

AQUAPORINES ET DIALYSE PÉRITONÉALE

par

O. DEVUYST*

RÉSUMÉ

La dialyse péritonéale (DP) est un mode établi de traitement de suppléance rénale, basé sur l'échange de liquide et de solutés entre le sang et un dialysat qui a été instillé dans la cavité péritonéale. Le processus de dialyse implique des transports par diffusion, convection et osmose à travers la membrane péritonéale richement vascularisée. Des simulations informatiques ont prédit que la membrane contient des pores ultrafins responsables du transport sélectif de l'eau à travers l'endothélium capillaire au cours de l'osmose cristalloïde. La distribution du canal hydrique aquaporine-1 (AQP1) et sa structure moléculaire garantissant une sélectivité parfaite pour l'eau correspondent aux caractéristiques du pore ultrafin. Des études de validation ont montré que la régulation positive de l'expression de l'AQP1 dans les capillaires péritonéaux se traduit par une augmentation de la perméabilité à l'eau et de l'ultrafiltration, sans affecter le gradient osmotique. À l'inverse, des études chez des souris *Aqp1* knock-out (KO) ont démontré que l'AQP1 intervient dans le flux osmotique d'eau à travers la membrane péritonéale. Ce transport d'eau représente 50 % de l'ultrafiltration au cours de la DP. Des études récentes ont mis en évidence des composés qui pourraient agir comme des agonistes des aquaporines, ainsi que des mécanismes potentiels de contrôle des canaux qui pourraient avoir des effets cliniquement pertinents dans des tissus ou états pathologiques spécifiques. Les

* Département de Néphrologie, Faculté de Médecine de l'Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique ; Institut de Physiologie, Université de Zurich, Suisse.

recherches portant sur la membrane péritonéale constituent également un cadre de travail expérimental pour caractériser le rôle des aquaporines dans l'endothélium et dans différents types de cellules.

OVERTON ET LE CONCEPT DE MEMBRANE LIPOÏDE

Entre 1895 et 1899, Ernest Overton, alors maître de conférence à l'Université de Zürich, a présenté le concept de la membrane lipoiide entourant les cellules végétales et animales, qui devait planter le décor d'un siècle de physiologie cellulaire générale [1,2]. Le cœur du concept d'Overton était que la membrane cellulaire est constituée essentiellement de substances lipidiques et que le coefficient de perméation d'une molécule à travers la membrane est directement proportionnel à sa lipophilie. La règle d'Overton stipule que la perméabilité (P) d'une molécule à travers la membrane cellulaire peut être exprimée selon la formule suivante :

$$P = \frac{KD}{Dx}$$

où K est le coefficient de partition entre les phases huileuse et aqueuse (lipophilie), D le coefficient de diffusion et Dx l'épaisseur de la membrane.

Overton avait également observé que les lipides empêchent la migration des particules chargées, en prédisant que les ions et les substances non lipophiles doivent utiliser des voies spécifiques à travers la membrane. Le concept de membrane lipoiide a évolué en modèle de la mosaïque fluide incluant des domaines lipidiques et des régions de pores constitués de protéines [3], tandis que la notion que les substances traversent la membrane cellulaire proportionnellement à leur solubilité lipidique a résisté à l'épreuve du temps.

LA DÉCOUVERTE DE L'AQUAPORINE-1

Les études spécifiques des mécanismes du transport hydrique n'ont débuté que dans les années 1950, avec l'observation par Ussing et coll. que les tissus d'amphibiens tels que la peau abdominale ou la vessie étaient particulièrement perméables à l'eau [2]. Le fait que la vasopressine stimulait le transport de l'eau dans la vessie d'amphibien, avec en parallèle l'apparition d'agrégats protéiques, a laissé entrevoir l'existence (ou l'induction) de pores spécifiques [1]. La haute perméabilité à l'eau des érythrocytes, caractérisée par une faible énergie d'activation d'Arrhenius et potentiellement inhibée par le chlorure mercurique (HgCl₂) (et inversée par un agent réducteur), était également compatible avec la présence dans la membrane d'un pore spécifique à l'eau [4].

