

Canales de agua y Premio Nobel*

El Doctor Peter Agre, médico de 54 años, profesor de Química Biológica y de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, EE.UU., fue galardonado con el Premio Nobel de Química 2003 por su descubrimiento de los canales de agua o aquaporinas (AQPs)¹.

El transporte de agua a través de las membranas biológicas, proceso fundamental de los organismos vivos, fue motivo de estudio y debate por largas décadas. Inicialmente, se pensó que el agua atravesaba la membrana celular exclusivamente difundiendo entre sus moléculas lipídicas. Una vía ciertamente restringida que no concordaba con observaciones biofísicas en células con alta permeabilidad al agua, tal como el eritrocito de mamífero. Así, tempranos estudios biofísicos condujeron a predecir la existencia de canales de membrana que facilitarían el pasaje de agua^{2,3}. La naturaleza de estos canales permaneció desconocida hasta que Agre y col., por *serendipity*, descubrieron las aquaporinas mientras estudiaban antígenos del grupo sanguíneo de la membrana del glóbulo rojo. Inicialmente encontraron una desconocida proteína de 28 kDa⁴ que "interfería" sistemáticamente en sus estudios. El análisis de predicción de estructura indicó que la proteína debía conformar un canal de membrana en el eritrocito. Agre, impulsado por los estudios biofísicos existentes, se concentró en la identificación de la intrigante proteína. El experimento clave y confirmatorio fue la expresión de la proteína en ovocitos de *Xenopus laevis*, células con muy baja permeabilidad al agua. El sorprendente resultado fue un notorio aumento de la permeabilidad de membrana al agua en dichas células⁵, lo cual indicaba el descubrimiento de la primer AQP.

Aunque el agua puede difundir a través de las membranas celulares, este mecanismo no es lo suficientemente rápido para satisfacer muchos procesos fisiológicos. Para tal fin, ciertas células expresan AQPs que aumentan significativamente la permeabilidad de la membrana celular al agua y facilitan su rápido movimiento acoplado a gradientes osmóticos. Las AQPs se organizan como homotetrámeros, cada subunidad con un poro acuoso altamente selectivo que permite el pasaje de hasta 3×10^9 moléculas de agua por segundo⁶. La mayoría de las AQPs son específicas para el agua, aunque algunas también presentan permeabilidad al glicerol y la urea.

Las AQPs se encuentran virtualmente presentes en todo organismo viviente, desde vertebrados superiores hasta plantas y microorganismos⁷. En humanos, se han identificado once miembros de la familia, denominadas AQP0-10, distribuidas en una amplia variedad de células y de tejidos. Ciertas AQPs, en determinadas células, se localizan en vesículas intracelulares y su tráfico hasta la membrana plasmática se regula hormonalmente. En estos casos, la relevancia fisiológica de las AQPs residiría principalmente en proveer a la célula de un mecanismo de control rápido de su permeabilidad de membrana al agua. El ejemplo más relevante es el de la AQP2 de las células principales del túbulo colector renal, cuya regulación por la hormona antidiurética es determinante en los mecanismos de concentración y dilución de la orina⁸. Otras AQPs participan en diversas funciones del organismo, tales como la reabsorción obligatoria de agua en el túbulo proximal renal⁹, la formación de las secreciones

* Nota del Comité de Redacción: Ver también *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 170-4

salival¹⁰ y biliar^{11, 12} y la formación del líquido cefalorraquídeo¹³, entre otras. Así, el descubrimiento de las AQP's está revolucionando el estudio e interpretación de numerosos procesos fisiológicos, como así también, contribuyendo al entendimiento de diversos desórdenes clínicos.

Hasta el momento, se han identificado mutaciones en tres AQP's humanas, AQP0, 1 y 2¹⁴, causantes de defectos en la visión (cataratas) o severas alteraciones en el transporte de agua en riñón y en el plexo capilar peribronquial o de una forma hereditaria recesiva de diabetes insípida nefrogénica. Además, alteraciones en la expresión génica o el tráfico intracelular de AQP's están asociadas a ciertas condiciones clínicas, tales como falla cardíaca congestiva, síndrome de Sjögren (caracterizado por defecto en la producción de la secreción salival y de las lágrimas), colestasis y cirrosis hepática o edema cerebral¹⁴.

Se anticipa que el avance en las investigaciones ciertamente aumentará la probabilidad de generar nuevas alternativas de prevención, diagnóstico y tratamiento de patologías en las que las AQP's estén involucradas. La evolución histórica de los descubrimientos que llevan al Premio Nobel es siempre fascinante e inspiradora y en este caso particular, un recordatorio más de la importancia de la investigación básica integrada para la medicina clínica.

Raúl A. Marinelli

Instituto de Fisiología Experimental, IFISE-CONICET
Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas
Universidad Nacional de Rosario
e-mail: rmarinel@fbioyf.unr.edu.ar

1. Nobel e-museum. Portal oficial de la Nobel Foundation (<http://www.nobel.se>).
2. Macey RI, Farmer RE. Inhibition of water and solute permeability in human red cells. *Biochim Biophys Acta* 1970; 211: 104-6.
3. Parisi M, Bourguet J. Water channels in animal cells: a widespread structure? *Biol Cell* 1985; 55: 155-8.
4. Denker BM, Smith BL, Kuhajda FP, Agre P. Identification, purification and partial characterization of a novel Mr 28,000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules. *J Biol Chem* 1988; 263: 15634-42.
5. Preston GM, Carroll TP, Guggino WB, Agre P. Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science* 1992; 256: 385-7.
6. Murata K, Mitsuoka K, Hirai T, et al. Structural determinants of water permeation through aquaporin-1. *Nature* 2000; 407: 599-605.
7. Calamita G, Bishai WR, Preston GM, Guggino WB, Agre P. Molecular cloning and characterization of AqpZ, a water channel from *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 1995; 270: 29063-6.
8. 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 Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1013-7.
9. Nielsen S, Smith BL, Christensen EI, Knepper MA, Agre P. CHIP28 water channels are localized in constitutively water-permeable segments of the nephron. *J Cell Biol* 1993; 120: 371-83.
10. Krane CM, Melvin JE, Nguyen HV, et al. Salivary acinar cells from aquaporin 5-deficient mice have decreased membrane water permeability and altered cell volume regulation. *J Biol Chem* 2001; 276: 23413-20.
11. Marinelli RA, Pham L, Agre P, LaRusso NF. Secretin promotes osmotic water transport in rat cholangiocytes by increasing aquaporin-1 water channels in plasma membrane. Evidence for secretin-induced vesicular translocation of aquaporin-1. *J Biol Chem* 1997; 272: 12984-8.
12. Huebert RC, Splinter PL, García F, Marinelli RA, LaRusso NF. Expression and localization of aquaporin water channels in rat hepatocytes. Evidence for a role in canalicular bile secretion. *J Biol Chem* 2002; 277: 22710-7.
13. Oshio K, Song Y, Verkman AS, Manley GT. Aquaporin-1 deletion reduces osmotic water permeability and cerebrospinal fluid production. *Acta Neurochir* 2003; 86 (Suppl): 525-8.
14. Kozono D, Masato Y, King LS, Agre P. Aquaporin water channels: atomic structure and molecular dynamics meet clinical medicine. *J Clin Invest* 2002; 109: 1395-9.