

---

## 水通道蛋白 Aquaporin

译者：王帅（CAAS14F2）

作者：David Goodsell 分子月报

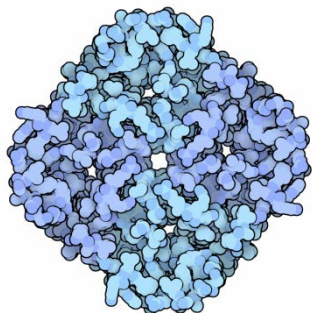
日期：2014年5月

链接：[http://dx.doi.org/10.2210/rcsb\\_pdb/mom\\_2014\\_5](http://dx.doi.org/10.2210/rcsb_pdb/mom_2014_5)

### 引言

细胞膜是相当防水的，形成了阻止水分子通过的屏障。然而，一些细胞需要允许更多的水流过细胞膜。例如，肾脏中废物的浓度和眼内压都涉及到严格的水分控制，在这些情况下，细胞利用水通道蛋白控制水分进出细胞。

### 一个分子上四个通道

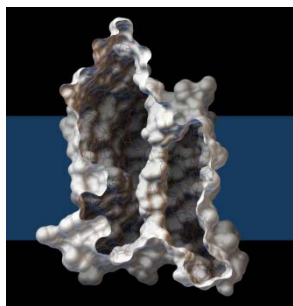


从细菌到人类，许多生物中都发现了水通道蛋白。它们都具有典型的结构，都由四个相同的链组成，每条链形成的亚基中间都有一个通道。如下所述，每个通道都充满了单向通过蛋白的水分子。四条链中间形成一个更大的由富含碳的氨基酸围成的通道，在细胞中可能被细胞膜脂封堵。最近一个高分辨率的结构（PDB 登录号为 3z0j）显示，水通道入口处两个带电的氨基酸是非常重要的，确定了只能是水，而不是水合氢离子或羟基离子通过通道。

### 靶标水通道蛋白

因为水通道蛋白在许多细胞渗透调节方面起着至关重要的作用，所以科学家们目前正在寻找办法阻止它的活性，从而创建治疗和水分相关的疾病的方法，例如，青光眼。水孔蛋白最初是在观察水银阻断水分进出红血细胞时发现的，但不幸的是，水银有毒而不能作为药物。目前，科学家正在寻找新的能阻断特定类型的水通道蛋白的抑制剂，以期能够作为药物使用。

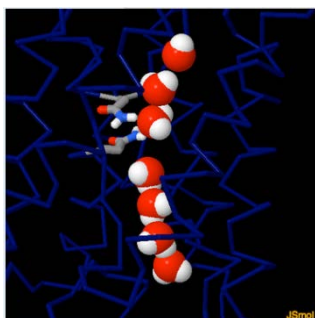
### 水-甘油跨膜蛋白通道



---

为了使其在不同类型细胞中发挥不同的作用，我们合成了许多不同类型的水通道蛋白。一些对水具有高度特异性，而一些还能够允许其他分子通过。这里展示的是一种细菌水-甘油跨膜通道蛋白，PDB 登录号为 1fx8，它可以允许水和甘油通过。这里展示了蛋白质的一个亚基，通过剪切显示通过膜的通道。值得注意的是，在通道的顶端有一个收缩，能够控制能通过的分子类型。

### 结构探索



通过水通道蛋白的水通道会引起一个严重的问题：水流正常情况下能够按照 grotthuss 机制将质子从一个分子快速传递到另一个分子。这将是一个灾难，因为这将快速地消耗为细胞膜表面许多泵提供能量的电化学梯度。水孔蛋白能够通过强迫水分子位于特定的方向从而不能作为质子链阻止上述情况的发生。水孔蛋白中两个特定的天冬酰胺将中央水分子（或两个水分子，PDB 登陆号为 3z0j）固定在特定的方向。这个水分子和通道里的氨基酸一起，与侧翼的水流相互作用，使顶端的水流朝向一个方向，底部的水流朝向相反的方向。点击图片查看相互作用 JSmol，该图解释了水和水通道蛋白氨基酸的定向。这个图片在 PDB 的登录号为 1ymg，图片上的氢原子是手工添加的，在晶体结构中是看不见的。

### 进一步研究的主题

- 1、PDB 中有几种不同类型的水通道蛋白的结构，你可以使用比较结构的工具研究它们之间的相似性。
- 2、许多水通道蛋白的结构是闭合的，通过氨基酸的移动封堵了水通道。科学家们仍然在研究这是不是有活性的门控过程的一部分。

### References

- 1、1fx8: D. Fu, A. Libson, L. J. Miercke, C. Weitzman, P. Nollert, J. Krucinski & R. M. Stroud (2000) Structure of a glycerol-conducting channel and the basis for its selectivity. *Science* 290, 481-486.
- 2、1fqy: K. Murata, K. Mitsuoka, T. Hirai, T. Walz, P. Agre, J. B. Heymann, A. Engel & Y. Fujiyoshi (2000) Structural determinants of water permeation through aquaporin-1. *Nature* 407, 599-605.
- 3、1ymg: W. E. C. Harries, D. Akhavan, L. J. W. Miercke, S. Khademi & R. M. Stroud (2004) The channel architecture of aquaporin O at 2.2 Angstrom resolution. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 101, 14045-14050.
- 4、T. Gonen & T. Walz (2006) The structure of aquaporins. *Quarterly Reviews of Biophysics* 39, 361-396.
- 5、A. S. Verkman (2012) Aquaporins in clinical medicine. *Annual Review of Medicine* 63, 303-316.

- 
- 6、 Zoj: U. K. Eriksson, G. Fischer, R. Friemann, G. Enkavi, E. Tajkhorshid & R. Neutze (2013) Subangstrom resolution X-ray structure details aquaporin-water interactions. *Science* 340, 1346-1349.
  - 7、 A. S. Verkman, M. O. Anderson & M. C. Papadopoulos (2014) Aquaporins: important but elusive drug targets. *Nature Reviews Drug Discovery* 13, 259-277.