

## 基础研究

## · 综述 ·

## 水通道蛋白 7 与脂肪组织代谢的关系

杨佳苗 沈山梅

南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科 210008

通信作者:沈山梅, Email: shanmeishen@126.com

**【摘要】** 水通道蛋白 7(AQP7)是一种参与甘油跨膜运输的孔状膜转运蛋白。研究证明,在脂肪组织中存在 AQP7 的广泛分布。AQP7 介导脂肪细胞释放甘油的过程,并且组织 AQP7 基因的表达以及细胞膜表面 AQP7 蛋白的表达水平,均受到多种代谢相关激素如胰岛素、瘦素等的调控。除此以外,现已证实多种代谢疾病如糖尿病等伴随脂肪组织 AQP7 表达水平的变化。

**【关键词】** 水通道蛋白;肥胖;脂肪组织

**基金项目:**江苏省医学重点学科资助项目(XK201105);江苏省中医药局科技项目(YB2015072)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.009

**Association between aquaporin 7 and adipose metabolism** Yang Jiamiao, Shen Shanmei. Department of Endocrinology, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Shen Shanmei, Email: shanmeishen@126.com

**【Abstract】** Aquaporin 7 (AQP7) is a kind of pore-forming transmembrane protein that facilitates the transport of glycerol across membranes. It has been proved that AQP7 expressed in adipose tissue and took part in the efflux of glycerol from adipocytes. The expression of AQP7 in adipose tissue is regulated by hormones associated with metabolism, such as insulin and leptin. Furthermore, changes in the expression of AQP7 has been observed in several metabolic diseases like diabetes and so on.

**【Key words】** Aquaporin; Obesity; Adipose tissue

**Fund program:** Key Disciplines Funding of Medicine of Jiangsu Province of China (XK201105); Science and Technology Project of Traditional Chinese of Jiangsu Province (YB2015072)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.009

目前研究表明,在哺乳动物的组织中存在 13 种水通道蛋白(AQPs),即 AQP 0~12。根据不同亚型 AQPs 的通透性,目前将 AQPs 分为 3 大类。第一类 AQPs 为经典型,包括 AQP0、AQP1、AQP2、AQP4 和 AQP5,仅对水分子具有通透性。第二类 AQPs 因功能未确定暂归为非经典型,包括 AQP6、AQP8、AQP11、AQP12。还有一类 AQPs,因对甘油、肌酐等小分子物质具有通透性,被称为水-甘油的跨膜输送的蛋白通道,包括 AQP3、AQP7、AQP9 和 AQP10,这些 AQPs,尤其是 AQP7,在甘油运输的过程中发挥着十分重要的作用<sup>[1]</sup>。研究表明,人、大鼠、小鼠的 AQP7 分子氨基酸序列具有较高的同源性,为动物实验带来了可行性<sup>[2-3]</sup>。脂肪组织是储存脂肪的主要组织,并同时参与内分泌系统的调节<sup>[4]</sup>。脂肪细胞可

以根据机体对于能量的需求调整细胞内甘油三酯的聚集。在能量消耗的过程中,甘油三酯在脂肪细胞内水解为甘油和相应的脂肪酸,水解产物在出胞之后再被运送到其他组织进行进一步的能量代谢。本综述主要总结 AQP7 在脂肪组织中的定位、作用、调控及于脂肪组织代谢等研究的相关进展。

### 1 AQP7 在脂肪组织中的定位

AQP7 在人类和啮齿类动物的脂肪组织中广泛分布<sup>[5-7]</sup>。AQP7 在啮齿类动物的白色脂肪组织和棕色脂肪组织中均有存在<sup>[8]</sup>。在人和小鼠的白色脂肪组织中,AQP7 分布于脂肪细胞膜和毛细血管内皮细胞膜<sup>[9-10]</sup>。在体外培养的小鼠脂肪细胞和人类脂肪细胞中,研究者发现,AQP7 在脂肪组织的表达水平可随机体对能量需求的不同而发生变化,这种

变化是通过空腹和饱腹状态下脂肪细胞内游离 AQP7 和胞膜中表达的 AQP7 相互转化实现的。该过程受肾上腺素和异丙肾上腺素水平的调节,而 AQP7 向胞内转移的过程则受胰岛素的调控<sup>[11]</sup>。最近的一项研究表明,脂滴相关蛋白在调节胞膜 AQP7 表达水平中起重要作用,当异丙肾上腺素水平升高时, AQP7 与脂滴相关蛋白之间的结合受到抑制,从而导致细胞膜中 AQP7 的表达量上升<sup>[12]</sup>。

