

DOI:10.16781/j.0258-879x.2019.03.0321

• 综述 •

水通道蛋白 1 在周围神经系统中的分布与功能研究进展

孟 威, 江 华*

海军军医大学(第二军医大学)长征医院整形外科, 上海 200003

[摘要] 水通道蛋白 1 (AQP1) 是分布于周围神经系统的主要水通道蛋白, 其在三叉神经节、背根神经节和肠神经系统等外周神经结构的神经元和神经胶质细胞中均有表达。AQP1 可能参与周围神经系统神经节和神经纤维束在生理和病理情况下水平衡的调节, 在维持周围神经系统病理状态下细胞内外的水平衡中起关键作用。研究 AQP1 分布与功能将有助于深入理解神经系统的病理生理活动, 并为临床治疗提供新的途径和方法。本文对近年来相关研究进展作一综述。

[关键词] 水通道蛋白 1; 周围神经系统; 三叉神经节; 脊神经节; 肠神经系统

[中图分类号] R 745 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)03-0321-04

Advances on distribution and function of aquaporin 1 in the peripheral nervous system

MENG Wei, JIANG Hua*

Department of Plastic Surgery, Changzheng Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] Aquaporin 1 (AQP1) is an aquaporin distributed in the peripheral nervous system. It has been found in neurons and glial cells of peripheral nerve structures, including trigeminal ganglion, dorsal root ganglion and enteric nervous system. AQP1 may be involved in the regulation of water balance of ganglia and nerve fiber bundles in the peripheral nervous system under physiological and pathological conditions, and plays a key role in maintaining the intracellular and extracellular water balance of peripheral nervous system under pathological condition. Knowing the structure and function of AQP1 can contribute to the understanding of the pathophysiology of the nervous system, providing new ways and methods for clinical treatment. This review summarizes the recent researches on AQP1.

[Key words] aquaporin 1; peripheral nervous system; trigeminal ganglion; spinal ganglia; enteric nervous system

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(3): 321-324]

水通道蛋白 (aquaporin, AQP) 广泛分布于动物、植物和微生物中。1988 年, 美国学者 Denker 等^[1]在分离红细胞 Rh 抗原时偶然发现并证明了一种高效介导跨膜水转运的特异性通道蛋白, 后将其命名为 AQP1。迄今为止, 已在哺乳动物体内发现了 13 种 AQP (AQP0~AQP12)^[2-4]。AQP 的功能主要是参与水的吸收、排出及维持细胞内外水平衡, 参与组织器官水肿的形成和消除, 在维持机体水平衡中起重要作用, 且与水平衡紊乱导致的一系列疾病密切相关^[5-7]。AQP 也参与调控一些重要的细胞功能, 包括细胞增殖和迁移、细胞凋亡、吞噬作用和神经信号传导等^[8-10]。AQP1 是分布于神经系统的最主要 AQP^[11-12], 在三叉神经节、背根

神经节和肠神经系统等周围神经系统的神经元和神经胶质细胞均有表达, 可能在维持周围神经系统病理状态下细胞内外的水平衡中起关键作用^[5,13]。啮齿动物模型中有限的的数据表明 AQP1 参与外周疼痛感觉, 并与糖尿病性肠功能障碍有关^[14], 因此, 对 AQP1 结构与功能的研究将有助于深入理解神经系统的病理生理活动, 并为临床治疗提供新的途径和方法。本文就 AQP1 在周围神经系统中的分布与功能研究进展作一综述。

1 AQP1 的分子结构

AQP1 是特异性跨膜水转运膜内蛋白, 其分子结构可以体现出 AQP 家族的一般特征^[10,15]。人

[收稿日期] 2018-07-09 **[接受日期]** 2018-08-24

[基金项目] 国家自然科学基金(31271264)。Supported by National Natural Science Foundation of China (31271264)。

[作者简介] 孟 威, 硕士, 主治医师。E-mail: mengwei121@foxmail.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81886777, E-mail: dosjh@126.com

