

水通道蛋白与先天性白内障研究进展

赵靖康^{1,2}, 刘旭², 何媛²

引用: 赵靖康, 刘旭, 何媛. 水通道蛋白与先天性白内障研究进展. 国际眼科杂志 2019; 19(7): 1126-1130

基金项目: 国家自然科学基金项目(No.81100665, 81770929); 陕西省教育厅2018年服务地方科学研究计划(No.18JC026); 陕西省科技厅项目(No. 2019SF-162)

作者单位:¹(710016) 中国陕西省西安市, 西安医学院;
²(710038) 中国陕西省西安市, 西安医学院第二附属医院眼科

作者简介: 赵靖康, 男, 西安医学院在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼、白内障。

通讯作者: 何媛, 女, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼、白内障. openji7172@hotmail.com

收稿日期: 2018-10-04 修回日期: 2019-06-06

摘要

水通道蛋白(aquaporins, AQP)主要介导自由水沿渗透压梯度被动跨生物膜转运,水通道蛋白在保持细胞内外环境的稳态平衡,完成生理功能方面发挥着重要的作用。晶状体纤维细胞中只表达三种水通道蛋白:AQP1、AQP0和AQP5,三种AQP的不同功能及空间差异表达促进产生和调节微循环系统。AQP相关基因的改变可导致白内障的发生。本文综述了近年来对AQP1、AQP0和AQP5研究,并讨论了其与先天性白内障发生的关系。

关键词: 水通道蛋白; 晶状体; 先天性白内障

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.7.09

Research progress of aquaporin and congenital cataract

Jing-Kang Zhao^{1,2}, Xu Liu², Yuan He²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81100665, 81770929); Project of Shaanxi Education Department (No. 18JC026); Project of Shaanxi Science and Technology Department (No.2019SF-162)

¹Xi'an Medical University, Xi'an 710016, Shaanxi Province, China;

²Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Yuan He. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China. openji7172@hotmail.com

Received: 2018-10-04 Accepted: 2019-06-06

Abstract

• Aquaporins (AQPs) mainly mediate passive transmembrane transport of free water along osmotic

pressure gradient. Three aquaporins, AQP1, AQP0 and AQP5, expressed in lens fibroblasts. The different functions of AQPs play important roles in promoting the formation and regulation of microcirculatory system. Furthermore, mutations in AQP-related genes can lead to cataracts. This paper reviews the current research status of aquaporin, and discusses the relationship between aquaporin-related proteins and congenital cataract.

• **KEYWORDS:** aquaporins; lens; congenital cataract

Citation: Zhao JK, Liu X, He Y. Research progress of aquaporin and congenital cataract. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(7): 1126-1130

0 引言

先天性白内障(congenital cataract)是一种较常见的儿童眼病,是造成儿童失明和弱视的主要原因。先天性白内障是指出生前即存在或出生后才逐渐形成的先天性遗传或发育障碍的白内障^[1]。遗传性先天性白内障有三种不同的遗传方式:常染色体显性遗传(AD)、常染色体隐性遗传(AR)和性连锁先天性白内障。遗传性先天性白内障以常染色体显性先天性白内障(autosomal dominant congenital cataract, ADCC)最多见。将近三分之一的先天性白内障可能有相关的基因突变。随着分子遗传学的发展,越来越多的晶状体蛋白基因,膜蛋白基因,骨架蛋白基因和调控蛋白基因等已经被证实参与了先天性白内障的发病过程^[2]。而水通道蛋白在调节晶状体水代谢,维持晶状体内部微循环稳态、参与晶状体生理功能和透明性方面起着重要作用。晶状体中主要含有AQP0、AQP1、AQP5以及AQP7,近年来,研究人员报道了AQP1(MIP)相关基因突变通过各种不同的机制引起的人类家系和啮齿动物的先天性白内障,但关于AQP1、AQP5以及AQP7相关基因突变引起的先天性白内障尚未在人类白内障家系中报道过。本文介绍了晶状体水通道蛋白的亚型在人体晶状体上的区域差异性分布,总结了近年来人类和动物水通道蛋白基因突变引起晶状体混浊的机制。