La recherche de l'identité moléculaire du pore hydrique a abouti à la découverte de l'aquaporine-1 dans les érythrocytes [4, pour revue]. En recherchant l'identité des antigènes Rhésus, P. Agre et coll. de la Johns Hopkins Medical School à Baltimore ont découvert une protéine de 28 kDa (CHIP28) présentant des propriétés physiques similaires à celles d'un canal membranaire. Fait intéressant, les anticorps dirigés contre

cette protéine marquaient les tubules proximaux et les branches descendantes fines de l'anse de Henle dans le rein, c'est-à-dire les mêmes segments tubulaires qui sont caractérisés par une haute perméabilité intrinsèque à l'eau. En 1992, Agre et coll. ont pu démontrer que CHIP28 était un canal hydrique en utilisant le système d'expression d'ovocyte de grenouille *Xenopus laevis*, caractérisé par sa très faible perméabilité intrinsèque à l'eau. Lorsque des ovocytes exprimant CHIP28 ont été placés dans une solution hypotonique, ils ont rapidement gonflé et explosé, comparativement aux ovocytes témoins ayant reçu une injection d'eau. Le fait que la perméabilité osmotique à l'eau des ovocytes exprimant CHIP28 pourrait être (de façon réversible) inhibée par l' HgCl_2 , ainsi que le fait qu'une perméabilité spécifique pour l'eau (et non pour les protons ou l'urée) pourrait être reconstituée dans les protéoliposomes a complété la démonstration. Plusieurs isoformes de CHIP28 ont été aisément identifiées et CHIP28 a été renommée aquaporine-1 (AQP1), l'archétype du canal hydrique. Des études structurales ont montré que l'AQP1 est présente dans la membrane sous forme d'homotétramères [4]. Sur la base de ces études, il a été estimé qu'un seul pore AQP1 permet le transport de 3 milliards de molécules d'eau par seconde.

À ce jour, 13 membres de la famille des aquaporines (AQP0 à AQP12), ayant des profils d'expression spécifiques et des rôles distincts dans des tissus et cellules particuliers, ont été identifiés chez les mammifères. La plupart des aquaporines sont exclusivement perméables à l'eau, tandis que certaines isoformes (AQP3, AQP7, AQP9 et AQP10, les « aquaglycéroporines ») transportent l'eau, le glycérol et l'urée [4]. À l'exception de l'AQP2, dont l'expression membranaire est régulée par l'hormone antidiurétique vasopressine, la plupart des aquaporines sont exprimées de façon constitutive dans la membrane plasmique. En plus d'être exprimée dans les cellules épithéliales rénales, l'AQP1 est présente dans les membranes apicales et basolatérales des cellules endothéliales qui tapissent les capillaires non fenestrés dans différents types de tissus, incluant les vaisseaux droits (vasa recta) et les capillaires qui recouvrent la membrane péritonéale [6]. L'importance physiologique de l'AQP1 dans le rein est démontrée par le diabète insipide néphrogénique observé chez des souris KO pour *Aqp1* et chez des patients de phénotype Colton-null qui présentent un déficit en AQP1 fonctionnelle en raison de mutations non-sens homozygotes sur le gène *AQP1*.

DIALYSE PÉRITONÉALE ET MEMBRANE PÉRITONÉALE

Le traitement de suppléance rénale représente un problème de santé majeur. En 2001, plus d'un million de patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) étaient sous dialyse dans le monde, un chiffre qui augmente d'environ 5 % par an [8]. La dialyse péritonéale (DP), qui permet une dialyse continue à travers une membrane biologique, est un traitement établi de l'IRT qui représente environ 15 % du nombre total de patients sous dialyse [9]. La DP est la modalité de dialyse à domicile la plus populaire, en raison de sa relative simplicité, qui a été augmentée par des améliorations techniques continues, et d'un coût plus faible que l'hémodialyse [9].