AQP1 基因由 3 个内含子和 4 个外显子构成, 定位于染色体 7q14^[16]。*AQP1* 蛋白一级结构是由 269 个氨基酸残基组成的 6 次跨膜的单肽链, 其氨基末端和羧基末端均位于细胞膜的细胞质侧, 含 3 个细胞外环 (A、C、E) 和 2 个细胞内环 (B、D)^[10]。*AQP1* 二级结构分别由 36%~40% 的 α 螺旋和 42%~43% 的 β 片层构成^[17]。它含有 6 个跨膜的疏水 α 螺旋及包含天冬氨酸-脯氨酸-丙氨酸 (asparagine-proline-alanine, NPA) 结构基序的反向平行 β 片层, 这些片层伸入磷脂双层, 并在质膜上形成只允许单个水分子通过的孔道^[10]。*AQP1* 的三维结构是“沙漏”模式, 包含 NPA 的 B、E 环折返穿入脂质双分子层, 并且与邻近的跨膜区形成 2 个半孔道 (hemipore-1、2), 彼此对称分布构成一个狭窄的分子通道, 而 NPA 基序则位于通道的核心^[17]。*AQP1* 四级结构是由 4 个对称排列的长 5 nm、直径为 3.2 nm 的圆筒状亚基包绕而成的四聚体^[18-19], 每个亚基均可独立成为水通道, 水分子成单一纵列进入弯曲狭窄的孔道, 孔道中的极性与偶极力会帮助水分子旋转以适当的角度通过狭窄的通道, 另外孔道中存在的一个带正电的区域会排斥带正电的离子, 从而避免了水合质子的通过^[14,17]。因此, 水通道能选择性地通过大量的水, 不允许其他离子或分子通过, 四聚体的结构对于维持单个亚基的位置有重要意义。

2 *AQP1* 在周围神经系统的分布与功能

自 2004 年发现了三叉神经节中 *AQP1* mRNA 的表达^[20], 研究者们在对周围神经系统中 *AQP1* 的表达、调节和功能方面取得了显著进展。目前已发现 *AQP1* 可表达于三叉神经节、牙周鲁菲尼神经末梢、背根神经节和肠神经系统中的神经元或神经胶质细胞, 可能参与周围神经系统神经节和神经纤维束在生理和病理情况下水平平衡的调节, 并且 *AQP1* 还可能参与外周疼痛的感知^[21]。

2.1 *AQP1* 在三叉神经节的分布与功能 2004 年, Matsumoto 等^[20]在躯体感觉相关神经节的神经元上通过基因微阵列分析发现了 *AQP1* mRNA 的存在, 首次证明了 *AQP1* 在周围神经系统中表达。Gao 等^[22]采用原位杂交技术检测到 *AQP1* mRNA 在三叉神经和颞骨岩部的神经节神经元分布, 在节状神经节上可检测到部分神经元存在 *AQP1* mRNA, 并发现 *AQP1* 主要表达于直径在 30 μm 以下的中小型神经元。这项研究提示 *AQP1* 有可能在面部、口腔、咽部的感觉神经中分布。牙周鲁菲尼神经

末梢由牙周膜内的三叉神经轴突末梢构成, 是一种低阈值慢适应力感受器, 也是牙周膜内最主要的压力感受器, 可将咀嚼力等刺激信号通过三叉神经传入中枢神经系统, 调节咀嚼肌的收缩活动^[21]。Nandasena 等^[23]使用免疫荧光双标 *AQP1* 及施万细胞标志物 S-100, 发现 *AQP1* 位于大鼠牙周鲁菲尼神经末梢的施万细胞表面; 通过对三叉神经上 *AQP1* 分布的神经元的体积进行定量分析发现, 66.9% 的 *AQP1* 阳性细胞大小在 400~1 000 μm^2 (平均 671 μm^2), 属于中型的介导机械力传导的神经元, 这与 Gao 等^[22]的研究相吻合。这项研究首次报道了 *AQP1* 位于机械力感受器的轴突末梢, 提示 *AQP1* 在牙周鲁菲尼神经末梢传导机械感受的过程中参与维持渗透平衡并发挥重要作用; 另外, 由于牙周鲁菲尼神经末梢具有高度神经可塑性以及 *AQP1* 可参与细胞的迁移, 推测牙周鲁菲尼神经末梢感受牙齿咬合力可能与 *AQP1* 有关。*AQP1* 在牙周鲁菲尼神经末梢表达的意义可以通过 *AQP1* 基因敲除小鼠模型进一步研究。

