成途径

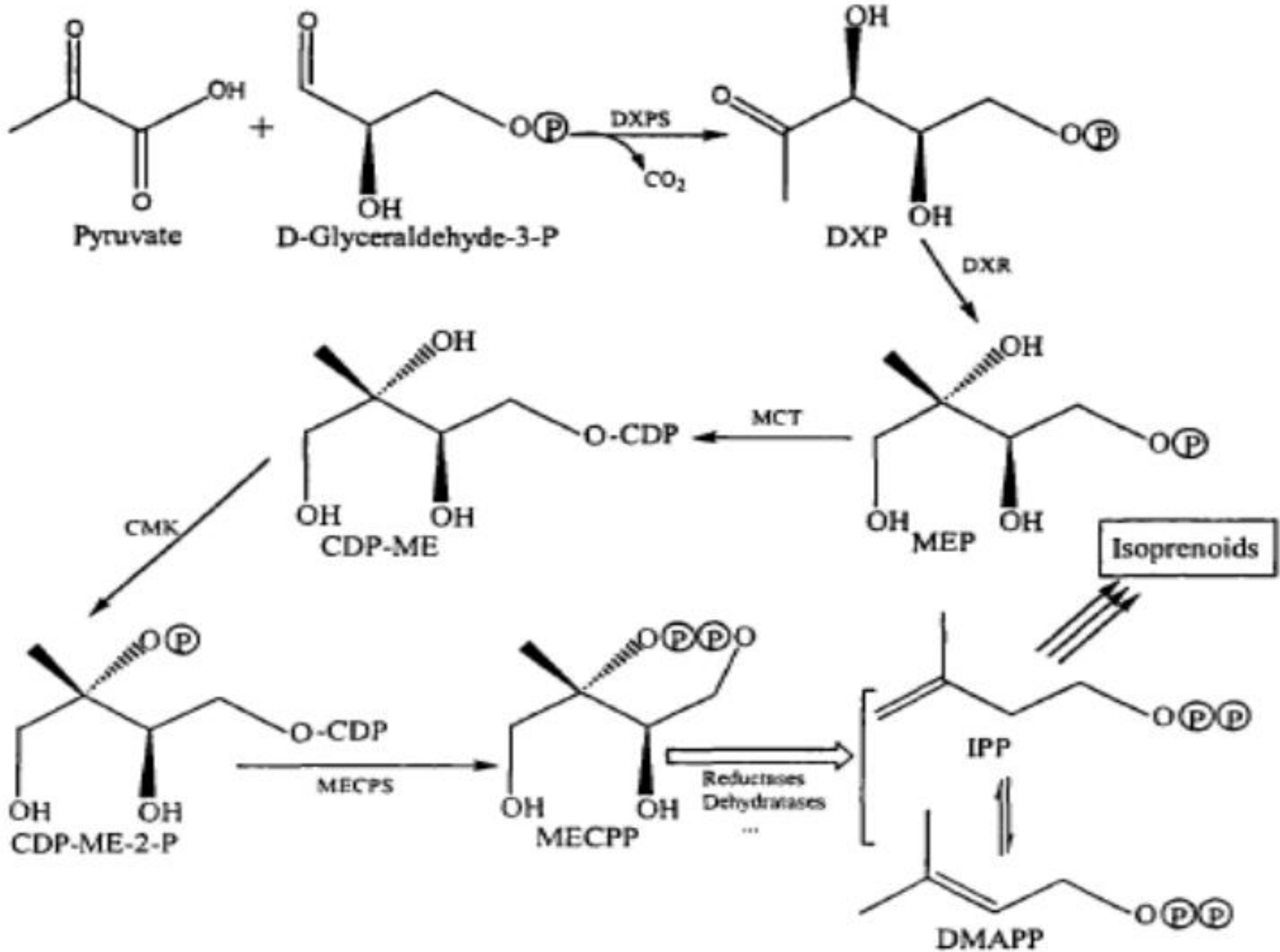
IPP

形成的 MVA 途径



IPP

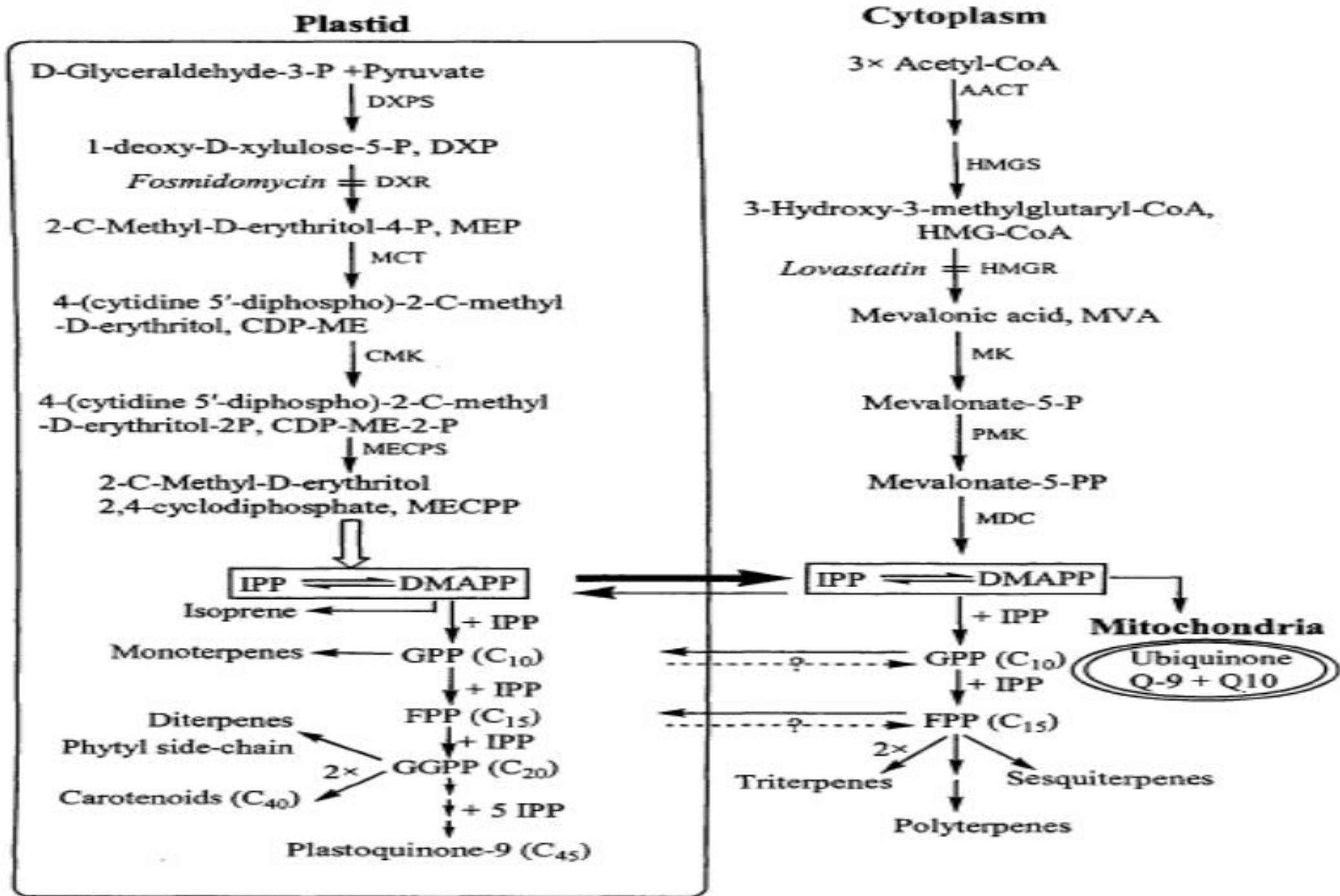
形成的
MEP
途径





MVA

途径与 MEP 途径的关系





萜类化合物合成途径

二次代谢产物的生物合成途径：

一、乙酸——丙二酸途径：生成脂肪酸类、酚类、醌类化合物。

二、甲戊二羟酸途径：生成萜类、甾类化合物。

三、莽草酸途径：具有C3——C6及C6——C1基本结构的化合物有这一途径衍化而成。

如苯丙素类、木脂素类、香豆素类等。

四：氨基酸途径：大多数生物碱类成分由此途径生成。

五：复合途径：分子中各个不同部分由不同的生物合成途径产生。

例如：生育酚生物合成作为莽草酸和类异戊二烯途径的组合的结果发生，其导致二磷酸戊糖基二磷酸酯，其在组合中最终导致生育酚（由色原烷醇头基和植基尾形成）的形成。



Part 3

PPARs: 代谢综合征的治疗目标



PPARs: 代谢综合征的治疗目标

过氧化物酶体 (Peroxisome) 是体内一种亚细胞结构，其功能包括清除分子氧和氢过氧化物，并与糖脂、胆固醇、胆酸的合成及脂肪酸氧化有关。过氧化物酶体增殖剂 (Peroxisome proliferation, PP) 是一系列天然或人工合成的脂肪酸样化学物质刺激过氧化物酶体的增殖，而PP激活的受体称为过氧化物酶体增殖剂激活受体。

PPAR因能被过氧化物酶体增殖物激活而得名，属于核受体超家族的成员之一，具有核受体典型结构。PPAR一般有三种亚型：PPAR α 、 β/δ 、 γ ，三种亚型分别由三种不同的基因编码。



