

水通道蛋白在眼科疾病中的研究进展

刘佳豪^{1*}, 金英姬^{2*}, 魏琴琴¹, 胡晔玮¹, 苗馨月³, 邢源琛⁴, 金玉姬⁵, 王程⁵

引用:刘佳豪,金英姬,魏琴琴,等. 水通道蛋白在眼科疾病中的研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(3):420-424

基金资助:国家大学生创新训练项目(No.202013706029);吉林市医疗卫生指导性计划项目(No.201900991);吉林省大学生创新训练项目(No.202013706010)

作者单位:(132013)中国吉林省吉林市,吉林医药学院¹检验学院;³药学院;⁴公共卫生学院;⁵基础医学院;²(133000)中国吉林省延边朝鲜族自治州,延边大学附属医院皮肤科

*:刘佳豪与金英姬对本文贡献一致。

作者简介:刘佳豪,男,医学检验技术专业在读本科;金英姬,女,博士,主任医师,研究方向:新型蛋白质的分子机制。

通讯作者:金玉姬,女,毕业于日本熊本大学,博士,教授,研究方向:眼科疾病发生的分子机制. yujijin90@163.com;王程,男,毕业于吉林大学,博士,副教授,研究方向:眼科疾病发生的分子机制. wangcheng1040@163.com

收稿日期:2021-06-01 修回日期:2022-01-23

摘要

水通道蛋白(aquaporins, AQP)是一类活化能低、选择性高、能迅速转运水分子的跨膜通道蛋白家族,在眼组织中表达广泛。研究发现,AQP在眼组织中具有维持晶状体内部循环稳态、参与房水循环、介导视网膜信号转导和促进损伤修复等生理功能。AQP突变或功能异常会导致各种眼科疾病的发生。如果能使用一定的药物或技术手段改变AQP的表达量和功能,有望在未来成为眼科疾病治疗的新靶点。

关键词:水通道蛋白;白内障;青光眼;视神经脊髓炎;视网膜疾病;葡萄膜炎

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.3.14

Research progress of aquaporins on the ophthalmic diseases

Jia-Hao Liu^{1*}, Ying-Ji Jin^{2*}, Qin-Qin Wei¹, Ye-Wei Hu¹, Xin-Yue Miao³, Yuan-Chen Xing⁴, Yu-Ji Jin⁵, Cheng Wang⁵

Foundation items:National Innovation Training Program for College Students (No.202013706029); Jilin City Medical and Health Guidance Plan Project (No.201900991); Jilin Province College Students Innovation Training Project (No.202013706010)

¹Department of Laboratory Medicine;³Department of Pharmacy;

⁴Department of Public Health;⁵Department of Basic Medicine, Jilin Medical University, Jilin 132013, Jilin Province, China;

²Department of Dermatology, Yanbian University Hospital, Yanbian Korean Autonomous Prefecture 133000, Jilin Province, China

* Co-first authors: Jia-Hao Liu and Ying-Ji Jin

Correspondence to: Yu-Ji Jin. Department of Basic Medicine,

Jilin Medical University, Jilin 132013, Jilin Province, China. yujijin90@163.com; Cheng Wang. Department of Basic Medicine, Jilin Medical University, Jilin 132013, Jilin Province, China. wangcheng1040@163.com

Received: 2021-06-01 Accepted: 2022-01-23

Abstract

• Aquaporins (AQPs) is a family of transmembrane channels with low activation energy, high selectivity and rapid transport of water molecules, widely expressed in eye tissues. It was found that AQP has physiological functions in eye tissue including maintaining the internal lens circulation homeostasis, participating in atrial aqueous circulation, mediating retinal signaling and promoting damage repair. Mutations or abnormal function of AQPs can lead to the occurrence of various ophthalmic diseases. If the expression and function of AQPs can be changed by using certain drugs or technical means, it is expected to become a new target for the treatment of ophthalmic diseases in the future.