Comme toute technique de dialyse, le but de la DP est d'éliminer l'excès d'eau et de toxines urémiques du sang des patients en insuffisance rénale terminale. Pour ce faire, un cathéter est implanté dans la cavité péritonéale et un dialysat contenant

des concentrations physiologiques de sodium, de chlorure, de calcium et de magnésium et une solution tampon (lactate ou bicarbonate) est perfusée par le cathéter. Le dialysat reste dans la cavité péritonéale pendant plusieurs heures puis il est éliminé. La dialyse se produit pendant le temps de stase, lorsque les solutés et l'eau se déplacent entre le sang et le dialysat à travers la membrane péritonéale. La membrane péritonéale est constituée de trois composants anatomiques principaux : la paroi capillaire, l'interstitium (composé essentiellement d'une matrice polysaccharidique et de faisceaux de fibres de collagène) et le mésothélium (Figure 1, voir Planche couleurs p. 321). Les solutés diffusent entre le sang et le dialysat par transport diffusif et convectif selon leur gradient de concentration. L'ultrafiltration (UF), c'est-à-dire le volume d'eau éliminé de l'organisme du patient, dépend de la présence d'un agent osmotique (le plus souvent du glucose) dans le dialysat. Les solutés de bas poids moléculaire tels que l'urée et la créatinine accompagnent les mouvements de l'eau. La capacité à éliminer l'eau en excès par osmose à travers la membrane péritonéale est un élément prédictif majeur de l'issue et de la mortalité chez les patients sous DP [10]. La perte d'ultrafiltration est l'anomalie la plus fréquente chez les patients sous DP à long terme et la principale raison de l'échec technique [11].

RÔLE DE L'AQUAPORINE-1 DANS LA DIALYSE PÉRITONÉALE

L'échange de liquide à travers la membrane péritonéale au cours de la DP peut être représenté par le modèle « des trois pores » basé sur des simulations informatiques [12]. Selon ce modèle, la principale barrière du péritoine est l'endothélium capillaire, qui contient des « pores ultrafins » qui facilitent le transport de l'eau tout en étant imperméables aux agents osmotiques tels que le glucose et le glycérol et qui ont donc un rayon minimal inférieur à 3 Å. La compréhension de l'élément moléculaire correspondant aux pores ultrafins est d'une importance clinique majeure, car il a été prédit que ces pores étaient responsables de près de la moitié de l'ultrafiltration pendant la DP [12].

L'identification de l'AQP1 est d'une pertinence majeure pour comprendre les mécanismes de transport et les régulations de l'ultrafiltration dans la DP [13]. L'AQP1 est distribuée dans l'endothélium qui tapisse les capillaires péritonéaux et les veinules post-capillaires qui constituent la barrière la plus importante pour le transport des solutés au cours de la DP (Figure 2, voir Planche couleurs p. 322). Les données structurales sur le pore formé par l'AQP1, basées sur un modèle anatomique à une résolution de 3,8 Å obtenue par cryomicroscopie électronique [14], ont correspondu parfaitement à la taille postulée du pore ultrafin de la membrane péritonéale. L'AQP1 est un homotétramère, chaque monomère contenant 6 hélices alpha transmembranaires inclinées entourant un pore central unique. La sélectivité du pore pour l'eau (par rapport aux protons) est assurée par plusieurs éléments, dont une constriction étroite de 2,8 Å (qui permet le passage d'une seule molécule d'eau), un résidu arginine conservé fournissant une charge positive fixe qui crée une répulsion électrostatique pour les protons, une réorientation transitoire du dipôle de la molécule d'eau résultant de la formation simultanée d'une liaison hydrogène avec les chaînes latérales des deux résidus asparagine conservés (motifs NPA) et de deux charges positives partielles au centre du canal résultant de deux hélices α

ne s'insérant pas dans la membrane [4]. Il est intéressant de noter la localisation de la chaîne latérale d'un résidu cystéine (Cys189) dans le pore AQP1, qui explique pourquoi la perméabilité à l'eau de nombreuses aquaporines peut être inhibée par les composés mercuriels [14]. Des études fonctionnelles réalisées chez le rat et le lapin ont montré que la perméabilité à l'eau de la membrane péritonéale est inhibée par l' HgCl_2 dans des conditions expérimentales spécifiques [15, 16].

