



Wnt信号通路调控脂肪发育与代谢的研究进展

曹怡玮, 郭熙志*

上海交通大学Bio-X研究院, 遗传发育与精神疾病教育部重点实验室, 上海 200240

* 联系人, E-mail: xzguo2005@aliyun.com

收稿日期: 2016-12-07; 接受日期: 2017-02-13; 网络版发表日期: 2017-04-05

摘要 肥胖是形成II型糖尿病和心血管疾病的重要风险因子。Wnt信号通路是调控多个细胞发育与分化的重要信号因子。本研究介绍了脂肪组织结构、脂肪细胞分化的调控因子、经典和非经典Wnt信号通路。从肥胖与糖尿病的临床观察、脂肪分化与发育、线粒体代谢与炎症反应的角度, 阐述了经典和非经典Wnt信号通路对脂肪发育和代谢的影响。

关键词 Wnt信号通路, 脂肪细胞分化, II型糖尿病

随着生活水平的提高, 肥胖日益成为一个世界性的问题。在肥胖个体中, 能量摄入远大于能量消耗, 脂质在脂肪和非脂肪组织中富集(如肌肉、肝脏、胰腺)。脂质积累会形成胰岛素耐受性, 会导致包括II型糖尿病、心血管疾病、中风等在内的多种并发症^[1]。脂肪细胞在体积和数目上的增加是导致脂肪组织增加的原因, 了解脂肪细胞的分化、增殖和代谢因素显得尤为重要。本研究将着重讨论Wnt信号通路调控脂肪细胞发育和代谢的影响。

1 脂肪组织介绍

脂肪组织由皮下和内脏脂肪组成, 为满足人体每日的能量需求发挥重要的作用^[2]。脂肪组织主要有两种类型, 即白色和棕色脂肪组织。白色脂肪细胞有较大的单室的脂质滴, 主要分布于全身的皮下区域、内脏周边和脸部。在营养状态充足时, 过多的脂肪以三酰甘油的形式贮存在白色脂肪细胞中。在空腹等低能

状态下, 这些贮存脂肪会以脂肪酸和甘油形式释放。在肥胖发育过程中, 内脏周边白色脂肪的积累会产生病理炎症和胰岛素耐受性。棕色脂肪组织由棕色脂肪细胞组成, 具有多室结构, 含有大量的线粒体, 零星分布于脊椎、锁骨和肾上腺周附近。白色脂肪组织主要负责贮藏能量, 棕色脂肪组织负责生热和消耗能量^[3]。与此同时, 脂肪组织发挥内分泌器官的作用, 通过分泌激素与细胞因子, 如瘦素(leptin)和脂联素(adiponectin), 调节其他组织的代谢^[2]。

脂肪细胞来源于多能间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)。脂肪形成过程中有两个重要阶段^[4]。第一阶段是细胞决定, 多能干细胞分化为脂肪前体细胞, 细胞即失去向其他细胞类型分化的潜能。在第二阶段, 即终分化阶段, 脂肪前体细胞逐渐表现出成熟脂肪细胞的特性。细胞拥有了脂质运输与合成、胰岛素敏感、分泌脂肪细胞特异蛋白的特性^[5]。在脂肪形成过程中, 有一些转录因子发挥了重要作用, 包括C/EBP $\alpha/\beta/\gamma$ 、过氧化物酶体增殖激活受体(peroxisome

引用格式: 曹怡玮, 郭熙志. Wnt信号通路调控脂肪发育与代谢的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 355-362

Cao Y W, Guo X Z. Wnt signaling regulates adipose tissue formation and metabolism. Sci Sin Vitae, 2017, 47: 355-362, doi: 10.1360/N052017-00072

proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)等转录因子的激活^[6]. KLF家族蛋白成员KLF3/4通过激活C/EBP- β 的表达^[7,8], 促进成脂分化; 而其他KLF成员, 如KLF5/6/15也具有促进脂肪前体细胞分化的功能^[9~11]. 棕色脂肪组织的特化过程还涉及*FoxC2*, *Prdm16*, *PGC-1 α / β* , *UCP-1*等基因的激活和表达^[12].

2 Wnt信号通路介绍

Wnt蛋白是一种重要的信号分子, 在调控细胞增殖、分化、迁移过程中发挥作用^[13]. Wnt糖蛋白约有350 aa, 目前在高等脊椎动物中已发现19个Wnt蛋白家族. 按细胞内信号传递链条的不同, Wnt信号通路可以分为经典的信号通路(Wnt/ β -catenin)和非经典的信号通路(Wnt/ Ca^{2+} , Wnt/JNK, Wnt/PCP) (图1).

