

Acuaporinas: proteínas mediadoras del transporte de agua

Julio César Sánchez, M.D., M.Sc.*

RESUMEN

Introducción: Todos los organismos vivos están compuestos en su mayoría por agua, siendo ésta fundamental para la homeostasis celular a todo nivel. Por esta razón su transporte a través de las membranas biológicas ha sido siempre un campo de gran interés en la fisiología. La investigación acerca de este tópico se ha incrementado notablemente en los últimos años a partir del descubrimiento de las acuaporinas, las cuales han permitido comprender mejor los mecanismos que la célula utiliza para el control de los flujos de agua a través de la membrana y por ende, la regulación de su osmolaridad interna.

Tema general: Hasta el momento se han descrito 11 subtipos de acuaporinas (AQP0-10), las cuales comparten similitudes estructurales y se han relacionado con una gran diversidad de enfermedades en diversos sistemas, desde cataratas hasta diabetes insípida.

Objetivo: Se presenta una visión del estado actual del conocimiento acerca de estas importantes proteínas y su relación con diversos procesos fisiológicos y patológicos.

Conclusiones: Las acuaporinas son proteínas mediadoras del transporte de agua y las alteraciones en su funcionamiento pueden conducir a una gran diversidad de enfermedades, por lo cual deben ser un objeto prioritario de investigación en el futuro próximo para ayudar a comprender mejor su fisiopatología.

Palabras clave: Acuaporinas. Transporte de agua.

El agua es el componente predominante de todos los organismos vivos y por tal razón interviene en la regulación de la mayor parte de los procesos biológicos. Es conocida la elevada permeabilidad al agua de la mayoría de las membranas biológicas en respuesta a mínimas diferencias osmóticas que permite que los compartimientos intra y extracelular mantengan su isotonicidad, necesaria para la homeostasis intracelular. Sin embargo, los mecanismos por los cuales este hecho indiscutible es posible siempre han sido motivo de controversia¹. El agua puede atravesar la membrana por difusión simple o a través de poros acuosos, aunque por muchos años se asumió que el transporte de agua ocurría sólo por medio del primer mecanismo. Sin embargo, debido a la baja solubilidad del agua en la fase lipídica de la membrana, este mecanismo requiere una elevada energía de activa-

ción ($E_a > 10$ kcal/mol)^{2,3}, que llevó a que de forma reiterativa se planteara que necesariamente tenían que existir mecanismos que aceleraran esta difusión en algunas circunstancias.

La variable biofísica que define la permeabilidad al agua por difusión es conocida como P_p , mientras que la permeabilidad al agua determinada por un gradiente osmótico es definida como P_d , la cual es dependiente de la temperatura y de la composición lipídica de la membrana^{3,4}. En algunas células, las membranas exhiben una relación P_p/P_d cercana a 1, lo cual significa que la mayor parte del agua que atraviesa la membrana en respuesta a un gradiente osmótico, lo hace por difusión simple a través de la bicapa⁵; pero en otros como los eritrocitos o las células epiteliales del túbulo proximal renal, esta relación es mucho mayor que 1, siendo una evidencia de que el transporte de agua

se realiza a través de un poro o canal que facilita el flujo de ésta a través de la membrana⁶. Más aún, la existencia de ciertas membranas impermeables al agua como la de las células del segmento ascendente del asa de Henle renal o con una permeabilidad condicionada a un agente externo como en el caso de las células del túbulo colector renal, pone en evidencia que la permeabilidad al agua en ciertas membranas no es una propiedad de la bicapa lipídica en sí misma, sino que depende de un factor proteico, cuya expresión y funcionalidad puede variar en los diferentes tipos de células. Esto, sumado al hecho de que los flujos de agua a través de ciertas membranas como las del eritrocito pueden ser inhibidos por compuestos mercuriales⁷, dirigió la atención de un amplio grupo de investigadores en el sentido de encontrar las proteínas responsables de la formación de poros acuosos en la membrana que pudieran explicar la dinámica del transporte de agua en las membranas biológicas so-

* Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira.
e-mail: jcsanchez@utp.edu.co

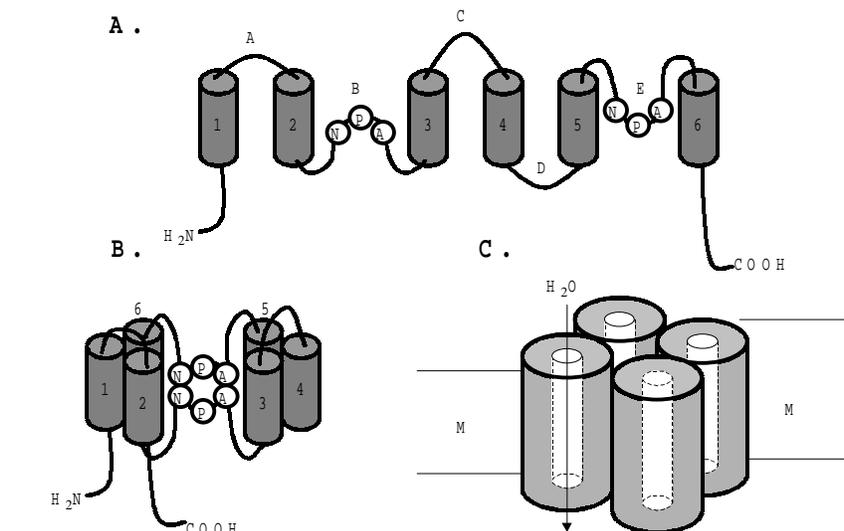
Recibido para publicación octubre 14, 2003 Aprobado para publicación diciembre 19, 2003

