

水通道蛋白1与胶质瘤的最新研究进展*

何佳^① 李文良^① 谷峰^② 马勇杰^③

摘要 水通道蛋白1(AQP1)是特异性跨膜转运水分子的蛋白,在中枢神经系统主要表达在脉络丛上皮细胞,参与脑脊液的形成。在胶质瘤中,AQP1主要在星形胶质细胞瘤细胞和血管内皮细胞中表达,并且随着肿瘤级别的升高AQP1表达增加。在胶质瘤细胞系中AQP1的表达由地塞米松、血小板源性生长因子、氯化钠、缺氧、D-葡萄糖和果糖诱导,并且AQP1 mRNA的表达随着剂量的增加而上调。根据AQP1在胶质瘤中的表达及其功能的现有研究,认为AQP1可能参与肿瘤血管生成和肿瘤相关水肿的生成,并且发现AQP1与胶质瘤细胞的迁移密切相关。目前AQP1与胶质瘤关系的研究还处于起步阶段,随着AQP1功能及其作用机制的不断阐明可能为今后临床治疗胶质瘤提供重要的依据,并可成为针对胶质瘤术后复发、迁移的新靶点。

关键词 AQP1 胶质瘤 脑水肿 迁移

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20140210

Research progress on AQP1 in gliomas

Jia HE¹, Wenliang LI¹, Feng GU², Yongjie MA³

Correspondence to: Yongjie MA; E-mail: yongjiemagu@aliyun.com

¹Department of Brain Tumor, ²Department of Breast Pathology, ³Laboratory of Breast Cancer Prevention and Treatment of the Ministry of Education, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center of Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China.

This work is supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81272358).

Abstract Aquaporin 1 (AQP1) is a specific protein that transports water molecules through the cell membrane. AQP1 mainly expresses in the choroid plexus epithelial cells of the central nervous system and participates in the formation of cerebrospinal fluid. In gliomas, AQP1 expresses in neoplastic astrocytes and vascular endothelial cells. AQP1 expression is increased in parallel with histological grade in gliomas. AQP1 expression in gliosarcoma cell line is induced by dexamethasone, platelet-derived growth factor, sodium chloride, hypoxia, D-glucose, and fructose. AQP1 mRNA expression is upregulated with increasing dosage. Through the expression of AQP1 in gliomas and the existing research on its function, we suggest that AQP1 may participate in tumor angiogenesis and tumor-related edema. AQP1 is closely associated with glioma cell migration. The function of AQP1 and its mechanism has been elucidated. Thus, this protein can be used as a new therapeutic target to inhibit the metastasis and recurrence of gliomas.

Keywords: AQP1, glioma, brain edema, migration

水通道蛋白1(Aquaporin-1, AQP1)是一种高度保守的膜结合蛋白,具有特异性跨膜运输水分子的功能,分子大小为28 kDa,基因定位于人染色体7p14^[1]。在中枢神经系统,AQP1主要表达在脉络丛上皮细胞,具有水通道和调控c-GMP离子通道的双重作用,参与脑脊液的形成^[2]。胶质瘤起源于神经上皮组织,是最常见的原发性中枢神经系统肿瘤。依据组织学来源,胶质瘤可分为星形胶质细胞瘤、少突胶质细胞瘤、少突星形胶质细胞瘤和室管膜瘤,多数低级别的星形胶质细胞瘤可以发展为恶性胶质瘤。恶性胶质

瘤的表型特征是肿瘤快速增长、葡萄糖高消耗、肿瘤内坏死和缺氧、微血管增生丰富、血-脑屏障的破坏。研究表明,AQP1表达在星形胶质细胞瘤细胞和血管内皮细胞中,并且随着肿瘤级别的升高AQP1表达增加^[3-4]。进一步研究表明,AQP1与肿瘤血管新生、肿瘤相关脑水肿的发生及肿瘤转移密切相关^[5-7]。本文综述了近年来有关AQP1与胶质瘤的研究进展,阐释AQP1的分子结构、表达以及在胶质瘤中的功能。

1 AQP1的分子结构

AQP1在细胞膜上主要以四聚体形式存在,每个

作者单位:①天津医科大学肿瘤医院脑系肿瘤科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室(天津市300060);②乳腺病理研究室;③肿瘤研究所细胞生物学实验室