La preuve définitive du rôle de l'AQP1 dans la dialyse péritonéale a été fournie par l'étude des souris *Aqp1* KO qui ont été créées par l'équipe d'A. Verkman [17]. Une première étude a montré que le transport d'eau par osmose à travers la membrane péritonéale (estimé par la dilution d'un traceur) était significativement diminué chez les souris *Aqp1*^{-/-}, tandis qu'il n'était pas modifié chez les souris *Aqp4*^{-/-} [18]. D'autres études, basées sur un test d'échange péritonéal standard validé chez la souris, ont montré que les souris *Aqp1*^{-/-} présentaient une diminution d'environ 50 % de l'ultrafiltration cumulée pendant la DP avec un dialysat hypertonique, comme le prédisait le modèle des trois pores [19]. Il faut noter que la délétion d'AQP1 n'a pas d'effet sur la structure de la membrane, le transport des petits solutés et l'amplitude du gradient osmotique. De plus, les souris *Aqp1* hétérozygotes avaient un phénotype intermédiaire, ce qui montre que l'haplo-insuffisance d'AQP1 entraîne une atténuation significative du flux d'eau et du volume intrapéritonéal (Figure 3). Ces études sur la souris *Aqp1* KO ont également validé le tamisage du sodium (*sodium sieving*) comme indice clinique du transport de l'eau libre médié par les aquaporines pendant la phase initiale de la stase [19].

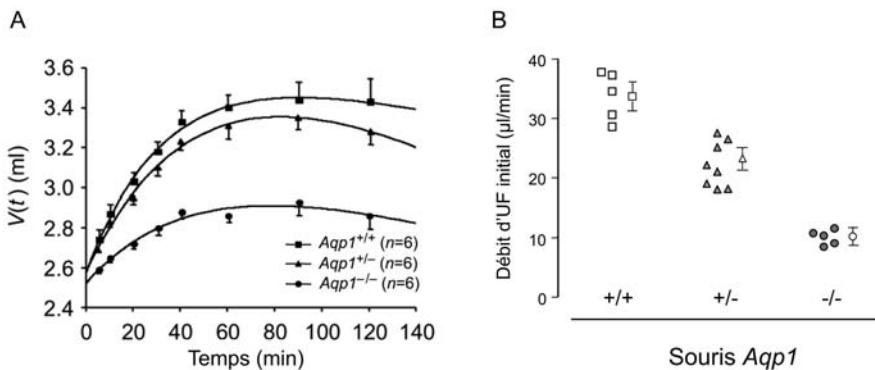


FIG. 3. – Effet de la délétion d'AQP1 sur le transport de l'eau à travers la membrane péritonéale. Des souris porteuses d'une délétion ciblée d'*Aqp1* ont été étudiées en utilisant un test d'équilibration péritonéale très similaire à celui pratiqué chez les patients. Les courbes du volume intrapéritonéal versus temps [$V(t)$] (A) et les débits d'ultrafiltration initiaux (transport de l'eau libre, B) ont été déterminés chez des souris *Aqp1*^{+/+} (carrés), *Aqp1*^{+/-} (triangles) et *Aqp1*^{-/-} (cercles) pendant un échange de 2 heures avec 2 ml de dialysat contenant du glucose à 7 %. Par rapport aux souris *Aqp1*^{+/+}, la courbe de volume et le débit d'UF initial sont significativement plus faibles chez les souris déficientes en AQP1. Des valeurs intermédiaires sont observées chez les souris *Aqp1*^{+/-} pour les deux paramètres. Chaque groupe comportait au moins 5 souris appariées pour l'âge et le sexe. (Modifié d'après [19].)

RÉGULATION DE L'EXPRESSION DE L'AQUAPORINE-1 POUR AUGMENTER L'ULTRAFILTRATION

L'identification de l'AQP1 comme le pore ultrafin responsable de près de la moitié du volume de l'UF a impliqué qu'une régulation positive de l'expression de l'AQP1 dans la membrane péritonéale pouvait être utilisée pour traiter la perte d'ultrafiltration. La preuve du principe pour ce concept a été fournie en utilisant un modèle de DP chez le rat (Figure 4). En sachant que le promoteur du gène AQP1 contient des séquences GRE (*glucocorticoid response element*, éléments de réponse aux glucocorticoïdes) et que l'expression d'AQP1 dans le poumon de rat nouveau-né est induite par les corticoïdes, nous avons montré que l'administration de doses élevées de corticoïdes chez le rat était associée à une augmentation de l'expression d'AQP1 dans l'endothélium capillaire, se traduisant par une augmentation significative du transport de l'eau et de l'ultrafiltration nette à travers la membrane [20]. Ces modifications ont été observées en l'absence de tout effet sur le gradient osmotique ou le transport des petits solutés, ce qui souligne le rôle spécifique de l'AQP1 dans le transport de l'eau au cours de la DP. D'autres mécanismes impliqués dans la régulation de l'AQP1 dans différents types de cellules sont étudiés activement [21-24].

