

Premio Nobel de Química 2003

Las acuaporinas

Los canales de agua

La complementación permanente de áreas del conocimiento como la física y la biología ha permitido llevar al campo de la investigación clínica un fenómeno hasta el presente inexplicable, el estrés hídrico y el desplazamiento intracelular del agua.

Los investigadores estadounidenses Peter Agre y Roderick Mac Kinnon recibieron el Premio Nobel de Química por sus descubrimientos sobre la estructura proteica de los canales iónicos y del agua en la membrana celular.

Estas proteínas permiten el pasaje de sustancias imprescindibles para la vida celular y por consiguiente para el organismo.

El jefe del Comité de Química del Premio Nobel, manifestó que "son descubrimientos de fundamental importancia para la comprensión de los procesos de la vida, no sólo de los seres humanos sino también de los organismos superiores, bacterias y plantas".

Mac Kinnon, de 47 años de edad, es profesor de neurobiología molecular y biofísica en la Universidad Rockefeller de Nueva York; con el uso de la cristalografía por Rayos X determinó la estructura de la proteína que opera como canal de potasio en la membrana celular.

Peter Agre, investigador de la Universidad de Johns Hopkins de Baltimore de los Estados Unidos, fue premiado por haber identificado una proteína que permite selectivamente el pasaje del agua a través de las membranas biológicas.

Ya desde 1991 se habían iniciado los estudios para demostrar la existencia de los canales para la circulación del agua en las membranas biológicas.

El descubrimiento surgió de una observación accidental y permitió el conocimiento de proteínas que actúan regulando la circulación del agua.

Un grupo de investigadores que se dedicaban a purificar el antígeno Rh de los glóbulos rojos, comprobaron que en forma sistemática estos glóbulos rojos tenían, además, una proteína desconocida que aparecía como impureza de los factores Rh y comprobaron que estas proteínas estaban presentes en las células del riñón, y en los glóbulos rojos dos tipos celulares que pre-

sentan alta permeabilidad al agua. La proteína fue aislada y se determinó su secuencia de aminoácidos.

En el año 1992 Peter Agre logró identificar esta proteína tan buscada, a la que bautizó con el nombre de acuaporina. Dicho investigador demostró su hipótesis al inyectar material genético extraído de glóbulos rojos humanos en el ovocito de un anfibio, célula que normalmente no expresa canales y observó un espectacular aumento de la permeabilidad al agua.

Cuando los ovocitos fueron colocados en una solución acuosa, las células que tenían acuaporina pudieron absorber agua por ósmosis y se hincharon.

La distribución de acuaporinas en la naturaleza

Las acuaporinas pertenecen a un grupo de proteínas ampliamente distribuidas en mamíferos, plantas, hongos, bacterias y prácticamente en todos los seres vivos.

Estructura y función

El estudio de la arquitectura molecular de las acuaporinas permitió la incorporación de la AQP a estructuras de bicapas artificiales de lípidos de las membranas biológicas organizados como están en una capa bimolecular.

La membrana celular está formada por lípidos. Las sales, que no se mezclan con las grasas y no pueden atravesar esta pared que protege la célula, sólo pueden hacerlo a través de canales.

Los canales iónicos no son estructuras que estén abiertas todo el tiempo sino que se abren y se cierran de acuerdo a las órdenes que reciben y dicha apertura puede ser modulada con estímulo, del orden de milisegundos y se pueden modificar con cambios de voltaje; conocer la estructura del canal de potasio tiene proyección sobre los distintos canales.

La obtención de cristales de acuaporina hizo posible su

conocimiento mediante microscopía electrónica, lo que permitió intuir y desarrollar un modelo para su funcionamiento, conocido como reloj de arena.

La estructura tridimensional de esta proteína permitió identificar los aminoácidos involucrados en la selectividad para el agua y la regulación de su pasaje a través de ella.

Según la imagen del reloj de arena, la acuaporina estaría constituida por dos regiones repetidas que se pliegan sobre sí mismas y estarían ubicadas en el cuello o el canal de ambos re-

servorios del reloj de arena, permitiendo por selección el pasaje del agua a través de dicho canal.