在经典Wnt信号通路中, 细胞质蛋白 β -catenin发挥了重要作用^[14]. 在缺少Wnt蛋白刺激条件下, 细胞质中的 β -catenin蛋白被由APC, Axin和GSK3 β 组成的复合物降解. 在Wnt蛋白刺激的环境中, Wnt与受体Frizzled、辅助受体Lrp5/6结合后引起信号级联反应, 使APC, Axin, GSK3 β 复合物解体, β -catenin蛋白在细胞质中积累. 然后, β -catenin与TCF/LEF家族的转录因子结合进入细胞核, 激活下游靶基因的转录. 在非经典的Wnt信号通路中, Wnt/JNK信号通路, 主要通过Frizzled或Ror受体, 激活JNK等蛋白激酶, 磷酸化c-Jun转录因子, 激活下游基因^[15]. Wnt/ Ca^{2+} 信号通路参与影响早期胚胎的背腹分化, 调控Wnt/ β -catenin信号通路^[16]、肿瘤形成以及上皮间充质转换^[17]. Wnt/PCP信号通路在果蝇(*Drosophila melanogaster*)中调控平面表皮细胞极性的形成、复眼结构的排列、哺乳动物耳蜗神经纤毛的功能以及肢芽的近远端生长等^[18~20].

3 Wnt信号通路影响肥胖与糖尿病的临床观察

肥胖是II型糖尿病的主要诱因. 最早观察到的Wnt信号通路影响糖尿病发生的遗传证据, 是发现*WNT5B*的SNPs与II型糖尿病显著相关^[21,22]. *WNT5B*被认为是一个非经典的Wnt蛋白. 随后, 发现TCF7L2基因位点变异是II型糖尿病的风险因子之一^[23~25]. TCF7L2, 又叫TCF4, 是介导经典Wnt信号通路的转录调控蛋白.

与此同时, 在早发性肥胖人群当中, 观察到*WNT10B*基因的C256Y突变^[26]. 这个突变降低了经典Wnt信号通路的活性, 揭示了经典Wnt信号通路对脂肪发育和代谢的作用. 在轻度肥胖人群当中, 也观察到*SFRP1*基因在脂肪组织中表达水平的上升^[27]. *SFRP1*是Wnt信号通路的抑制蛋白. *SFRP5*蛋白是另一种Wnt信号通路的抑制蛋白, 在脂肪分化过程中表达水平上升, 在肥胖人群的脂肪组织中也相对正常人群较高^[28]. *SFRP5*蛋白随后被证实是脂肪组织分泌的一种重要抗炎因子, 在动物模型中能有效抑制巨噬细胞浸润导致的肥胖和II型糖尿病^[29]. 另外, 人类脂肪前体细胞分泌的Wnt蛋白拮抗剂DKK1能够促进脂肪形成^[30]. 人脂肪生成开始后DKK1的mRNA及DKK1蛋白的表达量上升, 然后逐步下降, 并在成熟的脂肪细胞中无法检测到. 肥大性肥胖常伴有代谢性并发症, 这与机体无法征募并分化新的脂肪前体细胞有关. 在肥大性肥胖病人中, DKK1能挽救脂肪形成的异常^[31]. 这些临床观察显示, Wnt信号通路参与调控脂肪发育与代谢过程.

4 Wnt信号通路调控脂肪分化与发育

在身体的多个组织部位, MSC能分化成脂肪细胞、成骨细胞、肌肉细胞等细胞谱系. 经典Wnt信号通路促进肌肉和成骨细胞分化, 而抑制脂肪细胞分化^[32]. 在*Fabp4-Wnt10b*转基因小鼠(*Mus musculus*)中, 骨髓中脂肪含量下降, 骨量上升^[33]. 在ST2间质细胞系中过表达*Wnt10b*基因, 能促进成骨分化而抑制脂肪细胞分化^[34]. 在体外培养的条件下, Wnt3a蛋白能抑制MSC的成脂分化^[35]. 在LiCl连续培养的条件下, 胞质 β -catenin蛋白稳定化, MSC的成脂分化能力受到抑制, 同时成骨分化得到了加强. MSC在缺失 β -catenin蛋白的条件下成脂分化能力增强. 在Wnt3a或LiCl的作用下, PPAR γ 和C/EBP α 的相互激活作用受到了抑制, 在 β -catenin不表达时, 两者的相互激活作用增强(图1). CHIR99021是GSK3 β 的一个特殊抑制剂, 它能稳定胞质中游离的 β -catenin蛋白, 激活Wnt信号通路抑制脂肪生成^[36].