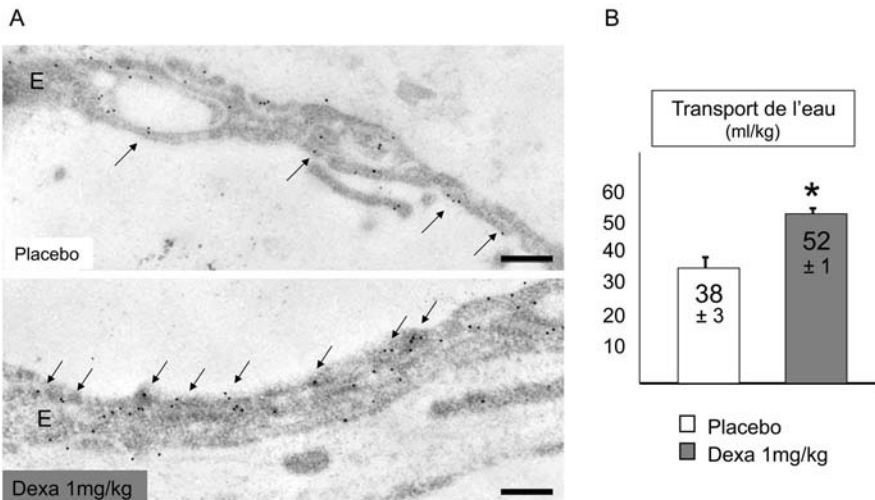


FIG. 4. – Le traitement par des corticoïdes augmente l'expression d'AQP1 et l'ultrafiltration nette chez le rat. A) Des coupes ultrafines de péritoine viscéral de rats traités avec du sérum physiologique (placebo) ou de la dexaméthasone (1 mg/kg) pendant 5 jours ont été incubées avec un anticorps anti-AQP1 purifié par chromatographie d'affinité et visualisé avec une IgG anti-lapin de chèvre conjuguée à des particules d'or colloïdal de 10 nm. Un marquage d'AQP1 est observé dans les membranes plasmiques apicales et basales des cellules endothéliales (E) qui tapissent les capillaires péritonéaux. L'expression d'AQP1 dans les cellules endothéliales est fortement augmentée chez les animaux traités par la dexaméthasone. (Barre = 250 nm). B) Résultats du test d'équilibration péritonéale (TEP) effectué après 5 jours de traitement par sérum physiologique (placebo) ou dexaméthasone à raison de 1 mg/kg. Le traitement par la dexaméthasone induit une augmentation de 50 % de l'ultrafiltration (UF) nette à travers la membrane péritonéale.

* $P < 0,05$ Dexa 1 mg/kg versus placebo : chaque groupe était composé de 6 rats. (Modifié d'après [20].)

AGONISTES PHARMACOLOGIQUES DE L'AQUAPORINE-1

La recherche d'agonistes pharmacologiques des aquaporines, qui agiraient en se liant de façon réversible à la protéine pour augmenter le transport hydrique, constitue une opportunité passionnante pour améliorer le transport d'eau à travers les membranes biologiques. Envisager la possibilité d'un agoniste de l'AQP présume que les aquaporines ne sont pas verrouillées de façon constitutive dans un état ouvert rigide. La liaison d'un agoniste pharmacologique à un site particulier permettrait une modulation allostérique favorisant la probabilité d'ouverture du canal sans interférer physiquement avec le flux hydrique. Ce concept est étayé par le faisceau d'arguments croissant indiquant que certaines des aquaporines, sinon toutes, sont des canaux à fonctionnement contrôlé. Par exemple, l'aquaporine exprimée dans le cristallin de l'œil, AQP0, et les aquaporines végétales, présentent des modifications de la perméabilité à l'eau en fonction du pH intracellulaire [25-27]. Une capacité de contrôle rapide de la perméabilité à l'eau implique que les classes concernées d'AQP ont à la fois des conformations ouvertes et fermées ; la perméabilité globale à l'eau à un moment donné dépendrait donc de la proportion relative de canaux ouverts. La stabilisation de la conformation en état ouvert par liaison du ligand serait une base logique pour une activité agoniste pharmacologique.