1 正常晶状体的结构

正常成人的晶状体呈一个无血管供应的扁圆球体,位于房水和玻璃体之间。晶状体由位于前极的单层上皮细胞和填充晶状体大部分的纤维细胞组成。在赤道周围的狭窄区域,上皮细胞分化为纤维细胞,新的纤维细胞不断地被添加到晶状体的外皮层,分化程度高的纤维细胞位于晶状体核,而新分化的纤维细胞位于晶状体的外周^[3-4]。

晶状体纤维细胞靠无氧酵解获得能量,以前认为水通

过自由扩散的方式穿透脂质双分子层,然而脂质双分子层的特性不足以解释如此大量的水转运,所以一定存在一种比被动扩散更有效地将营养物质输送到晶状体并把废物从更深层的细胞层移出的通道。近年来,水通道蛋白(aquaporins, AQP)已经成为广泛研究的焦点。

2 AQPs 在体内的分布

目前在哺乳动物中已鉴定出 13 种水通道蛋白(AQP0~12)。Tran 等^[5]将两只人眼球组织等分后,用 RT-PCR 方法分别检测角膜、角膜缘、睫状体等组织。发现 AQP7、AQP9 和 AQP11 在睫状体、角膜缘组织、视神经、视网膜以及巩膜均有 mRNA 转录。脉络膜中检测到 AQP9 和 AQP11 mRNA。在角膜上皮、角膜内皮、小梁网内皮等中检测到了抗 AQP7 免疫标记。在无色素沉着的睫状上皮和视网膜神经节细胞中检测到 AQP9 免疫标记。角膜缘上皮和内界膜中检测到了 AQP11 免疫标记。AQP7 定位于脂肪组织、心脏和横纹肌的毛细血管中,可能与甘油代谢有关。最近, Ishibashi 等^[6]通过免疫组化在人晶状体中同样检测到 AQP7。Skowronski 等^[7]研究表明 AQP7 可以调节脂肪组织中的毛细血管细胞、心肌细胞和横纹肌细胞的能量代谢,推测 AQP7 在晶状体中发挥相似作用。眼球里没有检测到 AQP6、AQP8、AQP10 或 AQP12 的 mRNA。

晶状体上皮细胞有 AQP1 表达,起水通道的作用^[8],晶状体纤维细胞大量表达 AQP0^[9]。两者共同调节晶状体水代谢,维持晶状体生理功能及透明性。AQP0 最初称之为主体内在蛋白(major intrinsic protein, MIP),后来被证实属于水通道蛋白家族。以前认为只在晶状体纤维细胞中表达, AQP0 现已有报道在视网膜、肝脏和睾丸中表达。AQP0 是晶状体纤维细胞膜中最丰富的水通道蛋白,虽然含量丰富,但为弱水通道, AQP0 的水通透性较 AQP1 明显更小,比 AQP1 低 30 倍,比 AQP5 低约 20 倍^[10]。在 AQP0 中间含有 Tyr24,这种异常窄的导水通道打破了单场水分子的氢键模式。在其他哺乳动物 AQP 中没有发现这种结构,这可能是 AQP0 比其他水特异性 AQP(如 AQP1)传导水的速度慢的原因。AQP1 狭口直径约 2.8Å,恰好是一个水分子的大小。水通道蛋白通过通道的空间大小,特异的溶质结合位置及有限的亲水环境限制了包括质子在内的小分子通过,而只允许水分子快速通过^[8]。非洲爪蟾卵母细胞是一种低透水性的细胞。AQP1 在非洲爪蟾卵母细胞中的表达导致该细胞水渗透性增加约 40 倍。AQP0 的水通透性较低,且具有 pH 值依赖性,在弱酸环境中 AQP0 的水通透性可大幅增加^[11],其水渗透性也可以通过 Ca^{2+} 的变化来调节。AQP0 具有细胞间粘附能力,而 AQP1 不具有细胞粘附能力^[12]。此外, AQP0 还与晶状体蛋白及 γ 晶状体蛋白有交互作用^[13]。AQP5 也存在于纤维细胞中,但数量较少,估计为晶状体 AQP0 水平的 5%^[14]。