• KEYWORDS: aquaporins; cataract; glaucoma; optic neuromyelitis; retinal disease; uveitis

Citation: Liu JH, Jin YJ, Wei QQ, et al. Research progress of aquaporins on the ophthalmic diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(3):420-424

0 引言

水分子在体内的转运主要依靠渗透压的自由扩散,在某些生理和病理生理过程中,特异性水通道蛋白(aquaporins, AQP)对水分子转运有重要作用^[1]。AQP是一类具有活化能低、选择性高、能迅速转运水分子的跨膜通道蛋白家族,于1988年在美国学者分离纯化红细胞膜Rh血型抗原核心多肽时被发现。AQP广泛存在于脑、肾脏、眼等部位,已知在哺乳动物中存在13种AQP表达。眼是由许多不同类型的细胞及组织构成的用以传导视觉的感觉器官,眼组织内正常的水平衡对于维持视网膜、晶状体和玻璃体的正常结构与功能及眼内压调节有着重要的作用。本文就AQP在眼内的表达及其与眼科疾病的相关性进行综述,为临床治疗与水转运相关的眼科疾病提供研究依据,也为AQP在眼科系统疾病中的治疗提供新的药物靶点。

1 AQP在眼内的表达及其生理功能

1.1 AQP的分子结构 AQP是一类分子量约为25~30kD的含有250~290个氨基酸的4个对称排列的圆筒状亚基包绕而成的四聚体,每个单体在功能上都独立参与水平衡的代谢调节。一级结构包含6个跨膜区域和5个环,以及N端和C端两个跨膜结构域^[2]。

1.2 AQP在眼内的表达及其生理功能 目前为止,AQP

表 1 AQPs 在眼组织中表达部位

AQPs	眼内表达部位
AQP0	晶状体纤维细胞、视网膜
AQP1	角膜基质细胞、角膜内皮细胞、睫状体非色素上皮细胞、内皮成纤维细胞、 巩膜成纤维细胞、晶状体上皮细胞、小梁网、Schlemm 管、视网膜
AQP3	角膜上皮细胞、泪腺腺泡细胞、结膜上皮细胞、视网膜色素上皮细胞
AQP4	晶状体纤维及上皮细胞、角膜上皮细胞、虹膜色素上皮细胞、 睫状体非色素上皮细胞、视网膜内核层、神经节细胞层
AQP5	角膜上皮细胞、晶状体纤维及上皮细胞、泪腺导管上皮细胞、视网膜
AQP7	晶状体上皮细胞、视网膜
AQP2,6,9,11	视网膜

家族共有 10 种亚型在眼组织中被发现,发挥着多种重要的生理功能。AQPs 在眼组织中表达部位见表 1^[3-9]。

1.3 眼组织中重要 AQPs 的生理功能

1.3.1 AQP0 AQP0 在起初被认为是结构蛋白,但通过基因测序发现与 AQPs 家族基因序列具有同源性,提示它属于该家族成员^[10]。AQP0 有较弱的水通道活性,受到 H⁺ 和 Ca²⁺ 调节^[11]。AQP0 四周由连接子有序地相连排列于晶状体纤维细胞上,与维持晶状体正常的水代谢及透明度密切相关^[12]。

1.3.2 AQP1 AQP1 在眼内主要表达于晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells, LECs) 顶端、睫状体非色素上皮细胞和基底外侧膜,其功能也与这种特异性分布相关。(1) 维持晶状体透明度:研究发现 AQP1 缺失会使晶状体含水量异常增高,并可诱发小鼠晶状体混浊而继发白内障^[13],故 AQP1 能维持晶状体透明度,从而对抗白内障的发生。(2) 参与房水的产生与调节:睫状体非色素上皮和色素细胞,分别连接房水和睫状体基质,共同协作来产生和分泌房水,AQP1 在睫状体中仅分布于非色素上皮^[6]。当血液经过睫状体时一部分物质会被滤至血管和色素上皮之间,大部分间隙液被睫状体上皮细胞吸收后分泌至后房形成房水;而非色素上皮的基侧质膜存在大量的 Na⁺-K⁺-ATP 酶,可将滤过的离子和液体泌入后房。同时,AQP1 在小梁网、Schlemm 管等也存在表达,这些部位的共同点是均不存在 Na⁺-K⁺-ATP 酶且有较高的渗透性,可能是由于 AQP1 为房水排出提供一个高效通路,让这些部位与睫状体非色素上皮细胞共同参与房水产生与调节^[14]。(3) 参与角膜基质厚度反应:将 AQP1 缺陷小鼠与野生型小鼠角膜基质相比,前者纤维间距减少 25%,角膜厚度降低 20%,并对角膜透明度产生轻微损害^[15]。(4) 参与角膜细胞损伤的修复:AQP1 也表达在角膜细胞中,且在炎症反应和伤口愈合过程中表达增加,AQP1 缺乏会降低角膜细胞增殖和迁移的能力^[16]。