*本文课题受国家自然科学基金项目(编号:81272358)资助

通信作者:马勇杰 yongjiemagu@aliyun.com

单体是1条含269个氨基酸残基的肽链,其作为一个独立的功能单位,通过中心位置的通道完成水分子的转运。肽链跨膜折叠形成6个长 α 螺旋结构域,构成了基本骨架,这些疏水跨膜区由5条襟环(A-E loop)相连接,其中B环、D环及肽链的羧基、氨基末端位于胞内,A环、C环和E环定位于质膜外侧^[8]。B环和E环各自折叠成短 α 螺旋嵌入脂质双分子层,该 α 螺旋含有高度保守的天冬酰胺-脯氨酸-丙氨酸(NPA)序列,构成运水通道的核心部位,并与6个 α 螺旋中靠近四聚体中心的4个螺旋构成完整通道,即为AQP1的“沙漏模型”(hourglass model)。每个孔道的直径约为3.8 nm,恰好允许1个水分子通过,水分子排列成1条直线进入形似哑铃状狭窄的通道,通道中的极性与偶极力帮助水分子以适当的角度通过,而通道中的阳离子区域几乎严格排斥其他所有离子。因此,AQP1能选择性地通过大量的水,而不允许其他离子或分子通过^[9]。

2 AQP1在脑组织及胶质瘤中的表达

在中枢神经系统中,AQP1主要定位于脑室的脉络丛,也分布于海马、室管膜和软脑膜^[10]。研究表明,AQP1主要表达在脉络丛上皮细胞的顶面,在基底面、侧面、胞质和脉络丛血管的内皮细胞也有少量表达^[11-13]。科学家通过将小鼠脑微血管内皮细胞同星形胶质细胞共同培养,发现原代内皮细胞很少表达AQP1,而传代后AQP1表达上调,同时血-脑屏障的表型特征逐渐削弱,表明星形胶质细胞抑制中枢神经系统微血管内皮细胞表达AQP1^[14]。在星形胶质细胞瘤、室管膜瘤和少突星形胶质细胞瘤中均检测到AQP1的表达^[5,15]。目前研究发现,在星形胶质细胞瘤中,AQP1表达于微血管内皮细胞和肿瘤细胞,并且随着肿瘤级别的升高,AQP1表达增加,对于低级别星形胶质细胞瘤,AQP1仅分布在肿瘤细胞的胞膜上,而高级别星形胶质细胞瘤,AQP1还分布在肿瘤细胞的胞质中^[3-4]。与肿瘤中心坏死区的癌细胞相比,靠近外周的肿瘤细胞AQP1表达升高^[6]。对于高级别星形胶质细胞瘤,AQP1在癌旁组织的表达较肿瘤内部更加明显,而低级别胶质瘤正好相反^[5]。在星形胶质细胞瘤的癌旁组织,AQP1表达在反应性星形细胞内,表现出围绕微血管的集落分布^[5-6]。无论在肿瘤内部还是癌旁组织,均可观察到AQP1在血管周围的表达,然而有趣的是,高级别胶质瘤血管周围AQP1的表达不包括增生的内皮细胞。此外,Endo等^[16]将3种胶质母细胞瘤细胞系分别植入小鼠皮下和颅窗后发现AQP1的表达与肿瘤植入小鼠体内的位置有关。

近年来有报道指出,pH依赖的B-PDF、雌性激素、肽聚糖均调节AQP1在腹膜间皮细胞的表达^[17-19]。给予肾内髓集合管上皮细胞高渗条件时,发现激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径能够诱导AQP1的表达。但这些因素和途径在何种程度上调节AQP1在胶质瘤中的表达研究很少。在培养的胶质肉瘤细胞9L中检测出5个潜在的调控AQP1表达的因素,即地塞米松、血小板源性生长因子、氯化钠、缺氧、D-葡萄糖(非L-葡萄糖)和果糖,并观察到AQP1 mRNA表达的增加全部以剂量依赖性的方式进行。给予胶质母细胞系缺氧处理后发现,HIF-1 α 参与缺氧诱导的AQP1表达,并且观察到血管内皮生长因子(VEGF)的上调,表明缺氧诱导的AQP1上调可能导致细胞膜水通透性的增加。进一步研究表明,AQP1表达与糖酵解水平有关,在缺氧条件下也是通过增加糖酵解水平调控AQP1的表达,而不是缺氧本身调控^[20-21]。