metidas a permanentes fluctuaciones osmóticas. En esta búsqueda se encontró que un número de proteínas podían comportarse como transportadores de agua, como ciertos canales de cloruro⁸, los transportadores de glucosa (GLUT)⁹ o el intercambiador de aniones de la banda 3 en eritrocitos¹⁰, pero ninguna de estas vías presenta una cinética de transporte suficientemente rápida para explicar relaciones P_i/P_d muy elevadas.

A inicios de la década de 1990, se informó el hallazgo en eritrocitos de una proteína de 28 kD, organizada en forma de tetrámeros, que fue llamada inicialmente CHIP 28 (Channel-like Integral Protein of 28 KD), permeable selectivamente a agua y que explicaba la elevada permeabilidad a ésta en las membranas en que estaba presente¹¹⁻¹³; posterior a su clonaje y secuenciación^{14,15}, fue sugerido el nombre de acuaporina 1 (AQP 1) para esta proteína¹⁶, el cual fue adoptado oficialmente por la Organización del Genoma Humano (Human Genome Organization) en 1997¹⁷. Luego se describieron varias proteínas del mismo tipo, las cuales han recibido el mismo nombre seguido de un número secuencial en relación con la cronología de su descubrimiento. A partir de ahí la investigación alrededor de estas proteínas se ha incrementado notablemente y en la actualidad se han determinado gran parte de sus características moleculares y funcionales y se han descubierto varios miembros adicionales de esta familia, presentes a lo largo de toda la escala filogenética¹⁸.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Las acuaporinas constituyen una familia de proteínas que puede subdividirse en dos grupos: las acuaporinas clásicas y las acuagliceroporinas¹⁹. Se diferencian fundamentalmente en que las primeras sólo son permeables a agua



Gráfica 1. Organización estructural de las acuaporinas. A. Esquema de los diferentes segmentos transmembrana (1-6) y asas de unión entre ellos (A-E) en un monómero de acuaporina "extendido" para propósitos ilustrativos. B. Organización de un monómero de acuaporina que ilustra la formación del poro entre los segmentos NPA de las asas B y E. C. Organización espacial de una acuaporina (tetrámero) en la membrana (M).

en forma selectiva y las segundas también permiten el paso de glicerol y otros solutos de bajo peso molecular. Hasta el momento se conocen 11 acuaporinas diferentes y es posible que existan más, aún no identificadas (Cuadro 1); son nombradas como proteínas AQP seguidas del número correspondiente. AQP3, AQP7 y AQP9 son acuagliceroporinas, las demás se consideran acuaporinas clásicas.

Todas pueden ser reguladas por diversos factores intracelulares, entre los cuales son fundamentales el pH y la fosforilación, principalmente mediada por proteína quinasa A. Son proteínas integrales de membrana, que presentan una similitud estructural bastante notable (Gráfica 1). Todas tienen sus segmentos amino y carboxilo terminal intracelulares, están conformadas por dos mitades muy similares entre sí, unidas por el loop C²⁰; exhiben 6 segmentos transmembrana²¹ y los loop B y E son esenciales para la permeabilidad al agua del canal, es decir, son vitales en la formación del poro²². Todas son tetrámicas²³, aunque algunas pueden for-

mar oligómeros más pequeños, como la AQP4.

La mayoría de las acuaporinas son inhibibles por compuestos mercuriales, pero no es una característica común a todas, porque algunas pueden incluso ser activadas por éstos; el sitio de inhibición por Hg²⁺ ha sido localizado en el loop C, Cys 189²⁴, el cual no está presente en todos los tipos.

Su permeabilidad al agua es alta, en el orden de 3×10^9 moléculas de agua por segundo²⁵, para la AQP1, y cifras cercanas para casi todas las demás. Requieren una energía de activación bastante baja, en el orden de 5 kcal/mol o menores.