在脂肪分化过程中, 一系列内源性的经典Wnt蛋白表达水平下调, 如Wnt10b, Wnt10a, Wnt6等(图2)^[34]. 由Wnt10b介导的经典Wnt信号通路是通过抑制C/EBP α 和PPAR γ 基因表达, 使脂肪前体细胞维持未分化的状

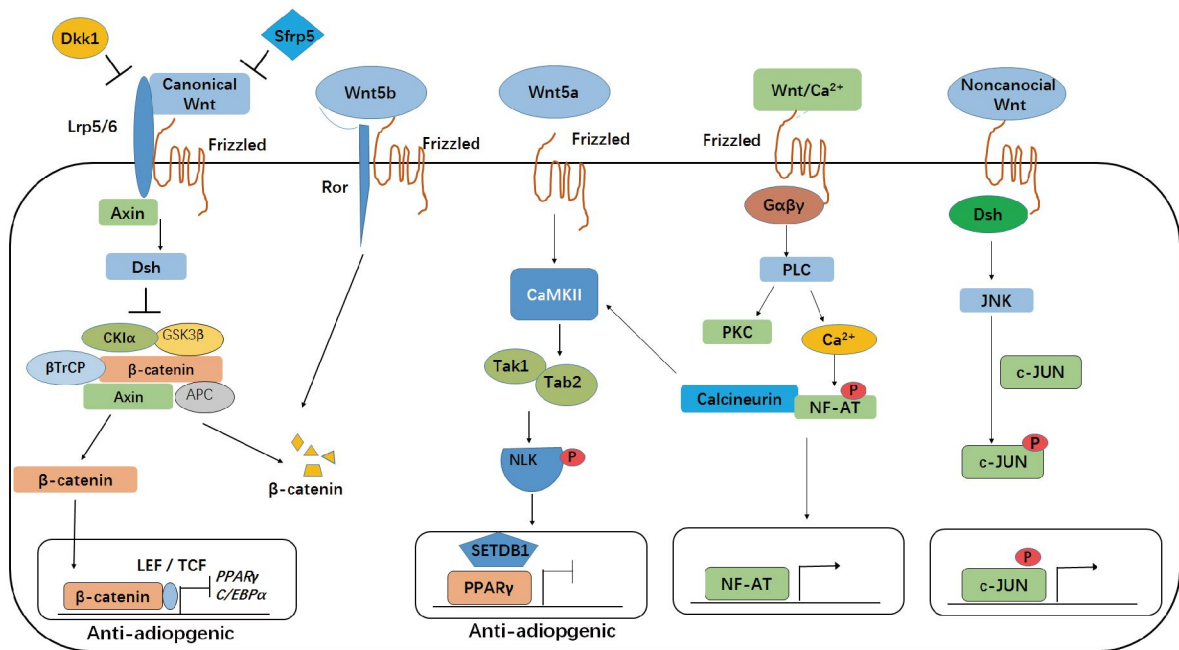


图1 Wnt信号通路调控脂肪发育与分化示意图(网络版彩图)

经典Wnt信号通路: Wnt蛋白配体结合受体Frizzled和Lrp5/6, 诱导Axin和Dsh的磷酸化, 抑制CK1 α 和GSK3 β 介导的 β -catenin磷酸化, 这样, Axin/APC/ β TrCP复合体无法降解 β -catenin, β -catenin进入细胞核与LEF/TCF蛋白结合, 抑制PPAR γ , C/EBP α 等脂肪诱导基因的转录和表达, 抑制脂肪分化。细胞外分泌蛋白Dkk1, Sfrp5等, 通过抑制经典Wnt蛋白与受体的结合, 抑制经典Wnt信号通路的活性, 间接调控脂肪细胞分化。非经典Wnt5b蛋白可能与Ror/Frizzled受体结合, 促进 β -catenin降解, 间接促进脂肪分化。非经典Wnt5a蛋白则可能与Frizzled受体结合, 通过CaMK II/Tak1/Tab2/NLK信号传导通路, 使PPAR γ 蛋白失活, 抑制脂肪分化。非经典Wnt信号通路还可以通过PLC/Ca²⁺/NF-AT或Dsh/JNK/c-JUN通路, 激活下游基因的调控, 它们对脂肪细胞分化的作用仍不清楚

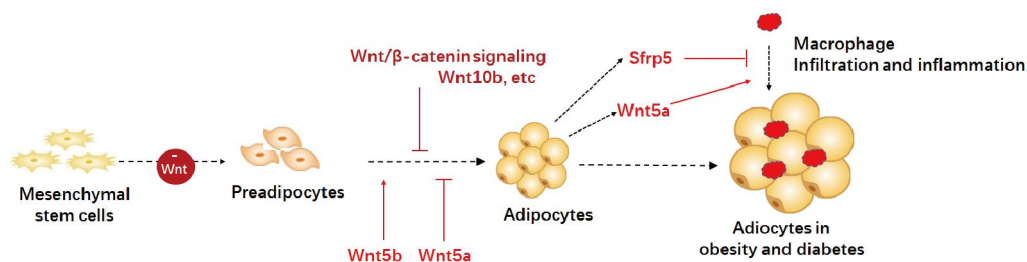


图2 Wnt信号通路调控脂肪组织分化与炎症反应(网络版彩图)