2.2 *AQP1* 在坐骨神经的分布与功能 Oshio 等^[24]和 Gao 等^[25]分别通过免疫荧光技术检测发现 *AQP1* 在小鼠和人的坐骨神经中表达, 但是目前 *AQP1* 在坐骨神经中的定位及功能仍未明确, 未来需要进一步研究。

2.3 *AQP1* 在背根神经节的分布与功能 Oshio 等^[24]首次报道了 *AQP1* 定位于小鼠周围神经系统背根神经节的小型神经元和神经纤维。使用 P 物质和瞬时电压感受器阳离子通道子类 V 成员 1 (transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1; TRPV1) 在小鼠背根神经节对 *AQP1* 共定位发现, *AQP1* 位于背根神经节 C 类纤维痛觉神经元; 通过对比 *AQP1* 基因敲除小鼠和正常小鼠 *AQP1* 在热、机械、化学伤害引起疼痛信号传导中的作用, 发现 *AQP1* 基因敲除小鼠对热和辣椒素化学刺激的反应性较正常小鼠降低, 但对机械刺激或甲醛溶液刺激的反应性未见降低, 这项研究首次证明了 *AQP1* 参与痛觉信号传导。然而 Shields 等^[26]报道的一项随访研究提出了与 Oshio 等^[24]不同的意见, 他们发现 *AQP1* 蛋白位于脊髓处理伤害性刺激信号相关的层面, 背根神经节痛觉感受器神经元细胞膜上可检测到 *AQP1*, 并且坐骨神经横断术后可以检测到脊髓灰质后角神经元 *AQP1* 表达改变; 然而在 *AQP1* 敲除的小鼠中进行急性和持续性疼痛测试, 通过体内电生理测量和行为分析, 未发现疼痛感觉的缺失。因此认为, *AQP1* 尽管在疼痛初级传

入神经元中表达丰富且表达受到疼痛感觉的调控,但并不为正常疼痛信号传导所必需。

Zhang 和 Verkman^[27]对 *AQP1* 敲除小鼠的背根神经节神经元进行更广泛的行为测试、免疫定位、水渗透性和膜片钳研究,发现 *AQP1* 基因敲除的小鼠对炎症性热和冷痛觉的行为反应大大降低,在 *AQP1* 缺陷的背根神经节神经元痛觉缺失主要是由电压门控钠离子通道 Nav1.8 功能受损导致的。在转染细胞模型中通过膜片钳、免疫沉淀反应和单粒子跟踪研究,发现了一种新的 *AQP1*-Nav1.8 交互作用, *AQP1* 敲除小鼠对疼痛的感受受到了一定程度的影响。因此认为未来可以使用 *AQP1* 抑制剂降低痛觉,达到在脊髓水平突触前实现镇痛作用。也有研究提示 *AQP1* 与中枢神经系统痛觉有关^[28-30],推测 *AQP1* 也很可能与周围神经系统痛觉有关。目前对于 *AQP1* 基因敲除小鼠中 *AQP1* 参与痛觉感受的研究仍存在争议,需要进一步探索。