PPARs: 代谢综合征的治疗目标

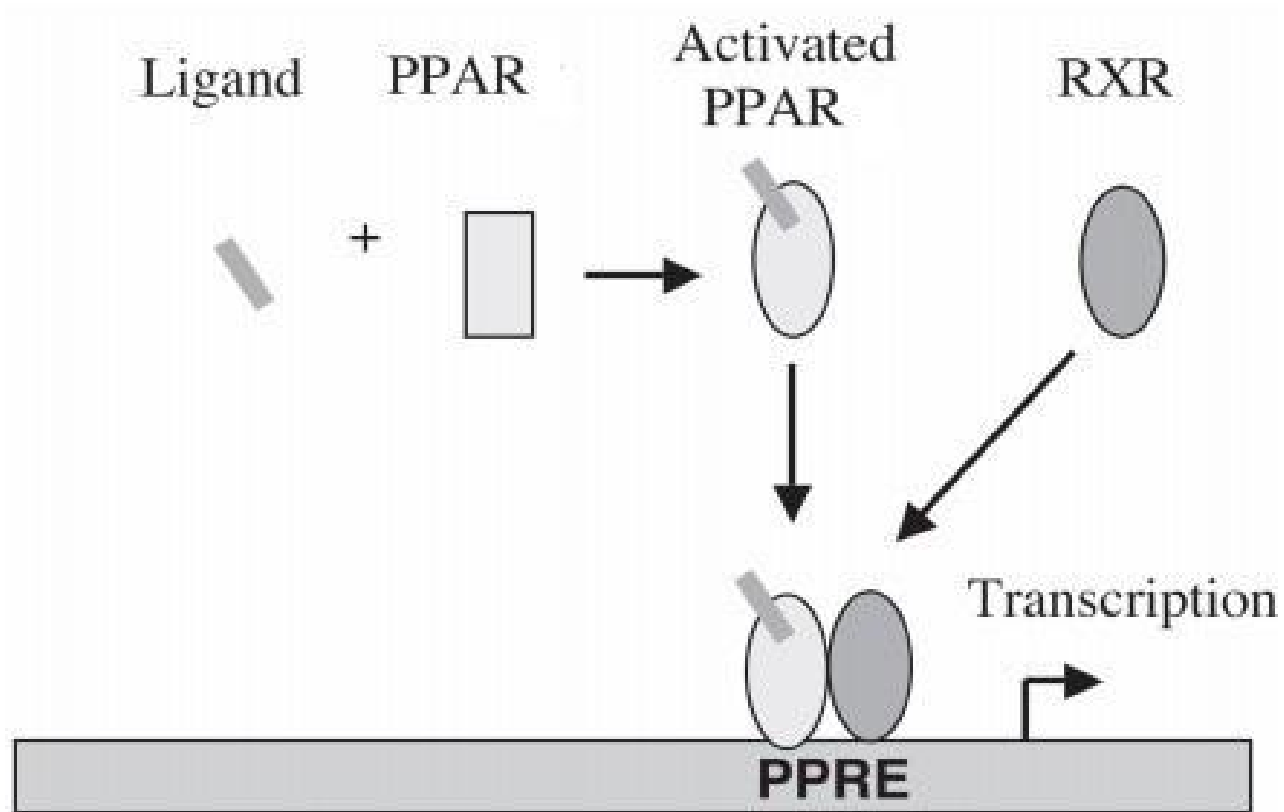


图 PPAR激活过程

注: Peroxisome proliferator receptor response element, PPARE



PPARs: 代谢综合征的治疗目标

PPAR α 在肝脏，心肌和消化道中高度表达，并调节参与脂质分解代谢的靶基因的表达。PPAR α 的活化剂，例如贝特类，降低循环脂质水平，通常用于治疗高甘油三酯血症和其他血脂异常状态。

PPAR δ 在许多组织中表达，包括骨骼肌和棕色脂肪组织。已经提出PPAR δ 激活减弱肥胖症和2型糖尿病。

PPAR γ 是重要的细胞分化转录因子，在哺乳动物的脂肪组织、血管平滑肌组织、心肌组织中均有表达。PPAR γ 的合成配体，如噻唑烷二酮，越来越多地用于治疗2型糖尿病。



Part 4

膳食中萜类化合物作为PPAR配体的新功能



4.1 异戊二烯与PPAR