Plusieurs sites de liaison du ligand sur les canaux AQP ont été proposés sur la base des simulations de docking moléculaire de dérivés de bumétanide diffusant à travers la membrane. L'existence d'une poche de liaison cytoplasmique qui module la perméabilité à l'eau dans les canaux AQP incite à spéculer que les aquaporines pourraient aussi être régulées de façon naturelle par des ligands cytoplasmiques qui restent à identifier. Des domaines intracellulaires ont été proposés pour le contrôle de l'AQP1 des mammifères [28] et un mécanisme de contrôle détaillé dans une aquaporine végétale a été décrit récemment [29]. Les travaux actuels permettent de penser que des composés dans la chimiothèque AqB.n de dérivés de l'arylsulfonamide peuvent servir d'agonistes des AQP [Devuyst et Yool, données non publiées]. Par conséquent, les progrès dans la pharmacologie des aquaporines pourront apporter de nouvelles informations sur la pertinence physiologique et le rôle clinique de ces canaux comme cibles pharmacologiques.

AUTRES AQUAPORINES PRÉSENTES DANS LE PÉRITOINE

En utilisant la RT-PCR quantitative en temps réel, nous avons documenté récemment le profil d'expression de la famille de gènes *AQP* (AQP0 à AQP10) dans le péritoine de souris [19]. AQP1 est l'isoforme la plus abondante, et la seule située dans l'endothélium capillaire. Une expression significative d'AQP7 (environ 2 fois inférieure à celle d'AQP1), des niveaux faibles d'AQP9 et d'AQP5 et des traces d'AQP3 ont également été détectés. Un marquage d'AQP1 et d'AQP3 a été observé de façon irrégulière dans le mésothélium de rat et humain [15, 30]. L'expression d'AQP1 dans les cellules mésothéliales, qui était peut-être trop faible initialement pour être détectée par immunomarquage, est induite par l'exposition à des agents osmotiques tels que le glucose et le mannitol [30]. Cette induction

traduit probablement la présence d'éléments de réponse d'hypertonie dans le promoteur d'*AQP1* [21]. Le mésothélium ne représentant pas une barrière fonctionnelle significative pour le transport de l'eau dans la DP, l'importance fonctionnelle des aquaporines à ce niveau reste à élucider. Le canal hydrique pourrait participer à la régulation du volume de ces cellules, qui sont connues pour subir une modification rapide de leur volume lorsqu'elles sont exposées aux dialysats hypertoniques utilisés dans la DP.

D'autres aquaporines que l'*AQP1* pourraient-elles jouer un rôle dans la perméabilité à l'eau de la membrane péritonéale ? L'*AQP1* est la seule aquaporine ayant été localisée de façon constante dans l'endothélium capillaire du péritoine. Des transcrits codant *AQP3* et *AQP4* ont été détectés par RT-PCR dans le péritoine de souris, mais *AQP3* et *AQP4* n'ont pas pu être mis en évidence dans l'endothélium capillaire [18]. De plus, le transport de l'eau induit pas osmose n'est pas modifié chez des souris knock-out pour *Aqp4* [18]. Comme il est mentionné ci-dessus, l'aquaglycéroporine *AQP7* est fortement exprimée dans le péritoine viscéral et l'épiploon de souris [19]. Bien qu'une étude récente ait montré une expression capillaire d'*AQP7* dans le tissu adipeux, aucune réactivité n'a été observée dans le péritoine viscéral et l'épiploon [31]. Le fait que le glycérol est un agent osmotique efficace pouvant remplacer le glucose [32] indique qu'il est peu probable qu'*AQP7* induise un transfert osmotique de l'eau significatif pendant la dialyse péritonéale.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

La perméabilité transcellulaire à l'eau induite par l'*AQP1* est une composante essentielle de l'élimination de la surcharge hydrique au cours de la DP chez les patients urémiques. Plusieurs séries de données, ayant abouti aux études chez des souris *Aqp1* KO, ont démontré que l'*AQP1* est le pore ultrafin qui était prédit par la simulation du transport à travers la membrane péritonéale. Cette voie moléculaire est responsable d'environ 50 % de l'ultrafiltration au cours de la dialyse péritonéale et elle présente donc une pertinence clinique majeure pour les patients traités par DP. Ces observations permettent de penser que la modulation de l'expression d'*AQP1* dans la membrane péritonéale pourrait être utilisée pour traiter la perte d'ultrafiltration chez certains patients.