3 AQPs 的结构和功能

AQPs 是 28~30kD 的主要内在蛋白质(MIP)的超家族,在原核生物和真核生物中都有表达,分子结构有共同特点,相对分子量为 30kD 所有的水通道蛋白均形成四聚体,每个单体在功能上作为独立的水通道参与水代谢的调节。有学者将其分类为水通道蛋白(aquaporins)包括

AQP0、AQP1、AQP2、AQP4、AQP5、AQP6,水-甘油跨膜蛋白通道(aquaglyceroporins)包括(AQP3、AQP7、AQP8、AQP9、AQP10)和超水通道蛋白(superaquaporins)包括 AQP11、AQP12。水通道蛋白具有 6 个跨膜结构域(H1-H6),3 个胞外环(LA、LC、LE),2 个胞内环(LB、LD)以及 N 端和 C 端的 2 个跨膜结构域^[8]哺乳动物中,已经鉴定出 13 种 AQP(AQP 0~12)。通过序列对比证实 AQP0 与 AQP1 非常相似^[15]。AQP1 在细胞膜中以四聚体形式存在,每个单体是一个独立的功能单元,中心存在一个通道,形成跨膜沙漏样结构^[16]。AQP1 单体由 6 个斜向跨膜 α 螺旋构成基本骨架, AQP1 的亚基中含有两个含 Asn-Pro-Ala(NPA)的环位于脂质双层的内外表面上。六个跨膜的 α 螺旋围绕着两个含 NPA 的含水孔。在两个短 α 螺旋末端的所有水通道蛋白中都存在一个 ASN-Pro-Ala-NPA-氨基酸序列,通道的最窄部分由 4 个氨基酸残基组成:His180、Arg9195、Phe 56 和 Cys189^[17]。

4 AQPs 的调控

哺乳动物 AQP 最常见的调节机制是转运,在维持晶状体透明度方面发挥着重要作用。AQP 分子在细胞内储存位点与质膜之间穿梭控制 AQP 膜的数量,可以控制膜的水通透性。已经鉴定出的 13 种哺乳动物中的大多数 AQP 是根据激素或环境因素而通过转运来调节的,例如 pH 值、钙/钙调蛋白^[18]、磷酸化、抗利尿激素等。

5 AQPs 基因突变导致人类先天性白内障

由于 AQP0、AQP1 和 AQP5 有着不同的水分渗透性和调节机制^[3]迄今为止研究的所有哺乳动物晶体中这三种 AQP 区域表达的保守性意味着这三种水通道蛋白对晶状体稳态有着重要的作用。

5.1 AQP0 突变 由于 AQP0(MIP)在晶状体中含量最为丰富,其基因突变引起的后果最为严重。编码 AQP0 基因的任何突变均可能引起蛋白质折叠的显著改变,破坏 AQP0 的转运机制和水通道功能,从而导致先天性白内障。例如, Francis 等^[13]确定了一个先天性进行性晶状体片状混浊的家族。测序显示该基因突变位点位于 12q14, MIP 基因的错义突变是发生白内障的基础。Wang 等^[19]在一个中国家系中发现了 MIP 第二个胞外环区域突变导致先天性白内障。基因测序检测到主要内在蛋白(MIP)编码区中的杂合 c.319G>A 变异,导致异亮氨酸取代高度保守的缬氨酸(p.V107I)。

5.2 AQPs 突变引起晶状体混浊的机制

5.2.1 突变影响细胞间粘附性 AQP0 在晶状体纤维细胞中具有双重功能,除对水有渗透性功能外,一些研究表明 AQP0 还是晶状体细胞间的黏附分子^[20]。AQP0 相邻分子间的连接与缝隙连接不同,它们构成的间隙比缝隙连接窄,为 11~13nm,这种连接的形成可导致水通道关闭。AQP1 替代基因敲除小鼠中的 AQP0 不能完全消除白内障表型,表明 AQP0 中存在基本的细胞间粘附特性,而 AQP1 不存在这种特性。