一些萜类化合物是胆固醇合成中的中间体，通过控制酶的降解来调节3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶的活性，所述还原酶是胆固醇合成中的关键酶。膳食萜类化合物的这些功能对于使用食物因素来管理疾病状况例如癌症或心血管疾病的试验是重要的。

我们进行了在药用植物中包含的天然化合物中的新型PPAR配体的筛选。使用几种萜类化合物包括类胡萝卜素和聚类异戊二烯醇（异戊烯醇）进行筛选，因为这些化合物包含在许多药用和饮食植物中。这些萜类化合物具有多重功能，如抑制肿瘤增殖，凋亡诱导活性和阳离子通道调节。



4.2 植醇与PPAR





4.2 植醇与PPAR

植醇，叶绿素分子的碳侧链，一种质体萜类化合物，通过质体中的MEP途径合成。释放的植醇被吸收在小肠中并在肝脏中转化为植烷酸。

植酸的作用：

(1) 激活PPAR γ 和类视黄醇X受体 (RXR)，从而在白色和棕色脂肪细胞中刺激分化。

(2) 刺激PPAR α 以调节某些类型的细胞中的脂质代谢。

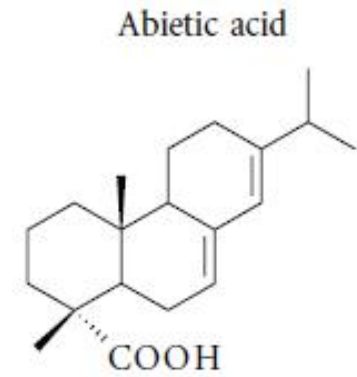
植醇富集的饮食增加血浆和肝脏水平的植烷酸，并诱导参与过氧化物酶体和线粒体 β -氧化和脂肪酸代谢的PPAR α 靶基因的mRNA表达。

