

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS  
“DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ”  
SANTA CLARA, VILLA CLARA

## COMUNICACIÓN

### LAS ACUAPORINAS Y EL ADVENIMIENTO DE NUEVOS ENFOQUES FISIOPATOLÓGICOS Y TERAPÉUTICOS

Por:

Lic. Raimundo Carmona Puerta<sup>1</sup>, Lic. Beatriz López Vega<sup>2</sup> y Dr. Rafael Marcel Ranzola<sup>3</sup>

1. Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica. Cardiocentro “Ernesto Che Guevara”. Dpto. de Electrofisiología cardíaca. Instructor. ISCM-VC. e-mail: [raycp@medscape.com](mailto:raycp@medscape.com)
2. Especialista de I Grado en Histología. Dpto. de Ciencias Morfológicas. Facultad de Ciencias Médicas. Matanzas. e-mail: [betty.lv@medscape.com](mailto:betty.lv@medscape.com)
3. Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica. Instructor. Dpto. de Bioquímica. ISCM-VC. e-mail: [rafaelmar@medscape.com](mailto:rafaelmar@medscape.com)

*Descriptor DeCS:*

ACUAPORINAS/fisiología

*Subject headings:*

AQUAPORINAS/physiology

Durante mucho tiempo se afirmó que el movimiento transcelular del agua ocurría fundamentalmente por difusión simple. Aunque se conoce que este mecanismo resulta válido, se debe tener en cuenta el ambiente hidrófobo que prima en las membranas biológicas, el cual no es favorable al paso del agua. Partiendo de esto, debemos suponer que no es posible explicar la función de ciertos epitelios, si consideramos la difusión como factor fundamental.

La paradoja de tal situación y el advenimiento de descubrimientos en relación con la materia en cuestión, han condicionado que actualmente se acepten dos rutas para el movimiento transcelular del agua a través de membranas celulares: por difusión a través de la bicapa lipídica y mediante canales de agua llamados acuaporinas.

Las acuaporinas son una familia de canales moleculares de agua que pertenecen a la gran familia de proteínas mayores intrínsecas de membrana (MIP), por su sigla en inglés, y se descubrió que eran canales de agua el 9 de octubre de 1991. Sin embargo, tales proteínas fueron detectadas por primera vez en los años 80, mientras se realizaba la purificación de polipéptidos Rh (antígeno Rh), los cuales se contaminaron con un polipéptido de 28 kDa<sup>1</sup>.

El análisis de bases de datos genéticas mostró que este polipéptido tenía homólogos en diversas especies, que incluían microorganismos y plantas. Antes de conocerse claramente la función de esta proteína, se le denominó CHIP-28 (channel-like integral protein of 28 kDa), nombre que aún puede usarse.

En el año 1993, el Doctor Peter Agre y colaboradores sugirieron el término “acuaporinas” para proceder a la identificación, tanto de CHIP-28 como de las proteínas relacionadas, y se adoptó de forma oficial en 1997 el nombre de acuaporina-1 (AQ-1) por la Organización del Genoma Humano<sup>2</sup>.

## Estructura de la acuaporina - 1 (modelo del grupo)

La acuaporina-1 se considera como el miembro arquetipo de los canales de agua y está formada por una cadena polipeptídica que atraviesa la membrana celular seis veces y forma cinco asas, tres de las cuales son extracelulares y se designan por las letras A, C y E; las dos restantes son intracelulares y se designan por las letras B y D. Los extremos N y C se ubican intracelularmente<sup>3</sup>. Las asas B y D están altamente conservadas y contienen como característica de interés el motivo NPA (aspargina-prolina-alanina)<sup>4</sup>. La AQ-1 es un tetrámero activo, y cada monómero aporta un canal<sup>(5)</sup>. A diferencia de los canales iónicos en los que cuatro subunidades rodean al poro central, cada subunidad de la AQ-1 contiene su propio poro de unos 3 Å de diámetro, que está formado por la unión de dos hemiporos, constituidos por los motivos NPA de las asas B y D antes citadas<sup>4</sup>. En la parte más estrecha del poro, las paredes están formadas por los dominios transmembrana TM 1, 2, 4 y 5, los cuales son hidrofóbicos, mientras que las altamente conservadas aspargina 76 y la 192 de los motivos NPA están yuxtapuestas y aportan los residuos polares para los puentes de hidrógeno<sup>4</sup>. Un monómero de acuaporina-1 contiene 269 residuos de aminoácidos<sup>6</sup>.

Esta gran familia de canales de agua se subdivide, a su vez, en acuaporinas y acuaglicerolporinas, según sean permeables exclusivamente al agua, o dejen atravesar por ellos glicerol o urea.

El gen de la AQ-1 se encuentra localizado en el cromosoma 7 y se colocaliza con el antígeno del grupo sanguíneo Colton; los polimorfismos de este antígeno se han identificado como una sustitución de un solo aminoácido en un dominio extracelular de la AQ-1<sup>7</sup>.

Hasta el momento, y en dependencia de la composición aminoacídica específica de las cadenas polipeptídicas que conforman sus estructuras, se conocen 11 tipos de acuaporinas en humanos, las que han sido numeradas consecutivamente de 0 a 10, según se ha ido produciendo su descubrimiento.

Hoy día se puede demostrar la presencia de varios tipos de acuaporinas en muchos de los tejidos que componen nuestro organismo, entre los cuales se encuentran las células principales del túbulo colector en el riñón, la membrana basolateral del epitelio de las vías aéreas, la membrana apical de las células epiteliales alveolares tipo 1, el endotelio microvascular, en algunos neumocitos, el endotelio microvascular cercano a la pleura visceral y parietal, en las células mesoteliales de la pleura visceral, células parietales del estómago y epitelio intestinal, células acinares de las glándulas salivales, pilóricas y duodenales, conductos pancreáticos interlobulares, hígado y vías biliares, la membrana perivascular y subpial de astrocitos cerebrales, núcleo supraóptico y músculo esquelético, entre otros.

Debido a la extensa distribución y a la vital implicación de estas estructuras proteicas en el transporte de agua a través de la membrana, se considera actualmente, por citar un ejemplo, que si se logra comprender el papel de las acuaporinas en el tracto gastrointestinal, pudieran crearse nuevos tratamientos para diversas enfermedades, tales como: diarreas, enfermedades inflamatorias del intestino, entre otras.

De hecho, en el genoma humano ya se han identificado más de 10 genes diferentes que codifican acuaporinas, y sus formas defectuosas causan enfermedades, entre las que se incluyen: diabetes insípida nefrogénica, síndrome de Sjögren y la formación de cataratas congénitas<sup>8</sup>.

Las acuaporinas, asimismo, comienzan a desempeñar un papel importante en Toxicología y Farmacología; los agentes que puedan bloquear los canales de agua pueden ser de gran uso en los estados de sobrecarga de líquidos, como diuréticos<sup>9</sup>, y está en revisión el uso de las acuaporinas como blanco o vía de entrada de agentes quimioterapéuticos para combatir enfermedades producidas por protozoos<sup>10</sup>.

De esta forma, la demostración del vínculo entre determinados procesos patológicos y la presencia de alteraciones genéticas que condicionan la ausencia de estos canales o su mal funcionamiento, han ido aclarando múltiples eslabones sueltos que existían en la fisiología y fisiopatología de algunos órganos, lo cual hace vislumbrar nuevas pautas a seguir en la interpretación clínica de numerosas enfermedades y promueve, a su vez, nuevas alternativas para asumir la terapéutica a instaurar en cada caso.

Es cierto que, debido a su reciente descubrimiento, aún se conoce poco de estas proteínas; pero, sin dudas, el hallazgo de las acuaporinas abre nuevos caminos a la medicina molecular. La ubicuidad de su localización, tanto en la vida vegetal como animal, y su función relacionada con el transporte de la molécula que nos dio la vida, reafirma su importancia en los seres vivos.

## **Referencias bibliográficas**

1. Agre P, Saboori AM, Asimos A, Smith BL. Purification and partial characterization of the Mr 30 000 integral membrane protein associated with the erythrocyte Rh (D) antigen. *J Biol Chem.* 1987;262:17497-503.
2. Agre P. Molecular physiology of water transport: aquaporin nomenclature workshop. *Mammalian aquaporins.* *Biol Cell.* 1997;89:2557.
3. Agre P, Borgnia MJ, Yasui M, Neely JD, Carbrey J, Kozono D, et al. Discovery of the aquaporins and their impact on basic and clinical physiology. In: Hohmann S, Nielsen S, Agre P, editors. *Aquaporins.* New York: Academic Press; 2001. p. 1-38.
4. Agre P, King LS, Yasui M, Guggino WB, Ottersen OP, Fujiyoshi Y, et al. Aquaporin water channel- from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol.* 2002;542:3-16.
5. De Groot BL, Engel A, Grubmuller H. A refined structure of human aquaporin-1. *FEBS Lett.* 2001;504:206-11.
6. Murata K, Mitsuoka K, Hirai T, Walz T, Agre P, Heymann JB, et al. Structural determinants of water permeation through aquaporin-1. *Nature.* 2000;407:599-605.
7. King LS, Choi M, Fernández PC, Cartron JP, Agre P. Defective urinary concentrating ability due to a complete deficiency of aquaporin1. *N Engl J Med.* 2001;345(3):175-9.
8. Tajkhorshid E, Nollert P, Jensen M, Miercke JW, O'Connell J, Stoud RM, et al. Control of the selectivity of the aquaporin water channel family by global orientational tuning. *Science.* 2002;296:525-30.
9. Kozono D, Yasui M, King LS, Agre P. Aquaporin water channels: atomic structure and molecular dynamics meet clinical medicine. *J Clin Invest.* 2002;109(11):1395-9.
10. Beitz E. Aquaporins from pathogenic protozoan parasites: structure, function and potential for chemotherapy. *Biol Cell.* 2005;97(6):373-83.