Kumari 等^[14]通过检测发现在一个中国常染色体显性先天性白内障家系中,错义突变导致第 33 位氨基酸(R33C)处的精氨酸变为半胱氨酸。通过定点诱变在野生型(WT-AQP0)人类 AQP0 cDNA 中重新产生了该突变,并

在异源表达系统中克隆并表达了突变体 AQP0 (AQP0-R33C)。突变体 AQP0-R33C 显示出与 WT-AQP0 相同的膜蛋白运输和定位。在爪蟾卵母细胞中进行的电生理学研究显示 AQP0-R33C 和 WT-AQP0 之间的水渗透性没有显著差异。细胞间粘附测定表明,与 WT-AQP0 相比,AQP0-R33C 的细胞间粘附性显著降低。该研究预测了 AQP0 中细胞外环 A (LA) 的保守正电荷在细胞粘附中发挥重要作用。

5.2.2 突变导致 AQP0 转运机制破坏 AQP0 在内质网合成后,需要转运至细胞膜上才能发挥水通道作用。任何影响其转运的因素均可导致水通道蛋白的减少,从而导致白内障。经典的先天性白内障 CatFr 小鼠中,AQP0 基因一个剪接位点突变,从而在亚细胞结构中累积 AQP0 (AQP0-LTR),导致白内障和晶状体囊袋皱缩。在其他 AQP0 突变小鼠模型包括 Lop、Cat Tohm 和 Hfi 小鼠中,每一种突变型 AQP0 蛋白质都未能转运至纤维细胞膜,从而导致双眼白内障。

在人类中,已经检测到几种 AQP0 突变导致 AQP0 向纤维细胞的转运失败而产生白内障。这些突变包括 Glu134Gly、Thr138Arg、Arg233Lys、Arg33Cys、Asp150His 以及 C-末端截短突变体 Δ 213-AQP0 和 Tyr219stop。

Kumar 等^[21]在一个印度先天性白内障家系中鉴定出 MIP (c.494G>A) 的一个新突变,该突变导致 AQP0 中的天冬氨酸 (G165D) 替换高度保守的甘氨酸。不同于野生型 AQP0,AQP0 G165D 在爪蟾卵母细胞中的表达不利于低渗培养基中的溶胀。在转染 HeLa 细胞中,野生型 AQP0 主要定位于质膜,而 AQP-G165D 主要定位于内质网。这些结果表明,这种保守的甘氨酸残基的突变导致 AQP0-G165D 的不当运输和水通道功能的丧失。

Shentu 等^[22]对一个中国家系先天性进行性皮质点状白内障的四代的遗传和功能缺陷进行研究,发现 MIP 第 448 位 (c.448G>C) 存在错义突变,导致保守的天冬氨酸在密码子 150 (p. D150H) 处被组氨酸取代。野生型和 p. D150H 突变型 AQP0 分别在 HeLa 细胞中表达,免疫荧光结果显示 WT-AQP0 分布在质膜和细胞质中,而 AQP0-D150H 未能到达质膜,主要保留在高尔基体中。

5.2.3 突变影响 AQPs 与钙调素的结合 R233K 不影响 AQP0 在质膜上的定位,但减少与钙调素 (一种调节性钙结合蛋白) 的结合^[14]。Fields 等^[23]研究表明 AQP0 对外部钙浓度增加而降低其渗透水的渗透常数 (Pf),通过与钙结合信使蛋白、钙调素 (CaM) 和钙结合位点的磷酸化相互作用而介导消除钙敏感性。AQP0 磷酸化通过改变 AQP0-CaM 相互作用界面来改变钙敏感性,特别是在连接第四和第五跨膜螺旋的富含精氨酸的环上。这个环位于 AQP0 胞质表面典型钙调素结合位点的外面,机械性的将钙调素结合到第二个收缩位点的孔洞门控残基上。这个变构环对于通道的 CaM 调节,促进相邻亚基之间的合作和调节因素,如丝氨酸磷酸化是至关重要的。类似的变构相互作用也可介导 CaM 调制其他 CaM 调节蛋白的性质。此外,AQP5 的转运被报道通过 Ser156 和 Thr259 的 PKA 磷酸化来调控。Watanabe 等^[24]在 KFRS 大鼠中发现了一种新的白内障突变。在出生后 1mo 内,所有 KFRS4/