3 AQP1在胶质瘤中的作用

3.1 血管生成

新生血管不仅为肿瘤提供充足的营养物质,还可以分泌多种生长因子促进肿瘤生长。研究表明,在黑色素瘤细胞中敲除AQP1后植入小鼠皮下或颅内,发现肿瘤微血管密度明显减少,并出现大量坏死,表明抑制AQP1可以延缓肿瘤血管的生成,抑制肿瘤细胞迁移^[22]。研究发现,AQP1在胶质母细胞瘤中高表达,且其分布呈现出明显的差异性,即AQP1在肿瘤浸润区域的血管周围高表达,而在肿瘤中心坏死区域表达较低,尽管在低级别胶质瘤AQP1仅表达在一些胶质瘤细胞,但AQP1在邻近肿瘤浸润区域表达的模式仍然存在。在胶质瘤中心坏死灶周围,微血管呈现肾小球样的形态,在肿瘤外周则呈分枝状结构,胶质瘤主要沿着血管侵袭周围组织,从血液获得充足的营养物质并清除代谢产物,而AQP1表达在微血管周围的胶质瘤细胞,说明AQP1的表达可能与胶质瘤血管新生有关^[6]。然而,AQP1介导胶质瘤血管生成的机制仍需进一步研究。

3.2 胶质瘤相关水肿

胶质瘤相关水肿(GRE)是胶质瘤常见的并发症,包括肿瘤周围水肿和肿瘤内部水肿,随着肿瘤级别的增高,水肿发生率增加,水肿的发生加重了瘤体占位效应,妨碍外周正常组织的功能,影响患者发病率和死亡率,此外,瘤旁水肿的形成能够松弛胶质瘤组织,从而增强胶质瘤的侵袭能力^[23]。研究表明,肿瘤周围水肿的发生是由于血-脑屏障受损,胶质瘤破坏血-脑屏障结构,使血浆进入细胞间质,导致血管性脑水肿^[24]。除此之外,相比正常脑组织,胶质瘤微血

管的通透性增加,AQP1表达在胶质瘤微血管内皮细胞,可能有利于瘤旁水肿的产生^[24-26]。研究发现,AQP1表达情况与胶质瘤级别、瘤旁水肿程度呈正相关,表明AQP1可能参与血管性脑水肿的形成^[5,24]。但是AQP1参与胶质瘤相关水肿形成的病理生理机制仍不清楚。

3.3 细胞迁移

迁移是肿瘤细胞的一种基本特性,是肿瘤细胞浸润和转移的前提,其过程主要包括细胞前端伸出伪足,伪足与细胞外基质形成新的细胞黏着,细胞体收缩,细胞尾端与周围基质解离。Saadoun等^[22]发现,敲除AQP1的小鼠肿瘤血管生成与内皮细胞迁移能力明显降低,并推测水通道蛋白依赖的细胞迁移可能是一个普遍的细胞现象;细胞在迁移过程中,通过细胞膜突起快速的形成和收缩而不断调整自身体积,以适应外部狭小的空间,并推动着细胞向前运动。AQP1能够与Lin7/β-catenin结合^[27],引起肌动蛋白重组形成质膜突起,同时介导水分子快速跨膜转运进入伪足,通过促进质膜突起的快速更新和增加水的渗透性而促进肿瘤细胞的迁移^[22,28]。研究发现,敲除AQP1的胶质瘤细胞系其细胞迁移能力明显下降,表明AQP1可能促进胶质瘤细胞在脑内的迁移;此外,镜检迁移中的细胞发现荧光标记的AQP1主要定位在细胞的前端,提示AQP1在迁移过程中的作用^[29]。Rouzaire-Dubois等^[7]将小鼠胶质瘤细胞中的AQP1降表达后发现,细胞在不等渗环境下快速调节细胞体积的能力下降,进一步证实AQP1可能通过水的快速跨膜转运调整细胞自身体积,进而促进细胞的迁移。

此外,研究表明肿瘤微环境的酸化能够促进肿瘤的生长、转移,并可能在肿瘤放疗、化疗和其他非手术治疗耐受性方面发挥作用^[30]。胶质瘤细胞能够进行高效率的有氧糖酵解,导致在常氧状态下仍能产生大量乳酸^[31],造成细胞外环境的酸化,从而促进肿瘤细胞的转移。AQP1作为机体中重要的水通道蛋白,可能在细胞内向细胞外转运多余H⁺的过程中发挥作用^[32-33],提示AQP1在胶质瘤转移过程中的又一作用。

4 展望

AQP1主要通过转运水分子在肿瘤血管生成、肿瘤相关水肿及肿瘤浸润转移中发挥作用,并随着肿瘤级别的增高,AQP1表达增加,对于低级别胶质瘤,AQP1表达在胶质瘤细胞膜和微血管内皮细胞上,而在高级别胶质瘤中,AQP1强烈表达在肿瘤细胞的胞膜和胞质中,在微血管内皮细胞上则没有表达,AQP1这种在各级别胶质瘤中不同的表达模式仍需进一步

探讨。血管内皮生长因子(VEGF)在星形胶质细胞瘤中的表达明显高于正常脑组织,有学者认为VEGF可能诱导AQP1的表达,从而促进肿瘤血管的生成^[5];HIF-1α主要表达在围绕肿瘤中心的坏死缺氧区并增加AQP1的表达^[6],缺氧诱导的AQP1表达上调可能增加细胞膜水的通透性,与组织缺氧引起的肿瘤内水肿有关,给予胶质母细胞系缺氧处理后发现,HIF-1α参与缺氧诱导的AQP1表达,并且观察到血管内皮生长因子(VEGF)的上调,表明缺氧诱导的AQP1上调可能导致细胞膜水通透性的增加^[21],与此同时,AQP1的上调可能通过扩散氧分子的功能增加组织含氧量进而减轻微血管增生、组织凋亡和坏死^[34]。因此,可以通过建立动物模型来进一步探讨AQP1与胶质瘤相关水肿的关系。

此外,研究发现AQP1启动子中包含皮质激素结合元件,临床应用皮质类固醇治疗脑水肿的作用机制可能与AQP1在脑肿瘤的过度表达有关。另一项研究证实,芳基磺酰胺通过抑制AQP1的表达而减少小鼠损伤模型中脑水肿的发生,因此,AQP1可能成为胶质瘤药物治疗新靶点。最新研究表明,AQP1通过lin7/β-catenin促进人黑色素瘤细胞和人血管内皮细胞的迁移,推断AQP1可能通过lin7/β-catenin影响肌动蛋白细胞骨架进而促进细胞迁移^[27],然而目前细胞内AQP1的激活以及下游作用的机制仍未明确,需要进一步探讨研究。

尽管AQP1在不同疾病中的作用已被初步揭示,但是其在胶质瘤的研究还需要更深入的研究和探讨。

参考文献

- 1 Deen PM, Weghuis DO, Geurs van Kessel A, et al. The human gene for water channel aquaporin 1 (AQP1) is localized on chromosome 7p15→p14[J]. Cytogenet Cell Genet, 1994, 65(4):243-246.
- 2 Boassa D, Stamer WD, Yool AJ. Ion channel function of aquaporin-1 natively expressed in choroid plexus[J]. J Neurosci, 2006, 26(30):7811-7819.
- 3 Oshio K, Binder DK, Liang Y, et al. Expression of the aquaporin-1 water channel in human glial tumors[J]. Neurosurgery, 2005, 56(2): 375-380.
- 4 Saadoun S, Papadopoulos MC, Davies DC, et al. Increased aquaporin 1 water channel expression in human brain tumours[J]. Br J Cancer, 2002, 87(6):621-623.
- 5 Deb P, Pal S, Dutta V, et al. Correlation of expression pattern of aquaporin-1 in primary central nervous system tumors with tumor type, grade, proliferation, microvessel density, contrast-enhancement and perilesional edema[J]. J Cancer Res Ther, 2012, 8(4):571-577.
- 6 El Hindy N, Bankfalvi A, Herring A, et al. Correlation of aquaporin-1 water channel protein expression with tumor angiogenesis in human astrocytoma[J]. Anticancer Res, 2013, 33(2):609-613.