4.3 枞酸衍生物与PPAR

枞酸（松香酸）是一种三环 - 二萜羧酸，松香的主要成分（占90%左右）。

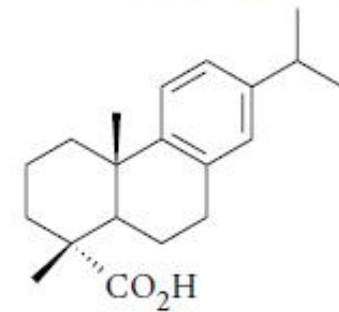
作用：

1. 通常用作焊剂中的助焊剂，作为纸施胶剂使纸更耐水，以及在印刷油墨，粘合剂和增塑剂中。
2. 松香酸是生物活性化合物并且具有抗炎效果。
3. 在脂多糖（LPS）刺激的巨噬细胞中，松香酸在体外和体内均可抑制前列腺素E2（PGE2）的产生。
4. 可用于调节碳水化合物和脂质代谢和动脉粥样硬化。



枞酸

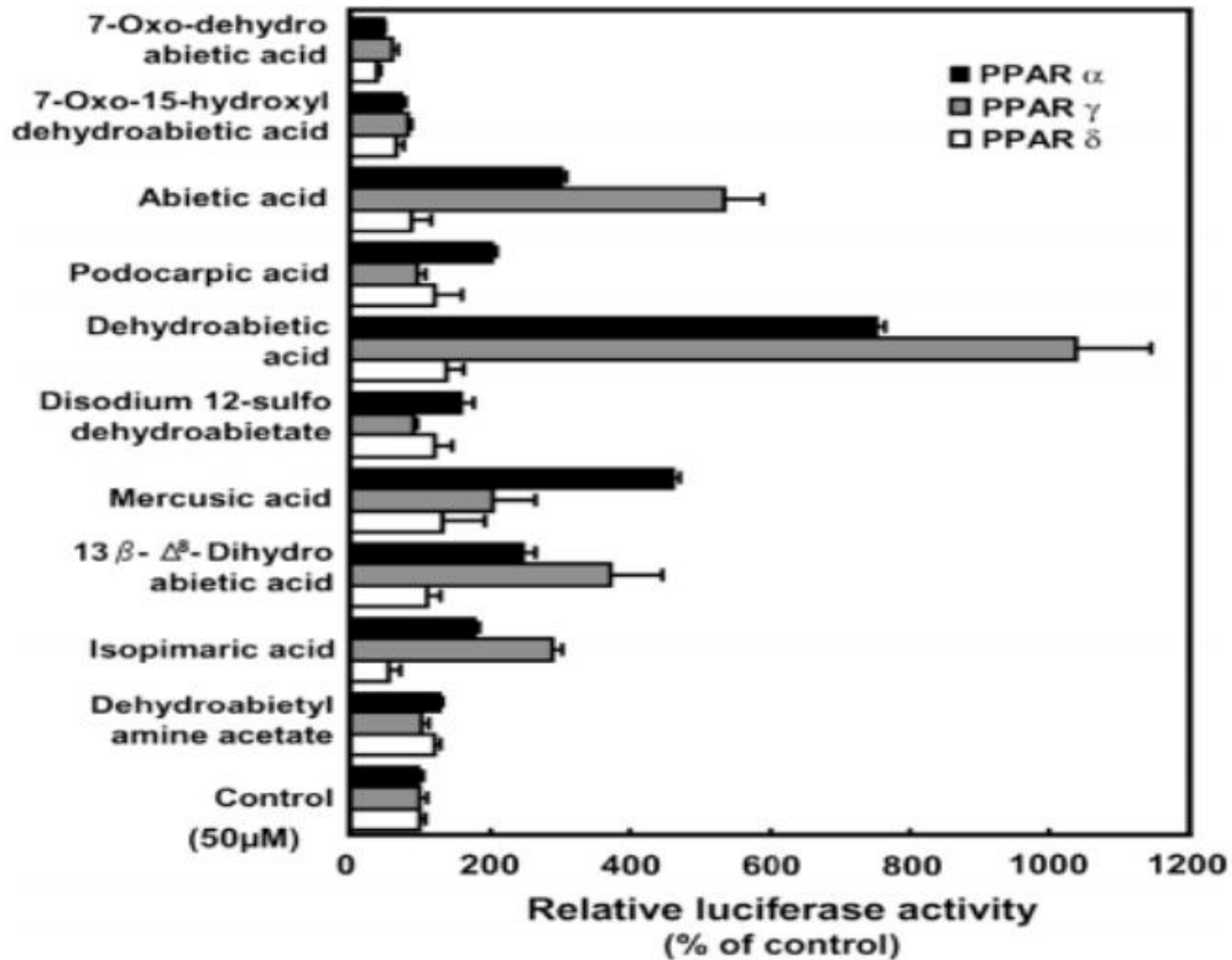
Dehydro abietic acid



脱氢枞酸

