

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01416

水甘油通道3介导的甘油运输与皮肤功能

郭晓强

解放军白求恩军医学院生物化学教研室,石家庄 050081

[摘要] 水甘油通道3(AQP3)是一种既可以运输水分子又可以运输甘油等小分子物质的双功能水通道。皮肤角质细胞AQP3介导的甘油运输对于皮肤功能具有十分重要的意义,它的功能缺陷可导致皮肤干燥、弹性下降和屏障作用减弱等皮肤损伤,而过表达则增加了皮肤癌的危险。AQP3在皮肤功能方面的多重作用使其成为皮肤相关疾病治疗和护肤产品开发等的潜在靶点。本文就AQP3的特征、功能、应用及研究展望进行综述。

[关键词] 水甘油通道3;甘油运输;水化作用;皮肤

[中图分类号] Q 41 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)12-1416-04

Aquaglyceroporin3-mediated glycerol transport and skin function

GUO Xiao-qiang

Department of Biochemistry, Bethune Military Medical College, Shijiazhuang 050081, China

[ABSTRACT] Aquaglyceroporin3 (AQP3), a dual function water channel, can transport both water molecule and other small molecular substances such as glycerol. AQP3-mediated glycerol transport in skin is very important for skin function, whose absence can lead to dry skin, decreased elasticity, and impaired barrier function, and whose overexpression is related to higher risk of skin tumorigenesis. The multiple roles of AQP3 in skin function make it a potential target in treatment of skin disease and development of cosmetics. This paper reviews the characteristics, function, application, and research perspective of AQP3.

[KEY WORDS] AQP3; glycerol transport; hydration; skin

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(12):1416-1419]

水是生命之源,是维持生命最为重要的物质,对于具有保护作用的皮肤而言保持适当水分对功能发挥也具有十分重要的意义。1988年,水通道(aquaporins, AQPs)的发现及随后广泛的研究使人们对细胞内外水的交换有了深入理解,至今已发现200种以上的水通道,其中人类就含有13种,分别命名为AQP0~12^[1]。大部分水通道严格选择运输水分子,但个别水通道还可运输甘油、尿素等小分子物质,如人类的AQP3、7、9和10四个亚型^[2],为了区别,这些特殊类型被命名为水甘油通道(aquaglyceroporins)。早期水通道研究主要集中在它们介导水分子运输的重要性,未考虑运输其他物质的生理功能。2002年开始,科学家发现水甘油通道介导的甘油运输对机体也具有十分重要的意义,如AQP3与皮肤干燥有关、AQP7与肥胖发生密切等^[3],这使科学家开始关注水通道的新功能,其中AQP3介导的甘油运输在皮肤功能方面的作用是一个重要研究方向^[4-5]。本文从基本特征、功能、应用及展望四个方面对AQP3进行综述。

1 AQP3的基本特征

AQP3最早于1994年使用PCR方法从大鼠肾脏中克隆

成功,根据发现先后顺序命名,1995年和2000年又分别从人和小鼠^[6]中克隆成功。AQP3分布广泛,包括肾脏、肝脏、消化道、未成熟树突细胞和表皮角质细胞等,因此推测AQP3具有多种生理功能,如水的重吸收、黏液分泌、过敏性疾病和细胞体积调节等^[7],但由于研究方法的限制一直未取得较大进展。2000年,AQP3基因敲除小鼠的制备成功^[6]大大推动该方面的研究,随后几年中对AQP3功能有了全面认识,尤其是介导的甘油运输对皮肤功能具有十分重要的生理意义^[8]。

人AQP3基因定位于第9号染色体(9p13),其蛋白质由292个氨基酸残基组成,AQP3一级结构非常保守,人与大鼠AQP3之间拥有91%氨基酸同源,而与小鼠更是高达95%,这个事实说明小鼠模型方面的相关研究结论在人类方面也基本符合。

2 AQP3介导甘油运输对皮肤功能的多重作用

角质层是皮肤的最表层,它的水化作用对于皮肤外观和生理都具有十分重要的意义。角质层水化作用由几种因素决定,如周围环境湿度、皮肤结构、脂肪和蛋白质含量、屏障

[收稿日期] 2009-06-19

[接受日期] 2009-11-27

[作者简介] 郭晓强, 博士生, 讲师, E-mail: xiaoliangguo123@163.com

特性以及一些具有保湿效应的物质等^[3],角质细胞对这些因素的反应起决定作用。AQP3 是皮肤中表达最多的水通道,使用 RT-PCR 方法发现 AQP3 在人表皮角质细胞和角质层中含量都最为丰富,这意味着其与皮肤功能密切相关^[9]。