## 2 AQP7 在脂肪组织中的作用

在小鼠 3T3-L1 细胞分化为脂肪细胞的过程中伴随着 AQP7 表达水平升高<sup>[13]</sup>。多项研究已证实,脂肪组织内 AQP7 表达量的改变会伴随脂肪组织甘油合成能力的改变。由于脂肪细胞内甘油激酶的活性很低,因此,脂肪细胞内的甘油需要运输到胞外并转运至其他组织中进行代谢。脂肪组织具有较强的代谢活性。在脂肪细胞中,甘油三酯可水解为甘油和游离脂肪酸。分解产生的甘油和脂肪酸可以穿过脂肪组织间隙,并且通过血管内皮屏障进入血液。Kishida 等<sup>[14]</sup>通过动物实验证明, AQP7 在脂肪细胞中起着转运甘油的作用。通过对 AQP7 基因敲除小鼠的进一步研究发现, AQP7 基因敲除小鼠血甘油水平显著降低以及脂肪细胞体积显著增加,进一步证明 AQP7 在脂肪细胞与循环中的甘油转运的过程中起重要作用<sup>[8, 15-17]</sup>。Skowronski 等<sup>[8]</sup>发现, AQP7 在白色脂肪组织、棕色脂肪组织中的脂肪细胞表面以及毛细血管中均有恒定表达,构成脂肪细胞甘油代谢的主要途径。Maeda 等<sup>[17]</sup>发现, AQP7 缺陷小鼠具有饥饿耐受不良的表现,在长期禁食的过程中, AQP7 敲除的小鼠由于贮存在脂肪内的甘油难以向外周血中释放,可出现血糖迅速降低的现象。Hara-Chikuma 等<sup>[15]</sup>则发现 AQP7 基因敲除小鼠在 16 周龄后的体脂水平较野生型小鼠增加 3.7 倍,且 AQP7 基因敲除小鼠的脂肪细胞体积(直径 118  $\mu\text{m}$ )也较同等周龄的野生型小鼠(直径 39  $\mu\text{m}$ )明显增大。在进一步机制的探究中,研究者通过<sup>14</sup>C 标记的甘油证明这种现象是由于甘油转运功能的减退和甘油以及甘油三酯在细胞内的堆积所致。

研究者发现, AQP7 基因敲除的雄性小鼠较野生型对照小鼠的白色脂肪组织中有更多的甘油沉积<sup>[18]</sup>。进一步证明 AQP7 参与脂肪细胞内脂质转运的过程。另外,在动物实验中发现, AQP7 基因缺失可导致脂肪细胞肥大以及胰岛素抵抗,进一步导致小鼠成年型肥胖的发生<sup>[19]</sup>。以上证据提示, AQP7

参与脂肪细胞甘油转运的过程, AQP7 表达及功能异常是导致肥胖、胰岛素抵抗等代谢异常的原因之一。

## 3 脂肪组织中 AQP7 表达水平的调控

AQP7 作为脂肪细胞甘油代谢的重要环节,其表达水平受体内多种因素的调节。研究表明,胰岛素对 AQP7 的表达具有调控作用。在人和小鼠 AQP7 基因序列中均存在胰岛素副反应元件,可通过磷脂酰肌醇 3 激酶通路下调 AQP7 在脂肪组织内的表达<sup>[20]</sup>。这样的调控机制使脂肪组织中的 AQP7 水平在空腹时上升,在饱腹时下降,使能量代谢与脂肪的分解过程相协调。然而在体外培养的人内脏脂肪组织中,胰岛素水平升高反而可使 AQP7 在脂肪组织中的表达量增加,与胰岛素在体内调整 AQP7 表达水平发挥的作用相反<sup>[21]</sup>。因此,内分泌系统调控 AQP7 表达的具体机制仍需进一步研究。

过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$  也参与 AQP7 的调控。在鼠和人的 AQP7 中均检测到过氧化物酶体增殖物活化受体反应元件的存在,并且在雄性小鼠中,过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$  激动剂可以上调白色脂肪组织中 AQP7 的表达水平<sup>[22]</sup>。AQP7 和甘油激酶表达水平的协同上调,进一步加强了脂肪细胞对甘油的摄取和对甘油三酯的合成能力。

瘦素同样对 AQP7 的表达有调控作用。研究发现,在野生型和瘦素缺陷型 ob/ob 小鼠中,长期高浓度瘦素水平可导致 AQP7 的表达显著下调<sup>[23]</sup>。进一步导致白色脂肪组织体积增加、血清脂肪酸、甘油水平降低,表明在白色脂肪组织中, AQP7 表达水平的下调可导致更低的脂肪代谢速率。