Las acuaporinas son altamente selectivas al paso de agua²⁶, impidiendo incluso el paso de protones; la estructura del poro acuoso impide que el agua protonada (H₃O⁺) sea capaz de atravesar la barrera formada por el residuo Arg-195, el cual está conservado en todos los miembros de la familia y ocupa una posición preponderante en el poro²⁷. Existe una segunda barrera al paso de protones, formada por un fuerte

Cuadro 1
Características principales particulares de las 11 acuaporinas conocidas, incluyendo su localización y las enfermedades con las cuales se ha definido una asociación

Tipo de acuaporina	Particularidades	Localización	Enfermedades asociadas
AQP0	Función estructural intercelular	Cristalino	Cataratas congénitas
AQP1	Expresión poco selectiva	Eritrocitos TPR (m. apical) SDD asa de Henle Endotelio Epitelios en general (excepto TDR y glándula salival)	Edema pulmonar Edema periférico Edema cerebral Glaucoma
AQP2	Dependiente de ADH.	TDR (m. apical) y TCR (c. principales, m. apical)	Diabetes insípida nefrogénica
AQP3	Regulada por ADH Permeable a glicerol.	TPR (m. basolateral) y TCR (c. principales, m. basolateral) Epitelio bronquial Piel Epitelios oculares	No definida
AQP4	Insensible a mercuriales	C. gliales en cerebro Fibras musculares TCR (c. principales, m. basolateral)	Edema cerebral
AQP5	Regula proporción de agua en secreciones glandulares	Epitelios glandulares en general Neumocitos tipo I Epitelio corneal	Asma bronquial Bronquitis crónica Síndrome de Sjögren
AQP6	Localizada en membranas intracelulares Insensible a mercuriales Permeable a aniones	TC renal (c. intercaladas)	No definida
AQP7	Permeable a glicerol Posible papel en control metabólico	Tejido adiposo Testículo TP renal (m. apical)	No definida
AQP8	Exclusivamente localizada en membranas intracelulares Permeable a urea	TPR y TCR Epitelios en yeyuno, ileon y colon Epitelio bronquial Glándulas salivares Hepatocitos Testículo	No definida
AQP9	Permeable a glicerol	Hepatocitos Leucocitos	No definida
AQP10	Posible papel en control metabólico	Epitelios en duodeno y yeyuno	No definida

TPR = túbulo proximal renal, TCR = túbulo colector renal, TDR = túbulo distal renal; SDD = segmento descendente delgado, c. = células, m. = membrana.

dipolo en el centro del poro formado por dos segmentos que contienen la secuencia NPA (asparagina-prolina-alanina), el cual reorienta las moléculas de agua al pasar, disruptiendo las interacciones entre una molécula y la siguiente^{28,29}, lo cual elimina la posibilidad del transporte de protones simultáneamente. En general, estos canales de agua tampoco permiten el paso de otros iones, porque el tamaño del poro es aproximadamente de 2.8 Å³⁰, el cual es mucho menor que el diámetro de

cualquier ion hidratado. La presencia de un residuo alternativo a His-180, como Gly, está asociada con un diámetro del poro mayor, como sucede en las acuagliceroporinas³¹, lo cual permite el paso de glicerol y otros solutos.

CARACTERÍSTICAS PARTICULARES

AQP0. Su denominación destaca el hecho de que fue descrita antes de la AQP1, aunque su relación con esta fa-

milia de canales de agua es posterior. Se expresa en las células fibrilares del cristalino, en las cuales cumple un papel primariamente estructural, aunque su función aún está lejos de ser comprendida completamente; fue llamada LMIP (Lens Major Intrinsic Protein), debido a que es una de los péptidos más abundantes en estas células, constituyendo la mitad de todas sus proteínas; no es inhibible por mercuriales y su permeabilidad al agua es baja en proporción con las demás³². Parece que su

función más importante es servir como proteína de adhesión entre las células del cristalino, lo cual se evidencia por la disrupción de los contactos intercelulares en individuos con mutaciones congénitas en el gen de AQP0, con la consecuente desorganización del tejido, generando la aparición de cataratas de diferente gravedad³³; sin embargo, los mecanismos por los cuales ocurre esto son poco claros, aunque se ha identificado que cada molécula de AQP0 se yuxtapone a otra en la membrana vecina, estableciendo contactos íntimos entre sí³⁴. Su actividad como canal de agua es activada por disminución de pH e inactivada por aumentos de calcio intracelular y da lugar a flujos de agua cuando el gradiente osmótico lo permite, lo cual puede jugar un papel importante en la regulación de la forma celular del cristalino.

AQP1. Es la acuaporina más abundante en las membranas animales y posiblemente la de expresión menos selectiva. Ha sido la acuaporina prototipo pues fue la primera en ser descrita y por tanto es la más estudiada hasta el momento, lo cual ha permitido conocerla mejor que todos los demás miembros de la familia³⁵. Fue descubierta inicialmente en eritrocitos, pero su presencia se ha demostrado en la mayor parte de epitelios, sobre todo abundante en túbulo proximal renal (TPR) y segmento descendente delgado (SDD) del asa de Henle en el riñón, en todos los tipos de endotelio, en los epitelios de cristalino y córnea y en los colangiocitos³⁶. Existen otros epitelios en los cuales se ha demostrado su ausencia como en la nefrona distal y las glándulas salivales. Sin embargo, parece estar presente en la mayoría de membranas, aunque en muchas de ellas su papel funcional permanezca sin ser dilucidado.

