评述

水通道蛋白对动物机体健康影响研究进展

刘永辉^{1,2}, 龙静¹, 何流琴^{1,2,3*}, 李铁军², 何兴国³, 欧阳龙⁴, 李建中¹, 印遇龙^{1,2*}

1. 湖南师范大学生命科学学院, 动物营养与人体健康实验室, 湖南省肠道生态与健康国际联合实验室, 长沙 410081;
 2. 中国科学院亚热带农业生态研究所, 亚热带农业生态过程重点实验室, 动物营养生理与代谢过程湖南省重点实验室, 长沙 410125;
 3. 长沙绿叶生物科技有限公司, 长沙 410100;
 4. 湖南省兽药饲料监察所, 长沙 410000
- * 联系人, E-mail: heliuqin@hunnu.edu.cn; yinyulong@isa.ac.cn

收稿日期: 2019-10-10; 接受日期: 2019-11-24; 网络版发表日期: 2020-02-21

湖南省自然科学基金优秀青年基金(批准号: 2019JJ30017)、湖南省教育厅科学研究优秀青年项目(批准号: 18B012)、湖南省重点研发项目(批准号: 2017NK2321)、长沙市科技规划重点项目(批准号: kq1801058, kq1901090)、中国科学院亚热带农业生态过程重点实验室开放基金(批准号: ISA2018204)和湖南省动物营养生理与代谢过程重点实验室(批准号: 2018TP1031)资助

摘要 水通道蛋白(aquaporins, AQP)是一种重要的跨膜通道蛋白,在动物机体不同组织器官(脑、肝脏、肾脏、肠道等)中先后被发现,并具有特殊生物学功能.研究表明,AQP不仅承担着动物机体内水和部分小分子物质的运输,而且在动物腹泻、便秘、应激和免疫等方面也发挥着关键作用.目前,关于AQP的研究主要集中于对AQP结构功能的挖掘,用敲除小鼠构建AQP缺失模型并探讨其对人类机体健康的作用机制,以及AQP对畜禽健康作用效应的探讨.本文主要综述了近年来AQP对动物机体健康影响的研究进展,特别是对畜禽健康的营养调控策略进行了前景展望.同时结合生物信息学的方法预测畜禽与鼠AQP基因和蛋白的同源性,以期为AQP在动物营养研究及科学应用上提供理论参考.

关键词 水通道蛋白, 畜禽健康, 应激, 营养干预

水通道蛋白(aquaporins, AQP),又名水孔蛋白,是一种位于细胞膜上的蛋白质,可在细胞膜上组成具有高度选择性的“孔道”^[1],可控制水和离子及部分小分子在细胞的进出^[2,3].在集约化动物养殖生产过程中,许多因素,如环境和日粮的改变、温度的变化、细菌或病毒的感染等,均极易引起机体水通道蛋白功能异常,导致渗透压失衡,从而使机体新陈代谢紊乱和生长性能下降^[1].同时,AQP与多种代谢性疾病密不可分,包括腹泻、便秘、应激、哮喘、衰老以及炎

症性疾病等,可见AQP对动物和人类健康具有重要的影响^[4].但是,目前关于AQP功能研究大部分集中于在构建的AQP缺失动物模型(大多数模型实验仅在小鼠体内得到验证)中探讨其对人类机体健康的影响及分子机制,而对畜禽健康养殖及其营养调控方面的研究甚少.本文主要总结了近10年来国内外在AQP对动物机体健康影响研究方面的最新成果,并结合生物信息学的方法预测猪与小鼠AQP基因和蛋白的同源性,以期为畜禽生产实践提供可选择的预防策略,为改善

引用格式: 刘永辉, 龙静, 何流琴, 等. 水通道蛋白对动物机体健康影响研究进展. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 427–437

Liu Y H, Long J, He L Q, et al. Advances in research on the effects of aquaporins on animal health (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50: 427–437, doi: 10.1360/N052018-00288

动物与人类健康状况提供新思路.

1 AQPs的结构功能

AQPs属于跨膜的糖蛋白家族, 是一类膜蛋白, 其结构主要由6个跨膜结构域、3个胞外环和2个胞内环彼此相连而成, 中间夹杂着保守的天冬酰胺-脯氨酸-丙氨酸(Asparagine-Proline-Alanine, NPA)基序, 氨基端和羧基端都位于细胞质中, 呈现出镜像对称的沙漏状(图1)^[5,6]. 大部分植物和动物体内均发现AQPs家族成员的表达^[7], 且AQPs家族成员均具有NPA特征性结构. AQPs具有高度保守性, 可直接参与水分子的结合和运输^[8]. 近期研究发现, 每个AQPs家族成员都有两个不同的功能域, 分别为高度保守的N端和差异性较大的C端, 它们存在于各类型的细胞内^[5]. 在哺乳动物上所发现的13种AQPs大小从27~37 kD不等, 具有不同的水通透性^[2~4], Papadopoulos等人^[9]证实, 通过跨膜的水通道蛋白方式转运水分子时, 可使细胞质膜水渗透性提高5~50倍.

2 不同组织器官中AQPs的特殊功能

由于组织器官结构和功能彼此之间相对应的关系, AQPs作为一种跨膜通道蛋白, 其基本功能是介导不同组织器官中水的跨膜运输^[10], 在调控细胞内水和离子吸收转运中扮演着重要角色^[11], 也可参与到体内进行的各种生命活动中, 使细胞内外环境保持渗透压的相对稳态并保障正常的新陈代谢. 因此, 在哺乳动物各组织器官(如大脑、肝脏、肾脏、肠道等)中均发现AQPs的存在并发挥特殊功能.

2.1 脑与AQPs

部分AQPs对脑含水量(血液)的调节以及维护大脑中枢正常运行中发挥至关重要的作用^[12], 例如调节血脑屏障(blood-brain barrier, BBB), 保持脑内环境稳定和生理功能^[13]. 研究表明, 脑中主要分布的AQPs为1, 4, 9, 其中AQP4在脑组织中表达最丰富^[14], 而且AQP4也可能是大脑中水移动和药物转运的关键途径^[15]. 关于AQPs与脑水肿之间的具体作用机制, 目前多数研究者认为, 脑损伤往往会造成BBB功能的改变, 减弱其屏障功能, 增加通透性进而引发脑水肿^[16]. 当小鼠大脑

图1 水通道蛋白的基本结构示意图^[5,6]. 三个胞外环A,C,E,和两个胞内环B,D连接着6个跨膜结构域和两个天冬酰胺-脯氨酸-丙氨酸基序

Figure 1 Schematic diagram of the basic structure of aquaporins^[5,6]. The three extracellular loops are A, C, and E and the two intracellular loops are B and D. The loops are linked to six transmembrane domains and two Asparagine-Proline-Alanine motifs

受到外界干扰时, AQP1参与脑脊液的生成, 同时AQP4的表达也显著上调, 最后导致脑水肿^[12]. 在新生鼠缺血缺氧的脑组织中, AQP4的下降趋势^[17]则同样也证实了AQPs在脑中所发挥的关键作用.

药物研究显示, 通过调节脑中AQP4的表达可有效改善脑水肿和血脑屏障功能. 如大黄素可以减少大鼠脑出血后的脑水肿水平^[18], 其主要原因是大黄素可有效降低炎症因子的释放, 调节脑中AQP4的表达, 从而缓解脑水肿^[19]; 格列本脲也可以发挥同样的功能, 通过下调AQP4的表达改善血脑屏障通透性, 实现对外伤性脑水肿的治疗^[20]. 此外, 大脑是机体的最高调控中枢. 目前研究表明, 脑中AQPs可能通过调节中枢神经系统来改善血脑屏障功能^[12~16], 但具体调节机制尚未可知, 需要进一步研究.

2.2 肝脏与AQPs

肝脏是动物机体消化系统中最大的消化腺, 也是以代谢功能为主的一个重要器官, 其不仅担负着抗氧化、储存肝糖原、合成蛋白质等功能, 同时在调节血液中的物质浓度、分泌胆汁、解毒和防御等方面也起着重要作用. 研究表明, 在肝脏中分布着多种AQPs^[21], 并且它们都与机体内胆汁和甘油代谢密切相关. 因此, 对AQPs在肝脏中分布、表达及功能的研究异常火热. 目前研究认为, 肝脏中胆汁的生成主要依赖于胆盐主动排泄所造成的渗透压梯度, 渗透压梯度是水通过AQPs向胆管内移动实现的. 随后, 胆盐通过肝肠循环回到肝脏继续参与胆汁的生成与分泌. 最新研究报道,

肝脏梗阻后可显著降低鼠肝脏中AQP8的表达水平,而当去除梗阻后,AQP8的表达增加,这一结果表明,AQP8可能与肝脏胆汁的分泌有关^[22].肝脏局部缺血导致有氧代谢活动减弱,从而使肝组织总体合成ATP的含量减少,肝内胆管细胞中AQP4的数量和功能发生改变,水的运输能力减弱,进而造成胆盐浓度和肝小管内的胆汁浓度过高,胆盐的肝肠循环失衡,发生淤胆^[23].

甘油作为三酰甘油的碳骨架,可控制机体内脂肪的蓄积,又可作为肝脏糖原异生的重要底物调控血糖稳态^[24].研究发现,转运水和甘油的II类AQPs(AQP3, AQP7, AQP9, AQP10)在甘油代谢过程中发挥重要作用.例如,缺失AQP3, AQP7, AQP9的小鼠在甘油代谢过程中将会出现异常^[2,25].研究表明,肝脏中AQP9表达最为丰富^[26,27],它可促进调节甘油的吸收,特别是血浆甘油主要通过AQP9进入肝细胞^[28],而AQP7则可促进甘油从脂肪组织中流出.此外,在细胞研究中也证实,油酸可通过上调AQP9的表达来促进HepG2细胞对甘油的摄取,最终导致脂质沉积的增加^[29,30].其具体调节机制可能是油酸通过激活p38 MAPK信号通路和抑制磷脂酰肌醇-3激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶途径,下调AQP3的表达,上调AQP9的表达^[31].其他研究也说明,这些AQPs的相互协调作用促进了甘油和胆汁参与相应的代谢过程,从而保障机体新陈代谢的正常进行^[32].

2.3 肾脏与AQPs

肾脏是机体实现水液代谢和重吸收的重要器官,大量研究已经证实,AQPs对于肾脏重吸收和尿液浓缩有至关重要的作用^[33,34].目前,研究发现,哺乳动物肾脏和肾周边组织中沿着肾单位和集合管的不同位点至少存在8种AQPs,包括AQP1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8等^[33,35].许多研究者已经构建AQP1, 3, 4, 5, 7, 8, 11的缺陷型小鼠模型,结果发现,这些AQPs可以通过相应调节机制影响尿液的变化^[33],尤其是肾脏中的AQP2可以响应抗利尿激素,从而影响尿量的调节^[36,37].目前,主要被认可的两种调节机制:一是当血管加压素(arginine vasopressin, AVP)释放进入血液循环时,肾细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)浓度增高,激活cAMP依赖的蛋白激酶A(protein kinases, PKA),促使AQP2磷酸化,从而实现水通透性增加的

短期调节;二是当AVP的释放长期增加时,可激活cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB),促使AQP2基因活化,从而实现对其mRNA和蛋白表达增强的长期调节^[38].

在利水的药物研究中也表明,饲喂中、高剂量的大黄提取物可使肾脏内AQP2和4的mRNA和蛋白表达水平明显下降,大鼠尿量明显增加^[39].甘遂给药灌胃后,不同浓度的甘遂对小鼠肾脏AQP2的表达水平呈现不同的影响趋势,其水的重吸收得到调节^[40].由此可见,AQPs的表达水平与肾脏水重吸收及尿液的排泄量密切相关.因此,根据AQPs的独特功能,其有潜力成为未来诠释“利水中药”发挥功效的新靶点.

2.4 肠道与AQPs

肠道不仅是机体重要的消化吸收器官,也是机体最大的免疫器官,在营养物质吸收、转运和防御外来病原体等方面发挥关键作用^[33],特别是在维持水的分泌与重吸收功能方面具有重要作用^[41,42].在正常的生理状态下,动物胃肠道中绝大多数的水被小肠吸收,部分被大肠吸收,极少的一部分水以粪便的形式排出体外^[43].新近研究发现,哺乳动物胃肠道中至少存在11种不同类型AQPs^[44](AQP0和12暂未被明确检测报道),除了AQP5未发现在大肠中表达,其余AQPs在不同动物的胃、小肠和大肠中均有分布.许多动物实验研究表明,胃肠道中不同类型的AQPs分布和表达情况与腹泻、便秘、肠炎等多种肠道疾病之间存在密切联系,在发生疾病的动物体内,AQPs的表达水平出现显著变化^[1,45].通过一定的药物干预,肠道中AQPs, cAMP和PKA的表达会呈现出一定的改变^[46],其中的主要机理可能是腺苷酸环化酶被激活使细胞内cAMP有所增加,从而活化PKA,催化AQPs上的丝氨酸发生磷酸化,进而增加对水的通透性调节.也有研究指出,许多功能性营养物质可通过调控胃肠道中水通道蛋白的功能来维护肠道功能健康,例如,相关AQPs可以通过一系列信号通路,如AMPK, NF- κ B等影响机体正常生命活动,甚至可预防肠道疾病的发生发展^[1,47,48].目前,对于AQPs药物干预机制的具体研究尚无定论,这或许将为未来人们治疗肠道疾病、实现营养调控技术与相关药物的研发提供新的契机.

3 AQP对动物机体健康的影响

许多研究表明, 水通道蛋白功能的正常与否与动物机体健康密切相关^[25,34]。由于家禽与家畜动物相比, 家禽动物没有膀胱组织, 因此, 这两种动物器官组织中AQP的结构和功能可能存在显著差异^[49]。但是目前AQP影响畜禽机体健康的研究甚少, 因此该类研究发展前景广阔。下文将主要总结近10年来AQP在动物腹泻、便秘、应激、炎症疾病等方面的研究。

3.1 AQP对动物腹泻和便秘的影响

众多因素, 如环境、日粮、肠道微生态、细菌或病毒等的变化均极易诱导畜禽动物在不同生长发育阶段产生腹泻和便秘现象, 这往往与体内水和离子的转运吸收密不可分^[6]。新近研究表明, 一些AQP在畜禽腹泻和便秘中发挥重要作用, 并且其功能的发挥往往又与机体内 Na^+/K^+ -ATPase的活性呈现一定程度的正相关^[50]。在结肠上皮细胞研究中证实, AQP在吸收水分子的同时亦能分泌黏液保护和润滑肠道^[51]。在由番泻叶构建的大鼠腹泻模型中发现, 大鼠结肠组织中AQP4显著下降^[50]。本团队^[1]研究发现, 在以脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导断奶仔猪发生腹泻时, 仔猪日粮添加1%的 α -酮戊二酸(α -keto-glutaric acid, AKG)可有效调控小肠各肠段(十二指肠、空肠和回肠)上皮细胞膜上AQP1, AQP3, AQP4, AQP5, AQP8, AQP10和AQP11的表达分布, 且显著提高AQP3, AQP4和AQP8蛋白在空肠和回肠中的表达水平, 从而缓解肠黏膜损伤和降低仔猪腹泻频率。在患有乳糜泻的患者体内观察到AQP3, 7, 10, 11的表达水平显著降低, 并且通过谷蛋白撤回治疗发现, 这些AQP表达水平可恢复^[52], 这就揭示了AQP在肠道表达量的多少与腹泻的发生可能存在某种密切的关系。因此, 这些结果表明, AQP可作为调节上皮细胞水和离子的吸收转运、保持细胞渗透压平衡及治疗动物腹泻的潜在关键靶点。

对于动物便秘, 目前已有部分观点认为, 其便秘具机制与AQP的异常表达密切相关。新近研究表明, 当小鼠肠道内AQP表达异常时, 将引起肠道内水分的过分流失及肠黏液分泌的减少, 进而引起便秘^[11,53]。也有研究证实, AQP1, 3, 9在动物便秘发生发展过程中发

挥显著作用^[6,54]。但目前关于畜禽体内AQP调控腹泻和便秘的作用机制尚不清楚, 在动物营养领域关于水通道蛋白的研究, 仅有本团队和国内外一些其他团队通过营养手段进行的调控验证, 且绝大部分都停留在机理分析阶段, 生产上并未得到有效的开发和应用。因此, 需要后期进一步地深入探索, 这一机制的揭示亦可能为生产上预防和治疗动物腹泻和便秘提供新思路。

3.2 AQP对动物应激的影响

在畜禽养殖过程中, 动物极易遭受外界一些因素的刺激导致体内AQP的表达水平发生不同程度的变化, 从而影响AQP的功能(图2), 其中部分AQP的表达量与刺激的强度可能存在很强的相关性^[55]。因此, 研究或许可利用水通道蛋白的功能作为动物应激反应的一个标志, 从而在某种程度上揭示AQP对动物抵御外界刺激具有重要作用。

通过采用气管滴注LPS构建了肉鸡肺损伤模型, 对于15日龄的肉鸡, LPS处理组较正常对照组肺含水量有所升高, 而AQP1和AQP5的表达量却出现不同程度下降, 并呈现一定程度的水肿状态^[54]。这可能是由于LPS处理导致肉鸡体内水通道蛋白功能异常, 致使转运水的能力有所降低, 造成肺内水和离子无法正常运输, 使肺呈现水肿, 造成肺损伤。这与先前报道的AQP5在肺水肿中调节去除多余水分的能力不谋而合^[56]。也有些研究表明, 仔猪断奶应激会使仔猪胃肠道特定部位的AQP1, 3, 8, 11的表达出现显著下调, 这可能与断奶应激引起的腹泻密不可分^[57,58]。在以腹腔注射LPS方式构建的仔猪应激损伤模型中, 小肠细胞膜上AQP1, 3, 4, 5, 8, 10, 11的表达出现较为明显的变化, 可能正是由于这些AQP的改变致使仔猪机体内水稳态失衡, 进而引起仔猪产生应激反应^[1]。在水牛断奶应激研究中也同样发现, 饲喂初乳可以影响水牛体内AQP的表达水平, 这可能是因为AQP可通过肠神经元控制调节流体稳态和渗透压的平衡, 刺激其肠道发育(影响上皮细胞增殖, 增强绒毛的大小)^[59]。上述一系列的动物实验表明, AQP在畜禽生产应激中发挥重要作用。因此, 饲料中营养物质的研究及抗应激药物的开发, 对于改善水通道蛋白功能进而减缓和降低畜禽在生产、断奶、运输过程中的应激损伤具有重要意义。

图 2 外界刺激影响水通道蛋白功能变化。内外源刺激引起水通道蛋白的功能发生变化, 从而使水和离子的正常吸收转运发生紊乱, 造成机体渗透压失衡。A: 未受刺激前水通道蛋白的结构; B: 受到刺激后水通道蛋白的结构发生变化, 进而影响水和离子的正常运输

Figure 2 External stimuli changes the function of aquaporins. Internal and external source stimulation causes a change in the function of aquaporins, which causes the normal absorption and transport of water and ions to be disturbed, resulting in imbalance of body osmotic pressure. A: The structure of aquaporins before being stimulated; B: the structure of aquaporins after being stimulated, which affects the normal transport of water and ions

3.3 AQP对动物健康其他方面的影响

AQPs不仅与一些常见的胃肠道疾病和机体应激密切相关, 而且还可以参与机体的其他代谢活动。有研究表明, AQP3在小鼠伤口愈合期间可促进其表皮细胞的迁移和增殖^[60], 而缺失AQP3的小鼠结肠细胞再生功能受到部分减弱^[9,61]。也有研究已经证实, AQP2不仅在肾脏功能中起着转运水的作用, 同时也可与整合素 $\beta 1$ 相互作用, 促进肾上皮细胞的迁移, 有助于保障哺乳动物肾脏结构和功能的完整性^[62]。在皮肤角质层细胞中也发现AQPs的存在, 一些相关研究表明, AQP3在哺乳动物皮肤表皮的角质层细胞中大量表达且保持皮肤光滑有水分, 而缺乏AQP3的小鼠皮肤干燥^[63], 说明AQP3在保护哺乳动物皮肤表皮的水分运输和水合作用中起重要作用^[64]。在家禽组织器官中, 鸡体内AQPs在脑的渗透调节和卵巢卵泡发育的水运输调节等方面发挥重要作用^[65~67]。在肺组织中, 已经发现至少有4种AQPs(AQP1, 3, 4, 5)的存在^[56], 并且在构建的哮喘动物模型中发现, 肺内AQP1的表达水平与哮喘呈现正相关^[68]。同时相关研究也证实, 在AQP5缺失的小鼠中, 紧密连接减少, 气道黏膜下腺的液体分泌减少, 气道上皮屏障功能减弱, 更易被过敏原侵入^[69]。因此, 在不同组织、不同细胞发现

的AQPs都具有特殊的作用, 或许随着研究的继续深入, 可进一步为AQPs参与维持动物机体健康提供一个有利的参考。

4 AQPs在畜禽体内的生物信息学预测分析

生物的核酸和蛋白分子序列蕴藏着大量生物进化的遗传信息, 这对于在分子水平上解析生物的进化关系, 以及从相应的蛋白方向着手探索分析其在不同物种中的作用至关重要。为了更好地研究AQPs在畜禽体内的功能及作用和挖掘其在动物营养研究领域的潜力, 本团队以国内外目前开展AQPs功能缺陷研究较多的鼠核酸和蛋白序列为比对模板, 在畜禽中选择具有代表性动物——猪和鸡进行生物信息学AQPs的预测分析。从NCBI上下载3个物种相应的AQPs核酸和蛋白序列, 通过进行大数据的分析——运用Mega7软件中的Align by Clustal W程序, 采用Neighbor-Joining Tree法, 选取Bootstrap值为1000进行了建树比对(图3为核酸编码区的序列树, 图4为蛋白发育树)。

由于目前功能研究的局限性, 仅选取具有确定功能的AQP1~11进行分析比对, 从核酸和蛋白系统发育树上观察可知, 所构建的AQPs发育树在之前有过大量报道描述, AQPs在总体上可分为3个亚家族(亚家族I只对水有通透性, 亚家族II对水和甘油等小分子有通透性, 亚家族III尚不清楚), 在动物(鼠、猪、鸡)体内AQPs有较大的同源性和相似性, 但差异性也比较明显。较大的同源性揭示出3者在进化发育历史上可能存在的一定亲缘关系, 这或许将为后期探索AQPs在鼠体内的功能性实验向畜禽代表类动物的验证提供一定的便利, 以在鼠身上获得的实验为基础, 通过进化树的分析发现, 其在畜禽体内可能也存在与鼠体内相一致的功能和调节机制, 进而促进畜禽不同物种之间AQPs相应调节机制和药物病理实验的进展。而3个物种AQPs之间差异性的存在可能是进化过程中基因和蛋白序列出现了较大的改变, 从而导致AQPs功能和调节机制出现了不同, 但具体相关的研究尚未可知, 相信随着后期生物信息学大数据的发展, 水通道蛋白的功能研究在进行大数据分析探索后将会更好地揭示AQPs在畜禽体内的功能作用, 并促进其在动物营养领域相关研究向更广更深的方向发展。

图3 核酸编码区发育树. 以鼠为模板, 进行AQP1~11核酸序列信息比对, 构建的鼠、猪、鸡的核酸发育树

Figure 3 Developmental tree of nucleic acid coding region. Using the mouse as a template, AQP1-11 nucleic acid sequence alignment was performed, and nucleic acid development trees of mouse, pig, and chicken were constructed

5 展望

近年来, 有些研究已经初步提出, AQPs很可能成为畜禽养殖过程中的一个重要调控位点. 但是目前关于AQPs与畜禽健康的关系尚不明确, 如畜禽体内不同组织器官中, AQPs分布规律及影响胃肠道和内脏组织器官代谢的作用机制; 在各种应激条件下(如氧化应激、断奶应激、免疫应激等), 畜禽机体内水通道蛋白

的变化规律其具体作用机制; 功能性营养物质(如功能性氨基酸、多肽、寡糖、益生菌、有机微量元素等)在畜禽不同生长发育阶段和不同环境中对畜禽动物机体内水通道蛋白功能的影响及其相关的分子机理. 这些问题都急需深入地研究. 再者, 该如何通过调控AQPs的功能以提高畜禽机体健康和改善肉品质, 以便更好地造福人类也是目前的研究难点. 此外, 目前由于国内外缺乏较为成熟、稳定的畜禽AQPs缺失模型, 水

图 4 蛋白发育树. 以鼠为模板, 进行AQP1~11蛋白序列比对, 构建的鼠、猪、鸡的蛋白发育树

Figure 4 Protein development tree. Using mouse as a template, AQP1–11 protein sequence alignment was performed, and mouse, pig, and chicken protein development trees were constructed

通道蛋白功能在畜禽健康中的研究受到制约. 特别是在无抗养殖政策即将实施的前提下, AQPs对畜禽健康

影响机制的研究及其营养调控方案的揭示将为促进我国畜禽养殖健康可持续发展提供理论基础.

参考文献

- 1 He L, Huang N, Li H, et al. AMPK/ α -Ketoglutarate axis regulates intestinal water and ion homeostasis in young pigs. *J Agric Food Chem*, 2017, 65: 2287–2298
- 2 Ishibashi K, Hara S, Kondo S. Aquaporin water channels in mammals. *Clin Exp Nephrol*, 2009, 13: 107–117

- 3 Kreida S, Törnroth-Horsefield S. Structural insights into aquaporin selectivity and regulation. *Curr Opin Struct Biol*, 2015, 33: 126–134
- 4 Kitchen P, Day R E, Salman M M, et al. Beyond water homeostasis: Diverse functional roles of mammalian aquaporins. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850: 2410–2421
- 5 Tang D, Kim D. Molecular dynamics simulation of fast water transport through aquaporin-mimic nanopores. *Biophys J*, 2014, 106: 559a
- 6 Zhu C, Bai Y S, Chen Z, et al. Aquaporin: Effects on intestinal health regulation (in Chinese). *Chin J Anim Nutr*, 2016, 28: 961–967 [朱翠, 白银山, 陈庄, 等. 水通道蛋白在调节肠道健康中的作用. *动物营养学报*, 2016, 28: 961–967]
- 7 Pelagalli A, Squillacioti C, Mirabella N, et al. Aquaporins in health and disease: An overview focusing on the gut of different species. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 1213
- 8 Zeuthen T. Water-transporting proteins. *J Membr Biol*, 2010, 234: 57–73
- 9 Papadopoulos M C, Saadoun S, Verkman A S. Aquaporins and cell migration. *Pflugers Arch*, 2008, 456: 693–700
- 10 Verkman A S. Aquaporins at a glance. *J Cell Sci*, 2011, 124: 2107–2112
- 11 Ikarashi N, Kon R, Sugiyama K. Aquaporins in the colon as a new therapeutic target in diarrhea and constipation. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 1172
- 12 Eefsen M, Jelnes P, Schmidt L E, et al. Brain expression of the water channels aquaporin-1 and -4 in mice with acute liver injury, hyperammonemia and brain edema. *Metab Brain Dis*, 2010, 25: 315–323
- 13 Wang L P, Feng J F, Hu K L. Progress in regulation effect of aromatic refreshing traditional Chinese medicine on BBB permeability and its mechanism (in Chinese). *China J of Chin Mater Med*, 2014, 39: 949 [王利苹, 奉建芳, 胡凯莉. 芳香开窍中药对血脑屏障通透性的调节作用及其机制研究进展. *中国中药杂志*, 2014, 39: 949]
- 14 Badaut J, Fukuda A M, Jullienne A, et al. Aquaporin and brain diseases. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840: 1554–1565
- 15 Papadopoulos M C, Krishna S, Verkman A S. Aquaporin water channels and brain edema. *Mt Sinai J Med*, 2002, 69: 242–248
- 16 Blixt J, Svensson M, Gunnarson E, et al. Aquaporins and blood-brain barrier permeability in early edema development after traumatic brain injury. *Brain Res*, 2015, 1611: 18–28
- 17 Yang Z, Yao Y J, Fu X M. The expression and significance of AQP-4 protein in the brain tissues of rats with HIBD (in Chinese). *Chin J Obstetr Gynecol Pediatr*, 2007, 3: 346–349 [杨钊, 姚裕家, 付雪梅. 新生鼠缺氧缺血损伤脑组织水通道蛋白-4表达及意义. *中华妇幼临床医学杂志*, 2007, 3: 346–349]
- 18 Ma X J, Yin H J, Chen K J. Research progress of correlation between blood-stasis syndrome and inflammation (in Chinese). *Chin J Integr Tradit West Med*, 2007, 27: 669–672 [马晓娟, 殷惠军, 陈可冀. 血瘀证与炎症相关性的研究进展. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27: 669–672]
- 19 Peng S P, Liu J X, Cui Q R, et al. Effect of emodin on AQP-4 expression in cerebral hemorrhage rats (in Chinese). *Acta Chin Med Pharmacol*, 2017, 45: 67–71 [彭绍鹏, 刘建雄, 崔庆荣, 等. 大黄素对脑出血大鼠血肿周围脑组织水通道蛋白-4及脑水肿的影响. *中医药学报*, 2017, 45: 67–71]
- 20 Ma X M, Wang W J. Effect of glibenclamide on brain trauma-induced brain edema and expressions of AQP-4, MMP-2 and MMP -9 in rats (in Chinese). *Chin J Clin Res*, 2019, 32: 404–409 [马喜明, 王卫军. 格列本脲对脑外伤大鼠脑水肿及AQP-4、MMP-2、MMP-9表达的影响. *中国临床研究*, 2019, 32: 404–409]
- 21 Lehmann G L, Larocca M C, Soria L R, et al. Aquaporins: Their role in cholestatic liver disease. *World J Gastroenterol*, 2008, 14: 7059–7067
- 22 Xu H B, Wu S M, Zhan S P, et al. Liver aquaporin 8 expression in rats during biliary obstruction and biliary decompression (in Chinese). *Med J Wuhan Univ*, 2009, 30: 322–325 [许汉兵, 邬善敏, 占水平, 等. 大鼠肝脏水通道蛋白8在胆道梗阻及再通时表达的变化. *武汉大学学报: 医学版*, 2009, 30: 322–325]
- 23 Yan S W, Wang L M, Zhang R X, et al. Changes of aquaporin 4 expression after hepatic ischemia-reperfusion injury in rats (in Chinese). *Chin J Pathophysiol*, 2011, 27: 1944–1950 [燕少伟, 王立明, 张日新, 等. 大鼠肝脏缺血再灌注损伤后水通道蛋白4表达的变化. *中国病理生理杂志*, 2011, 27: 1944–1950]
- 24 Zhao J Y, Wang X K, Liu T E, et al. Differential expression of aquaporin 7 and 9 in tissues of rats with different susceptibility to obesity (in Chinese). *J Yangzhou Univ (Agric Life Sci Ed)*, 2013, 34: 18–22 [赵健亚, 王晓珂, 刘天娥, 等. 水通道蛋白7、9在不同肥胖易感大鼠组织中差异表达. *扬州大学学报(农业与生命科学版)*, 2013, 34: 18–22]
- 25 Hibuse T, Maeda N, Nagasawa A, et al. Aquaporins and glycerol metabolism. *Biochim Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 2006, 1758: 1004–1011
- 26 Li C F, Mei Z C, Lv L, et al. Research progress of aquaporin 9 in liver glucolipid metabolism and liver tumor (in Chinese). *Med Recap*, 2016, 22: 2769–2772 [李传飞, 梅浙川, 吕琳. 水通道蛋白9与肝脏糖脂代谢及肝脏肿瘤的研究进展. *医学综述*, 2016, 22: 2769–2772]

- 27 Yokoyama Y, Iguchi K, Usui S, et al. AMP-activated protein kinase modulates the gene expression of aquaporin 9 via forkhead box a2. *Arch Biochem Biophys*, 2011, 515: 80–88
- 28 Gena P, Buono N D, D’Abbicco M, et al. Dynamical modeling of liver aquaporin-9 expression and glycerol permeability in hepatic glucose metabolism. *Eur J Cell Biol*, 2016, 96: 61–69
- 29 Gu L, Qiu L, Chen X, et al. Oleic acid-induced hepatic steatosis is coupled with downregulation of aquaporin 3 and upregulation of aquaporin 9 via activation of p38 signaling. *Horm Metab Res*, 2015, 47: 259–264
- 30 Calamita G, Gena P, Ferri D, et al. Biophysical assessment of aquaporin-9 as principal facilitative pathway in mouse liver import of glucogenetic glycerol. *Biol Cell*, 2012, 104: 342–351
- 31 Gu L Y, Qiu L W, Chen X F, et al. Expression of aquaporin 3 and aquaporin 9 is regulated by oleic acid through the PI3K/Akt and p38 MAPK signaling pathways (in Chinese). *Chin J Hepatol*, 2013, 21: 753–758 [顾陆昀, 邱烈旺, 陈小凤, 等. 油酸通过磷脂酰肌醇-3激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶和p38丝裂原活化蛋白激酶途径调节水通道蛋白3和9的表达. 中华肝病杂志, 2013, 21: 753–758]
- 32 Lebeck J. Metabolic impact of the glycerol channels AQP7 and AQP9 in adipose tissue and liver. *J Mol Endocrinol*, 2014, 52: R165–R178
- 33 Tamma G, Procino G, Svelto M, et al. Cell culture models and animal models for studying the patho-physiological role of renal aquaporins. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69: 1931–1946
- 34 Verkman A S. Roles of aquaporins in kidney revealed by transgenic mice. *Seminars Nephrol*, 2006, 26: 200–208
- 35 Lu Y Y, Zhou Q L. Advances in the aquaporin 5 and kidney disease (in Chinese). *Chin J Nephrol Dialysis Transplant*, 2013, 22: 466–471 [鲁怡杨, 周巧玲. 水通道蛋白5与肾脏疾病. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2013, 22: 466–471]
- 36 de Seigneux S, Nielsen J, Olesen E T B, et al. Long-term aldosterone treatment induces decreased apical but increased basolateral expression of AQP2 in CCD of rat kidney. *Am J Physiol-Renal Physiol*, 2007, 293: F87–F99
- 37 Kuwahara M, Asai T, Terada Y, et al. The C-terminal tail of aquaporin-2 determines apical trafficking. *Kidney Int*, 2005, 68: 1999–2009
- 38 Mu X, Yuan X, Kang B, et al. The mRNA expression of renal aquaporin-2 in rats with diabetes mellitus and the therapeutical effect of *Astragalus membranaceus* (in Chinese). *Chin Pharmacol Bull*, 2010, 26: 1176–1179 [穆鑫, 袁霞, 康白, 等. 糖尿病大鼠肾脏水通道蛋白-2 mRNA的表达及黄芪的调节作用. 中国药理学通报, 2010, 26: 1176–1179]
- 39 Bao J Q, Li F, Zhang W S, et al. Effect of rhubarb on expressions of aquaporin-2 and-4 in rat’s kidney, *Chin J Integr Tradit West Med*, 2008, 28: 1108–1111 [鲍军强, 李锋, 张文生, 等. 大黄对大鼠肾脏水通道蛋白2, 4表达的影响. 中国中西医结合杂志, 2008, 28: 1108–1111]
- 40 Li H Y, Lei F, Wang Y G, et al. Effect of *Euphorbia kansui* on urination and kidney AQP2, IL-1 β and TNF- α mRNA expression of mice injected with normal saline (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2012, 37: 606–610 [李慧玉, 雷帆, 王玉刚, 等. 甘遂对水负荷小鼠排尿以及肾脏AQP2, IL-1 β , TNF- α mRNA表达的影响. 中国中药杂志, 2012, 37: 606–610]
- 41 Zhao W X, Cui N, Jiang H Q, et al. Effects of radix astragali and its split components on gene expression profiles related to water metabolism in rats with the dampness stagnancy due to spleen deficiency syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 1–10
- 42 Laforenza U. Water channel proteins in the gastrointestinal tract. *Mol Aspects Med*, 2012, 33: 642–650
- 43 Kato A, Romero M F. Regulation of electroneutral NaCl absorption by the small intestine. *Annu Rev Physiol*, 2011, 73: 261–281
- 44 Zhu C, Chen Z, Jiang Z. Expression, distribution and role of aquaporin water channels in human and animal stomach and intestines. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 1399
- 45 Liu C, Zheng Y, Xu W, et al. Rhubarb tannins extract inhibits the expression of aquaporins 2 and 3 in magnesium sulphate-induced diarrhoea model. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(3): 1–14
- 46 Tan J, Teng J X, Peng Z P, et al. Effects of JXZXP on AQP4, PKA and cAMP expression of irritable bowel syndrome rats with damp-heat diarrhea type (in Chinese). *J Tradit Chin Med Univ Hunan*, 2012, 32: 23–26 [谭洁, 滕久祥, 彭芝配, 等. 九香止泻片对湿热型泄泻肠易激综合征模型大鼠AQP4、PKA与cAMP表达的影响. 湖南中医药大学学报, 2012, 32: 23–26]
- 47 Ma T, Gao H, Fang X, et al. Water channel proteins in the peripheral nervous system in health and disease. *Mol Aspects Med*, 2012, 33: 605–611
- 48 Damiano A E. Review: Water channel proteins in the human placenta and fetal membranes. *Placenta*, 2011, 32: S207–S211
- 49 Ramírez-Lorca R, Muñoz-Cabello A M, Toledo-Aral J J, et al. Aquaporins in chicken: Localization of ck-AQP5 along the small and large intestine. *Comp Biochem Physiol Part A-Mol Integr Physiol*, 2006, 143: 269–277
- 50 Zhao Q, Huang Q W, Dai Y, et al. Effects of modified renshen wumei decoction on gene expression of AQP4, and related regulatory factors in diarrhea model rats (in Chinese). *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2015, 21: 99–102 [赵琼, 黄勤挽, 代渊, 等. 加味人参乌梅汤对腹泻大鼠AQP4及其相关调控因子的影响. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21: 99–102]

- 51 Zhao K K, Zheng L, Mao Z B, et al. Progress on relationship between aquaporins and gastrointestinal disease (in Chinese). *Prog Vete Med*, 2016, 37: 77–80 [赵凯科, 郑立, 毛智斌, 等. 水通道蛋白与胃肠道疾病关系研究进展. *动物医学进展*, 2016, 37: 77–80]
- 52 Laforenza U, Miceli E, Gastaldi G, et al. Solute transporters and aquaporins are impaired in celiac disease. *Biol Cell*, 2012, 102: 457–467
- 53 Jiang F, Zhou J Y, Liu M H, et al. Effect of yangyin runchang decoction on colonic water channel protein 3 and aquaporin 9 in constipated mice (in Chinese). *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2018, 5: 114–120 [蒋峰, 周锦勇, 刘明浩, 等. 养阴润肠方对便秘小鼠结肠水通道蛋白3/9的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 5: 114–120]
- 54 Yuan X D, Guo R, Chang Z Y, et al. Differential expression of AQP1 and AQP5 genes in broilers with the lung injury induced by LPS (in Chinese). *Heilongjiang Anim Sci Vet Med*, 2017, 13: 159–161 [袁晓丹, 郭锐, 常振宇, 等. LPS诱导的肉鸡肺脏损伤中AQP1、AQP5表达变化研究. *黑龙江畜牧兽医*, 2017, 13: 159–161]
- 55 Xuli X Z, Wang J H, Li Z Q, et al. Effect of early enteral feeding on the expression of aquaporin 1 in edematous small intestinal tissues of rats after severe burn (in Chinese). *J of Southern Med Univ*, 2010, 30: 727–730 [徐礼笑子, 王甲汉, 李志清, 等. 水通道蛋白1在大鼠严重烫伤后水肿小肠组织中的表达变化及早期喂养对其影响的研究. *南方医科大学学报*, 2010, 30: 727–730]
- 56 Yu C H, Yu W Y, Fang J, et al. *Mosla scabra* flavonoids ameliorate the influenza A virus-induced lung injury and water transport abnormality via the inhibition of PRR and AQP signaling pathways in mice. *J Ethnopharmacol*, 2016, 179: 146–155
- 57 Tai Y L. The aquaporins gene mRNA expression diversity after weaning in diffence tissue of piglets using SYBR realtime PCR (in Chinese). Dissertation for Master's Degree. Zhengzhou: Henan Agricultural University, 2009 [台玉磊. 荧光定量PCR检测仔猪断奶前后水通道蛋白基因mRNA表达差异. 硕士学位论文. 郑州: 河南农业大学, 2009]
- 58 Han L Q, Tai Y L, Guo Y J, et al. Cloning and mRNA expression of aquaporins gene in the gastrointestinal tract of weaning piglets (in Chinese). *J Agric Biotechnol*, 2012, 20: 886–892 [韩立强, 台玉磊, 郭豫杰, 等. 仔猪水通道蛋白基因的克隆及断奶应激对其在胃肠道组织mRNA表达的影响. *农业生物技术学报*, 2012, 20: 886–892]
- 59 De Luca A, Vassalotti G, Pelagalli A, et al. Expression and localization of aquaporin-1 along the intestine of colostrum suckling buffalo calves. *Anat Histol Embryol*, 2015, 44: 391–400
- 60 Hara-Chikuma M, Verkman A S. Aquaporin-3 facilitates epidermal cell migration and proliferation during wound healing. *J Mol Med*, 2008, 86: 221–231
- 61 Thiagarajah J R, Zhao D, Verkman A S. Impaired enterocyte proliferation in aquaporin-3 deficiency in mouse models of colitis. *Gut*, 2007, 56: 1529–1535
- 62 Chen Y, Rice W, Gu Z, et al. Aquaporin 2 promotes cell migration and epithelial morphogenesis. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23: 1506–1517
- 63 Li X, Lei T, Xia T, et al. Molecular characterization, chromosomal and expression patterns of three aquaglyceroporins (AQP3, 7, 9) from pig. *Comp Biochem Physiol Part B-Biochem Mol Biol*, 2008, 149: 468–476
- 64 Boury-Jamot M, Sougrat R, Tailhardat M, et al. Expression and function of aquaporins in human skin: Is aquaporin-3 just a glycerol transporter? *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1758: 1034–1042
- 65 Saito N, Ikegami H, Shimada K. Effect of water deprivation on aquaporin 4 (AQP4) mRNA expression in chickens (*Gallus domesticus*). *Mol Brain Res*, 2005, 141: 193–197
- 66 Nowak M, Grzesiak M, Saito N, et al. Expression of aquaporin 4 in the chicken ovary in relation to follicle development. *Reprod Dom Anim*, 2017, 52: 857–864
- 67 Suh H N, Lee S H, Lee M Y, et al. High glucose induced translocation of aquaporin8 to chicken hepatocyte plasma membrane: Involvement of cAMP, PI3K/Akt, PKC, MAPKs, and microtubule. *J Cell Biochem*, 2008, 103: 1089–1100
- 68 Guo Z Q. Effect of Jin-Shui-Bao and dexamethasone on expression of aquaporin 1 in lung tissue of acute bronchial asthma SD rats (in Chinese). Dissertation for Master's Degree. Nanchang: Nanchang University, 2011 [郭之强. 金水宝及地塞米松对SD大鼠急性支气管哮喘肺组织AQP1表达的影响. 硕士学位论文. 南昌: 南昌大学, 2011]
- 69 Dong C L. Effect of AQP5 on allergic airway inflammation, synthesis and secretion of MUC5AC in a murine model of bronchial asthma (in Chinese). Dissertation for Doctoral's Degree. Changchun: JinLin University, 2008 [董春玲. 水通道蛋白5表达对支气管哮喘小鼠变应性气道炎症及黏蛋白合成、分泌影响的实验研究. 博士学位论文. 长春: 吉林大学, 2008]