不仅如此,由胃分泌的 gherlin 水平同样影响 AQP7 的表达。Gherlin 在短期食欲的调控过程中发挥重要作用,与瘦素不同的是, gherlin 对食欲具有促进作用<sup>[24]</sup>。在体外培养的白色脂肪组织中, gherlin 可导致白色脂肪组织内 AQP7 表达水平的下调、甘油三酯沉积以及脂肪合成酶合成增加,从而起到减少脂肪组织代谢的作用<sup>[25]</sup>。

此外,性别也是影响白色脂肪组织中 AQP7 表达水平的重要影响因素之一。与女性相比,男性无论皮下脂肪还是内脏脂肪中的 AQP7 表达水平均较低<sup>[22]</sup>。不仅如此,研究表明运动可以上调女性皮下脂肪组织中 AQP7 的表达水平,但对于男性则恰恰相反<sup>[26]</sup>。另外,研究者发现,仅在女性人群中存在肥胖与 AQP7 基因启动子单核苷酸多态性之间的相关性<sup>[27]</sup>。目前,性别影响白色脂肪组织中 AQP7 表达

的具体机制仍不清楚。有研究者在高脂喂养的去势雌性小鼠模型中发现,雌激素可以减少内脏脂肪中 AQP7 的表达,但在皮下脂肪中并未出现相似的改变<sup>[28]</sup>。有关雌激素调节 AQP7 表达的具体机制仍需进一步研究阐明。

除上述影响因素外,研究者发现在体外培养的白色脂肪组织中,异丙肾上腺素、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、地塞米松同样可以下调 AQP7 mRNA 的表达,而血管紧张素 2、生长激素、肾上腺素、胰高血糖素、促肾上腺皮质激素释放激素对 AQP7 mRNA 表达水平无明显影响<sup>[29-30]</sup>。

#### 4 参与脂肪组织代谢的其他 AQPs

研究证明,AQP3、AQP9 在小鼠的白色脂肪组织和棕色脂肪组织中均不表达<sup>[31]</sup>。在人体的皮下白色脂肪组织中,仅有少量 AQP3、AQP9、AQP10 的表达,并且表达水平保持恒定,与 AQP7 的表达和功能水平无明显相关性<sup>[32]</sup>。与 AQP3、AQP9、AQP10 不同,脂肪组织中 AQP1 的表达水平与 AQP7 表达呈显著负相关,提示 AQP1 可能在 AQP7 功能低下时对水分子的转运起代偿作用<sup>[33]</sup>。此外,近期研究发现,AQP11 在人类和小鼠的脂肪细胞中均有表达。脂肪细胞内 AQP11 的过表达可导致脂肪细胞膜对水和甘油的通透性增强<sup>[10]</sup>。但具体调节机制仍需进一步研究阐明。

综上所述,AQPs 的正常表达均与脂肪组织代谢息息相关。脂肪组织中 AQPs 功能及表达的缺陷可导致细胞内甘油三酯的沉积,进一步导致脂肪细胞的肥大,最终导致肥胖的发生。目前已有研究者提出,AQPs 尤其是 AQP7 可能作为治疗肥胖的靶点<sup>[18]</sup>。但 AQPs 在体内分布广泛,如何选择性调控脂肪组织,尤其是白色脂肪组织中 AQPs 的表达水平,是将 AQPs 推广至治疗前需要着重解决的问题。总而言之,AQPs 尤其是 AQP7 是一种在脂肪组织中广泛分布的蛋白,其表达和功能对脂肪细胞功能、甘油的代谢具有重要的影响。

#### 参 考 文 献

- [1] Iena FM, Lebeck J. Implications of aquaglyceroporin 7 in energy metabolism[J]. *Int J Mol Sci*,2018,19(1):pii:E154. DOI:10.3390/ijms19010154.
- [2] Hansen JS, Krintel C, Hernebring M, et al. Perilipin 1 binds to aquaporin 7 in human adipocytes and controls its mobility via protein kinase A mediated phosphorylation[J]. *Metabolism*,2016,65(12):1731-1742. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.09.004.
- [3] Rodriguez A, Catalan V, Gomez-Ambrosi J, et al. Aquaglyceroporins serve as metabolic gateways in adiposity and insulin resistance control[J]. *Cell Cycle*,2011,10(10):1548-1556. DOI: 10.4161/cc.10.10.15672.
- [4] Cinti S. Adipose organ development and remodeling[J]. *Compr Physiol*,2018,8(4):1357-1431. DOI: 10.1002/cphy.c170042.
- [5] Kondo H, Shimomura I, Kishida K, et al. Human aquaporin adipose (AQPap) gene. Genomic structure, promoter analysis and functional mutation[J]. *Eur J Biochem*,2002,269(7):1814-1826.
- [6] Kishida K, Shimomura I, Nishizawa H, et al. Enhancement of the aquaporin adipose gene expression by a peroxisome proliferator-activated receptor gamma[J]. *J Biol Chem*,2001,276(51):48572-48579. DOI: 10.1074/jbc.M108213200.
- [7] Laforenza U, Gastaldi G, Grazioli M, et al. Expression and immunolocalization of aquaporin-7 in rat gastrointestinal tract[J]. *Biol Cell*,2005,97(8):605-613. DOI: 10.1042/BC20040090.
- [8] Skowronski MT, Lebeck J, Rojek A, et al. AQP7 is localized in capillaries of adipose tissue, cardiac and striated muscle: implications in glycerol metabolism[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*,2007,292(3):F956-F965. DOI: 10.1152/ajprenal.00314.2006.
- [9] Miyauchi T, Yamamoto H, Abe Y, et al. Dynamic subcellular localization of aquaporin-7 in white adipocytes[J]. *FEBS Lett*,2015,589(5):608-614. DOI: 10.1016/j.febslet.2015.01.025.
- [10] Madeira A, Fernandez-Veledo S, Camps M, et al. Human aquaporin-11 is a water and glycerol channel and localizes in the vicinity of lipid droplets in human adipocytes[J]. *Obesity (Silver Spring)*,2014,22(9):2010-2017. DOI: 10.1002/oby.20792.
- [11] Laforenza U, Scaffino MF, Gastaldi G. Aquaporin-10 represents an alternative pathway for glycerol efflux from human adipocytes[J]. *PLoS One*,2013,8(1):e54474. DOI:10.1371/journal.pone.0054474.
- [12] Hansen JS, Krintel C, Hernebring M, et al. Perilipin 1 binds to aquaporin 7 in human adipocytes and controls its mobility via protein kinase A mediated phosphorylation[J]. *Metabolism*,2016,65(12):1731-1742. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.09.004.
- [13] Chiadak JD, Gena P, Gregoire F, et al. Lipopolysaccharide modifies glycerol permeability and metabolism in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Int J Mol Sci*,2017,18(12):pii:E2566. DOI: 10.3390/ijms18122566.
- [14] Kishida K, Kuriyama H, Funahashi T, et al. Aquaporin adipose, a putative glycerol channel in adipocytes[J]. *J Biol Chem*,2000,275(27):20896-20902. DOI: 10.1074/jbc.M001119200.
- [15] Hara-Chikuma M, Sohara E, Rai T, et al. Progressive adipocyte hypertrophy in aquaporin-7-deficient mice: adipocyte glycerol permeability as a novel regulator of fat accumulation[J]. *J Biol Chem*,2005,280(16):15493-15496. DOI: 10.1074/jbc.C500028200.
- [16] Matsumura K, Chang BH, Fujimiyama M, et al. Aquaporin 7 is a beta-cell protein and regulator of intracellular glycerol content and glycerol kinase activity, beta-cell mass, and insulin production and secretion[J]. *Mol Cell Biol*,2007,27(17):6026-6037. DOI: 10.1128/MCB.00384-07.
- [17] Maeda N, Funahashi T, Hibuse T, et al. Adaptation to fasting by glycerol transport through aquaporin 7 in adipose tissue[J].

- Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(51):17801-17806. DOI: 10.1073/pnas.0406230101.
- [18] Mendez-Gimenez L, Ezquerro S, Da SI, et al. Pancreatic aquaporin-7: a novel target for anti-diabetic drugs? [J]. Front Chem, 2018, 6:99. DOI: 10.3389/fchem.2018.00099.
- [19] Hibuse T, Maeda N, Funahashi T, et al. Aquaporin 7 deficiency is associated with development of obesity through activation of adipose glycerol kinase[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(31):10993-10998. DOI: 10.1073/pnas.0503291102.
- [20] Kishida K, Shimomura I, Kondo H, et al. Genomic structure and insulin-mediated repression of the aquaporin adipose (AQ-Pap), adipose-specific glycerol channel[J]. J Biol Chem, 2001, 276(39):36251-36260. DOI: 10.1074/jbc.M106040200.
- [21] Rodriguez A, Catalan V, Gomez-Ambrosi J, et al. Insulin- and leptin-mediated control of aquaglyceroporins in human adipocytes and hepatocytes is mediated via the PI3K/Akt/mTOR signaling cascade[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(4):E586-E597. DOI: 10.1210/jc.2010-1408.
- [22] Cheung OK, Cheng AS. Gender differences in adipocyte metabolism and liver cancer progression[J]. Front Genet, 2016, 7:168. DOI: 10.3389/fgene.2016.00168.
- [23] Rodriguez A, Moreno NR, Balaguer I, et al. Leptin administration restores the altered adipose and hepatic expression of aquaglyceroporins improving the non-alcoholic fatty liver of ob/ob mice [J]. Sci Rep, 2015, 5:12067. DOI: 10.1038/srep12067.
- [24] Chen CY, Asakawa A, Fujimiyama M, et al. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility[J]. Pharmacol Rev, 2009, 61(4):430-481. DOI: 10.1124/pr.109.001958.
- [25] Rodriguez A. Novel molecular aspects of ghrelin and leptin in the control of adipobiology and the cardiovascular system[J]. Obes Facts, 2014, 7(2):82-95. DOI: 10.1159/000360837.
- [26] Da SI, Barroso M, Moura T, et al. Endothelial aquaporins and hypomethylation: potential implications for atherosclerosis and cardiovascular disease [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(1):pii: E130. DOI: 10.3390/ijms19010130.
- [27] Agha G, Houseman EA, Kelsey KT, et al. Adiposity is associated with DNA methylation profile in adipose tissue [J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(4):1277-1287. DOI: 10.1093/ije/dyu236.
- [28] Jin B, Chen X, Xing L, et al. Tissue-specific effects of estrogen on glycerol channel aquaporin 7 expression in an ovariectomized mouse model of menopause[J]. Climacteric, 2017, 20(4):385-390. DOI: 10.1080/13697137.2017.1319920.
- [29] Kishida K, Kuriyama H, Funahashi T, et al. Aquaporin adipose, a putative glycerol channel in adipocytes[J]. J Biol Chem, 2000, 275(27):20896-20902. DOI: 10.1074/jbc.M001119200.
- [30] Fasshauer M, Klein J, Lossner U, et al. Suppression of aquaporin adipose gene expression by isoproterenol, TNFalpha, and dexamethasone[J]. Horm Metab Res, 2003, 35(4):222-227. DOI: 10.1055/s-2003-39478.
- [31] Maeda N, Funahashi T, Hibuse T, et al. Adaptation to fasting by glycerol transport through aquaporin 7 in adipose tissue[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(51):17801-17806. DOI: 10.1073/pnas.0406230101.
- [32] Miranda M, Escote X, Ceperuelo-Mallafre V, et al. Paired subcutaneous and visceral adipose tissue aquaporin-7 expression in human obesity and type 2 diabetes: differences and similarities between depots [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(7):3470-3479. DOI: 10.1210/jc.2009-2655.
- [33] Skowronski MT, Skowronska A, Rojek A, et al. Prolonged starvation causes up-regulation of AQP1 in adipose tissue capillaries of AQP7 knock-out mice[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(7):pii: E1101. DOI: 10.3390/ijms17071101.

(收稿日期:2018-12-12)

(本文编辑:刘欣)

## · 消息 ·

## 2019 年《国际内分泌代谢杂志》征稿暨征订启事

《国际内分泌代谢杂志》原刊名《国外医学内分泌学分册》，是由中华人民共和国国家卫生与计划生育委员会主管，中华医学会、天津医科大学主办的国内、外公开发行的国家级医学学术期刊，是中华医学会系列杂志之一。本刊为中文科技核心期刊。主要栏目设有述评、专家论坛、临床热点话题、综述、论著、报道与交流、病例报告、争鸣园地、新药介绍、网上快讯、会议精粹等。

除综述类文章，本刊还欢迎具有独创性和包含重大研究成果的论著文章。已在国外核心期刊发表的研究成果可以中文形式在本刊二次发表，以促进国内研究人员对该研究工作的深入了解。另外，如果您有内分泌方面的常见但易于误诊、误治或疑难、罕见病例，也欢迎您投稿。

《国际内分泌代谢杂志》中国标准连续出版物号：CN 12-1383/R，ISSN 1673-4157。

本杂志印刷版为大 16 开 72 页，双月刊，逢单月 20 日出版，每册定价 12 元，全年 6 期，共计 72 元。国外代号：W 86。国内邮发代号：6-53，全国邮局均可订阅，也可直接向编辑部订阅。

地址：300070 天津市和平区气象台路 22 号天津医科大学院内《国际内分泌代谢杂志》编辑部

电话：022-83336730 022-83336731

本刊编辑部