Es la responsable de la alta permeabilidad al agua del TPR y del SDD

del asa de Henle, en los cuales es una de las proteínas más abundantes tanto en membrana apical como basolateral³⁷. Su distribución parece ser diferencial dentro del túbulo proximal, pues es más abundante en el segmento 3 de éste; también es más abundante en el epitelio tipo II en los segmentos descendentes delgados del asa de Henle, el cual está presente sobre todo en nefronas de asa larga³⁸. Esta acuaporina es crítica para la reabsorción renal de agua, pues el TPR es responsable por la reabsorción de las dos terceras partes de toda el agua filtrada; su expresión defectuosa o su ausencia produce un riñón incapaz de concentrar la orina en forma eficiente, por la elevada carga de agua que debe manejar la nefrona distal³⁸; además, la elevada permeabilidad al agua del SDD del asa de Henle es vital para el mecanismo de contracorriente, fundamental para mantener el gradiente osmolar medular, el cual es el fundamento principal para que se pueda dar la dilución y concentración de orina.

Su expresión en algunos lechos endoteliales es regulada por una diversidad de estímulos locales y sistémicos, aún en estudio. Por ejemplo, en el lecho vascular pulmonar su expresión es incrementada en forma notable por corticosteroides, lo cual ha sido implicado en la maduración pulmonar inducida por éstos. Además, la AQP1 ha sido involucrada en la regulación del flujo de líquido en casi todos los compartimientos del organismo, otorgándole un papel preponderante en condiciones fisiológicas como el intercambio de fluido capilar, la producción de líquido cefalorraquídeo, el humor acuoso o la endolinfa, lo cual necesariamente ha dirigido la atención a buscar su papel en condiciones patológicas relacionadas como el edema cerebral, el edema pulmonar, el edema periférico o el glaucoma³⁹.

Se han identificado seres humanos

con ausencia completa de esta proteína, condición que está asociada con la ausencia de los antígenos de los grupos sanguíneos Colton (Co) a o b, los cuales no son más que el resultado de un polimorfismo de AQP1, es decir, los grupos Co están determinados por AQP1 en sí misma⁴⁰. Los individuos que no presentan los antígenos Co y han sido sensibilizados, p.e., durante una transfusión previa o durante un embarazo, sólo pueden recibir transfusiones homólogas. Curiosamente estas personas son asintomáticas en condiciones basales, pero las alteraciones aparecen cuando son sometidas a una condición que requiera la puesta en marcha de los mecanismos de dilución y concentración renales³⁸. También presentan dificultad para regular los flujos de agua en los tejidos, lo cual los hace más susceptibles a desarrollar condiciones como edema pulmonar o edema periférico ante estímulos desencadenantes.

AQP2. Es expresada exclusivamente en membranas apicales en los túbulos distales y colectores renales³⁷ y es la responsable de la permeabilidad apical al agua de este segmento de la nefrona⁴¹; es inhibible por mercuriales y su actividad es dependiente de hormona antidiurética (ADH); está presente en vesículas intracelulares⁴² las cuales son inducidas a la fusión con la membrana externa por la ADH⁴³; cuando la hormona no está presente los segmentos de membrana con AQP2 son reinternalizados, al parecer a través de un mecanismo similar a la reinternalización de receptores. La ADH se libera desde el hipotálamo en respuesta a estímulos como la hipovolemia o la hiperosmolaridad y al determinar la permeabilidad al agua de la nefrona distal, determina el grado de concentración o dilución de la orina⁴⁴; esta hormona ejerce su efecto a través de la fosforilación mediada por proteína quinasa A (PKA),

secundaria a la activación de su receptor de membrana acoplado a proteínas G, además de promover la expresión de la proteína.

Diversas mutaciones congénitas en el gen que codifica AQP2 y que inducen una alteración en las propiedades fundamentales de la proteína, pueden producir un tipo de diabetes insípida nefrogénica⁴⁵, condición caracterizada por poliuria e incapacidad para concentrar la orina, con las consecuentes pérdida incrementada de líquidos y deshidratación, las cuales originan polidipsia compensatoria.

AQP3. Es expresada en membranas basolaterales de TDR y TCR⁴⁶, coexistiendo con AQP2 en el mismo tipo de células; la función de ambas acuaporinas está acoplada, pues AQP3 es la responsable de la permeabilidad al agua de la membrana basolateral³⁵. También puede ser regulada por ADH, pero no es dependiente completamente de su presencia como sucede con AQP2. Esta acuaporina también ha sido encontrada en otros tejidos como epitelios de las vías aéreas, piel y ojo, pero su función en estas células no ha sido estudiada suficientemente, aunque también allí parece participar en la permeabilidad de membranas basolaterales permitiendo el movimiento de agua que ha ingresado a la célula por otra acuaporina apical, de manera similar como sucede en la nefrona distal. Es permeable también a glicerol, pero el papel fisiológico de esta función no es claro⁴⁶. Es inactivada por disminución de pH⁴⁷ y puede ser regulada por fosforilación.

