

COMUNICACIONES BREVES

FISIOLOGÍA MOLECULAR DE LAS AQUAPORINAS

The molecular physiology of aquaporins

Luis Rafael Moscote Salazar¹, Carolina Polo Torres²

1. MD. Residente de Neurocirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena
2. Médico Interno, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena

Correspondencia: neuromoscote@gmail.com

Resumen

Unos de los tópicos fascinantes de la biología celular es la regulación del flujo de agua a través de las membranas plasmáticas de los mamíferos. El movimiento de agua a través de la bicapa lipídica de las membranas celulares se produce de forma pasiva como respuesta al gradiente osmótico generado por el transporte activo de iones o solutos neutros sea este de tipo primario o secundario. La regulación del agua en el cerebro es un proceso fundamental para el funcionamiento del mismo. Se ha determinado que un tipo de moléculas conocidas como aquaporinas participan en el transporte de agua a nivel de la membrana celular. La alteración del equilibrio hídrico juega un papel importante en condiciones patológicas como el edema cerebral, el conocimiento de estas moléculas permitirá en un futuro cercano comprender de una mejor manera la lesión traumática cerebral entre otras patologías neurológicas y diseñar estrategias terapéuticas sobre las mismas.

Palabras clave: agua corporal, edema, traumatismos encefálicos, enfermedades de origen hídrico, equilibrio hidroelectrolítico.

Moscote-Salazar L, Polo-Torres C. Fisiología molecular de las aquaporinas. *Rev.Fac.Med.* 2009; 57: 49-56.

Summary

One of cell biology's fascinating topics is the regulation of water flow through mammals' plasma membranes. Water moves passively through cell membranes' lipid bilayer in response to the osmotic gradient generated by the active transport of ions or neutral solutes be they primary or secondary.

Water regulation in the brain is a fundamental process for its due functioning. It has been determined that a type of molecule known as an aquaporin is involved in the transport of water at cell membrane level. Altering the water balance plays an important role in pathological conditions such as cerebral oedema. Understanding these molecules will allow better understanding of traumatic brain injury in the near future, as well as other neurological diseases and designing treatment strategies for them.

Key word: body water, edema, brain injuries, waterborne diseases, water-electrolyte balance.

Moscote-Salazar L, Polo-Torres C. The molecular physiology of aquaporins. *Rev.Fac.Med.* 2009; 57: 49-56.

Introducción

El agua es el elemento constituyente predominante en el ser humano, la dinámica molecular que se presenta a nivel celular era hasta hace pocos años un misterio, como también el mecanismo de transporte a través de la membrana lipídica, puesto que este transporte de manera interesante se presenta con mínimos cambios osmóticos.

Inicialmente se consideró que todo el transporte correspondía con el mecanismo de difusión simple, sin embargo, el alto gasto de energía que supone transportar agua a través de la membrana lipídica supuso la existencia de un método de transporte con menos gasto y más sencillo.

Las aquaporinas constituyen una familia de proteínas que se caracterizan por formar poros que se encuentran en las membranas celulares atravesándolas y permitiendo el paso de agua a través del estrecho canal que forman en su interior.

Este nombre se adoptó oficialmente en el año de 1997 por parte de la Organización del Genoma Humano, el número se les asigna siguiendo un orden secuencial que corresponde a la cronología de su descubrimiento.

Actualmente se conocen trece aquaporinas, y se dividen en dos subfamilias las aquaporinas, que son selectivamente canales de transporte de agua, y las aquagliceroporinas, que además de servir como transportador de agua también transporta elementos de bajo peso molecular como el glicerol (1,2).

Estructura

Los monómeros de las aquaporinas se ensamblan en la membrana formando un homotetramero con cuatro canales independientes. Cada

uno de los canales está formado por seis hélices alfa-transmembranales (H1-H6) y otras dos pequeñas, de longitud igual a la mitad del ancho de la membrana (HB, HE). Estas ocho hélices forman un “haz helicoidal a la derecha” con un poro en el centro. Una característica única de esta estructura es que los extremos NH-terminal de las hélices HB y HE se juntan en el centro de la membrana. El poro tiene un vestíbulo de forma cónica en la parte periplásmica. Este conduce a un canal selectivo de 28 Å de largo y un radio aún más pequeño, aproximadamente 0,2 nanómetros (1,3). El valor más pequeño del radio de dicho canal está a la mitad de éste.