- 7 Rouzaire-Dubois B, Ouanounou G, Dubois JM. Relationship between extracellular osmolarity, NaCl concentration and cell volume in rat glioma cells[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2011, 30(2):162-166.
- 8 Jung JS, Preston GM, Smith BL, et al. Molecular structure of the water channel through aquaporin CHIP. The hourglass model[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(20):14648-14654.
- 9 Agre P, King LS, Yasui M, et al. Aquaporin water channels—from atomic structure to clinical medicine[J]. *J Physiol*, 2002, 542(1):3-16.
- 10 Mobasher A, Marples D. Expression of the AQP-1 water channel in normal human tissues: a semiquantitative study using tissue microarray technology[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 286(3):C529-537.
- 11 Praetorius J, Nielsen S. Distribution of sodium transporters and aquaporin-1 in the human choroid plexus[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 291(1):C59-67.
- 12 Longatti P, Basaldella L, Orvieto E, et al. Aquaporin(s) expression in choroid plexus tumours[J]. *Pediatr Neurosurg*, 2006, 42(4):228-233.
- 13 Longatti PL, Basaldella L, Orvieto E, et al. Choroid plexus and aquaporin-1: a novel explanation of cerebrospinal fluid production[J]. *Pediatr Neurosurg*, 2004, 40(6):277-283.
- 14 Dolman D, Drmdarski S, Abbott NJ, et al. Induction of aquaporin 1 but not aquaporin 4 messenger RNA in rat primary brain microvessel endothelial cells in culture[J]. *J Neurochem*, 2005, 93(4):825-833.
- 15 Wang D, Owler BK. Expression of AQP1 and AQP4 in paediatric brain tumours[J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(1):122-127.
- 16 Endo M, Jain RK, Witwer B, et al. Water channel (aquaporin 1) expression and distribution in mammary carcinomas and glioblastomas[J]. *Microvasc Res*, 1999, 58(2):89-98.
- 17 Zhai Y, Bloch J, Homme M, et al. Buffer-dependent regulation of aquaporin-1 expression and function in human peritoneal mesothelial cells[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(7):1165-1177.
- 18 Jin PY, Lu YC, Li L, et al. Co action of CFTR and AQP1 increases permeability of peritoneal epithelial cells on estrogen-induced ovarian hyper stimulation syndrome[J]. *BMC Cell Biol*, 2012, 13(1):23.
- 19 Liu L, Du L, Chen Y, et al. Down-regulation of Aquaporin1 (AQP1) by peptidoglycan via p38 MAPK pathways in primary rat pleural mesothelial cells[J]. *Exp Lung Res*, 2013, 23. [Epub ahead of print]
- 20 Hayashi Y, Edwards NA, Proescholdt MA, et al. Regulation and function of aquaporin-1 in glioma cells[J]. *Neoplasia*, 2007, 9(9):777-787.
- 21 Abreu-Rodríguez I, Sanchez Silva R, Martins AP, et al. Functional and transcriptional induction of aquaporin-1 gene by hypoxia; analysis of promoter and role of Hif-1 α [J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e28385.
- 22 Saadoun S, Papadopoulos MC, Hara-Chikuma M, et al. Impairment of angiogenesis and cell migration by targeted aquaporin-1 gene disruption[J]. *Nature*, 2005, 434(7034):786-792.
- 23 Lin ZX. Glioma-related edema: new insight into molecular mechanisms and their clinical implications[J]. *Chin J Cancer*, 2013, 32(1):49-52.
- 24 Papadopoulos MC, Saadoun S, Binder DK, et al. Molecular mechanisms of brain tumor edema[J]. *Neuroscience*, 2004, 129(4):1011-1020.
- 25 Badaut J, Brunet JF, Grollmund L, et al. Aquaporin 1 and aquaporin 4 expression in human brain after subarachnoid hemorrhage and in peritumoral tissue[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2003, 86:495-498.
- 26 Venero JL, Machado A, Cano J. Importance of aquaporins in the physiopathology of brain edema[J]. *Curr Pharm Des*, 2004, 10(18):2153-2161.
- 27 La Porta C. AQP1 is not only a water channel:It contributes to cell migration through Lin7/beta-catenin[J]. *Cell Adh Migr*, 2010, 4(7):204-206.
- 28 Schwab A. Function and spatial distribution of ion channels and transporters in cell migration[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001, 280(5):F739-747.
- 29 McCoy E, Sontheimer H. Expression and function of water channels (aquaporins) in migrating malignant astrocytes[J]. *Glia*, 2007, 55(10):1034-1043.
- 30 Calcinotto A, Filipazzi P, Grioni M, et al. Modulation of microenvironment acidity reverses anergy in human and murine tumor-infiltrating T lymphocytes[J]. *Cancer res*, 2012, 72(11):2746-2756.
- 31 Mangiardi JR, Yodice P. Metabolism of the malignant astrocytoma[J]. *Neurosurgery*, 1990, 26(1):1-19.
- 32 Ivanov S, Liao SY, Ivanova A, et al. Expression of hypoxia-inducible cell-surface transmembrane carbonic anhydrases in human cancer[J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(3):905-919.
- 33 Potter CP, Harris AL. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications of carbonic anhydrases in cancer[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(1):2-7.
- 34 El Hindy N, Rump K, Lambertz N, et al. The Functional Aquaporin1 783G/C-polymorphism is associated with survival in patients with glioblastoma multiforme[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 108(7):492-498.

(2014-02-01 收稿)

(2014-02-19 修回)

(本文编辑:郑莉)

作者简介

何佳 在读硕士研究生。研究方向为颅脑肿瘤中胶质瘤的基础与临床研究。

E-mail:stephnia2010@163.com