1.3.3 AQP4 AQP4 主要表达于视网膜 Müller 细胞足突区、角膜内皮细胞、虹膜色素上皮细胞等^[17],目前已知具有如下功能:(1) 介导视网膜的兴奋性:Müller 细胞属于眼内的神经胶质细胞之一,AQP4 在 Müller 细胞中含量非常丰富,在神经活动时可介导足突区的高效水转运,同时 Kir4.1 通道与 AQP4 在视网膜 Müller 细胞形成多蛋白复合体,AQP4 也参与了 K⁺ 的虹吸过程。AQP4 对于 Müller 细胞和双极细胞间的视网膜信号转导极为重要^[18];表明 AQP4 也参与了 K⁺ 的虹吸过程,此过程对于 Müller 细胞和双极细胞间的视网膜信号转导极为重要。(2) 维持角膜

的透明性:角膜内皮与房水接触,细胞膜上存在着相关作用酶使 Na⁺、Cl⁻ 和水共同自角膜向房水转运,形成渗透压梯度,角膜上皮细胞中的 AQP4 与基质和内皮层中的 AQP1 共同介导水的高效转运^[19-20],这一过程与保持角膜的适当水分和维持角膜透明性密切相关。(3) 参与房水的产生与调节:AQP4 兼有渗透压感受器功能,在渗透压介导的房水产生与调节的过程中发挥重要作用。

1.3.4 AQP5 晶状体除表达 AQP0 和 AQP1 以外,陆续在其中发现 AQP5 的转录产物^[21]。研究证实它参与纤维细胞的分化,表明 AQP5 是构成晶状体纤维细胞膜的重要组成部分之一^[22-23];且 AQP5 在晶状体内部的微循环中发挥关键作用,能维持其正常生理功能和透明度,尤其是在发生损伤时起保护作用^[24]。

1.3.5 其他 AQPs AQP3 缺失可致小鼠角膜上皮损伤后修复与再生能力下降,表明 AQP3 与角膜上皮的增殖与迁移有关^[25]。AQP9 是唯一在视乳头星形胶质细胞及神经节细胞层均表达的 AQPs,可能参与其生理代谢活动^[26]。

2 AQPs 与白内障

白内障是指晶状体混浊或颜色改变所致的光学质量下降的视觉障碍性疾病。研究发现 AQP0、AQP1 和 AQP5 在 LECs 和纤维细胞膜上均有表达^[5-9],与各种白内障存在密切联系。

2.1 AQPs 与年龄相关性白内障 年龄相关性白内障多见于中、老年人,是最常见的白内障类型,研究证实其发生与 AQP0、AQP1 的表达量下降有关^[27-33]。

2.1.1 AQP0 通路 与年龄相关性白内障的关系 研究发现年龄相关性白内障晶状体中 AQP0 表达量下降^[28],而晶状体纤维细胞中的 AQP0 具有黏附分子的功能,确保光线于视网膜上准确聚焦;随着年龄的增加,会促进 AQP0 裂解物进入胞质且伴随着细胞膜损伤,形成含 AQP0 的脂质囊泡,会引起晶状体的核性混浊和对光的散射^[30],从而导致白内障的发生。

2.1.2 AQP1 通路 与年龄相关性白内障的关系 晶状体并不含血管,主要依靠房水和玻璃体的简单扩散及晶状体细胞充足的水转运来保证其营养供应。AQP1 在正常 LECs 中存在表达,但在年龄相关性白内障中表达量降低,这会导致晶状体结构和功能发生紊乱,从而引起白内障。其原因有两方面:(1) AQP1 分子结构的中第 189 位氨基酸残基半胱氨酸(-SH)被氧化后导致 Na⁺-K⁺-ATP 酶的功能发生改变,LECs 出现代谢障碍,晶状体随之发生肿胀、变性^[31];(2) LECs 中 cAMP 依赖性 AQP1 磷酸化水平降低以及 Ca²⁺ 平衡紊乱^[32-33],均会导致 AQP1 的水转运功能异

常,晶状体代谢障碍,形成白内障。这些发现提示我们可以通过药物或某些技术手段来促进 AQP0 和 AQP1 的表达或抑制其降解,改善年龄相关性白内障的临床症状。

2.2 AQPs 与先天性白内障 先天性白内障以常染色体显性先天性白内障 (autosomal dominant congenital cataract, ADCC) 最常见,研究证实 AQPs 的基因改变与先天性白内障发生发展关系最为密切^[34-40]。