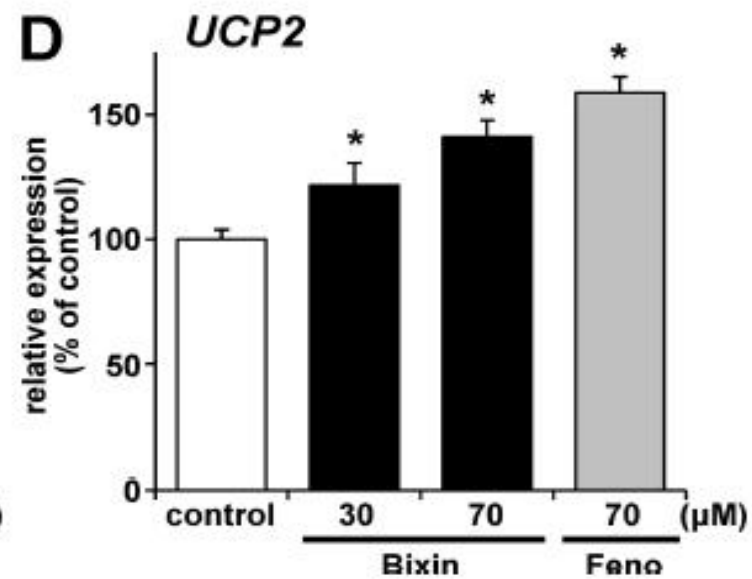
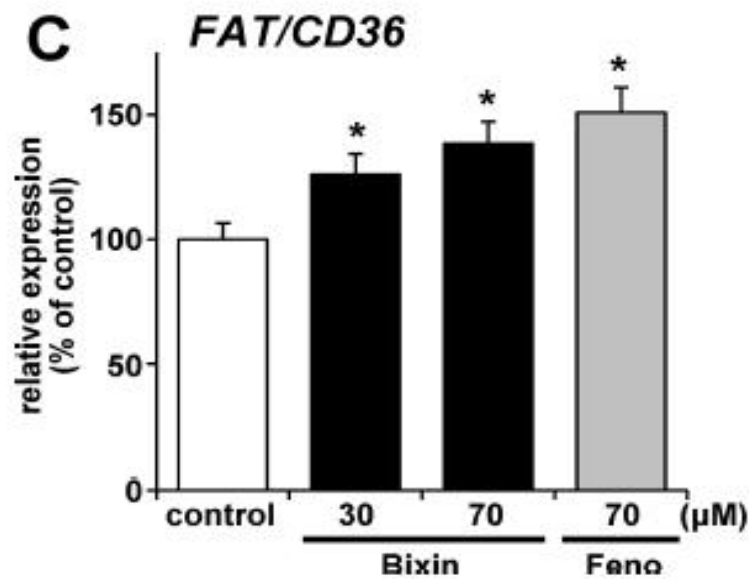
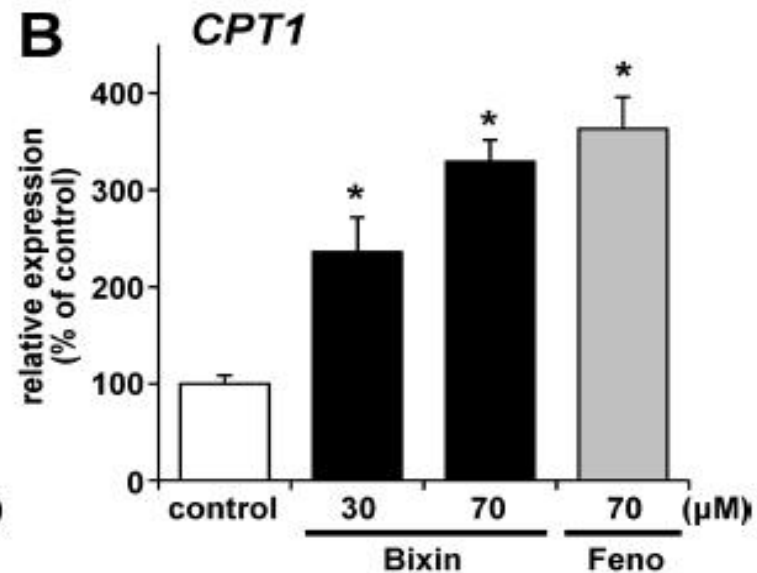
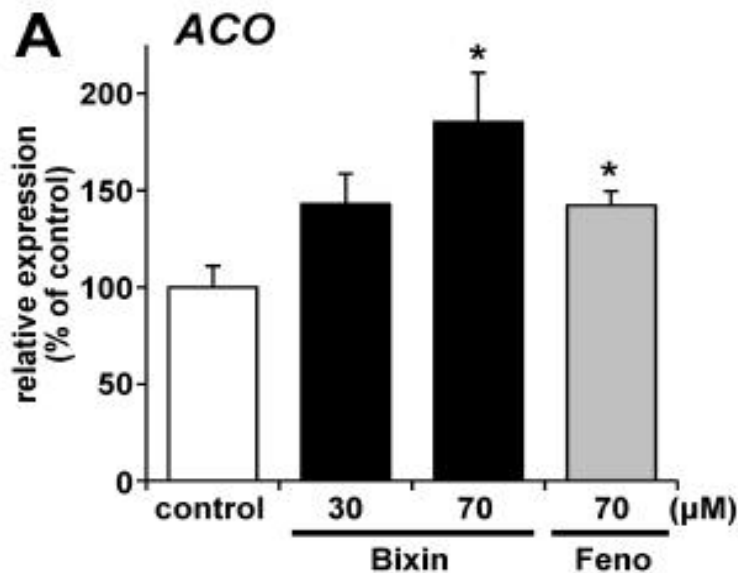