AQP4. Es la acuaporina más abundante en el cerebro⁴⁸, donde fue aislada por primera vez; no es sensible a mercuriales⁴⁹ y es activada por fosforilación mediada por diversos sistemas. Es expresada en células astrogliales, incluyendo células ependimarias y endoteliales, pero no ha sido identificada en neuronas⁴⁸. Es muy abundante en re-

giones osmosensibles, como el núcleo supraóptico del hipotálamo, donde está presente en la región que rodea las neuronas secretoras de ADH, por lo cual se cree que interviene en la regulación de su producción⁵⁰. Se colocaliza con un canal de potasio en células de Müller en retina en forma muy característica, aunque la significancia fisiológica de este hallazgo no es conocida; puede facilitar la transferencia de fluidos en respuesta a flujos de potasio durante la regulación del volumen intracelular y el balance de las concentraciones de K⁺⁵¹. Interviene también en la producción de líquido cefalorraquídeo, al parecer predominantemente en la absorción⁴⁹ por lo cual está implicada en la producción de edema cerebral y otras condiciones relacionadas⁴⁸. También se encuentra en fibras musculares esqueléticas, sobre todo las de tipo rápido, en las cuales se ha encontrado una clara asociación con la función del citoesqueleto.

Adicionalmente se ha encontrado en riñón, sobre todo en médula, pero sólo en membranas basolaterales de las células principales del túbulo colector, donde se colocaliza con AQP3³⁵; no es sensible a ADH ni a ninguna otra hormona; allí parece intervenir en el flujo basolateral de agua sólo bajo máxima estimulación por ADH.

AQP5. Está localizada en la membrana apical de células epiteliales en múltiples glándulas, tales como las sudoríparas⁵², lacrimales, salivares y submucosas respiratorias⁵³; su principal papel fisiológico consiste en regular el flujo de agua hacia la luz glandular. También han sido encontradas en los neumocitos tipo I⁵⁴ y su disfunción está relacionada con múltiples enfermedades respiratorias como el asma y la bronquitis crónica. También es expresada en el epitelio corneal⁵⁵, donde contribuye a la hidratación de la córnea y al mantenimiento de la transparencia

de ésta. Se han encontrado defectos asociados con esta AQP en pacientes con síndrome de Sjögren⁵⁶, aunque la asociación con esta enfermedad aún no es clara.

AQP6. Se encuentra principalmente en el túbulo colector renal, aunque ha sido hallada en otros tejidos, principalmente epiteliales. Su expresión en riñón está limitada a las células intercaladas, en las cuales se encuentra en vesículas intracelulares, colocalizada con H⁺-ATPasa⁵⁷, las cuales pueden incorporarse a la membrana por un estímulo desconocido³⁵. Su permeabilidad al agua es baja, no es inhibible por mercurio e incluso puede ser activada por bajas concentraciones de éste. Es regulable por pH, siendo activada por acidificación e inhibida por alcalinización y ha sido demostrado que participa en la secreción de H⁺ por las células intercaladas, importante en el proceso de balance ácido-base renal, posiblemente regulando flujos de agua en respuesta a los flujos de protones y otros iones acompañantes durante el proceso de regulación del pH intracelular. También es permeable a algunos aniones⁵⁸, aunque la significancia fisiológica de este hecho no es conocida.

AQP7. Fue identificada inicialmente en tejido adiposo⁵⁹ donde es expresada ampliamente, aunque también parece estar presente en muchos otros tejidos como espermatozoides y túbulo proximal renal. Es permeable a glicerol y parece ser una ruta alterna para la salida del glicerol producido durante la lipólisis, sin embargo su papel fisiológico aún está siendo evaluado⁶⁰.

AQP8. Está presente exclusivamente en membranas intracelulares; ha sido hallada en células epiteliales de túbulo proximal renal, túbulo colector renal, yeyuno, íleon, colon, bronquios y glándulas salivales; además parece estar presente en hepatocitos y testículo⁶¹. Es la única acuaporina que exhibe per-

meabilidad a la úrea, pero su función específica aún permanece en estudio⁶².

AQP9. Identificada en hepatocitos, células en las cuales parece cumplir su principal papel. Es también permeable a otros solutos de bajo peso molecular⁶³ y puede funcionar como una ruta de entrada para glicerol durante la gluconeogénesis. Su función en situaciones de control metabólico extremo podría ser importante para aumentar la fuente de glicerol en el hepatocito, probablemente funcionando en concierto con la AQP7 en tejido adiposo⁶⁰. También es expresada en leucocitos, donde se ha encontrado que es permeable a arsenita⁶⁴, un agente usado en quimioterapia para el tratamiento de ciertos tipos de leucemia mielocítica, por lo cual su expresión en células tumorales podría tener cierta significancia terapéutica.

AQP10. Es la más recientemente informada, fue hallada en duodeno y yeyuno⁶⁵, pero al parecer se encuentra en epitelios en forma inespecífica, pero aún no hay datos acerca de su significancia funcional.

CONCLUSIÓN

El descubrimiento de las acuaporinas han cambiado el panorama con respecto a la comprensión del transporte de agua en las membranas biológicas y a la naturaleza de las proteínas transportadoras en general, porque su estudio ha dejado en claro que existen canales en las membranas no sólo permeables a iones y que los movimientos de agua a través de las membranas son regulados por la célula en forma muy diferente a como se pensaba hace una década.