2.2.1 AQP0 突变与 ADCC 的关系 目前为止发现了 AQP0 的多种突变形式均可引起 ADCC。人类已知的错义突变包括 T138R、E134G、R233K、R33C、V107I、Y177C、R187C^[36]、p.D150^[37]。在此以前两种举例说明其机制: AQPs 发生 C→G 突变,导致第 138 位密码子由苏氨酸变为精氨酸 (T138R)^[38],第二外显子发生 A→G 突变,导致第 134 位密码子由谷氨酸变为甘氨酸 (E134G)^[37];第 6 个 TM 结构域远端与 C 端结构域置换,导致缺失突变 Δ213-AQP0 发生,致使细胞定位异常^[39];通过激活 MIP 基因 3' UTR 中的一个未知的受体剪接位点而导致异常剪接,发生 MIPc.607-1G>突变^[36];杂合子 C.2T>C (P Met1) 外显子 1 的突变通过影响起始密码子,可能导致激活新的翻译起始位点或相应蛋白质产生发生障碍^[40];在人类中的 Asp150His、Tyr219stop 的 AQP0 突变, MIP (c.494G>A) 的新突变导致 AQP0 向纤维细胞的转运功能发生障碍而导致白内障发生。

2.2.2 AQP1 突变与 ADCC 关系 AQP1 缺失的小鼠晶状体与野生型小鼠相比,水通透性约下降 3 倍^[41]; Ruiz-Ederra 等^[42]通过体内和体外实验发现, AQP1 缺乏小鼠的晶状体在应激条件下均可被诱发出白内障。

2.3 AQPs 与糖尿病性白内障 糖尿病性白内障多见于病情严重的幼年型患者,是糖尿病最常见的并发症。研究证实该疾病发生与晶状体中 AQP0、AQP1 的表达量及构象改变密切相关^[43-44]。

2.3.1 AQP0 与糖尿病性白内障的关系 AQP0 构象会因糖基化而发生改变,以至于钙调蛋白结合力降低,水分蓄积导致晶状体膨胀^[45];同时可使连接子退化导致 AQP0 在此排列紊乱,影响晶状体纤维细胞正常代谢,从而导致糖尿病性白内障的发生^[46]。

2.3.2 AQP1 与糖尿病性白内障的关系 糖尿病的晶状体囊膜会因机体的高渗状态导致 LECs 细胞膜上 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性受抑,晶状体纤维变性,出现不溶性蛋白的凝聚体^[47];且随着疾病发展,葡萄糖的转化过程中会消耗大量的环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 导致 AQP1 磷酸化水平降低,使晶状体膜的结构和功能受损, AQP0、AQP1 表达下降^[47],这进一步加剧了物质代谢障碍,加速糖尿病性白内障发生。

3 AQPs 与青光眼

青光眼以特征性视神经萎缩和视野缺损为特征,病理性眼压增高是其主要危险因素,眼压异常变化与房水的产生与调节受阻密切相关。如前述,睫状体非色素上皮细胞、Schlemm 管等共同参与房水产生与调节^[14], Müller 细胞参与视网膜的信号转导^[17-19],在上述细胞中表达的 AQPs 以 AQP1 和 AQP4 为主,接下来就探讨它们在青光眼发生发展中的机制。

3.1 AQP1 与青光眼的关系 前述 AQP1 表达于睫状体非色素细胞、Schlemm 管等部位,这些部位虽然没有 Na⁺-K⁺-ATP 酶,却具有较高的渗透性,推测是 AQP1 为房水排

出提供了一个专有通路。若此通路异常,则会导致房水的产生与调节过程受阻,最终演变为青光眼^[14]。

3.2 AQP4 与青光眼的关系 前文已述 AQP1 和 AQP4 共同参与房水的产生与调节,这里主要探讨 AQP4 与神经节细胞凋亡、视网膜水肿间的关系。研究证实青光眼的进程中,神经胶质细胞出现活化并伴有明显的结构变化^[48],这也是青光眼以视网膜神经节细胞进行性凋亡为最终结局的原因。视网膜星形胶质细胞在受到病理因素刺激时可活化并表达胶质纤维酸性蛋白质 (glial fibrillary acidic protein, GFAP)。前述 AQP4 通过 Kir4.1 通道参与 K⁺ 的虹吸,神经节细胞凋亡的始动环节是细胞内 K⁺ 浓度下降。有趣的是, AQP4 表达增加会使神经元细胞内 K⁺ 浓度降低, GFAP 表达增加,阻碍神经信号转导。有学者通过建立慢性高眼压模型来研究 AQP4 与青光眼的关系发现, AQP4 会加速慢性高眼压过程中的视网膜损伤^[49],这也预示 AQP4 有可能成为视神经损伤治疗的新靶点。