Se ha propuesto que la forma en la que el canal AQP1 conduce y selecciona a las moléculas de agua es un mecanismo en el que se forma una columna de éstas a lo largo del poro hidrofóbico haciendo puentes de hidrógeno con aminoácidos polares específicos que se encuentra a lo largo del poro. En el centro de este el valor del radio es un poco mayor al de una molécula de agua. Aunque la longitud de esta restricción es sólo la de un aminoácido, es decir la del tamaño de este, esto bloquearía el paso de solutos más grandes y de iones, no permitiendo así variaciones iónicas causadas por la acción de esta estructura, ya que el poro no tiene la estructura necesaria para liberarlos de sus capas de hidratación. Debido al campo electrostático positivo generado por los dipolos de las hélices HB y HE, el oxígeno de una molécula de agua que se aproxima al centro de la membrana se orienta hacia el lado donde se juntan dichas hélices. Los grupos amidos de las asparaginas de las secuencias conservadas NPA (Asparagina-Prolina-Alanina) en los extremos NH²-terminal de estas hélices a su vez están orientadas hacia el eje del poro, lo que les permite hacer puentes de hidrógeno con el oxígeno de la molécula de agua en dicha posición. Esta configuración orienta el plano de la molécula de agua perpendicularmente al eje

del canal, evitando que sus hidrógenos formen puentes con moléculas vecinas, rompiendo la estructura que favorecería la conducción de protones (4,5).

Funciones

Aquaporina 0 (AQP0): fue descrita antes que la AQP1 pero se asoció con esta familia de proteínas posteriormente. Se encuentra en las células fibrilares del cristalino, encontrándosele en este de forma abundante. No se inhibe su función por compuestos mercuriales y es menos permeable al agua que el resto de AQP. Su principal función es mantener la adhesión entre las células, en alteraciones genéticas que afectan al gen que la codifica se presentan cataratas de diferente gravedad.

Aquaporina 1 (AQP1): es la AQP más ampliamente estudiada por darse su descubrimiento primero que las demás. Es la más abundante, y fue localizada en primera instancia en el eritrocito, sin embargo se ha detectado su presencia en diferentes porciones de la nefrona, entre estas el túbulo proximal y el Asa de Henle, ambos se caracterizan por cumplir funciones de absorción de agua y solutos, se le encuentra además en todas las variedades de endotelio y los epitelios del cristalino y córnea.

Es importante recordar que el túbulo proximal se encarga de la absorción de más del 60 por ciento del agua filtrada por el glomérulo, es decir que una alteración en esta Aquaporina, se constituye en una incapacidad renal para concentrar la orina ocasionando pérdidas sensibles. En relación con la importancia de esta en el Asa de Henle, la función de este es mantener la osmolaridad entre la médula y el interior de la nefrona, es decir que la alteración de la absorción de agua conlleva a una alteración en la dilución (6).

La expresión de esta aquaporina se regula a través de estímulos, como los corticoides que aumentan su expresión a nivel pulmonar, y al aparecer ocasionando así la maduración en este.

Por ser de expresión sistémica, es válido decir que esta AQP se encuentra en todos los lugares del organismo donde se requiere un metabolismo dinámico del agua, como por ejemplo: producción de líquido cefalorraquídeo, endolinfa, líquido pleural, etc. Por lo tanto se ha convertido en objeto de estudio para determinar en la patología de los mecanismos mencionados anteriormente.

Recientemente se han dilucidado nuevas funciones para esta AQP tales como intervención en la angiogénesis, migración y adhesión celular (1). Se ha encontrado en placenta, pulmones y riñones fetales, funciones que al parecer comparte con otras aquaporinas, las cuales mencionaremos en el apartado correspondiente.

De igual manera se ha dilucidado una nueva función para esta aquaporina, ya que es al parecer el principal medio de entrada del CO_2 al eritrocito, representando el mecanismo de entrada del 60 por ciento de este, el 40 por ciento lo representa una vía aún no identificada (1).

Aquaporina 2 (AQP2): ésta solo se encuentra en los conductos apicales y colectores renales. Se inhibe por compuestos mercuriales y su función depende de la acción de la hormona antidiurética. Cuando ésta se encuentra ausente los poros se internalizan y se detienen la transcripción de los genes que la codifican, es decir no sólo se necesita esta hormona para el posicionamiento de los poros sino para su síntesis, además también se ocasiona la excreción renal de esta AQP en estados de deshidratación en sujetos sanos y en pacientes con diabetes central (1). Por ello una alteración genética en la codificación de esta aquaporina ocasiona diabetes insípida,

siendo característica la incapacidad de la nefrona para concentrar la orina, ocasionando pérdidas sensibles de agua, lo cual origina la poliipsia y poliuria en los pacientes afectados.

También ha sido detectada en el riñón fetal, al parecer actúa como la AQP1, regulando la angiogénesis, migración y adhesión celular en la fase fetal del órgano (1).

Actúa además como un agente favorecedor de la llamada "Apoptosis por depleción de volumen" que se observa en las células renales cuando son expuestas a medios hipotónicos, salida de iones de cloro y potasio con la subsiguiente pérdida de agua, en un estudio realizado recientemente se ha confirmado la participación de esta aquaporina en este mecanismo de muerte celular programada, es decir, que bajo estímulos apoptóticos esta AQP actúa como un sensor activando los canales iónicos anteriormente mencionados desencadenando una salida más rápida de estos y una disminución igualmente rápida del volumen celular, alcanzándose así los niveles iónicos necesarios para desencadenar la apoptosis en las células renales (7).

Estudios recientes sugieren que no sólo la hormona antidiurética actúa como agente regulador de esta AQP, también lo hace el factor nuclear Kappa B (factor proinflamatorio), sus subunidades al parecer modula la síntesis de esta aquaporina todo esto bajo estímulos hipertónicos (2).

Aquaporina 3 (AQP3): se encuentra al igual que la AQP2, en los conductos apicales y colectores de la nefrona. Es igualmente sensible a la presencia de hormona antidiurética pero no depende totalmente de esta para su síntesis y posicionamiento. Se encuentra también en el tracto respiratorio, ojo y piel. Además es una aquagliceroporina, puesto que es permeable al glicerol.

Su transporte a la membrana celular parece estar inducido por epinefrina, ya que estimula la translocación de la porción citoplasmática de la AQP a la membrana, igualmente se ha demostrado que la proteinkinasa C y la fosfolipasa inhiben esta translocación (2).

Estudios recientes han relacionado a esta aquaporina y a las 1 y 2, como responsables de la lubricación vaginal en estudios realizados en ratas, ya que se observó que luego de la estimulación de la rama vaginal del nervio pélvico, si bien no tienen la misma localización, la 1 se encontró en las vénulas y capilares, 2 en el citoplasma de las células epiteliales y la 3 en la membrana de las células, luego de la estimulación se observó una translocación de las 1 y 2, lo cual implica una participación de estas en la lubricación vaginal (2).

También se ha estudiado el rol de esta aquaporina en la cicatrización de piel (2), observándose que cuando existe una deficiencia de esta en ratones la cicatrización se lentifica considerablemente, en el estudio se compararon ratones salvajes con ratones knock-down, y los primeros en cinco días presentaron un 80 por ciento de cicatrización, del grupo de estudio que solo obtuvo un 50 por ciento en el mismo tiempo. Al parecer la ausencia de esta AQP disminuye la proliferación y migración celular (8).

Otra novedad con respecto a esta AQP es el rol que al parecer cumple en el cáncer de células escamosas de la piel (2), puesto que en este se encuentra sobre expresada, esto gracias a que el glicerol estaría actuando como un facilitador de la proliferación y tumorigénesis de las células escamosas gracias a la disponibilidad de energía por el aumento de la producción de ATP por esa vía. Por supuesto se necesitan más estudios que soporten estos hallazgos, pero las bases han sido fundamentadas (9).