La búsqueda de nuevas acuaporinas y la investigación acerca de las ya identificadas se está realizando en muchos laboratorios de investigación en todo el mundo por la gran importancia que éstas proteínas tienen en la fisiología

del control del volumen celular y los mecanismos de control osmótico que toda célula posee. También su papel en el control del flujo de glicerol y otros solutos y las implicaciones que esto puede tener en la regulación metabólica general constituyen desafíos muy interesantes. Además la íntima relación que tienen con diversas enfermedades han incrementado el interés por comprender su significancia funcional en los diferentes tipos de células, pues esto podría implicar comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos que lleven al desarrollo de medidas terapéuticas nuevas y tal vez más eficaces para el tratamiento de las enfermedades asociadas⁶⁶.

La fisiopatología de muchas enfermedades cuyo origen molecular era desconocido antes de la era de las acuaporinas ha empezado a comprenderse mejor, lo cual resultará necesariamente en un mejor enfoque de éstas a nivel clínico y terapéutico, porque, por ejemplo, aquellas enfermedades que son secundarias a mutaciones puntuales en el gen de una AQP, como cataratas congénitas secundarias a la mutación Glu-134-Gly en AQP0⁶⁷ o diabetes insípida nefrogénica secundaria a una mutación en Arg-187 en AQP2⁶⁸, podrían ser objeto de terapia génica en el futuro.

Una diversidad de estudios biomédicos y clínicos^{30,35,37,40,45} han demostrado que un amplio rango de enfermedades pueden estar relacionado con una disfunción en algún tipo de acuaporina (Cuadro 1) y en teoría, todas las enfermedades relacionadas en una u otra forma con el transporte de agua son susceptibles de ser causadas por la función alterada de estas proteínas; sin embargo, aún queda mucho por investigar y discutir lo cual hace aún más interesante abordar este tema y tenerlo presente como uno de los polos de desarrollo de la fisiología y la fisiopatología

celular en los próximos años, pues es muy probable que las acuaporinas sean protagonistas de primera línea en la era del enfoque molecular de la medicina que se está viviendo.

SUMMARY

Introduction. All the living organisms are made principally of water, which is fundamental to the cell homeostasis to all levels. For this reason water transport through biological membranes has ever been a very interesting field in physiology. Research about this topic has increased notably in the last few years, since the discovery of aquaporins, which have allowed a better understanding of the mechanisms that cells use to the control of water fluxes through membranes and thus, the regulation of internal osmolarity.

General topic. To now, 11 aquaporin subtypes have been described (AQP0-10), which share structural characteristics and have been related with a variety of diseases in diverse systems, from cataracts to diabetes insipidus.

Objective. This review presents a vision about the current knowledge about these important proteins and their relationship with a diversity of physiological and pathological processes.

Conclusions. Aquaporins are proteins that mediate water transport and alterations in their function can lead to a great variety of illnesses; for this reason aquaporins should be a priority as research aim in the near future, in order to help to understand better the physiopathology of these diseases.

Key words: Aquaporins.
Water transport.