KFRS4 纯合子均发生白内障,晶状体核具有严重的混浊。在 KFRS4/+ 杂合子中没有观察到晶体混浊,继续观察这些大鼠,直到它们达到 1 岁,发现 kfrs4/+ 大鼠没有发生白内障。识别突变位点后发现,在 7 号染色体上,该突变被映射到约 97.Mb 的区域,其中包含 MIP 基因。突变衍生的 MIP 基因的序列分析鉴定出 5bp 插入。这种插入被预测为使 MIP 蛋白失活,因为它产生移码突变,导致合成 6 个新的氨基酸残基,kfrs4/+ 杂合子在晶状体中 Mip mRNA 和 MIP 蛋白表达降低,kfrs4/kfrs4 纯合子在晶状体中无表达。这些结果表明,kfrs4 突变通过 mRNA 衰变机制使 Mip mRNA 降解,导致功能失活。因此,KFRS4 大鼠是 MIP 基因中隐性突变的第一个特征性大鼠模型。

6 AQP1

AQP1 是第一个被发现的存在于红细胞上的分子水通道。Preston 等^[25]因为发现了 AQP1 的家族的第一个成员得到了 2003 届诺贝尔化学奖的认可。AQP1 是一种普遍存在的组成型水通道。人和啮齿类动物晶状体在上皮细胞的顶端和基底外侧膜有表达。

AQP1 缺失小鼠的研究表明 AQP1 对晶状体上皮细胞水转运的重要性^[26]。这些 AQP1 缺陷的晶状体具有正常的形态,但上皮细胞对水的渗透性较低,这表现在基础含水量较高,在低渗溶液中培养后反应较小,在细胞溶胀试验中平衡较慢。AQP1 在野生型小鼠晶状体前极上皮细胞中表达,AQP1 阴性小鼠无 AQP1 表达。AQP1 在小鼠中的缺失或突变并没有改变晶状体形态或透明性。但 AQP1 空白小鼠的基础含水量显著高于对照组。类似的实验也表明了晶状体上皮细胞中 AQP1 的缺失导致 AQP1 基因敲除小鼠晶状体水通透性下降约 3 倍^[14]。同样的研究报道了在高糖溶液中培养的 AQP1 敲除的晶状体用对乙酰氨基酚处理后用于诱导白内障,与对应野生型未处理晶状体相比,加速晶状体混浊的发展。结论是在正常条件下,小鼠 AQP1 基因敲除和突变以及人的 AQP1 基因突变不会导致白内障。然而,Ruiz-Ederra 等^[27]发现 AQP1 缺乏在应激条件下在小鼠晶状体内和体外诱发白内障。然而,在人的 AQP1 突变在压力的条件下晶状体发展为白内障方面的文献还未见报道。此外,最近研究表明,白内障患者晶状体上皮细胞中 AQP1 的膜表达水平增加^[28]。因此,AQP1 促进晶状体透明度的维持,对抗白内障的形成,提示 AQP1 诱导延缓白内障发生的可能性。

7 AQP5

一直以来,人们认为晶体纤维细胞中只表达的两种水通道蛋白,AQP0 和 AQP1。然而,直到 Patil 等^[29]在大鼠晶状体中检测到 AQP5 mRNA,Wistow 等^[30]在成年人晶状体的表达序列标签分析中发现 AQP5 转录物,才证实了全长 AQP5 蛋白存在于整个晶状体中,并且晶状体深部区域的 AQP5 含量明显减少。Bassnett 等^[26]利用蛋白质组学方法研究了牛和鼠的晶状体,在晶状体纤维细胞膜细胞蛋白水平上也检测到 AQP5。这些结果被 Kumari 等^[14]用共聚焦显微镜所证实。