Aquaporina 4 (AQP4): se encuentra abundante en el cerebro, no es inhibida por compuestos mercuriales y se activa mediante fosforilación. Se encuentra en la glía. Al parecer hace parte del mecanismo de producción de la ADH ya que se encuentra en el territorio circundante de la porción de las neuronas hipotalámicas que la producen. Participa en la formación de líquido cefalorraquídeo (LCR), predominantemente en la reabsorción de éste, por lo cual hace parte del mecanismo de producción del edema cerebral. A pesar de estas funciones tan preponderantes en el cerebro, no es exclusiva de ese territorio, también se le encuentra en el músculo estriado y en el riñón junto a la AQP3. No es sensible a la ADH.

En algunos estudios se le ha propuesto como un factor importante para la unión entre las células gliales sin embargo otros investigadores han encontrado resultados en contra de esta hipótesis (2,10).

Se le ha propuesto como el marcador biológico de la neuromielitis óptica, ya que en esta enfermedad se forman autoanticuerpos contra esta AQP, fundamentando la hipótesis de que está es un cuadro autoinmune de tipo humoral. También se le encuentra en la placenta, riñones y pulmones fetales, cumpliendo las funciones mencionadas anteriormente (2).

Aquaporina 5 (AQP5): se le encuentra en glándulas tales como sudoríparas, lagrimales, mucosa respiratoria y salivares. También se encuentra en los neumocitos tipo I y su disfunción se correlaciona con múltiples enfermedades respiratorias, células corneales, placenta y pulmón fetal.

En estudios recientes se ha correlacionado una disminución en la expresión de esta AQP con una hipersecreción de moco en pacientes con EPOC

además de que probablemente se correlacionen con la gravedad de la obstrucción al flujo de aire.

También se ha propuesto que pueden tener un rol importante en la presentación de antígenos por parte de las células dendríticas pero se necesitan estudios concluyentes para dilucidar claramente la función si esta existe.

Existe una relación entre la expresión de esta AQP y el cáncer de colon, encontrándose en aproximadamente 62.8 por ciento de las muestras obtenidas luego de resección quirúrgica, además se ha planteado una correlación entre esta presencia y la metástasis a hígado. Parece que esta AQP induce fosforilación de la proteína del retinoblastoma a través de complejos nucleares, activando la vía del Ras (11).

En el caso de cáncer de pulmón de células pequeñas, como evento secundario se ha informado que la fosforilación de la AQP5 participa de manera importante en la fase invasiva de este, proporcionado posiblemente una diana terapéutica.

Aquaporina 6 (AQP6): se le encuentra en el riñón y en otros epitelios. Tiene baja permeabilidad al agua y puede ser inhibida por compuestos mercuriales. También es una proteína intracelular.

Aquaporina 7 (AQP7): se localiza en adipocitos principalmente, también se encuentra en espermatozoides y túbulo proximal renal. Es permeable al glicerol. Existe evidencia que cuando se elimina esta aquaporina de la membrana de los adipocitos este crece hipertrofiándose, también se ha comprobado su rol en insulinoresistencia, sin embargo su mutación no se ha relacionado con obesidad o diabetes en humanos. En pacientes diabéticos existe un aumento en la expresión de los genes que codifican esta Aquaporina con una disminución en los

que codifican la AQP9, presente en los hepatocitos. Se cree que de esta forma se potencializa la entrada de glicerol al adipocito y se disminuye en el hepatocito. Se ha demostrado su presencia en las células pancreáticas beta en ratones lo cual se correlaciona con funciones en la síntesis y secreción de insulina, se necesitan aún más estudios que fundamenten estos hallazgos, sin embargo, se constituyen como un nuevo camino para comprender la biología molecular de la diabetes y la insulinorresistencia.

Aquaporina 8 (AQP8): se encuentra en la membrana intracelular de muchos tipos de células, túbulo proximal, túbulo colector, yeyuno, íleon, colon, glándulas salivales y placenta (10).