2.4 *AQP1* 在肠神经系统的分布与功能 *AQP* 在周围神经系统和中枢神经系统的分布存在差异。2006年, Gao 等^[25]通过免疫细胞化学方法发现 *AQP1* 在人食管黏膜下层和肠肌层的神经丛大量分布,使用 S-100 和 *AQP1* 共标记发现 *AQP1* 位于胶质细胞,神经节部位的神经元没有被 *AQP1* 抗体标记;同样在胰腺神经节也发现了类似的 *AQP1* 选择性分布于胶质细胞。Nagahama 等^[31]报道 *AQP1* 在大鼠回肠的肠神经系统大量分布,并且定位于约 9% 的 HuC/D 阳性神经元;Ishihara 等^[32]发现 *AQP1* 在大鼠肠肌神经丛神经元和神经纤维分布,并通过定量分析发现 *AQP1* 定位于约 5% 的 HuC/D 阳性神经元,两者的数据存在差异。为研究 *AQP1* 与糖尿病患者胃肠道功能紊乱的关系, Ishihara 等^[32]比较了链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 诱导的糖尿病模型大鼠与正常大鼠回肠 *AQP1* 阳性的肌间神经元的分布和数量,发现尽管正常大鼠和糖尿病模型大鼠中 HuC/D 阳性肌间神经元的总数相似,但是糖尿病模型大鼠中 *AQP1* 阳性神经元的数量较正常大鼠增加了近 2 倍;此外,在糖尿病模型大鼠的纵向和环状肌层的二级和三级肌间神经丛中发现了许多带有肿胀膨体的异常 *AQP1* 阳性神经纤维。推测 *AQP1* 阳性神经元和带有肿胀膨体的 *AQP1* 阳性神经纤维数量增加归因于糖尿病模型大鼠的长期高血糖损害,并且可能引起糖尿病性胃肠功能紊乱。Arciszewski 等^[33]观察到 *AQP1* 在羊肠神经系统的定位与大鼠肠神经系统中的神经元表达模式类似,然而在羊肌间神经元未检测到 *AQP1* 表达,只在十二指肠黏膜下神经元检测到 *AQP1* 表达,这些黏膜下 *AQP1* 阳性神经元可能属于感觉神经元一个亚群,因为这些神经元

绝大多数对 P 物质存在免疫反应性;但在羊肠黏膜下和肌间神经丛中的胶质细胞中均未检测到 *AQP1* 表达。上述结果证明 *AQP1* 表达在肠神经系统中存在物种差异, *AQP1* 在大鼠回肠肌层神经丛的神经元表达模式不同于人类食管和胰腺神经丛的神经胶质细胞特异性表达。提示 *AQP1* 在不同物种不同部位周围神经系统表达也有所不同。

AQP1 作为肠道神经系统中的水通道,其生理功能目前还未明确。2001年, Ma 等^[34]发现在 *AQP1* 基因敲除小鼠上发现膳食脂肪吸收受到影响,但是对于 *AQP1* 是否涉及潜在的神经元调控机制目前还未有报道,且在 *AQP1* 缺乏的人中未见明显的胃肠道异常^[5]。因此 *AQP1* 在肠蠕动、黏膜运输和肠疼痛知觉的功能仍需进一步研究^[6]。

3 小结

综上所述,通过近年来的研究,人们对 *AQP1* 在周围神经系统的分布及其与多种神经系统疾病的关系有了进一步的认识。但 *AQP1* 在周围神经系统中的研究仍处于早期阶段, *AQP1* 在人类和动物模型神经系统分布的描述还不完全,且 *AQP1* 在周围神经系统各种结构中的功能很大程度上未知。虽然研究支持 *AQP1* 参与外周神经痛觉感知,被认为是止痛药物的靶点^[27,30],但 *AQP1* 在疼痛感知中的作用仍需要明确。而且人们对影响 *AQP1* 表达的因素所知甚少,对 *AQP1* 抑制剂和激动剂的研究也不够深入,还有许多问题仍未得到解答^[35]。未来的研究仍需进一步扩展对周围神经系统中 *AQP1* 功能的理解,并探讨将其作为相关神经系统疾病新靶点开发治疗药物的可行性。

[参考文献]