4 AQPs 与视神经脊髓炎

视神经脊髓炎 (neuromyelitis optic, NMO) 是一种主要累及视神经和脊髓的自身免疫性疾病,研究证实 NMO 与 AQP4 和 AQP1 的表达异常密切相关^[50-52]。

4.1 AQP4 与 NMO 的关系 1994 年, Hasegawa 等^[53]在动物体内发现了 AQP4 抗体,揭示 NMO 的发病机制: AQP4 抗体可与嗜中性粒细胞结合产生细胞毒作用而破坏星形胶质细胞胞膜,还可与谷氨酸转运体-2 结合并形成免疫复合物,同时激活补体,使谷氨酸的转运被调整,导致少突胶质细胞破坏、髓鞘裂解,最终发生 NMO^[54],这也证实了 NMO 是一种自身免疫性疾病,并为免疫抑制剂在 NMO 中的应用提供依据。多项临床研究发现 AQP-4 Ab 与 NMO 的关联性很强,现 AQP-4 Ab 在临床中已作为 NMO 的特征性诊断标志之一,在将来若针对 AQP-4 Ab 与 NMO 的相关性进行特异性研究,有望为 NMO 的药物研发提供新思路。

4.2 AQP1 与 NMO 的关系 AQP1 在 NMO 病变易损害区域的星形胶质细胞中广泛存在,且在典型 NMO 病灶周围表达明显减少^[55]。与 AQP4 在 NMO 病变区域星形胶质细胞的表达类似的是, AQP1 也会在此选择性减少或转移到该细胞的内颗粒中^[56]; Tzartos 等^[57]在疑似 NMO 患者的血清中发现可以检测到 AQP-1 Ab,后续研究发现 NMO 患者中 AQP-1 Ab 阳性与 AQP-4 Ab 阴性的临床表现相似,据此推测,在 AQP-4 Ab 阴性 NMO 患者中,可以考虑对 AQP-1 Ab 进行检测,在将来 AQP1 Ab 可能成为其新型生物标记物。

5 AQPs 与视网膜疾病

视网膜是眼球后部最内层组织,其结构精细功能复杂,极易受到内外因素的破坏而发生病变,这里主要介绍糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 和继发于各种眼科疾病出现的视网膜水肿。

5.1 AQPs 与 DR DR 是糖尿病最常见的慢性并发症之一,是指糖尿病导致的视网膜微血管损害的一系列典型病变,有研究发现 AQP1、AQP4 在 DR 的发生发展中起着重要的作用^[58]。

5.1.1 AQP1 与 DR Madonna 等^[59]发现 DR 患者的高渗状态会促进 AQP1 的表达增加,进而通过渗透调控转录因子诱导内皮细胞表达环氧酶,以此促进新生血管的形成。

5.1.2 AQP4 与 DR DR 发生发展的关键一步是血-视网

膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)功能发生障碍^[60],研究表明 AQP4 在此病理过程中起了重要作用,其机制详见下文。

5.1.3 其他 AQPs 通路 与 DR 随着 DR 病程进展,AQP5、AQP9 在视网膜色素上皮细胞中均表达增加,AQP6 在外界膜表达下降^[61]。由于 AQP9 可参与乳酸盐运输,推测视网膜色素上皮细胞中表达增加的 AQP9 参与清除视网膜下间隙的乳酸盐。

5.2 AQPs 与 视网膜 水肿 视网膜水肿一般继发于其他眼科疾病出现,如青光眼、DR 等。发生机制一方面与视网膜液体正常转运功能受损有关,另一方面为 BRB 的功能发生障碍,血浆渗漏至神经上皮层所致。

Müller 细胞参与 BRB 的建立,对视网膜起支持作用,同时和视网膜色素上皮细胞共同介导水的高效转运^[62]。Müller 细胞受到高糖或应激刺激时会分泌出血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等增加血管通透性的因子,同时分泌基质金属蛋白酶,使血管内皮细胞损伤,发生血管渗漏,造成视网膜水肿^[63]。前文已述 Müller 细胞介导水跨膜转运功能的物质基础是 AQP4,因此任何造成的 AQP4 异常表达和影响 K⁺通透性的因素,均可造成视网膜水肿。