Grey 等^[28]证实了小鼠、大鼠、牛和人的晶状体中 AQP5 的表达,表明晶状体纤维细胞膜上含有另外一条水通道,AQP5 序列很大程度上在物种中是保守的,并且与 AQP0

中的等同序列有明显的差异。将小鼠、大鼠、牛和人的晶状体分为外皮层,内皮层和核,并分别用 Western blots 检测 AQP5 蛋白后发现,在小鼠中,免疫反应性存在于皮质中并且在核中减少。在大鼠中,内部皮层的免疫反应性大大减弱并且在核中消失。而在所研究的牛和人的晶体中观察到 AQP5 的免疫反应性,但在晶体核中降低。有趣的是,人类晶状体外皮层中出现了明显的 AQP5 双峰。由此可见,AQP5 在多种物种的晶体中表达,并且显示 AQP5 的表达随纤维细胞分化而变化。结果显示 AQP5 是晶体纤维细胞膜的重要组分,代表这些细胞中丰富程度仅次于 AQP0 的水通道。蛋白质组学结果估计 AQP5 的丰度大约是人类晶状体中 AQP0 的 5%。与 AQP0 相比,AQP5 具有更高的透水性^[14]。

AQP5 研究的更好的动物模型是小鼠,其中 AQP5 的水平似乎高于大鼠。AQP5 裸小鼠没有晶状体混浊的迹象,Kumari 等^[31]使用野生型 (WT) 和 AQP5 敲除 (AQP5-KO) 小鼠的晶体进行研究。发现 AQP5 蛋白在角膜和晶状体中的表达,而且仅在角膜上皮细胞层发现 AQP5 的表达和定位,中央角膜中前弹力层的角膜细胞中以低水平表达,而在角膜和角膜缘结合处角膜细胞中以高水平表达。免疫荧光染色验证野生型 (WT) 晶体中的 AQP5 表达,AQP5 敲除 (AQP5-KO) 小鼠中缺乏表达。体内和体外培养结果均显示,AQP5 敲除型晶体在形态和透明度上与野生型相似。AQP5 通过在高血糖应激条件下调节由葡萄糖转运蛋白和共转运蛋白引起的渗透性肿胀来维持晶状体透明度和稳态。AQP5 基因组 DNA 序列具有 3 个内含子和 4 个外显子。AQP5 敲除 (AQP5-KO) 小鼠显示角膜上皮细胞膜的水渗透性减少,角膜厚度明显增加^[24]。当角膜上皮细胞处于低渗状态时,相比于野生型 (WT) 小鼠,(AQP5-KO) 小鼠肿胀后的恢复率降低。

AQP5 在晶状体微循环中发挥关键作用,以维持透明度和稳态,尤其是在压力条件下提供保护。研究人员用 105 个白内障晶状体和来自屈光手术治疗个体的 26 个晶状体作为对照,分析人晶状体上皮细胞 (HLEC) 中表达的水通道蛋白 (AQP) 的水平。发现在 mRNA 水平上没有发现与对照相比的差异,但是在来自白内障患者的晶状体上皮细胞中观察到与对照组相比,AQP1 蛋白表达显著增加 1.65 倍,核性白内障中增加 2.1 倍。白内障组 AQP5 相比对照组增加 1.47 倍。两组中均未观察到 AQP1 或 AQP5 表达水平与年龄或性别的关联。结果表明 AQP1 和 AQP5 的调节发生在翻译后水平,并支持了 AQP1 和 AQP5 在维持晶状体透明度方面的作用。

用基因特异性引物的逆转录聚合酶链式反应 (RT-PCR) 以及使用特异性抗体的免疫印迹和免疫细胞化学分析来研究 AQP5 表达和细胞定位。AQP5 在角膜角膜细胞和晶状体上皮细胞中的空间表达,体外和离体实验显示 PKA 诱导 AQP5 的内化;抑制磷酸激酶 A (PKA) 可以阻止这种内化^[32]。

8 小结

总之,晶状体水通道蛋白在晶状体发育和晶状体内平衡中起着关键作用。水通道蛋白家族在晶状体内具有多样性的功能,如透水性,细胞粘附性等,由于基因突变或与

年龄有关的修饰引起的 AQPs 功能的丢失可导致 AQP 功能的丧失从而引起白内障。水通道蛋白在晶状体微循环系统中的详细作用需要进一步研究,以更清楚地阐明它们在晶状体的不同区域对正常晶状体和白内障晶状体的整体功能的作用。

参考文献

- 葛坚,王宁利. 眼科学. 第3版. 北京:人民卫生出版社 2015;230-231
- Tam CN, 谈颂雅. Pathogenesis of congenital cataract in a gamma-crystallin mutant mouse model. 香港大学 2012
- Schey KL, Petrova RS, Gletten RB, et al. The Role of Aquaporins in Ocular Lens Homeostasis. *Int J Mol Sci* 2017; 18(12): pii: E2693
- Mathias RT, Kumari SS, Varadaraj K. The Lens Water Channel Aquaporin 0 (AQP0) Is More Than Just a Water Channel. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(13):3875
- Tran TL, Bek T, Holm L, et al. Aquaporins 6-12 in the human eye. *Acta Ophthalmologica* 2013; 91(6):557-563
- Ishibashi K, Kuwahara M, Kageyama Y, et al. Cloning and Functional Expression of a Second New Aquaporin Abundantly Expressed in Testis. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;237(3):714-718
- Skowronski MT, Lebeck J, Rojek A, et al. AQP7 is localized in capillaries of adipose tissue, cardiac and striated muscle; implications in glycerol metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292(3): F956-965
- Chepelinsky AB. The ocular lens fiber membrane specific protein MIP/Aquaporin 0. *J Exp Zool A Comp Exp Biol* 2003;300(1):41-46
- Gonen T, Sliz P, Kistler J, et al. Aquaporin 0 membrane junctions reveal the structure of a closed water pore. *Nature* 2004;429(6988):193-197
- Chepelinsky AB. Structural function of MIP/aquaporin 0 in the eye lens; genetic defects lead to congenital inherited cataracts. *Handb Exp Pharmacol* 2009;(190):265-297
- Al-Ghoul KJ, Kirk T, Kuszak AJ, et al. Lens structure in MIP-deficient mice. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003;273(2):714-730
- Wang Z, Schey KL. Identification of a direct aquaporin-0 binding site in the lens-specific cytoskeletal protein filensin. *Exp Eye Res* 2017;159:23-29
- Francis P, Berry V, Bhattacharya S, et al. Congenital progressive polymorphic cataract caused by a mutation in the major intrinsic protein of the lens, MIP (AQP0). *Br J Ophthalmol* 2000;84(12):1376-1379
- Kumari SS, Varadaraj M, Yerramilli VS, et al. Spatial expression of aquaporin 5 in mammalian cornea and lens, and regulation of its localization by phosphokinase A. *Mol Vis* 2012;18(99-102):957-967
- Gonen T, Sliz P, Kistler J, et al. Aquaporin-0 membrane junctions reveal the structure of a closed water pore. *Nature* 2004; 429(6988):193-197
- 赵雪芹,李杨. 水通道蛋白基因和连接蛋白基因在先天性白内障发病机制中的作用. *国际眼科纵览* 2005; 29(6):385-389
- Agre P, Kozono D. Aquaporin water channels; molecular mechanisms for human diseases. *FEBS Lett* 2003;555(1):72-78
- Soveral G. Aquaporins in Health and Disease; New Molecular Targets for Drug Discovery. *Atherosclerosis Supplements* 2015; 10(2):e1674
- Wang W, Jiang J, Zhu Y, et al. A novel mutation in the major intrinsic protein (MIP) associated with autosomal dominant congenital cataracts in a Chinese family. *Mol Vis* 2010; 16(60):534-539
- Roche JV, Tömroth - Horsefield S. Aquaporin Protein - Protein Interactions. *Int J Mol Sci* 2017;18(11). pii: E2255