在从MSCs向脂肪前体细胞(preadipocytes)分化过程中, Wnt信号分子的表达水平通常下调。经典Wnt/ β -catenin信号通路, 如Wnt10b, 抑制脂肪细胞的分化与成熟。非经典的Wnt5a蛋白抑制脂肪细胞分化, 而Wnt5b蛋白会促进脂肪细胞分化。脂肪组织也会分泌Wnt5a蛋白刺激肥胖条件下巨噬细胞的浸润和炎症反应; 而分泌的Sfrp5蛋白则可能抑制脂肪组织巨噬细胞的浸润和炎症反应

态^[37]。通过FABP4启动子表达Wnt10b基因的转基因小鼠在正常饮食的饲养条件下只能形成较少的脂肪组织, 同时能抵御高脂饮食诱导的肥胖^[38]。FABP4-Wnt10b转基因小鼠能很大程度上抑制ob/ob肥胖小鼠的体重增加与代谢异常。相反, 组成型表达Axin蛋白或显性失活的TCF4蛋白会阻断脂肪前体细胞中的Wnt信号通路, 从而使前体细胞分化成为脂肪细胞。在脂肪细胞中过

表达Wnt10b也会阻断棕色脂肪细胞形成^[39]。Wnt信号通路通过抑制PGC1 α , 阻断了Ucp-1的表达。在成熟的棕色脂肪细胞中, 用Ucp-1启动子激活Wnt10b, 会刺激棕色脂肪细胞向白色脂肪细胞转变。另外, Wnt10a基因表达水平在胰岛素受体IRS1-4敲除小鼠棕色脂肪组织中上升, 这被认为与棕色脂肪组织的缺陷有关^[40,41]。因此, 可能Wnt10a也抑制棕色脂肪组织分化。Wnt信

号通路可以与PPAR γ 因子相互作用, 调控脂肪细胞分化^[42,43]。不仅如此, Wnt1能通过刺激IGF-I和IGF-II表达, 保护脂肪细胞免于凋亡^[44]。

一系列因子也直接或间接通过影响Wnt信号通路的活性, 调控脂肪分化过程。C/EBP β 是诱导脂肪细胞分化的重要转录因子, C/EBP β 基因敲除, 不仅抑制了脂肪形成, 还维持了Wnt/ β -catenin信号通路的活性^[45]。相反, 过表达C/EBP β 会大幅度抑制Wnt信号通路。C/EBP β 通过直接与Wnt10b启动子区域结合, 抑制Wnt10b的转录。Dact1 (Dapper1/Frdo1)作为一个脂肪前体细胞基因参与调控脂肪形成^[46]。在脂肪形成过程中, Dact1表达量下降。敲除Dact1以后, 经典Wnt信号通路激活导致脂肪形成减少。Dact1过表达刺激Sfrps表达升高, Wnt相关蛋白表达降低, 从而促进脂肪生成。Dact1与经典Wnt信号通路协调表达以响应营养状态变化, 响应体内脂肪形成过程中的药理学刺激, 以及饮食性和遗传性肥胖的发育。脂肪调控蛋白Chibby缺失时, 脂肪分化缺陷。它实际上作为 β -catenin抑制因子, 竞争性地与LEF/TCF蛋白结合, 抑制 β -catenin复合体的转录活性, 从而促进脂肪细胞分化^[47]。组蛋白H3K27甲基转移酶Ezh2, 会结合一系列经典Wnt基因, 如Wnt1, Wnt6, Wnt10a, Wnt10b启动子区域, 抑制这些基因的表达, 从而促进脂肪细胞分化^[48]。

地塞米松是脂肪细胞体外诱导分化的重要激素之一, 它由糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)介导, 通过上调Axin2水平, 抑制经典Wnt信号通路, 从而促进脂肪细胞分化^[49]。TGF β 也通过Wnt信号通路调解脂肪细胞分化与基因表达^[50]。TGF β 1与Wnt3a会促进 β -catenin积累, 促进AKT以及p44/42 MAPK磷酸化。两种蛋白激活复杂的信号调控网络, 各自独立地调节脂肪细胞的分化与功能。Wnt信号通路在介导胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide-1, GLP-1)影响脂肪细胞分化的过程中发挥了作用^[51]。GLP-1促进脂肪细胞分化和脂滴积累。在脂肪细胞分化过程中, Wnt4表达上调, 并且在GLP-1的作用下进一步增强。在GLP-1的作用下, β -catenin重新定位回到细胞质膜。由此, GLP-1通过调节Wnt4/ β -catenin信号通路促进脂肪形成。