REFERENCIAS

1. Reuss L, Hirst BH. Water transport controversies an overview. *J Phys* 2002; 542: 1-2.

2. Cass A, Finkelstein A. Water permeability of thin lipid membranes. *J Gen Physiol* 1967; 50: 1765-1784.
3. Petersen DC. Water permeation through the lipid bilayer membrane. Test of the liquid hydrocarbon model. *Biochem Biophys Acta* 1980; 600: 666-677.
4. Finkelstein A, Cass A. Effect of cholesterol on the water permeability of thin membranes. *Nature* 1967; 216: 717-718.
5. Träuble H. The movement of molecules across lipid membranes: a molecular theory. *J Membr Biol* 1971; 4: 193-208.
6. Finkelstein A. *Water movement through lipid bilayers pores and plasma membranes*. New York: Wiley Editors; 1987. p. 166-184.
7. Macey RI, Farmer RE. Inhibition of water and solute permeability in human red cells. *Biochim Biophys Acta* 1970; 211: 104-106.
8. Schreiber R, Greger R, Nitschke R, Kunzelmann K. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator activates water conductance in *Xenopus* oocytes. *Plügers Arch* 1997; 434: 841-847.
9. Loike J, Cao L, Kuang K, Vera JC, Silverstein SC, Fischbarg J. Role of facilitative glucose transporters in diffusional water permeability through J774 cells. *J Gen Physiol* 1993; 102: 897-906.
10. Solomon AK, Chasan B, Dix JA, Lukacovic MF, Toon MR, Verkman AS. The aqueous pore in the red cell membrane: band 3 as a channel for anions, cations, nonelectrolytes and water. *Ann New York Acad Sci* 1983; 414: 97-124.
11. Agre P, Saboori AM, Asimos A, Smith BL. Purification and partial characterization of the Mr 30000 integral membrane protein associated with the erythrocyte Rh (D) antigen. *J Biol Chem* 1987; 262: 17497-17503.
12. Smith BL, Agre P. Erythrocyte Mr 28000 transmembrane protein exists as a multisubunit oligomer similar to channel proteins. *J Biol Chem* 1991; 266: 6407-6415.
13. 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.
14. Preston GM, Agre P. Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: member of an ancient channel family. *Proc Nat Acad Sci USA* 1991; 88: 11110-11114.
15. Moon C, Preston GM, Griffin CA, Jabs EW, Agre P. The aquaporin-CHIP 28 gene: structure, organization and chromosomal localization. *J Biol Chem* 1993; 268: 15772-15778.
16. Agre P, Preston GM, Smith BL, et al. Aquaporin CHIP: the archetypal molecular water channel. *Am J Physiol* 1993; 265: F463-F476.
17. Agre P. Molecular physiology of water transport: aquaporin nomenclature workshop. Mammalian aquaporins. *Biol Cell* 1997; 89: 255-257.
18. Borgnia M, Nielsen S, Engel A, Agre P. Cellular and molecular biology of the aquaporin water channels. *Ann Rev Biochem* 1999; 68: 425-458.
19. Agre P, Bonhivers M, Borgnia MJ. The aquaporins, blueprints for cellular plumbing systems. *J Biol Chem* 1988; 273: 14659-14662.
20. Jung JS, Preston GM, Smith BL, Guggino WB, Agre P. Molecular structure of the water channel through aquaporin CHIP: the hour-glass model. *J Biol Chem* 1994; 269: 14648-14654.
21. Vanos CH, Deen PM, Dempster JA. Aquaporins: water selective channels in biological membranes. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1197: 291-309.
22. De Groot BL, Engel A, Gubmuller H. A refined structure of human aquaporin-1. *FEBS Letters* 2001; 504: 206-211.
23. Waltz T, Smith BL, Zeidel ML, Engel A, Agre P. Biologically active two-dimensional crystals of aquaporin CHIP. *J Biol Chem* 1994; 269: 1583-1586.
24. Zhang R, Van Hoek AN, Biwersi J, Vrckman AS. A point mutation at cysteine 189 blocks the water permeability of rat kidney water channel CHIP28. *Biochem* 1993; 32: 2938-2941.
25. Zeidel ML, Nielsen S, Smith BL, Ambudkar SV, Maunsbach AB, Agre P. Ultrastructure, pharmacologic inhibition and transport selectivity of aquaporin CHIP in proteoliposomes. *Biochem* 1994; 33: 1606-1615.
26. Kong Y, Ma J. Dynamic mechanisms of the membrane water channel aquaporin-1 (AQP1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 14345-14349.
27. De Groot BL, Grubmuller H. Water permeation across biological membranes: mechanism and dynamic of aquaporin-1 and GlpF. *Science* 2001; 294: 2353-2357.
28. Murata K, Mitsuoka K, Hirai T, et al. Structural determinants of water permeation through aquaporin-1. *Nature* 2000; 407: 599-605.
29. Tajkhorshid E, Nollert P, Jensen MO, et al. Control of the selectivity of the aquaporin water channel family by global orientational tuning. *Science* 2002; 296: 525-530.
30. Kozono D, Yasui M, King LS, Agre P. Aquaporin water channels: atomic structure and molecular dynamics meet clinical medicine. *J Clin Invest* 2002; 109: 1395-1399.
31. Fu D, Libson A, Miercke LJ, et al. Structure of a glycerol-conducting channel and the basis for its selectivity. *Science* 2000; 290: 481-486.
32. Mulders SM, Preston GM, Deen PM, Guggino WB, Van Os CH, Agre P. Water channel properties of major intrinsic protein of lens. *J Biol Chem* 1995; 270: 9010-9016.
33. Francis P, Chung JJ, Yasui M, et al. Functional impairment of lens aquaporin in two families with dominantly inherits cataracts. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2329-2334.
34. Fotiadis D, Hasler L, Muller DJ, Stahlberg H, Kistler J, Engel A. Surface tongue-and-groove contours on lens MIP facilitate cell-to-cell adherence. *J Mol Biol* 2000; 300: 779-789.
35. Agre P, King LS, Yasui M, et al. Aquaporin water channels-from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 2002; 542: 3-16.
36. Nielsen S, Smith BL, Christensen EI, Agre P. Distribution of the aquaporin CHIP in secretory and resorptive epithelia and capillary endothelia. *Proc Nat Acad Sci USA* 1993; 90: 7275-7279.
37. Nielsen S, Froklaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002; 82: 205-244.
38. King LS, Nielsen S, Agre P. Defective urinary concentrating ability due to a complete deficiency of aquaporin-1. *N Engl J Med* 2001; 345: 175-179.
39. Smith BL, Preston GM, Spring FA, Anstee DJ, Agre P. Human red cell aquaporin CHIP. Molecular characterization of ABH and Colton blood group antigens. *J Clin Invest* 1994; 94: 1043-1049.
40. King LS, Yasui M, Agre P. Aquaporins in health and disease. *Mol Med Today* 2000; 6: 60-65.
41. Fushimi K, Uchida S, Hara Y, Hirata Y, Marumo F, Sasaki F. Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature* 1993; 361: 549-552.
42. Fushimi N, Sasaki S, Marumo F. Phosphorylation of serine 256 is required for cAMP-dependent regulatory exocytosis of the aquaporin-2 water channel. *J Biol Chem* 1997; 272: 14800-14804.
43. Nielsen S, Chou CL, Marples D, Christensen EI, Kishore BK, Knepper MA. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane. *Proc Nat Acad Sci USA* 1995; 92: 1013-1017.
44. Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, et al. Requirements of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 1994; 264: 92-95.
45. Deen PM, Knoers NV. Vasopressin type-2 receptor and aquaporin-2 water channel mutants in nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Med Sci* 1998; 316: 300-309.
46. Ishibashi K, Sasaki S, Fushimushi K, et al. Molecular cloning and expression of a member of the aquaporin family with permeability to glycerol and urea in addition to water expressed at the basolateral membrane of kidney collecting duct cells. *Proc Nat Acad Sci USA* 1994; 91: 6269-6273.
47. Zeuthen T, Klaerke DA. Transport of water and glycerol in aquaporin 3 is gated by H⁺. *J Biol Chem* 1999; 274: 21631-21636.
48. Venero JL, Vizuete ML, Machado A, Cano J. Aquaporins in the central nervous system.