Advances in research on the effects of aquaporins on animal health

LIU YongHui^{1,2}, LONG Jing¹, HE LiuQin^{1,2,3}, LI TieJun², HE XingGuo³, OUYANG Long⁴,
LI JianZhong¹ & YIN YuLong^{1,2}

1 Hunan International Joint Laboratory of Animal Intestinal Ecology and Health, Laboratory of Animal Nutrition and Human Health, College of Life Sciences, Hunan Normal University, Changsha 410081, China;

2 Laboratory of Animal Nutritional Physiology and Metabolic Process, Key Laboratory of Agro-ecological Processes in Subtropical Region, Institute of Subtropical Agriculture, Chinese Academy of Sciences, Changsha 410125, China;

3 Changsha Green Leaf Biotechnology Co., Ltd., Changsha 410100, China;

4 Hunan Institute of Veterinary Drug Feed Supervision, Changsha 410000, China

Aquaporins (AQPs) are an essential transmembrane channel protein and have been discovered in many different tissues (e.g., brain, liver, kidney, and intestine) in animals and serve many specialized biological functions. Research shows that AQPs not only carry the transport of water and other small molecules in animals, but also play a crucial role in diarrhea, constipation, stress, and immunity. Currently, the research about AQPs mainly focuses on the excavation of the water channel structure and function. Additionally, researchers are using knockout mice to construct a channel protein deletion model to explore its mechanism of action on human health as well as exploring the impact of AQPs on livestock health. This paper reviews research progress on understanding AQPs in animal health, especially the impact of aquaporin on livestock health and its nutritional regulation. We also present a bioinformatics method that was used to predict the homology between livestock, poultry, and mouse AQPs genes and proteins. This research provides a theoretical reference for AQPs in animal nutrition research and scientific application.

aquaporins, livestock and poultry health, stress, nutritional intervention

doi: [10.1360/N052018-00288](https://engine.scichina.com/doi/10.1360/N052018-00288)