枞酸及其衍生物
对荧光素酶配体
测定系统中
PPAR α 、PPAR δ
和PPAR γ 活化的
影响





KK-Ay小鼠



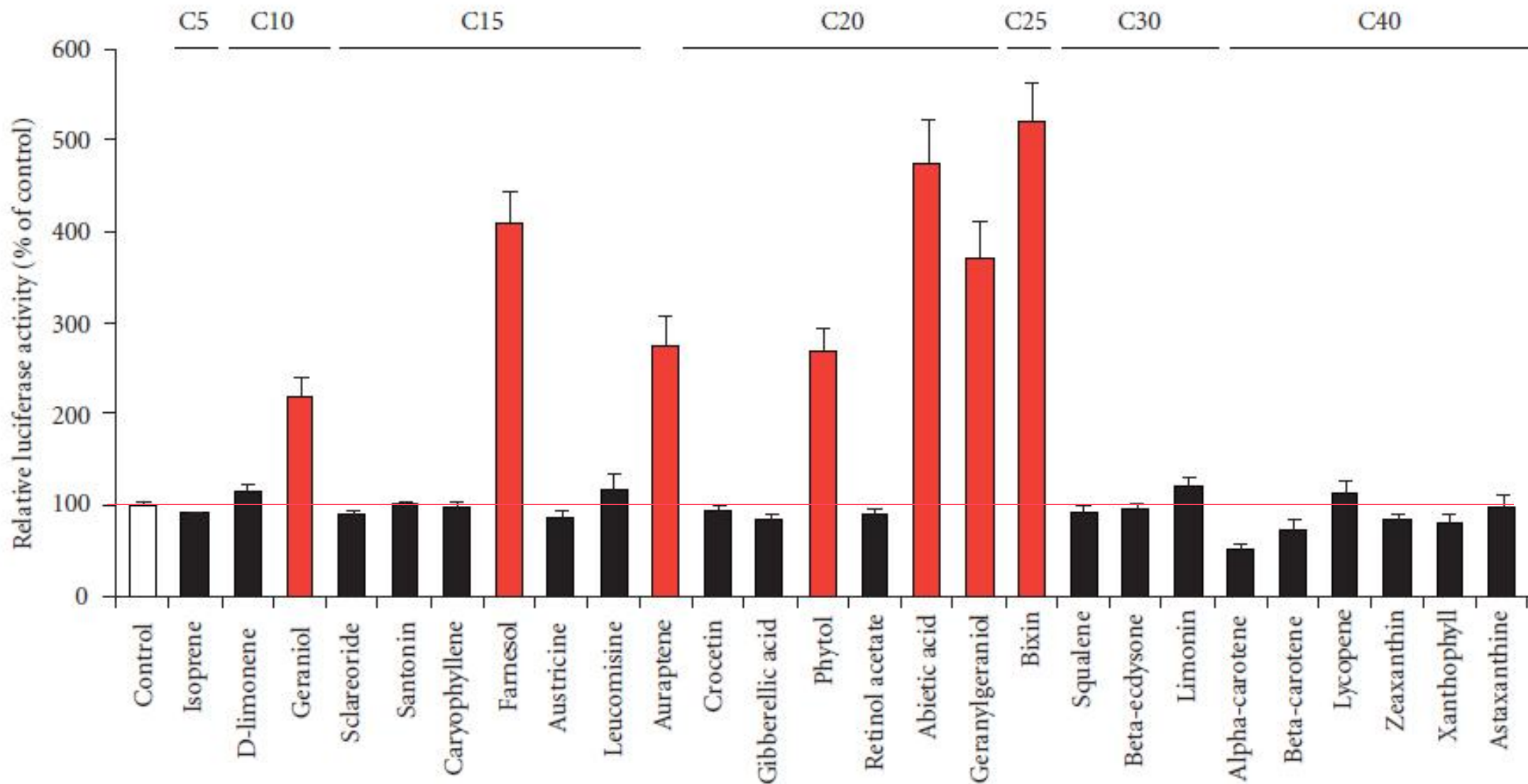
在表达PPAR α 的HepG2肝细胞中
红木素和降红木素对PPAR α 靶基因表达的影响



膳食中萜类化合物作为PPAR配体的新功能

与PPAR α 类似，PPAR γ 参与治疗炎症反应，特别是在巨噬细胞中。目前，提出了两种不同的分子机制，其中PPAR γ 的抗炎作用被影响：

- (1) 通过干扰促炎转录因子
- (2) 通过阻止从基因启动子区域去除校正复合物，导致抑制炎症基因转录。



图：各种萜类化合物对PPAR γ 配体活化和活性萜类化合物的化学结构的影响



Part 5 结论

1. 合成的PPAR激动剂广泛用于治疗代谢疾病。
2. 每日摄入激活PPAR的膳食萜类化合物有助于降低代谢综合征的风险。
3. 更有效的PPAR活化剂有待发现。



敬请各位老师批评指正