Comme il est expliqué ci-dessus, les études chez des souris *Aqp1*^{-/-} ont montré la corrélation stricte entre le niveau d'expression d'*AQP1* et le transport de l'eau libre à travers la membrane péritonéale. L'évaluation du transport de l'eau à travers le péritoine pourrait donc être utile pour les études in vivo de médicaments ou voies moléculaires ciblant *AQP1*. En plus de l'approche pharmacologique, d'autres études doivent rechercher si des modifications biochimiques d'*AQP1* (par exemple S-nitrosylation ou glycation anormale) peuvent altérer l'intégrité du pore hydrique et contribuer à la perte d'ultrafiltration. Les futures études devraient également aider à établir la corrélation potentielle entre les variants du gène *AQP1* et la variabilité individuelle dans le transport de l'eau libre. Enfin, la membrane péritonéale pourrait constituer un modèle utile pour explorer le rôle de l'*AQP1* au cours de l'inflammation et les relations complexes entre l'*AQP1* et des molécules fonctionnellement pertinentes dans l'endothélium.

Remerciements : Nos études sont financées en partie par les agences belges FNRS et FRSM, l'ARC 05/10-328, la Société de Néphrologie (Paris, France) et par des subventions de Baxter Healthcare. Nous remercions P. Agre, J-L. Balligand, S. Combet, P. Deen, C. Delporte, G. Gillerot, E. Goffin, H. Debaix, R. Krediet, N. Lameire, B. Lindholm, P. Moulin, S. Nielsen, A. Rippe, B. Rippe, S. Sasaki, M. Stoenoiu, N. Topley, S. Uchida, J-M. Verbavatz, A.S. Verkman and A.J. Yool pour leurs collaborations et discussions fructueuses, et Y. Cnops, H. Debaix, et S. Druart pour leur excellente assistance technique dans le développement de techniques de dialyse chez des modèles murins.

BIBLIOGRAPHIE

1. AL-AWQATI Q. One hundred year of membrane permeability : does Overton still rule ? *Nat Cell Biol*, 1999, *1* : E201-E202.
2. DE WEER P. A century of thinking about cell membranes. *Annu Rev Physiol* 2000, *62* : 919-926.
3. SINGER SJ, NICHOLSON GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*, 1972, *175* : 720-731.
4. AGRE P. Aquaporin water channels (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*, 2004, *43* : 4278-4290.
5. PRESTON GM, CARROLL TP, GUGGINO WB, AGRE P. Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science*, 1992, *256* : 385-387.
6. DEVUYST O, NIELSEN S, COSYNS JP et al. Aquaporin-1 and endothelial nitric oxide synthase expression in capillary endothelia of human peritoneum. *Am J Physiol*, 1998, *275* : H234-H242.
7. KING LS, CHOI M, FERNANDEZ PC et al. Defective urinary-concentrating ability due to a complete deficiency of aquaporin-1. *N Engl J Med*, 2001, *345* : 175-179.
8. LYSAGHT MJ. Maintenance dialysis population dynamics : current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol*, 2002, *13* : S37-S40.
9. TEITELBAUM I, BURKART J. Peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*, 2003, *42* : 1082-1096.
10. BRIMBLE KS, WALKER M, MARGETTS PJ et al. Meta-analysis : peritoneal membrane transport, mortality, and technique failure in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2006, *17* : 2591-2598.
11. DEVUYST O, VAN WESTRHENEN R, TOPLEY N. Long-term peritoneal dialysis patients. In : R Khanna, RT Krediet. *Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis*, 3rd ed. New York, Springer, 2009 : 757-780.
12. RIPPE B, STELIN G, HARALDSSON B. Computer simulations of peritoneal fluid transport in CAPD. *Kidney Int*, 1991, *40* : 315-325.
13. DEVUYST O, MARGETTS PJ, TOPLEY N. The pathophysiology of the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol*, 2010, *21* : 1077-1085.
14. MURATA K, MITSUOKA K, HIRAI T et al. Structural determinants of water permeation through aquaporin-1. *Nature*, 2000, *407* : 599-605.
15. CARLSSON O, NIELSEN S, EL ZAKARIA R, RIPPE B. In vivo inhibition of transcellular water channels (aquaporin-1) during acute peritoneal dialysis in rats. *Am J Physiol*, 1996, *271* : H2254-H2262.
16. ZWEERS MM, DOUMA CE, DE WAART DR et al. Amphotericin B, mercury chloride and peritoneal transport in rabbits. *Clin Nephrol*, 2001, *56* : 60-68.
17. MA T, YANG B, GILLESPIE A et al. Severely impaired urinary concentrating ability in transgenic mice lacking aquaporin-1 water channels. *J Biol Chem*, 1998, *273* : 4296-4299.
18. YANG B, FOLKESSON HG, YANG J et al. Reduced osmotic water permeability of the peritoneal barrier in aquaporin-1 knockout mice. *Am J Physiol*, 1999, *276* : C76-C81.
19. NI J, VERBAVATZ JM, RIPPE A et al. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and ultrafiltration during peritoneal dialysis. *Kidney Int*, 2006, *69* : 1518-1525.