6 AQPs 与 葡萄膜炎

葡萄膜炎包括感染性和非感染性。非感染性又可分为外源性和内源性两类,内源性与自身免疫反应有关,外源性则见于手术及外伤等。有研究发现在自身免疫性葡萄膜炎(ERU)中,AQP11 成为调节量最显著的蛋白^[64]。Deeg 等^[65]通过建立马的 ERU 和视网膜炎症模型,发现在该模型下 AQP11 在 Müller 细胞中表达量显著降低,但 Müller 细胞仍然存在,因此 AQP11 的减少并不是继发于表达位点的丢失,而是主动从 Müller 细胞中脱落,研究者推测这可能与神经炎症相关。进一步研究发现若 AQP11 的表达量异常,可导致细胞肿胀,继发视网膜水肿。这也从侧面推测葡萄膜炎是一种自身免疫性疾病,应用免疫抑制剂局部治疗或许会使患者从中获益。

7 小结和展望

AQPs 从 1988 年被发现以来,许多学者对这个水分子特异性跨膜转运蛋白进行了很多丰富而深刻的研究,AQPs 在眼科疾病中的研究也在逐步深入。作为眼部组织中长期活跃存在的 AQPs,对于维持正常的眼部结构及生理功能有着重要的生物学意义,同时也介导着多种眼科疾病的发病过程。随着对 AQPs 在生理和病理状态下表达调控的分子生物学研究的推进,我们将更清楚它在介导病理和病理生理过程中的机制,在未来可通过一定的技术手段对 AQPs 的表达、结构进行修复及功能改变,有望成为眼科疾病治疗的新药物靶点。有关 AQPs 家族,仍然有许多奥秘等待我们去探索。

参考文献

- 1 Li CL, Wang WD. Molecular biology of aquaporins. *Adv Exp Med Biol* 2017;969:1-34
- 2 Li SC, Li CL, Wang WD. Molecular aspects of aquaporins. *Vitam Horm* 2020;113:129-181
- 3 Fischbarg J. Water channels and their roles in some ocular tissues. *Mol Aspects Med* 2012;33(5-6):638-641
- 4 Patil R, Wang HS, Sharif NA, et al. Aquaporins: novel targets for age-related ocular disorders. *J Ocul Pharmacol Ther* 2018;34(1-2):177-187

- 5 Iandiev I, Pannicke T, Härtig W, et al. Localization of aquaporin-0 immunoreactivity in the rat retina. *Neurosci Lett* 2007;426(2):81-86
- 6 Kimball E, Schaub J, Quillen S, et al. The role of aquaporin-4 in optic nerve head astrocytes in experimental glaucoma. *PLoS One* 2021;16(2):e0244123
- 7 Kim IB, Lee EJ, Oh SJ, et al. Light and electron microscopic analysis of aquaporin 1-like-immunoreactive amacrine cells in the rat retina. *J Comp Neurol* 2002;452(2):178-191
- 8 Farjo R, Peterson WM, Naash MI. Expression profiling after retinal detachment and reattachment: a possible role for aquaporin-0. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(2):511-521
- 9 Tran TL, Hamann S, Heegaard S. Aquaporins in the eye. *Adv Exp Med Biol* 2017;969:193-198
- 10 Fan JG, Donovan AK, Ledee DR, et al. gammaE - crystallin recruitment to the plasma membrane by specific interaction between lens MIP/aquaporin-0 and gammaE - crystallin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(3):863-871
- 11 Hall JE, Freitas JA, Tobias DJ. Experimental and simulation studies of aquaporin 0 water permeability and regulation. *Chem Rev* 2019;119(9):6015-6039
- 12 Gu SM, Biswas S, Rodriguez L, et al. Connexin 50 and AQP0 are essential in maintaining organization and integrity of lens fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(12):4021-4032
- 13 Varadaraj K, Kumari SS, Mathias RT. Transgenic expression of AQP1 in the fiber cells of AQP0 knockout mouse: effects on lens transparency. *Exp Eye Res* 2010;91(3):393-404
- 14 Huang OS, Seet LF, Ho HW, et al. Altered iris aquaporin expression and aqueous humor osmolality in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62(2):34
- 15 Thiagarajah JR, Verkman AS. Aquaporin deletion in mice reduces corneal water permeability and delays restoration of transparency after swelling. *J Biol Chem* 2002;277(21):19139-19144
- 16 Shankardas J, Patil RV, Vishwanatha JK. Effect of down-regulation of aquaporins in human corneal endothelial and epithelial cell lines. *Mol Vis* 2010;16:1538-1548
- 17 Lee MD, King LS, Agre P. The aquaporin family of water channel proteins in clinical medicine. *Medicine* 1997;76(3):141-156
- 18 Jo AO, Ryskamp DA, Phuong TTT, et al. TRPV₄ and AQP4 channels synergistically regulate cell volume and calcium homeostasis in retinal Müller Glia. *J Neurosci* 2015;35(39):13525-13537
- 19 Saparov SM, Antonenko YN, Koeppe RE 2nd, et al. Desformylgramicidin: a model channel with an extremely high water permeability. *Biophys J* 2000;79(5):2526-2534
- 20 Verkman AS, Mitra AK. Structure and function of aquaporin water channels. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278(1):F13-F28
- 21 Petrova RS, Schey KL, Donaldson PJ, et al. Spatial distributions of AQP5 and AQP0 in embryonic and postnatal mouse lens development. *Exp Eye Res* 2015;132:124-135
- 22 Petrova RS, Webb KF, Vaghefi E, et al. Dynamic functional contribution of the water channel AQP5 to the water permeability of peripheral lens fiber cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2018;314(2):C191-C201
- 23 Petrova RS, Bavana N, Zhao R, et al. Changes to zonular tension alters the subcellular distribution of AQP5 in regions of influx and efflux of water in the rat lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(11):36
- 24 Schey KL, Petrova RS, Gletten RB, et al. The role of aquaporins in ocular lens homeostasis. *Int J Mol Sci* 2017;18(12):E2693
- 25 Levin MH, Verkman AS. Aquaporin-3-dependent cell migration and proliferation during corneal re-epithelialization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(10):4365-4372
- 26 Mori S, Kurimoto T, Miki A, et al. Aqp9 gene deletion enhances retinal ganglion cell (RGC) death and dysfunction induced by optic