21 Kumar GS, Kyle JW, Minogue PJ, *et al.* An MIP/AQP0 mutation with impaired trafficking and function underlies an autosomal dominant congenital lamellar cataract. *Exp Eye Res* 2013; 110(5):136-141
 22 Shentu X, Miao Q, Tang X, *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
 23 Fields JB, Németh-Cahalan KL, Freitas JA, *et al.* Calmodulin Gates Aquaporin 0 Permeability through a Positively Charged Cytoplasmic Loop. *J Biol Chem* 2017; 292(1):185-195
 24 Watanabe K, Wada K, Ohashi T, *et al.* A 5-bp Insertion in Mip Causes Recessive Congenital Cataract in KFRS4/Kyo Rats. *PLoS One* 2012;7(11):e50737
 25 Preston GM, Carroll TP, Agre P, *et al.* Appearance of Water Channels in *Xenopus* Oocytes Expressing Red Cell CHIP28 Protein. *Science* 1992; 256(5055):385-387
 26 Bassnett S, Wilmarth PA, David LL. The membrane proteome of the mouse lens fiber cell. *Mol Vis* 2009; 15(15):2448-2463
 27 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
 28 Grey AC, Walker KL, Petrova RS, *et al.* Verification and spatial localization of aquaporin-5 in the ocular lens. *Exp Eye Res* 2013; 108:94-102
 29 Patil RV, Saito I, Yang X, *et al.* Expression of aquaporins in the rat ocular tissue. *Exp Eye Res* 1997; 64(2):203-209
 30 Wistow G, Bernstein SL, Wyatt MK, *et al.* Expressed sequence tag analysis of adult human lens for the NEIBank Project: Over 2000 nonredundant transcripts, novel genes and splice variants. *Mol Vis* 2002; 8:171-184
 31 Kumari SS, Varadaraj K. Aquaporin 5 knockout mouse lens develops hyperglycemic cataract. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 441(2):333-338
 32 Yang B, Verkman AS. Water and Glycerol Permeabilities of Aquaporins 1-5 and MIP Determined Quantitatively by Expression of Epitope-tagged Constructs in *Xenopus* Oocytes. *J Biological Chem* 1997; 272(26):16140-16146

2018 眼科期刊学术影响力指数 (CI) 排名及分区

本刊讯 由中国科学文献计量评价研究中心和清华大学图书馆联合研制、《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社出版的2018《中国学术期刊影响因子年报》于2018年10月25日在北京会议中心隆重发布。《年报》发布了反映学术期刊影响力的综合评价指标——学术期刊影响力指数(Academic Journal Clout Index, 简介 CI)。CI是反映一组期刊中各刊影响力大小的综合指标。《年报》分区选择“影响力指数(CI)”这一综合指标为依据,对每个学科期刊按影响力指数(CI)降序排列,依次按期刊数量平均划分为4个区,即Q1、Q2、Q3、Q4。Q1区为本学科CI指数排名前25%的期刊。该指标可以更客观地反映期刊的学术影响力水平在本学科刊群中的相对位置。

2018 眼科期刊学术影响力指数 (CI) 排名及分区

排名	刊名	影响指数(CI)	分区
1	中华眼科杂志	834.134	Q1
2	眼科新进展	690.578	Q1
3	中华眼底病杂志	628.964	Q1
4	国际眼科杂志中文版	569.517	Q1
5	中华实验眼科杂志	523.491	Q2
6	临床眼科杂志	350.761	Q2
7	中国眼耳鼻喉杂志	324.388	Q2
8	中国中医眼科杂志	275.903	Q3
9	中华眼视光学和视觉科学杂志	233.998	Q3
10	中华眼科医学杂志(电子版)	228.396	Q3
11	眼科	196.298	Q3
12	中华眼外伤职业病杂志	195.573	Q3
13	中国斜视与小儿眼科杂志	169.619	Q4
14	眼科学报	150.435	Q4
15	国际眼科纵览	110.913	Q4
16	实用防盲技术	41.805	Q4

摘编自2018版《中国学术期刊影响因子年报》