20. STOENOIU MS, NI J, VERKAEREN C et al. Corticosteroids induce expression of aquaporin-1 and increase transcellular water transport in rat peritoneum. *J Am Soc Nephrol*, 2003, *14* : 555-565.
21. UMENISHI F, SCHRIER RW. Hypertonicity-induced aquaporin-1 (AQP1) expression is mediated by the activation of MAPK pathways and hypertonicity-responsive element in the AQP1 gene. *J Biol Chem*, 2003, *278* : 15765-15770.
22. BELKACEMI L, BEALL MH, MAGEE TR et al. AQP1 gene expression is upregulated by arginine vasopressin and cyclic AMP agonists in trophoblast cells. *Life Sci*, 2008, *82* : 1272-1280.
23. HUYSSEUNE S, KIENLEN-CAMPARD P, HÉBERT S et al. Epigenetic control of aquaporin 1 expression by the amyloid precursor protein. *FASEB J*, 2009, *23* : 4158-4167.
24. BOULEY R, PALOMINO Z, TANG SS et al. Angiotensin II and hypertonicity modulate proximal tubular aquaporin 1 expression. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, *297* : F1575-F1586.
25. NEMETH-CAHALAN KL, HALL JE. pH and calcium regulate the water permeability of aquaporin 0. *J Biol Chem*, 2000, *275* : 6777-6782.
26. TOURNAIRE-ROUX C, SUTKA M, JAVOT H et al. Cytosolic pH regulates root water transport during anoxic stress through gating of aquaporins. *Nature*, 2003, *425* : 393-397.
27. NEMETH-CAHALAN KL, KALMAN K, HALL JE. Molecular basis of pH and Ca²⁺ regulation of aquaporin water permeability. *J Gen Physiol*, 2004, *123* : 573-580.
28. YU J, YOOL AJ, SCHULTEN K, TAJKHORSHID E. Mechanism of gating and ion conductivity of a possible tetrameric pore in aquaporin-1. *Structure*, 2006, *14*, 1411-1423.
29. TORNROTH-HORSEFIELD S, WANG Y, HEDFALK K et al. Structural mechanism of plant aquaporin gating. *Nature*, 2006, *439* : 688-694.
30. LAI KN, LI FK, LAN HY et al. Expression of aquaporin-1 in human peritoneal mesothelial cells and its upregulation by glucose in vitro. *J Am Soc Nephrol*, 2001, *12* : 1036-1045.
31. 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* : F956-F965.
32. SMIT W, DE WAART DR, STRUIJK DG, KREDIET RT. Peritoneal transport characteristics with glycerol-based dialysate in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 2000, *20* : 557-565.