- [1] DENKER B M, SMITH B L, KUHAJDA F P, AGRE P. Identification, purification, and partial characterization of a novel Mr 28 000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules[J]. J Biol Chem, 1988, 263: 15634-15642.
- [2] SOVERAL G, CASINI A. Aquaporin modulators: a patent review (2010-2015)[J]. Expert Opin Ther Pat, 2017, 27: 49-62.
- [3] FILIPPIDIS A S, CAROZZA R B, REKATE H L. Aquaporins in brain edema and neuropathological conditions[J/OL]. Int J Mol Sci, 2016, 18. pii: E55. doi: 10.3390/ijms18010055.
- [4] ZHU C, CHEN Z, JIANG Z. Expression, distribution and role of aquaporin water channels in human and animal stomach and intestines[J/OL]. Int J Mol Sci, 2016, 17. pii: E1399. doi: 10.3390/ijms17091399.
- [5] POTOKAR M, JORGACĀEVSKI J, ZOREC R. Astrocyte aquaporin dynamics in health and disease[J/OL]. Int J Mol Sci, 2016, 17. pii: E1121. doi: 10.3390/ijms17071121.

- [6] HOSHI A, TSUNODA A, TADA M, NISHIZAWA M, UGAWA Y, KAKITA A. Expression of aquaporin 1 and aquaporin 4 in the temporal neocortex of patients with Parkinson's disease[J]. *Brain Pathol*, 2017, 27: 160-168.
- [7] SONG D, YANG Y, HE N, TIAN X, SANG D S, LI Y J. The involvement of AQP1 in myocardial edema induced by pressure overload in mice[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22: 4969-4974.
- [8] YANG W Y, TAN Z F, DONG D W, DING Y, MENG H, ZHAO Y, et al. Association of aquaporin 1 with tumor migration, invasion and vasculogenic mimicry in glioblastoma multiforme[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 3206-3211.
- [9] GUAN Y, CHEN J, ZHAN Y, LU H. Effects of dexamethasone on C6 cell proliferation, migration and invasion through the upregulation of AQP1[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15: 7595-7602.
- [10] BENGGA G. The first discovered water channel protein, later called aquaporin 1: molecular characteristics, functions and medical implications[J]. *Mol Aspects Med*, 2012, 33(5/6): 518-534.
- [11] OKLINSKI M K, SKOWRONSKI M T, SKOWRONSKA A, RÜTZLER M, NØRGAARD K, NIELAND J D, et al. Aquaporins in the spinal cord[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17. pii: E2050. doi: 10.3390/ijms17122050.
- [12] VERKMAN A S, TRADTRANTIP L, SMITH A J, YAO X. Aquaporin water channels and hydrocephalus[J]. *Pediatr Neurosurg*, 2017, 52: 409-416.
- [13] LIAO Z Q, YE M, YU P G, XIAO C, LIN F Y. Glioma-associated oncogene homolog 1 (Gli1)-aquaporin1 pathway promotes glioma cell metastasis[J]. *BMB Rep*, 2016, 49: 394-399.
- [14] MA T, GAO H, FANG X, YANG H. Water channel proteins in the peripheral nervous system in health and disease[J]. *Mol Aspects Med*, 2012, 33(5/6): 605-611.
- [15] WANG S, ING C, EMAMI S, JIANG Y, LIANG H, POMÈS R, et al. Structure and dynamics of extracellular loops in human aquaporin-1 from solid-state NMR and molecular dynamics[J]. *J Phys Chem B*, 2016, 120: 9887-9902.
- [16] DEEN P M, WEGHUIS D O, VAN KESSEL A G, WIERINGA B, VAN OS C H. The human gene for water channel aquaporin 1 (AQP1) is localized on chromosome 7p15→p14[J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1994, 65: 243-246.
- [17] TANI K, FUJIYOSHI Y. Water channel structures analysed by electron crystallography[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840: 1605-1613.
- [18] TO J, TORRES J. Fragment screening of human aquaporin 1[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 449. doi: 10.3390/ijms17040449.