对 AQP3 基因敲除的无毛小鼠表型观察发现,该小鼠发育基本正常,仅仅由于肾小管对尿液浓缩机制受损而出现多尿表现,与此同时还发现该类型小鼠表皮相对于正常小鼠对水通透性下降 4 倍,对甘油通透性下降 2 倍^[10]。此外还发现 AQP3 基因敲除小鼠的表皮、真皮及角质层在厚度和形态上都没有发生明显变化,只是角质细胞含水量显著降低,并且这种状况在小鼠出生 3 d 后就明显表现。当将 AQP3 基因敲除小鼠与对照小鼠均暴露于干燥环境 24 h 后,基因敲除小鼠水损失数量明显高于正常小鼠,并且失水最严重部位主要集中在角质细胞。这一系列结果说明 AQP3 对角质细胞的水保持具有十分重要的意义。

随后研究发现,AQP3 功能缺失造成的皮肤水化能力下降可使小鼠皮肤弹性降低大约 50%,而皮肤伤口愈合时间则延长 2 倍^[11]。对 AQP3 基因敲除小鼠体内甘油浓度检测发现真皮和血液中甘油含量没有发生明显改变,但表皮和角质细胞中甘油却明显降低,这说明 AQP3 基因缺陷在破坏水分子运输同时减少的甘油运输可能对皮肤水化作用也有重要影响。为了澄清 AQP3 缺失造成的皮肤水化作用减弱究竟是水还是甘油运输损伤引起,研究人员进行了深入研究,结果表明^[12],AQP3 缺陷小鼠局部注射一定量的甘油后角质细胞含水量可恢复正常,而注射甘油类似物如木糖醇、丙二醇等则无效,这清晰表明甘油损失是影响皮肤水化作用的直接因素。实验还发现 AQP3 缺陷造成了角质细胞从血液中吸收甘油的能力下降而减慢了脂肪和相关物质的合成,从而造成细胞对水保持能力降低,出现皮肤干燥和弹性下降的现象。这一系列实验结果为 AQP3 介导的甘油运输在小鼠皮肤保水作用的意义提供了可靠的证据。

人皮肤角质细胞水化作用与脂质生成量和甘油的含量都明显相关,其中甘油来源是关键性因素。皮肤角质细胞中甘油有两个主要来源,一是脂肪腺分泌,一是从血液中摄取。研究发现脂肪腺供应的甘油是一个重要因素^[13],而人类皮肤细胞中也存在多种水通道,其中 AQP3 和 AQP10 是最重要的水甘油通道,并且也发现 AQP3 介导的甘油运输对细胞内甘油含量具有十分重要的意义^[14],只有当 AQP3 从循环的甘油中获得一定数量时才可以保持皮肤的水化作用^[15],从而表明人类皮肤细胞也必需保持一定量甘油才有利于皮肤功能的完善。

AQP3 介导的甘油运输还与伤口愈合有密切联系。对 AQP3 基因敲除小鼠观察发现皮肤伤口愈合能力明显减弱(正常小鼠伤口 5 d 可愈合 80%,而敲除小鼠只有 50%),这是因为 AQP3 功能缺失破坏了表皮细胞的增殖和迁移,随后发现 AQP3 介导的甘油运输参与了表皮细胞增殖,而水运输则促进表皮细胞迁移,二种物质协同运输保证了损伤伤口的

更好愈合。AQP3 基因敲除小鼠口服甘油可明显促进伤口愈合证明了其介导甘油运输的重要性^[16],但这种作用与人类伤口愈合是否相关尚不清晰。

AQP3 介导的甘油运输与细胞增殖相关也预示着它可能与皮肤癌发生相关。对 AQP3 基因敲除小鼠使用多种肿瘤起始因子如佛波酯进行处理,尽管和正常小鼠相似最终也产生皮肤癌,但细胞增殖能力显著减弱,当对缺陷小鼠进行口服甘油处理后,癌细胞增殖能力得到加强,这意味着 AQP3 介导的甘油运输在增加皮肤癌恶化程度方面有重要影响^[17]。对 AQP3 缺陷的人类和小鼠角质细胞培养观察发现,它们表现出更多的分化潜能,相反 AQP3 的表达量则与细胞增殖能力成正相关^[18],进一步说明 AQP3 过多可造成皮肤癌的发生。

链甾醇症(Desmosterolosis)是一种较为少见的常染色体隐性遗传病,由于 3β -羟基胆固醇- δ 24 还原酶(3beta-hydroxysterol-delta24 reductase, DHCR24)基因缺陷引起, DHCR24 可催化 24-脱氢胆固醇(链甾醇)最终转化为胆固醇,因此患者体内胆固醇降低而链甾醇增加,会伴发严重的发育缺陷如面部异常和四肢畸形等。对 DHCR24 缺陷小鼠观察发现,其皮肤僵化,弯曲能力遭到破坏,因此小鼠运动和进食能力下降,出生后不久死亡^[19]。而进一步研究发现 DHCR24 缺陷小鼠表皮层 AQP3 表达却明显增加,因此甘油摄入显著增加,引起甘油和水含量升高,这可能是造成小鼠皮肤出现过度拉紧、无皱褶的一个重要原因^[20]。

3 AQP3 介导皮肤甘油运输的临床应用

AQP3 介导的甘油运输在皮肤水化作用、伤口愈合、肿瘤发生中的多重功能为其临床应用带来了光明前景,可通过改善甘油运输来实现皮肤护理和皮肤相关疾病的治疗。

针对 AQP3 介导甘油运输的临床应用可通过两个方面实现。一是直接应用甘油,通过对 AQP3 基因敲除小鼠口服甘油而使相关缺陷得到缓解,类似使用外敷或口服甘油的方法来达到护肤作用,如利用甘油增加皮肤水化作用对冬天由于干燥或寒冷造成的皮肤干燥病有重要益处^[5]。另一种应用是通过调节 AQP3 表达来实现^[21],已鉴定多种物质可影响 AQP3 的活性。全反式视黄酸(all-trans retinoic acid, atRA)是一种重要的 AQP3 表达促进剂,使用 atRA 对培养的人角质细胞进行处理,可明显增加 AQP3 的 mRNA 含量,从而使角质细胞甘油摄入量明显增多^[9],这意味着使用 atRA 可发挥皮肤保护作用。紫外线辐射可造成皮肤衰老,这部分是由于皮肤脱水所致,而研究发现紫外线可下调人皮肤角质细胞 AQP3 表达,造成甘油吸收减少而引发皮肤水化能力下降,使用 atRA 诱导处理, AQP3 的表达则减弱了紫外线损伤^[22]。当然,在使用 atRA 过程中也应防止其诱导 AQP3 表达过多而造成的副作用,经表皮水分丢失(trans-epidermal water loss, TEWL)是常见的一种,因此应用 atRA 的同时还应辅助一些可延迟 atRA 过度活性的药物。研究发现烟酰胺可实现

这种作用^[23],因此联合应用两种药物可实现针对特定皮肤疾病的更好治疗。此外还有多种物质参与了 AQP3 的表达调节及翻译后运输,如镁离子可促进 AQP3,这是因为在 AQP3 启动子上游存在两个镁离子激活区域,镁离子通过活化 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)而实现促进 AQP3 表达的效果^[24];胰岛素是 AQP3 的抑制剂,其通过调节转录因子 Foxa2 (forkhead box a2)而抑制 AQP3 的转录^[25];肾上腺素可促进 AQP3 翻译后的细胞膜定位,磷脂酶 C 和蛋白激酶 C 则介导了该过程^[26]。如此众多的 AQP3 表达调节物质的存在为实际应用提供了多重选择。

AQP3 的临床应用除了上面提及的以外,还有望在减少环境污染对皮肤损伤方面有重要应用。铜对 AQP3 介导的水和甘油运输都存在抑制效应^[27],而铜、镍、锰和钴等重金属都可抑制 AQP3 的基因表达,从而破坏表皮生长因子诱导的皮肤纤维原细胞转移,进而造成损伤皮肤愈合能力下降^[28]。针对这种状况,可利用补充适当甘油或应用 atRA 来减少重金属引发的皮肤损伤,但其他环境污染引发的皮肤损伤是否涉及 AQP3 功能下降尚待深入研究。

4 研究意义和展望

AQP3 介导的甘油运输使人们对水通道生理功能深入理解的同时,也为更广泛的临床应用奠定了基础。从当前动物实验结果看,AQP3 可望成为多种相关皮肤疾病治疗的靶点。当然关于 AQP3 尚有多种问题需要解决,大部分研究针对的是 AQP3 表达调节,而在蛋白水平研究较少,一个重要原因是至今还未获得 AQP3 的空间结构,此外 AQP3 表达调节的详细分子机制也待阐明。AQP3 研究的另一项内容是与人类疾病的联系,考虑到当前研究大部分针对动物模型,人类临床研究较少,如是否存在 AQP3 突变的人类疾病,部分皮肤病是否与 AQP3 多态性有关^[29],这些研究结果在将来的临床诊断和治疗方面有重要应用。

总之,AQP3 的甘油与水双重运输作用及在皮肤方面的重要生理功能使其在基础和应用方面都具有重要意义。皮肤保健和皮肤相关疾病如皮肤干燥、伤口愈合缓慢等的治疗也可能随研究的深入有一个重大突破^[30]。考虑到 AQP3 的表达上调与皮肤肿瘤之间存在某种关联,某些添加了促进 AQP3 表达或活性的化妆品及口服试剂的使用应慎重^[29],以减少不良事件的发生。

[参考文献]

- [1] Ishibashi K, Hara S, Kondo S. Aquaporin water channels in mammals[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2009, 13: 107-117.
- [2] Yasui M. Molecular mechanisms and drug development in aquaporin water channel diseases: structure and function of aquaporins[J]. *J Pharmacol Sci*, 2004, 96: 260-263.
- [3] Verkman A S. More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins[J]. *J Cell Sci*, 2005, 118: 3225-3232.
- [4] Hara-Chikuma M, Verkman A S. Roles of aquaporin-3 in the epidermis[J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128: 2145-2151.
- [5] Fluhr J W, Darlenski R, Surber C. Glycerol and the skin: holistic approach to its origin and functions[J]. *Br J Dermatol*, 2008, 159: 23-34.
- [6] Ma T, Song Y, Yang B, Gillespie A, Carlson E J, Epstein C J, et al. Nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking aquaporin-3 water channels[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 4386-4391.
- [7] Sougrat R, Morand M, Gondran C, Barr P, Gobin R, Bont F, et al. Functional expression of AQP3 in human skin epidermis and reconstructed epidermis[J]. *J Invest Derm*, 2002, 118: 678-685.
- [8] Hara-Chikuma M, Verkman A S. Aquaporin-3 functions as a glycerol transporter in mammalian skin[J]. *Biol Cell*, 2005, 97: 479-486.
- [9] Bellemere G, Von Stetten O, Oddos T. Retinoic acid increases aquaporin 3 expression in normal human skin[J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128: 542-548.
- [10] Ma T, Hara M, Sougrat R, Verbavatz J M, Verkman A S. Impaired stratum corneum hydration in mice lacking epidermal water channel aquaporin-3[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 17147-17153.
- [11] Hara M, Ma T, Verkman A S. Selectively reduced glycerol in skin of aquaporin-3-deficient mice may account for impaired skin hydration, elasticity, and barrier recovery[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 46616-46621.
- [12] Hara-Chikuma M, Verkman A S. Glycerol replacement corrects defective skin hydration, elasticity, and barrier function in aquaporin-3-deficient mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 7360-7365.
- [13] Fluhr J W, Mao-Qiang M, Brown B E, Wertz P W, Crumrine D, Sundberg J P, et al. Glycerol regulates stratum corneum hydration in sebaceous gland deficient (asebia) mice[J]. *J Invest Dermatol*, 2003, 120: 728-737.
- [14] Boury-Jamot M, Sougrat R, Tailhardat M, Le Varlet B, Bont F, Dumas M, et al. Expression and function of aquaporins in human skin: Is aquaporin-3 just a glycerol transporter[J]? *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1758: 1034-1042.
- [15] Choi E H, Man M Q, Wang F, Zhang X, Brown B E, Feingold K R, et al. Is endogenous glycerol a determinant of stratum corneum hydration in humans[J]? *J Invest Dermatol*, 2005, 125: 288-293.
- [16] Hara-Chikuma M, Verkman A S. Aquaporin-3 facilitates epidermal cell migration and proliferation during wound healing[J]. *J Mol Med*, 2008, 86: 221-231.
- [17] Hara-Chikuma M, Verkman A S. Prevention of skin tumorigenesis and impairment of epidermal cell proliferation by targeted aquaporin-3 gene disruption[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28: 326-332.
- [18] Hara-Chikuma M, Takahashi K, Chikuma S, Verman A S, Miyachi Y. The expression of differentiation markers in aquaporin-3 deficient epidermis[J]. *Arch Dermatol Res*, 2009, 301: 245-252.
- [19] Mirza R, Hayasaka S, Takagishi Y, Kambe F, Ohmori S, Ohmori S, et al. DHCR24 gene knockout mice demonstrate lethal der-

- mopathy with differentiation and maturation defects in the epidermis[J]. *J Invest Dermatol*, 2006, 126: 638-647.
- [20] Mirza R, Hayasaka S, Kambe F, Maki K, Kaji T, Murata Y, et al. Increased expression of aquaporin-3 in the epidermis of DH-CR24 knockout mice[J]. *Br J Dermatol*, 2008, 158: 679-684.
- [21] Dumas M, Sadick N S, Noblesse E, Juan M, Lachmann-Weber N, Boury-Jamot M, et al. Hydrating skin by stimulating biosynthesis of aquaporins[J]. *J Drugs Dermatol*, 2007, 6 (Suppl 6): S20-S24.
- [22] Cao C, Wan S, Jiang Q, Amaral A, Lu S, Hu G, et al. All-trans retinoic acid attenuates ultraviolet radiation-induced down-regulation of aquaporin-3 and water permeability in human keratinocytes[J]. *J Cell Physiol*, 2008, 215: 506-516.
- [23] Song X, Xu A, Pan W, Wallin B, Kivlin R, Lu S, et al. Nicotinamide attenuates aquaporin 3 overexpression induced by retinoic acid through inhibition of EGFR/ERK in cultured human skin keratinocytes[J]. *Int J Mol Med*, 2008, 22: 229-236.
- [24] Okahira M, Kubota M, Iguchi K, Usui S, Hirano K. Regulation of aquaporin 3 expression by magnesium ion[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 588: 26-32.
- [25] Higuchi S, Kubota M, Iguchi K, Usui S, Kiho T, Hirano K. Transcriptional regulation of aquaporin 3 by insulin[J]. *J Cell Biochem*, 2007, 102: 1051-1058.
- [26] Yasui H, Kubota M, Iguchi K, Usui S, Kiho T, Hirano K. Membrane trafficking of aquaporin 3 induced by epinephrine[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373: 613-617.
- [27] Zelenina M, Tritto S, Bondar A A, Zelenin S, Aperia A. Copper inhibits the water and glycerol permeability of aquaporin-3[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 51939-51943.
- [28] Cao C, Sun Y, Healey S, Bi Z, Hu G, Wan S, et al. EGFR-mediated expression of aquaporin-3 is involved in human skin fibroblast migration[J]. *Biochem J*, 2006, 400: 225-234.
- [29] Verkman A S. Aquaporins: translating bench research to human disease[J]. *J Exp Biol*, 2009, 212(Pt 11): 1707-1715.
- [30] Hara-Chikuma M, Verkman A S. Physiological roles of glycerol-transporting aquaporins: the aquaglyceroporins [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63: 1386-1392.

[本文编辑] 陈波

· 书 讯 ·

《肿瘤分子诊断与靶向治疗》已出版

本书由孙晓杰、李琨主编，第二军医大学出版社出版，ISBN 978-7-81060-729-2，16 开本，定价：80.00 元。肿瘤发病率逐年上升，死亡率居高不下。分子诊断和靶向治疗将肿瘤的诊治推向了一个前所未有的高度，引发了抗癌治疗理念的变革，探索肿瘤的发生、发展本质成为肿瘤诊断治疗的方向和动力。

本书系统地介绍：(1) 肿瘤的发病因素、癌基因、抑癌基因、细胞周期、细胞凋亡、信号转导、肿瘤侵袭转移以及肿瘤分子标记物等；(2) 肿瘤分子诊断技术、靶向治疗、基因治疗和 RNA 干扰在肿瘤治疗中的应用等；(3) 各种常见肿瘤最新的分子诊断和生物治疗方法。

本书力求触及肿瘤分子诊断的前沿，帮助临床工作者更快地将领先技术应用于实践。适用于医学院校高年级本科生、研究生以及与临床肿瘤学相关的研究生和医疗工作者使用。

本书由第二军医大学出版社发行科发行，全国各大书店均有销售。

通讯地址：上海市翔殷路 800 号，邮编：200433

邮购电话：021-65344595, 65493093

<http://www.smmup.com>