一些microRNA也可以通过经典Wnt信号通路调节脂肪生成。microRNA是一类短片段的(22~24 nt)非编码RNA, 它们控制mRNA的稳定性以及翻译, 起到转录后水平的多样调控功能。通过基因芯片分析, 得

到了18个miRNA可能通过抑制Wnt信号通路促进脂肪生成。与此同时, 有29种miRNA通过激活Wnt信号通路抑制脂肪生成^[52]。miR-8是一个保守的miRNA, 它通过靶向Wls基因, 影响Wnt蛋白的分泌, 促进脂肪细胞分化^[53]。Clock蛋白能直接调控Wnt信号转导通路相关组分的表达, 促进脂肪前体细胞的细胞周期进程, 抑制脂肪形成并可能与细胞分化有关^[54]。

5 非经典Wnt信号通路对脂肪发育的影响

非经典Wnt蛋白以Wnt5a和Wnt5b为典型代表(图1)。Wnt5a敲除小鼠骨髓当中, 脂肪组织随年龄增加, 骨骼含量持续下降。Wnt5a可能通过Ror2/Frizzled受体, 激活CAMK II-TAK1-TAB2通路, 使PPAR γ 失活, 从而抑制脂肪细胞分化^[55]。与此矛盾的是, 3T3-L1脂肪前体细胞当中通过RNAi抑制Wnt5a, Wnt4等基因表达, 会延缓脂肪细胞分化, 这显示Wnt4/Wnt5a可以促进脂肪细胞分化^[56]。Wnt5b也似乎能促进脂肪细胞分化。在人群中, 通过关联分析发现, Wnt5b基因位点与II型糖尿病有相关性^[21]。在3T3-L1脂肪前体细胞当中过表达Wnt5b, 则能抑制Wnt/ β -catenin信号通路的活性, 促进脂肪细胞分化^[57,58]。

6 Wnt信号通路参与调控线粒体代谢与炎症反应

肥胖往往伴随脂肪组织的慢性炎症反应, 巨噬细胞的浸润, 进而引发糖尿病的发展。脂肪组织会分泌一些Wnt相关蛋白抑制脂肪分化, 还会分泌许多Wnt因子促进或抑制炎症反应, 影响葡萄糖的代谢平衡(图2)。Sfrp5是与Wnt信号通路相关的抗炎症脂肪因子, 在肥胖和二型糖尿病模型中其表达受阻^[29]。高脂饲养的Sfrp5敲除小鼠表现出严重的葡萄糖耐受不良和肝性脂肪变性, 该小鼠的脂肪组织积累了激活的巨噬细胞。在肥胖小鼠模型中通过腺病毒转入Sfrp5改善了其葡萄糖耐受不良和肝性脂肪变性。Sfrp5不仅能抑制炎症反应, 还能抑制脂肪组织的线粒体代谢^[59]。在脂肪细胞中, 受到PGC1 α 和线粒体转录因子的影响, Sfrp5缺失增加线粒体活性, 从而刺激了氧化能力。经典Wnt信号蛋白Wnt3a也能促进线粒体生成, 氧化磷酸化反应^[60]。Wnt3a是通过胰岛素反应蛋白IRS的表达, 激活胰岛素信号通路。在胰岛素(insulin)刺激下, Foxo转录蛋白被PI3/Akt磷酸化, 从而刺激细胞增殖,

促进脂肪代谢^[61]. 而Foxo可以与TCF蛋白竞争性结合 β -catenin, 抑制Wnt信号通路的活性, 从而抑制成骨细胞分化, 促进脂肪细胞分化^[62]. 胰岛素通路通过Foxo与 β -catenin的结合, 负向调控Wnt信号通路, 协调脂肪与糖代谢^[63].

另一个脂肪分泌的蛋白Wnt5a, 在肥胖人群和*ob/ob*肥胖小鼠的内脏脂肪中的表达水平相对上升^[64]. 在*ob/ob*肥胖小鼠中敲除Wnt5a基因, 可以减缓小鼠的胰岛素抵抗, 减少脂肪组织炎症. 相反, Wnt5a在髓系细胞中过表达, 可以促进脂肪组织的炎症反应. 慢性低脂联素血症抑制了Wnt/ Ca^{2+} 和Wnt/JNK信号通路, 选择性调节Wnt配体, Frizzled和Lrp5/6受体的表达^[65]. 这两条信号通路可能也与由慢性低脂联素血症引起的

脂肪细胞结构变化、内源性脂联素生产和抗炎性有关. 综合而言, 脂肪组织分泌的Wnt5a通过JNK信号通路促进脂肪炎症反应, 是诱导胰岛素抵抗和II型糖尿病的风险因子.