nerve crush: evidence that aquaporin 9 acts as an astrocyte-to-neuron lactate shuttle in concert with monocarboxylate transporters to support RGC function and survival. *Mol Neurobiol* 2020;57(11):4530-4548

27 Wenke JL, Rose KL, Spraggins JM, et al. MALDI imaging mass spectrometry spatially maps age-related deamidation and truncation of human lens aquaporin-0. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(12): 7398-7405

28 Kumari SS, Eswaramoorthy S, Mathias RT, et al. Unique and analogous functions of aquaporin 0 for fiber cell architecture and ocular lens transparency. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(9):1089-1097

29 Varadaraj K, Kumari SS. Lens aquaporins function as peroxiporins to facilitate membrane transport of hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;524(4):1025-1029

30 Boyle DL, Takemoto LJ. Localization of MIP 26 in nuclear fiber cells from aged normal and age-related nuclear cataractous human lenses. *Exp Eye Res* 1999;68(1):41-49

31 张虹, 张金玲. 水通道蛋白在大鼠氧化性白内障晶状体上的表达. 华中科技大学学报(医学版) 2007;36(3):374-376

32 Conner MT, Conner AC, Brown JEP, et al. Membrane trafficking of aquaporin 1 is mediated by protein kinase C via microtubules and regulated by tonicity. *Biochemistry* 2010;49(5):821-823

33 Sumerkina VA, Popov GK, Voronova LV. *In vitro* study of the role of lenticular epithelial calcium channels and aquaporins in the development of cataract. *Bull Exp Biol Med* 2008;145(2):184-187

34 Pichi F, Lembo A, Serafino M, et al. Genetics of congenital cataract. *Dev Ophthalmol* 2016;57:1-14

35 Berry V, Georgiou M, Fujinami K, et al. Inherited cataracts: molecular genetics, clinical features, disease mechanisms and novel therapeutic approaches. *Br J Ophthalmol* 2020;104(10):1331-1337

36 Jin C, Jiang J, Wang W, et al. Identification of a MIP mutation that activates a cryptic acceptor splice site in the 3'untranslated region. *Mol Vis* 2010;16:2253-2258

37 Shentu XC, Miao Q, Tang XJ, et al. Identification and functional analysis of a novel MIP gene mutation associated with congenital cataract in a Chinese family. *PLoS One* 2015;10(5):e0126679

38 Francis P, Chung JJ, Yasui M, et al. Functional impairment of lens aquaporin in two families with dominantly inherited cataracts. *Hum Mol Genet* 2000;9(15):2329-2334

39 Varadaraj K, Kumari SS, Patil R, et al. Functional characterization of a human aquaporin 0 mutation that leads to a congenital dominant lens cataract. *Exp Eye Res* 2008;87(1):9-21

40 Xiao XS, Li W, Wang PF, et al. Cerulean cataract mapped to 12q13 and associated with a novel initiation Codon mutation in MIP. *Mol Vis* 2011;17:2049-2055