Se ha demostrado un aumento en la expresión de esta AQP en el colon de los pacientes con colitis ulcerativa (10), y una disminución en el epitelio del íleon, lo que posiblemente explica el metabolismo alterado del agua en la mucosa colónica y la alteración en la misma que produce ulceración e inflamación.

Aquaporina 9 (AQP9): se le encuentra en los hepatocitos, además es permeable al glicerol, lo cual le hace una vía importante de entrada del mismo, y le da un papel importante en la gluconeogenesis. Se le ha encontrado también en próstata de ratas, donde se ha comprobado que su síntesis y translocación hacia la membrana depende en esta localización de andrógenos (11). También se le ha encontrado en la placenta (12).

Aquaporina 10 (AQP10): se le encuentra en duodeno y yeyuno. Su localización es apical sugiriendo un rol en la capacidad de absorción de estas células (12).

Aquaporina 11 (AQP11): se localiza en el túbulo contorneado renal, de forma intracelular. En ratones knock-out para el gen que codifica esta AQP se ha demostrado que comparten la misma vía de formación de quistes que aquellos que presentan riñón poliquístico (10,13,14).

Aquaporinas y cerebro

La homeostasis del agua en el cerebro juega un papel fundamental y tiene importancia fisiológica y clínica. En la actividad neuronal y la homeostasis del agua iónica tiene una interrelación crucial (15). Como es conocido un grupo importante de proteínas tipo aquaporinas son expresadas en el cerebro y en la médula espinal. Las aquaporinas tipo 1 y 4 son expresadas en la interface tejido-fluido para llevar a cabo el balance hídrico cerebral. La aquaporina 1 ha sido detectada en las células epiteliales en los plexos coroides. Las aquaporinas 4,5 y 9 se han detectado en los astrocitos y las células endoteliales. La aquaporina 4 se ha implicado en la fisiopatología del edema cerebral en lesiones agudas isquémicas o traumáticas (16).

Conclusiones

Desde su descubrimiento a principios de los años noventa, las aquaporinas han suscitado una revolución de la biología molecular, ya que explican muchas actividades fisiológicas que anteriormente no eran bien entendidas.

La correlación que se ha logrado establecer entre éstas y las diferentes enfermedades, cuya variación es amplia, convierten su estudio en un campo rico y prolífico que en un futuro proveerá dianas terapéuticas de diverso tipo (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de la fisiología molecular de la aquaporinas

AQUAPORINA	LOCALIZACIÓN	CARACTERÍSTICA	Enfermedades Asociadas
AQP0	Cristalino	Función estructural intercelular	Cataratas congénitas
AQP1	Eritrocitos riñones: túbulo proximal Ojos: epitelio ciliar Cerebro: plexo coroide Pulmones: células epiteliales alveolares Placenta Riñón y pulmón fetales	Expresión poco selectiva Migración y adhesión celular de la placenta? Angiogenesis? Transporte de CO ₂ en la membrana del eritrocito	Edema pulmonar Edema periférico Edema cerebral Glaucoma
AQP2	Riñón: ductos colectores	Dependiente de ADH (hormona antidiurética). Sensor estímulos apoptóticos? Modulada por FN Kappa B	Diabetes insípida nefrogénica
AQP3	Riñón: ductos colectores Tráquea: células epiteliales Piel (queratinocitos) Epitelios oculares Placenta Riñón y pulmón fetales	Regulada por ADH (hormona antidiurética) Permeable a glicerol. Estimulada por epinefrina Inhibida por PKC y FLC	Reabsorción de agua hacia la sangre Secreción de agua a la tráquea Cáncer de células escamosas?
AQP4	Riñón: ductos colectores Cerebro: células endoteliales Cerebro: Pulmones: epitelio bronquial Placenta, pulmones y riñones fetales	Insensible a mercuriales	Reabsorción de agua Balance de líquido cefalorraquídeo ¿Función osmosensora del hipotálamo? Secreción de fluidos
AQP5	Glándulas salivales Glándulas lagrimales Placenta y pulmón fetal Células dendríticas Colon	Regula proporción de agua en secreciones glandulares Presentación de antígenos?	Producción de saliva Producción de lágrimas Cáncer de colon?
AQP6	Riñón	Localizada en membranas intracelulares Permeable a aniones	¿Función muy baja de permeabilidad de agua?
AQP7	Tejido adiposo Testículo y esperma Células pancreáticas beta	Permeable a glicerol Posible papel en control metabólico	No definida
AQP8	Testículo, páncreas, riñón y otros	Exclusivamente localizada en membranas intracelulares Permeable a urea	No definida
AQP9	Hepatocitos Leucocitos Próstata?	Permeable a glicerol	No definida
AQP10	Epitelios en duodeno y yeyuno	Posible papel en control metabólico	No definida
AQP11	Riñón	—	No definida