围绕Wnt信号通路调控脂肪发育与代谢, 研究人员已经分析了很多蛋白和基因对脂肪细胞的作用, 在实验技术条件、交流合作日益进步的今天, 将会得到更多基因和蛋白信息, 通过Wnt信号通路, 对脂肪的发育和代谢产生作用. 在上述研究中, 大多数基因和蛋白通过经典Wnt/ β -catenin信号通路影响脂肪发育代谢, Wnt/ Ca^{2+} 和Wnt/PCP信号通路对脂肪发育代谢的调控作用还有待研究. 如何将上述研究运用到人类自身来治疗和预防肥胖及相关疾病, 还需要深入研究.

参考文献

- 1 Sun K, Kusminski C M, Scherer P E. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest*, 2011, 121: 2094–2101
- 2 Rosen E D, Spiegelman B M. What we talk about when we talk about fat. *Cell*, 2014, 156: 20–44
- 3 Cristancho A G, Lazar M A. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12: 722–734
- 4 Rosen E D, MacDougald O A. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7: 885–896
- 5 雷磊, 廖威明, 盛璞义, 等. 人类脂肪来源成体干细胞体外培养的生物学特征研究及供体年龄对其增殖的影响. *中国科学: 生命科学*, 2007, 37: 163–170
- 6 Prestwich T C, Macdougald O A. Wnt/ β -catenin signaling in adipogenesis and metabolism. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19: 612–617
- 7 Birsoy K, Chen Z, Friedman J. Transcriptional regulation of adipogenesis by KLF4. *Cell Metab*, 2008, 7: 339–347
- 8 Sue N, Jack B H A, Eaton S A, et al. Targeted disruption of the basic kruppel-like factor gene (*Klf3*) reveals a role in adipogenesis. *Mol Cell Biol*, 2008, 28: 3967–3978
- 9 Oishi Y, Manabe I, Tobe K, et al. Krüppel-like transcription factor KLF5 is a key regulator of adipocyte differentiation. *Cell Metab*, 2005, 1: 27–39
- 10 Li D, Yea S, Li S, et al. Kruppel-like factor-6 promotes preadipocyte differentiation through histone deacetylase 3-dependent repression of DLK1. *J Biol Chem*, 2005, 280: 26941–26952
- 11 Mori T, Sakaue H, Iguchi H, et al. Role of kruppel-like factor 15 (KLF15) in transcriptional regulation of adipogenesis. *J Biol Chem*, 2005, 280: 12867–12875
- 12 Kajimura S, Seale P, Spiegelman B M. Transcriptional control of brown fat development. *Cell Metab*, 2010, 11: 257–262
- 13 Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling in development and disease. *Cell*, 2006, 127: 469–480
- 14 苏尚, 吴畏. Wnt/ β -catenin信号通路对靶基因转录的调控. *中国科学: 生命科学*, 2014, 44: 1029–1042
- 15 Laudes M. Role of WNT pathway in the determination of human mesenchymal stem cells into preadipocytes. *J Mol Endocrinol*, 2011, 46: R65–R72
- 16 Kohn A D, Moon R T. Wnt and calcium signaling: β -Catenin-independent pathways. *Cell Calcium*, 2005, 38: 439–446
- 17 Kestler H A, Kühl M. From individual Wnt pathways towards a Wnt signalling network. *Philos Trans R Soc B*, 2008, 363: 1333–1347
- 18 Barrow J R. Wnt/PCP signaling: a veritable polar star in establishing patterns of polarity in embryonic tissues. *Semin Cell Dev Biol*, 2006, 17: 185–193
- 19 Karner C, Wharton K A, Carroll T J. Planar cell polarity and vertebrate organogenesis. *Semin Cell Dev Biol*, 2006, 17: 194–203
- 20 Gao B, Song H, Bishop K, et al. Wnt signaling gradients establish planar cell polarity by inducing Vangl2 phosphorylation through Ror2. *Dev Cell*, 2011, 20: 163–176