41 王玉萍, 张文芳, 鲁建华. 水通道蛋白1在老年性白内障及透明晶状体前囊膜上皮细胞的表达. 临床眼科杂志 2005;13(3):195-197,289

42 Ruiz-Ederra J, Verkman AS. Accelerated cataract formation and reduced lens epithelial water permeability in aquaporin-1-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(9):3960-3967

43 He L, Zhang N, Wang L, et al. Quercetin inhibits AQP1 translocation in high-glucose-cultured SRA01/04 cells through PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Curr Mol Pharmacol* 2021;14(4):587-596

44 张虹, 张新芳, 王芳, 等. 糖尿病性白内障晶状体上皮细胞水通道蛋白-1表达变化. 华中科技大学学报(医学版) 2007;36(2):250-252,268,281

45 Rose KM, Wang Z, Magrath GN, et al. Aquaporin 0-calmodulin interaction and the effect of aquaporin 0 phosphorylation. *Biochemistry*

2008;47(1):339-347

46 Mangelot S, Buzhynskyy N, Girmens JF, et al. Malformation of junctional microdomains in cataract lens membranes from a type II diabetes patient. *Pflugers Arch* 2009;457(6):1265-1274

47 Hegde KR, Henein MG, Varma SD. Establishment of mouse as an animal model for study of diabetic cataracts: biochemical studies. *Diabetes Obes Metab* 2003;5(2):113-119

48 Vecino E, Rodriguez FD, Ruzafa N, et al. Glia-neuron interactions in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res* 2016;51:1-40

49 罗莎莎, 陈琴, 于东毅, 等. 慢性高血压状态下小鼠水通道蛋白4基因对视网膜胶质细胞活化的影响. 中华眼科杂志 2012;48(7):598-603

50 García-Miranda P, Morón-Civanto FJ, Martínez-Olivo MDM, et al. Predictive value of serum antibodies and point mutations of AQP4, AQP1 and MOG in A cohort of Spanish patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int J Mol Sci* 2019;20(22):E5810

51 Wu Y, Zhong LM, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord* 2019;27:412-418

52 Tüzün E, Tzartos J, Ekizoğlu E, et al. Aquaporin-1 antibody in neuromyelitis optical patients. *Eur Neurol* 2014;72(5-6):271-272

53 Hasegawa H, Ma T, Skach W, et al. Molecular cloning of a mercurial-insensitive water channel expressed in selected water-transporting tissues. *J Biol Chem* 1994;269(8):5497-5500

54 Jasiak-Zatonska M, Kalinowska-Lyszczarz A, Michalak S, et al. The immunology of neuromyelitis optica - current knowledge, clinical implications, controversies and future perspectives. *Int J Mol Sci* 2016;17(3):273

55 Xu MM, Xiao M, Li S, et al. Aquaporins in nervous system. *Adv Exp Med Biol* 2017;969:81-103

56 Misu T, Höftberger R, Fujihara K, et al. Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol* 2013;125(6):815-827

57 Tzartos JS, Stergiou C, Kilidireas K, et al. Anti-aquaporin-1 autoantibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *PLoS One* 2013;8(9):e74773

58 Fukuda M, Nakanishi Y, Fuse M, et al. Altered expression of aquaporins 1 and 4 coincides with neurodegenerative events in retinas of spontaneously diabetic Torii rats. *Exp Eye Res* 2010;90(1):17-25

59 Madonna R, Giovannelli G, Confalone P, et al. High glucose-induced hyperosmolarity contributes to COX-2 expression and angiogenesis: implications for diabetic retinopathy. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:18

60 Park DY, Lee J, Kim J, et al. Plastic roles of pericytes in the blood-retinal barrier. *Nat Commun* 2017;8:15296

61 Hollborn M, Dukic-Stefanovic S, Pannicke T, et al. Expression of aquaporins in the retina of diabetic rats. *Curr Eye Res* 2011;36(9):850-856

62 Shen WY, Li SY, Chung SH, et al. Retinal vascular changes after glial disruption in rats. *J Neurosci Res* 2010;88(7):1485-1499

63 Le YZ. VEGF production and signaling in Müller Glia are critical to modulating vascular function and neuronal integrity in diabetic retinopathy and hypoxic retinal vascular diseases. *Vision Res* 2017;139:108-114

64 Yakata K, Tani K, Fujiyoshi Y. Water permeability and characterization of aquaporin-11. *J Struct Biol* 2011;174(2):315-320

65 Deeg CA, Amann B, Lutz K, et al. Aquaporin 11, a regulator of water efflux at retinal Müller glial cell surface decreases concomitant with immune-mediated gliosis. *J Neuroinflammation* 2016;13(1):89