Referencias

1. **Luu DT, Maurel C.** Aquaporins in a challenging environment: molecular gears for adjusting plant water status. *Plant Cell Environ.* 2005; 28: 85-96.
2. **Yool AJ, Weinstein AM.** New roles for old holes: ion channel function in aquaporin-1. *News Physiol Sci.* 2002; 17: 68-72.
3. **Jung JS, Preston GM, Smith BL, Guggino WB, Agre P.** Molecular structure of the water channel through aquaporin CHIP. The hourglass model. *J Biol Chem.* 1994; 269:14648-14654.
4. **Quigley F, Rosenberg J, Shachar-Hill Y, Bohnert H.** From genome to function: the Arabidopsis aquaporins. *Genome Biol.* 2001; 3: Research0001. Epub 2001.
5. **Quigley F, Rosenberg JM, Shachar-Hill Y, Bohnert HJ.** From genome to function: the Arabidopsis aquaporins. *Genome Biol.* 2002; 3: Research0001. Epub 2001.
6. **Flamenco P, Galizia L, Rivarola V, Fernández J, Ford P, Capurro C.** Role of AQP2 during apoptosis in cortical collecting duct cells. *Biol Cell.* 2008; 101:237-250.
7. **Wang K, Feng YL, Wen FQ, Chen XR, Ou XM, Xu D, Yang J, Deng ZP.** Decreased expression of human aquaporin-5 correlated with mucus overproduction in airways of chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Pharmacol Sin.* 2007;28:1166-1174.
8. **Wang GF, Dong CL, Tang GS, Shen Q, Bai CX.** Membrane water permeability related to antigen-presenting function of dendritic cells. *Clin Exp Immunol.* 2008; 153: 410-419. Epub 2008.
9. **Kang SK, Chae YK, Woo J, Kim MS, Park JC, Lee J, et al.** Role of human aquaporin 5 in colorectal carcinogenesis. *Am J Pathol.* 2008;173:518-25. Epub 2008.
10. **Chae YK, Woo J, Kim MJ, Kang SK, Kim MS, Lee J, et al.** Expression of aquaporin 5 (AQP5) promotes tumor invasion in human non small cell lung cancer. *PLoS ONE.* 2008;3:e2162.
11. **Echeverría M, Zardoya R.** Acuaporinas: los canales de agua celulares. *Investigación y Ciencia.* Diciembre de 2006.
12. **Las aquaporinas y su rol en el desarrollo de la obesidad.** CUMA 2006.
13. **Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Pastor C, Rotellar F, Silva C, Rodríguez A, et al.** Influence of morbid obesity and insulin resistance on gene expression levels of AQP7 in visceral adipose tissue and AQP9 in liver. *Obes Surg.* 2008;18:695-701. Epub 2008.
14. **Matsumura K, Chang BH, Fujimiya M, Chen W, Kulkarni RN, Eguchi Y, et al.** Aquaporin 7 is a beta-cell protein and regulator of intracellular glycerol content and glycerol kinase activity, beta-cell mass, and insulin production and secretion. *Mol Cell Biol.* 2007; 27: 6026-6037. Epub 2007.
15. **Badaut J, Brunet JF, Regli L.** Aquaporins in the brain: from aqueduct to multi-duct. *Metab Brain Dis.* 2007;22: 251-63.
16. **Guérin CF, Regli L, Badaut J.** Roles of aquaporins in the brain. *Med Sci (Paris).* 2005;21: 747-52.