- 21 Kanazawa A, Tsukada S, Sekine A, et al. Association of the gene encoding wingless-type mammary tumor virus integration-site family member 5B (*WNT5B*) with type 2 diabetes. *Am J Hum Genet*, 2004, 75: 832–843
- 22 Salpea K D, Gable D R, Cooper J A, et al. The effect of *WNT5B* IVS3C>G on the susceptibility to type 2 diabetes in UK Caucasian subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009, 19: 140–145
- 23 Burwinkel B, Shanmugam K S, Hemminki K, et al. Transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) variant is associated with familial breast cancer risk: a case-control study. *BMC Cancer*, 2006, 6: 268
- 24 Zhang C, Qi L, Hunter D J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene and the risk of type 2 diabetes in large cohorts of U.S. women and men. *Diabetes*, 2006, 55: 2645–2648
- 25 Grant S F A, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*, 2006, 38: 320–323
- 26 Christodoulides C, Scarda A, Granzotto M, et al. *WNT10B* mutations in human obesity. *Diabetologia*, 2006, 49: 678–684
- 27 Lagathu C, Christodoulides C, Tan C Y, et al. Secreted frizzled-related protein 1 regulates adipose tissue expansion and is dysregulated in severe obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2010, 34: 1695–1705
- 28 Wang R, Hong J, Liu R, et al. SFRP5 acts as a mature adipocyte marker but not as a regulator in adipogenesis. *J Mol Endocrinol*, 2014, 53: 405–415
- 29 Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, et al. Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity. *Science*, 2010, 329: 454–457
- 30 Christodoulides C, Laudes M, Cawthorn W P, et al. The Wnt antagonist Dickkopf-1 and its receptors are coordinately regulated during early human adipogenesis. *J Cell Sci*, 2006, 119: 2613–2620
- 31 Gustafson B, Smith U. The WNT inhibitor dickkopf 1 and bone morphogenetic protein 4 rescue adipogenesis in hypertrophic obesity in humans. *Diabetes*, 2012, 61: 1217–1224
- 32 Visweswaran M, Pohl S, Arfuso F, et al. Multi-lineage differentiation of mesenchymal stem cells-To Wnt, or not Wnt. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 68: 139–147
- 33 Bennett C N, Longo K A, Wright W S, et al. Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt10b. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 3324–3329
- 34 Cawthorn W P, Bree A J, Yao Y, et al. Wnt6, Wnt10a and Wnt10b inhibit adipogenesis and stimulate osteoblastogenesis through a β -catenin-dependent mechanism. *Bone*, 2012, 50: 477–489
- 35 Li H X, Luo X, Liu R X, et al. Roles of Wnt/ β -catenin signaling in adipogenic differentiation potential of adipose-derived mesenchymal stem cells. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 291: 116–124
- 36 Bennett C N, Ross S E, Longo K A, et al. Regulation of Wnt signaling during adipogenesis. *J Biol Chem*, 2002, 277: 30998–31004
- 37 Ross S E, Hemati N, Longo K A, et al. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science*, 2000, 289: 950–953
- 38 Wright W S, Longo K A, Dolinsky V W, et al. Wnt10b inhibits obesity in *ob/ob* and agouti mice. *Diabetes*, 2007, 56: 295–303
- 39 Kang S, Bajnok L, Longo K A, et al. Effects of Wnt signaling on brown adipocyte differentiation and metabolism mediated by PGC-1 α . *Mol Cell Biol*, 2005, 25: 1272–1282
- 40 Tseng Y H, Butte A J, Kokkotou E, et al. Prediction of preadipocyte differentiation by gene expression reveals role of insulin receptor substrates and necln. *Nat Cell Biol*, 2005, 7: 601–611
- 41 Tseng Y H, Kriauciunas K M, Kokkotou E, et al. Differential roles of insulin receptor substrates in brown adipocyte differentiation. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 1918–1929
- 42 Xu C, Wang J, Zhu T, et al. Cross-talking between PPAR and WNT signaling and its regulation in mesenchymal stem cell differentiation. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11: 247–254
- 43 Takada I, Kouzmenko A P, Kato S. Wnt and PPAR γ signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis. *Nat Rev Rheumatol*, 2009, 5: 442–447
- 44 Longo K A, Kennell J A, Ochocinska M J, et al. Wnt signaling protects 3T3-L1 preadipocytes from apoptosis through induction of insulin-like growth factors. *J Biol Chem*, 2002, 277: 38239–38244
- 45 Chung S S, Lee J S, Kim M, et al. Regulation of Wnt/ β -catenin signaling by CCAAT/enhancer binding protein β during adipogenesis. *Obesity*, 2012, 20: 482–487
- 46 Lagathu C, Christodoulides C, Virtue S, et al. *Dact1*, a nutritionally regulated preadipocyte gene, controls adipogenesis by coordinating the Wnt/ β -catenin signaling network. *Diabetes*, 2009, 58: 609–619
- 47 Li F Q, Singh A M, Mofunanya A, et al. Chibby promotes adipocyte differentiation through inhibition of β -catenin signaling. *Mol Cell Biol*, 2007, 27: 4347–4354

- 48 Wang L, Jin Q, Lee J E, et al. Histone H3K27 methyltransferase Ezh2 represses *Wnt* genes to facilitate adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 7317–7322
- 49 Naito M, Mikami Y, Takagi M, et al. Up-regulation of Axin2 by dexamethasone promotes adipocyte differentiation in ROB-C26 mesenchymal progenitor cells. *Cell Tissue Res*, 2013, 354: 761–770
- 50 Lu H, Ward M G, Adeola O, et al. Regulation of adipocyte differentiation and gene expression-crosstalk between TGF β and wnt signaling pathways. *Mol Biol Rep*, 2013, 40: 5237–5245
- 51 Liu R, Li N, Lin Y, et al. Glucagon like peptide-1 promotes adipocyte differentiation via the Wnt4 mediated sequestering of β -catenin. *PLoS One*, 2016, 11: e0160212
- 52 Qin L, Chen Y, Niu Y, et al. A deep investigation into the adipogenesis mechanism: profile of microRNAs regulating adipogenesis by modulating the canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway. *BMC Genomics*, 2010, 11: 320
- 53 Kennell J A, Gerin I, MacDougald O A, et al. The microRNA miR-8 is a conserved negative regulator of Wnt signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 15417–15422
- 54 Zhu Z, Hua B, Xu L, et al. CLOCK promotes 3T3-L1 cell proliferation via Wnt signaling. *IUBMB Life*, 2016, 68: 557–568
- 55 Takada I, Mihara M, Suzawa M, et al. A histone lysine methyltransferase activated by non-canonical Wnt signalling suppresses PPAR- γ transactivation. *Nat Cell Biol*, 2007, 9: 1273–1285
- 56 Nishizuka M, Koyanagi A, Osada S, et al. Wnt4 and Wnt5a promote adipocyte differentiation. *FEBS Lett*, 2008, 582: 3201–3205
- 57 Kanazawa A, Tsukada S, Kamiyama M, et al. Wnt5b partially inhibits canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway and promotes adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 330: 505–510
- 58 van Tienen F H J, Laeremans H, van der Kallen C J H, et al. Wnt5b stimulates adipogenesis by activating PPAR γ , and inhibiting the β -catenin dependent Wnt signaling pathway together with Wnt5a. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 387: 207–211
- 59 Mori H, Prestwich T C, Reid M A, et al. Secreted frizzled-related protein 5 suppresses adipocyte mitochondrial metabolism through WNT inhibition. *J Clin Invest*, 2012, 122: 2405–2416
- 60 Yoon J C, Ng A, Kim B H, et al. Wnt signaling regulates mitochondrial physiology and insulin sensitivity. *Genes Dev*, 2010, 24: 1507–1518
- 61 Lee S, Dong H H. FoxO integration of insulin signaling with glucose and lipid metabolism. *J Endocrinol*, 2017, 233: R67–R79
- 62 Iyer S, Ambrogini E, Bartell S M, et al. FOXOs attenuate bone formation by suppressing Wnt signaling. *J Clin Invest*, 2013, 123: 3409–3419
- 63 Manolagas S C, Almeida M. Gone with the Wnts: β -catenin, T-cell factor, forkhead box O, and oxidative stress in age-dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism. *Mol Endocrinol*, 2007, 21: 2605–2614
- 64 Fuster J J, Zuriaga M A, Ngo D T M, et al. Noncanonical Wnt signaling promotes obesity-induced adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction independent of adipose tissue expansion. *Diabetes*, 2015, 64: 1235–1248
- 65 Wada N, Hashinaga T, Otake S, et al. Selective modulation of Wnt ligands and their receptors in adipose tissue by chronic hyperadiponectinemia. *PLoS One*, 2013, 8: e67712

Wnt signaling regulates adipose tissue formation and metabolism

CAO YiWei & GUO XiZhi

*Key Laboratory for the Genetics of Developmental and Neuropsychiatric Disorders, Ministry of Education, Bio-X
Institutes, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China*

Obesity is one of the main risk factors for type II diabetes and cardiovascular diseases, while Wnt signaling is one of the important signaling pathways implicated in multiple cellular differentiation and developmental processes. Here, we first describe adipose tissue formation, regulators for adipogenic differentiation, and the canonical and non-canonical Wnt signaling pathways. We then review the impact of Wnt signaling on adipose tissue formation as well as mitochondrial metabolism and inflammation, which are involved in obesity and diabetes development.

Wnt signaling pathway, adipocyte differentiation, type II diabetes

doi: [10.1360/N052017-00072](https://doi.org/10.1360/N052017-00072)