- Prog Neurobiol* 2001; 63: 321-336.
49. Hasegawa H, Ma T, Skach W, Matthay MA, Verkman AS. Molecular cloning of a mercurial-insensitive water channel expressed in selected water-transporting tissues. *J Biol Chem* 1994; 269: 5497-5500.
 50. Jung JS, Bhat RV, Preston GM, Guggino WB, Baraban JM, Agre P. Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance. *Proc Nat Acad Sci USA* 1994; 91: 13052-13056.
 51. Naghelus EA, Horio Y, Inanobe A, et al. Immunogold evidence suggests that coupling of K⁺ siphoning and water transport in rat retinal Muller cells is mediated by a coenrichment of Kir4.1 and AQP4 in specific membrane domains. *Glia* 1999; 26: 47-54.
 52. Nejsum LN, Kwon TH, Jensen UB, et al. Functional requirement of aquaporin-5 in plasma membranes of sweat glands. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 511-516.
 53. Nielsen S, King LS, Christensen BM, Agre P. Aquaporins in complex tissues. II. Subcellular distribution in respiratory and glandular tissues of rat. *Am J Physiol* 2002; 273: C1549-C1561.
 54. King LS, Agre P. Man is not a rodent. Aquaporins in the airways. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2001; 24: 221-223.
 55. Hamann S, Zeuthen T, La Cour M, et al. Aquaporins in complex tissues: distribution of aquaporins 1-5 in human and rat eye. *Am J Physiol* 1998; 274: C1332-C1345.
 56. Steinfeld S, Cogan E, King LS, Agre P, Kiss R, Delporte C. Abnormal distribution of aquaporin-5 water channel protein in salivary glands from Sjogren's syndrome patients. *Lab Invest* 2001; 81: 143-148.
 57. Yasui M, Hazama A, Kwon TH, Nielsen S, Guggino WB, Agre P. Rapid gating and anion permeability of an intracellular aquaporin. *Nature* 1999; 402: 184-187.
 58. Yasui M, Knon TH, Knepper MA, Nielsen S, Agre P. Aquaporin-6: an intracellular vesicle water channel protein in renal epithelia. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999; 96: 5808-5813.
 59. Kishida K, Kuriyama H, Funahashi T, et al. Aquaporin adipose, a putative glycerol channel in adipocytes. *J Biol Chem* 2000; 275: 20896-20902.
 60. Kuriyama H, Shimomura I, Kishida K, et al. Coordinated regulation of fat-specific and liver-specific glycerol channels, aquaporin adipose and aquaporin 9. *Diabetes* 2002; 51: 2915-2921.
 61. Elkjaer ML, Nejsum LN, Gresz V, et al. Immunolocalization of aquaporin-8 in rat kidney, gastrointestinal tract, testis, and airways. *Am J Physiol* 2001; 281: F1047-F1057.
 62. Ma T, Yang B, Verkman AS. Cloning of a novel water and urea-permeable aquaporin from mouse expressed strongly in colon, placenta, liver and heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240: 324-328.
 63. Tsukaguchi H, Shayakul C, Berger UV, et al. Molecular characterization of a broad selectivity neutral solute channel. *J Biol Chem* 1998; 273: 24737-24743.
 64. Liu Z, Shen J, Carbrey JM, Mukhopadhyay R, Agre P, Rosen B. Arsenite transport by mammalian aquaglyceroporins AQP7 and AQP9. *Proc Nat Acad Sci USA* 2002; 99: 6053-6058.
 65. Hatakeyama S, Yoshida Y, Tani T, et al. Cloning of a new aquaporin (AQP10) abundantly expressed in duodenum and jejunum. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287: 814-819.
 66. Verkman AS. Applications of aquaporin inhibitors. *Drug News Perspect* 2001; 14: 412-420.
 67. Berry V, Francis P, Kaushal S, Moore A, Bhattacharya S. Missense mutations in MIP underlie autosomal dominant 'polymorphic' and lamellar cataracts linked to 12q. *Nature Genetics* 2000; 25: 15-17.
 68. Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, et al. Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopresin-dependent concentration of urine. *Science* 1994; 264: 92-95.