- [19] 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.
- [20] MATSUMOTO I, NAGAMATSU N, ARAI S, EMORI Y, ABE K. Identification of candidate genes involved in somatosensory functions of cranial sensory ganglia[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2004, 126: 98-102.
- [21] DE CARLOS F, COBO J, MACÍAS E, FEITO J, COBO T, CALAVIA M G, et al. The sensory innervation of the human pharynx: searching for mechanoreceptors[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2013, 296: 1735-1746.
- [22] GAO J, TAN M, GU M, MARSHALL C, DING J, HU G, et al. Cellular localization of aquaporin-1 in the human and mouse trigeminal systems[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7: e46379. doi: 10.1371/journal.pone.0046379.
- [23] NANDASENA B G, SUZUKI A, AITA M, KAWANO Y, NOZAWA-INOUE K, MAEDA T. Immunolocalization of aquaporin-1 in the mechanoreceptive Ruffini endings in the periodontal ligament[J]. *Brain Res*, 2007, 1157: 32-40.
- [24] OSHIO K, WATANABE H, YAN D, VERKMAN A S, MANLEY G T. Impaired pain sensation in mice lacking Aquaporin-1 water channels[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 341: 1022-1028.
- [25] GAO H, HE C, FANG X, HOU X, FENG X, YANG H, et al. Localization of aquaporin-1 water channel in glial cells of the human peripheral nervous system[J]. *Glia*, 2006, 53: 783-787.
- [26] SHIELDS S D, MAZARIO J, SKINNER K, BASBAUM A I. Anatomical and functional analysis of aquaporin 1, a water channel in primary afferent neurons[J]. *Pain*, 2007, 131(1/2): 8-20.
- [27] ZHANG H, VERKMAN A S. Aquaporin-1 tunes pain perception by interaction with $\text{Na}_v1.8$ Na^+ channels in dorsal root ganglion neurons[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 5896-5906.
- [28] BAO F, CHEN M, ZHANG Y, ZHAO Z. Hypoalgesia in mice lacking aquaporin-4 water channels[J]. *Brain Res Bull*, 2010, 83: 298-303.
- [29] CHEN M L, BAO F, ZHANG Y Q, ZHAO Z Q. Effects of aquaporin 4 deficiency on morphine analgesia and chronic tolerance: a study at spinal level[J]. *J Mol Neurosci*, 2010, 42: 140-144.
- [30] XU G Y, WANG F, JIANG X, TAO J. Aquaporin 1, a potential therapeutic target for migraine with aura[J/OL]. *Mol Pain*, 2010, 6: 68. doi: 10.1186/1744-8069-6-68.
- [31] NAGAHAMA M, MA N, SEMBA R, NARUSE S. Aquaporin 1 immunoreactive enteric neurons in the rat ileum[J]. *Neurosci Lett*, 2006, 395: 206-210.
- [32] ISHIHARA E, NAGAHAMA M, NARUSE S, SEMBA R, MIURA T, USAMI M, et al. Neuropathological alteration of aquaporin 1 immunoreactive enteric neurons in the streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Auton Neurosci*, 2008, 138: 31-40.
- [33] ARCISZEWSKI M B, STEFANIAK M, ZACHARKO-SIEMBIDA A, CAŁKA J. Aquaporin 1 water channel is expressed on submucosal but not myenteric neurons from the ovine duodenum[J]. *Ann Anat*, 2011, 193: 81-85.
- [34] MA T, JAYARAMAN S, WANG K S, SONG Y, YANG B, LI J, et al. Defective dietary fat processing in transgenic mice lacking aquaporin-1 water channels[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 280: C126-C134.
- [35] 胡皓, 江华. 水通道蛋白抑制剂和分子靶向治疗的研究进展[J]. *第二军医大学学报*, 2018, 39: 775-779.
- HU H, JIANG H. Advances in aquaporin inhibitors and molecular targeted therapy[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2018, 39: 775-779.