Mediante la técnica de transfección celular (esto es la introducción en una célula de material genético proveniente de otra distinta), empleando ratones transgénicos se ha podido incorporar acuaporinas en células que originalmente no las expresaban.

Hasta la actualidad se han identificado once acuaporinas que se encuentran detalladas en la tabla siguiente:

Acuaporina	Localización celular y/o tisular	Funciones conocidas
AQPO	Ojo: Cristalino	Balance de fluido intraocular
AQP1	Glóbulos rojos Riñón: Túbulo proximal y asa descendente de Henle Ojo: Epitelio ciliar Cerebro: Plexo coroideo Pulmón: Epitelio alveolar Endotelio capilar Oído Músculos: esquelético, cardíaco y liso	Protección osmótica Concentración de la orina Producción de humor acuoso Producción de fluido cerebroespinal Hidratación alveolar Intercambio de fluido con los tejidos ? ?
AQP2	Riñón: Células principales de los túbulos colectores	Concentración de la orina mediada por la HAD
AQP3	Riñón: Túbulos colectores Tráquea: Células epiteliales	Reabsorción de agua hacia los vasos sanguíneos Secreción de agua hacia la tráquea
AQP4	Riñón: Túbulos colectores Cerebro: Células ependemales Cerebro: Hipotálamo Pulmón: Epitelio bronquial	Reabsorción de agua hacia los vasos sanguíneos Balance de fluido cerebro-espinal ¿Función osmosensora? Secreción de fluido bronquial
AQP5	Glándula salival Glándula lacrimal	Producción de saliva Producción de lágrimas
AQP6	Riñón: Células principales de los túbulos colectores	?
AQP7	Riñón: Túbulo proximal Testículo Espermatozoides	Concentración de la orina ? ?
AQP8	Testículo Espermatozoides Páncreas Hígado Placenta	? ? ? Secreción biliar ?
AQP9	Leucocitos Hígado Bazo Óvulos/espermatozoides Cerebro	? Secreción biliar ? ? ?
AQP10	Duodeno, yeyuno	?

La acuaporina en la fisiología normal y patológica del ser humano

En los seres humanos la cantidad y calidad de las acuaporinas dan lugar a desequilibrios en los procesos de hidratación.

Se reconoce el proceso de reabsorción tubular, que devuelve al organismo el agua filtrada concentrando en la orina las sustancias que deben eliminarse; la hormona antidiurética ADH, actúa a nivel del tubo colector.

Normalmente la concentración de ADH estimula la transferencia de acuaporina 2 desde las vesículas intracelulares hacia la membrana de las células que forman la pared del túbulo colector, con la consiguiente absorción de agua.

En la carencia hídrica la secreción de ADH aumenta, y permite al organismo ahorrar agua, disminuyendo su eliminación por la orina, lo que se traduce en que las sustancias disueltas en la orina tengan una concentración cuatro veces superior a la del plasma.

En algunos individuos, portadores de una mutación en el gen de la acuaporina 2 se desarrolla una enfermedad llamada diabetes nefrogénica insípida; estos pacientes pierden la capacidad de reabsorber agua y llegan a eliminar 20 litros de orina diariamente.

También se ha comprobado una disminución de la acuaporina 2 en pacientes que sufren incontinencia urinaria.

Las acuaporinas desempeñan un papel central en los movimientos de agua en muchas células oculares, intestinales, pulmonares, y nerviosas; la importancia de la acuaporina 0 está puesta de manifiesto en el mantenimiento de la transparencia del cristalino, su mutación se vincula a la producción de cataratas.

VEGETALES Y ACUAPORINAS

Uno de los factores ambientales que más importancia tienen en el desarrollo de las plantas terrestres es el estrés producido por la falta de agua (estrés hídrico).

*La secuencia completa del genoma de la planta superior *Arabi dopsis thaliana* ha permitido la identificación de 600 proteínas transportadoras, entre ellas 40 fueron clasificadas como acuaporinas.*

Como se desprende de lo expuesto, el conocimiento profundo del mecanismo de las acuaporinas en el área agronómica, para generar plantas transgénicas que resistan el estrés hídrico, tendrá una gran trascendencia económica a nivel mundial.

DR. JUAN MIGUEL CASTAGNINO

Director

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana