**Universidad de Ciencias Médicas**

**Facultad de Ciencias Médicas. 1**

**Santiago de Cuba**

 **20 de Mayo de 2021**

 **"Año 63 de la Revolución"**

 **Aval del Tutor**

**Departamento docente Ciencias Básicas Biomédicas 2**

Yo, Lic. Yergenia Matute Gaínza especialista en Fisiología Normal y Patológica y profesora Asistente del Departamento docente de Ciencias Básicas Biomédicas 2, avalo el trabajo titulado: **Las acuaporinas: principales reguladoras del transporte de agua a través de las membranas celulares,** realizado por el estudiante de segundo año de la carrera de medicina **Pedro Luis Montes de Oca Alzola.** Esta investigación tiene gran relevancia por su elevado nivel de actualización científica ante un tema el cual se encuentra en desarrollo. Se cumple con la metodología orientada en la realización de una revisión bibliográfica. Es válido destacar la consagración, empeño y dedicación del autor en su realización. .

Sin más

Lic. Yergenia Matute Gaínza

Tutora



 XXXII Jornada Científica Estudiantil 2021

**Las acuaporinas: principales reguladoras del transporte de agua a través de las membranas celulares.**

**Autor:**

Pedro Luis Montes de Oca Alzola.\*

**Tutor:**

Lic. Maylet Planas Rodríguez**\*\***

Lic. Yergenia Matute Gaínza**\*\*\***

**\*** Estudiante de 2do año de Medicina. Alumno Ayudante de Fisiología Normal y Patológica

**\*\* E**specialista en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Asistente. Facultad 1

**\*\*\*\*** Especialista en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Asistente. Facultad 1

 Santiago de Cuba. Curso 2020-2021

 “Año 63 de la Revolución”

**Resumen**

Las acuaporinas (AQPs) son un grupo de proteínas integrales que permiten el transporte de agua en las membranas biológicas. Actualmente se conocen de 13 tipos, aunque solo 11 se han estudiado con más profundidad. La novedad de su descubrimiento cambia el panorama con relación al transporte de agua en las células y sus complejos mecanismos de regulación atendiendo a su estructura y función. La presente revisión bibliográfica se realizó con la finalidad de describir las características de las funciones de las acuaporinas como principales reguladoras de la homeostasis del agua a través de las membranas celulares y a comprender mejor la fisiopatología cuando existe alguna disfunción de ellas. Para la realización de este trabajo fueron revisadas literaturas de los últimos 5 años relacionadas con el tema. Se seleccionaron 15 relevantes en el idioma de inglés y español para el objetivo de la revisión.

***Palabras clave:* Acuaporinas (AQP); canales de agua; transporte; membrana celular.**

 **Introducción**

 El agua es un componente de la naturaleza y constituye la biomolécula inorgánica más abundante y ampliamente distribuida. A pesar de tener una composición muy simple, los seres vivos dependen de ella para existir al ser el solvente universal de la mayoría de las moléculas orgánicas e inorgánicas 1.

 Por muchos años se asumió que su transporte a través de la membrana celular solo ocurría por medio del mecanismo de difusión simple. Sin embargo, debido a la baja solubilidad del agua en la fase lipídica de la membrana, este mecanismo requiere una elevada energía de activación (E a >10 kcal/mol), lo que llevó a que de forma reiterativa se planteara que necesariamente tenían que existir mecanismos que aceleraran esta difusión en algunas circunstancias.2

A finales de los 80, el laboratorio del Dr. Peter Agre, del Departamento de Biología celular de la Universidad de Johns Hopkins (Baltimore, Maryland, USA), mientras buscaban aislar el antígeno del factor Rh de eritrocitos humanos, señalan la presencia de una “impureza” de características similares a las halladas en células tubulares renales. Guiado por el conocimiento que ambos tipos celulares son muy permeables al agua, la “impureza” fue investigada y resultó ser una proteína tetramérica de 28 kD que opera como canal selectivo para el tránsito de agua. La hipótesis fue confirmada al inyectar material genético de eritrocitos a un ovocito de anfibio (célula impermeable al agua), la cual adquirió la capacidad de permitir el pasaje de moléculas de esta sustancia. Es por este motivo que en el año 2003, Peter Agre recibió el Premio Nobel de Química por haber identificado esta proteína a la cual denominó “acuaporina” (AQP). 3

Esta se define como una proteína de membrana encargada de transportar agua a través de los compartimentos celulares para garantizar el mantenimiento del balance hídrico y osmótico de las células en todos los organismos. Está formada por un haz de 6 hélices α(alfa), que dejan una estrecha abertura en su interior por la que pueden pasar estas moléculas, forman tetrámeros, es decir se agrupan de cuatro en cuatro para poder transportarla y forman una línea de 10 moléculas de agua como fila india que cruza en su interior, pertenecen a la familia de las proteínas integrales de membrana y según estudios, todas tiene un mismo gen originario.4

Se han descubierto varias miembros adicionales de esta familia, presentes a lo largo de toda la escala filogenética, 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 ellas se ha incrementado notablemente y en la actualidad se han determinado gran parte de sus características moleculares y funcionales significando que solamente no se explica los cambios rápidos en el volumen celular causados por la entrada o salida del agua, sino también, por las respuestas a los cambios fisiológicos o patológicos.

Una gran diversidad de estudios biomédicos y clínicos han demostrado que un número importante de enfermedades que están relacionadas de alguna manera con el transporte de agua son susceptibles de ser causadas por la función alterada de estas proteínas. Es un tema de gran interés por ser necesario e interesante si tenemos en cuenta que es muy probable que las acuaporinas sean protagonistas de primera línea en la era del enfoque molecular de la medicina actual 5

En nuestro país se le ha brindado gran importancia a la investigación de estas proteínas sobre todo para desarrollar tecnologías en el sector agrícola para un mejor rendimiento productivo. En el campo de la salud se han presentado varios artículos que demuestran la interrelación de las AQP en la aparición de enfermedades como el glaucoma, cáncer, epilepsia, obesidad, Diabetes insípida, entre otras.5

Todo lo anterior constituye desafíos interesantes que tienen los científicos por delante, buscando una mejor comprensión sobre los mecanismos fisiopatológicos que conllevan al desarrollo de medidas terapéuticas nuevas y más eficaces para el tratamiento de estas enfermedades.

La relevancia de desarrollar este trabajo radica en la gran importancia que estas proteínas tienen en la fisiología del control del volumen celular a partir de los mecanismos de control osmótico que toda célula posee, siendo primordial para garantizar la homeostasis de nuestro medio interno y con ello la vida. Por lo que se plantea como **problema científico: ¿Cuáles son las características de las funciones de las acuaporinas como principales reguladoras de la homeostasis del agua a través de las membranas celulares?**

 **Objetivo:**

* Describir las características de las funciones de las acuaporinas como principales reguladoras de la homeostasis del agua a través de las membranas celulares.

 **Desarrollo**

Según un artículo del centro científico de Holguín: *“Las AQPs son pequeñas proteínas localizadas en las membranas celulares, las cuales han sido identificadas en todos los organismos vivos (bacterias, hongos, plantas y animales) y que tienen la capacidad de mover hasta diez mil millones de moléculas de agua por segundo”*5. Estas proteínas no solo facilitan el movimiento del agua, sino que también pueden facilitar el movimiento de pequeñas moléculas como urea (una forma de nitrógeno asimilable por las plantas), glicerol, dióxido de carbono, entre otras. Por lo cual son muy importantes para el mantenimiento del balance hídrico y osmótico de las células en todos los organismos.

**Estructura molecular de las acuaporinas**

La estructura general de las acuaporinas fue des­cubierta por los científicos Agre y Cols. en la acuaporina-l. “*Se trata de una cadena polipeptídica sencilla con un peso molecular aproximado de 28 kDa.”6-*7. La cadena atraviesa la membrana seis veces, formando cinco asas y quedando los extremos N y C en el interior de la célula. De las cinco asas, tres son extracelu­lares (denominadas A, C, y E) y dos son intracelulares (B y D). Las asas B y E contienen la se­cuencia Asp-Pro-Ala (NPA), que es característica de las proteínas intrínsecas de membrana (MIP, «major intrinsic protein»), de las cuales las aquaporinas son miembros. La parte más variable de la molécula es el extremo carboxilo. Así, se ha utilizado esta parte de la molécula para desarrollar anticuerpos policlonales específicos contra las distintas aquaporinas re­nales.

 Recientemente, se ha determinado la es­tructura tridimensional de la aquaporina-1 y se ha observado que se agrupa en homotetrámeros en la membrana plasmática y que cada subunidad mono­mérica forma un canal de agua. La gran homolo­gía en la estructura primaria de las aquaporinas hizo pensar que todas tendrían una estructura tridimen­sional similar, sin embargo, se ha observado que esto no se cumple en todas las aquaporinas. Así, re­cientemente se ha observado que la aquaporina-4 presenta una estructura ortogonal.

**Regulación**

La opinión del colombiano Dr. en Ciencias Médicas Julio César Sánches coincide con lo publicado en la cátedra de fisiología de Argentina: *“Las AQP son reguladas por diversos factores intracelulares, entre los cuales son fundamentales el pH y la fosforilación, principalmente mediada por proteinquinasa–A”*8. La mayoría son inhibibles por compuestos mercuriales, aunque el Hg puede activar algunas AQP. Su permeabilidad al agua es alta, del orden de 3×109 moléculas/segundo y su energía de activación es baja,
requiriendo unas 5 kcal/mol o menos 63.

 Entre los factores que regulan la cinética de apertura–cierre de las AQP, se conoce que AQP0 se activa
a pH ácido y se inactiva por iones de calcio; AQP3 se inactiva a pH bajo y AQP6, localizada en las vesículas citosólicas de las células intercaladas de los túbulos colectores, se activa a pH bajo 69. En células eucariotas, además del pH, muchas AQP son reguladas por fosforilación, osmolaridad o unión con otras moléculas 20. La selectividad al paso del agua es muy alta en las
AQP; 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 poro.9

Existe una segunda barrera al paso de protones, formada por un fuerte dipolo en el centro del poro, formado por dos segmentos que contienen la secuencia NPA, la cual reorienta las moléculas de agua al pasar, evitando las interacciones entre una molécula y la siguiente 52, 68, lo cual elimina la posibilidad del transporte de protones simultáneamente

Hasta el momento en los seres humanos se han descrito 13 acuaporinas (0 al 13), las cuales comparten similitudes estructurales y se relacionan con una diversidad de enfermedades en diversos sistemas. En función de su permeabilidad, se clasifican en dos subfamilias:

1.- Las capaces de transportan agua (AQP 0, 1, 2, 4, 5, 6 y 8)

2.- Las Acuagliceroporinas que son capaces de transportar agua, urea y glicerol (AQP 3, 7,9 y 10)

Las Acuaporinas 11 y 12 aun están sin clasificar.

Estas AQP presentan una expresión diferencial según los tejidos, y participan en diversas funciones fisiológicas que se van a desarrollar a continuación.

**Funciones**

**Acuaporina 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. 10

**Acuaporina 1** (AQP1): Primera en describirse, es la más abundante y por tanto ha sido la más ampliamente estudiada. Fue localizada en primera instancia en el eritrocito, sin embargo, se ha detectado su presencia también en diferentes porciones de la nefrona (túbulo proximal y el Asa de Henle delgada en su segmento descendente) garantizando una de sus funciones básicas que es la reabsorción de agua y solutos; se le encuentra además en todas las variedades de endotelio y epitelios del cristalino y córnea.10

 Es importante recordar que el túbulo proximal
se encarga de la reabsorción 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 que pueden conllevar a la persona a una deshidratación. En relación con la función de esta en el Asa de Henle, es mantener la osmolaridad entre la médula y el interior de la nefrona (mecanismo contracorriente), es decir que la alteración de la absorción de agua conlleva a una alteración en la dilución y concentración de la orina.

La expresión de esta AQP se regula a través de estímulos, como los corticoides que aumentan su expresión a nivel pulmonar, y al parecer ocasiona así su maduración. Por ser de expresión sistémica, es válido decir que se encuentra en todos los compartimentos del organismo donde se requiere garantizar en condiciones fisiológicas el 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 su papel en estas condiciones patológicas.

Recientemente se le han atribuido nuevas funciones tales como intervención en la angiogénesis, migración y adhesión celular, es el principal medio de entrada del CO2 al eritrocito, representando el mecanismo de entrada del 60 por ciento de este. Se ha encontrado en placenta, pulmones y riñones fetales, funciones que al parecer comparte con otras acuaporinas, las cuales mencionaremos en el apartado correspondiente. 10

**Acuaporina 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 (ADH). 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. 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 polidipsia y poliuria en los pacientes afectados, conllevándolos también a una deshidratación.

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. 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 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.

Otros 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 modulan la síntesis de esta aquaporina todo esto bajo estímulos hipertónicos. 10

**Acuaporina 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.

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 nerviompélvico, si bien no tienen la misma localización, la 1 se encontró en las vénulas y capilares, la 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 . También se ha estudiado el rol de esta aquaporina(2) en la cicatrización de piel , 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, mientras que el grupo de estudio solo obtuvo un 50 por ciento en el mismo tiempo. Al parecer la ausencia de esta AQP disminuye la proliferación y migración celular.

 Otra novedad con respecto a esta AQP es el rol que al parecer cumple en el cáncer de células
escamosas de la piel, puesto que en este se encuentra sobre expresada, esto gracias a que el glicerol estaría actuando como un facilitador de la proliferación y tumorogénesis 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.11

**Acuaporina 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 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 11
**Acuaporina 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 cornéales, placenta y pulmón fetal. En estudios recientes se ha correlacionado una diminución 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 esta función.11

 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 de la retinoblastoma a través de complejos nucleares, activando la vía del Ras. En el caso de cáncer de pulmón de células peque- ñas, 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. 11

**Acuaporina 6 (AQP6):** es identificada ampliamente en el túbulo colector renal. Su permeabilidad al agua es baja. Participa en la secreción de H+ por las células intercaladas, importantes en el proceso de balance acido-base renal.

 **Acuaporina 7 (AQP7):** se localiza en adipocitos principalmente, también se encuentra en espermatocitos y túbulo proximal renal. Es permeable al glicerol. Existe evidencia que cuando se elimina esta acuaporina 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. Su papel fisiológico aún está por ser evaluado.12

 En pacientes diabéticos existe un aumento en la expresión de los genes que codifican esta Acuaporina 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 insulinoresistencia.12

**Acuaporina 8 (AQP8):** se encuentra en la membrana intracelular de muchos tipos de células, túbulo proximal, túbulo colector, yeyuno, íleon, colon, glándulas salivales y placenta . Se ha demostrado un aumento en la expresión de esta AQP en el colón de los pacientes con colitis ulcerativa, 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.

**Acuaporina 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 gluconeogénesis. 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 También se le ha encontrado en la placenta.

**Acuaporina 10 (AQP10):** es la más reciente informada, fue hallada en duodeno y yeyuno. Su localización es apical sugiriendo un rol en la capacidad de absorción de estas células. Aún no hay datos de su significado funcional.

**Acuaporina 11 y 12 (AQP11-12):** están localizadas permanentemente en las vesículas intracelulares y son más abundantes en el riñón, ojo y en el páncreas.

**Papel destacado de las acuaporinas en la función renal.**Según análisis del médico intensivista Osvaldo López Gastón: “*El transporte de agua a través de los túbulos renales y la microvasculatura es importante para la reabsorción de agua filtrada por el glomérulo y para la formación de una orina concentrada, que implica una multiplicación contracorriente, mecanismos de intercambio y cambios en la permeabilidad al agua dependiente de vasopresina en el conducto colector”*13. La AQP1 se expresa en las membranas plasmáticas de células en el túbulo proximal, en células epiteliales del Asa de Henle descendente delgada y en el endotelio de la vasa recta descendente.

La AQP2, el canal de agua regulado por la vasopresina, se expresa en la membrana apical y en vesículas intracelulares de las células principales de los tubos colectores; y AQPs 3 y 4 se expresan de manera constitutiva en la membrana basolateral del epitelio del tubo colector.

Las AQP 6 y 7 se expresan en el túbulo proximal renal. Es importante destacar, en relación a la funcionalidad de estos canales, que existe evidencia bibliográfica en donde se describe que el proceso de concentración urinaria se ve alterada en ratones knockout para AQPs 1-4; 7 y en los seres humanos con mutaciones en genes AQP1 o AQP2. La AQP2 es el canal de agua que se encarga de la reabsorción de agua a través de la membrana apical de las células principales del tubo colector renal. La vasopresina regula al canal AQP2 tanto de manera aguda (a corto plazo) como crónica (a largo plazo). La regulación a corto plazo por la vasopresina implica el tráfico de vesículas citoplasmáticas que contienen AQP2 a la membrana apical, con el resultante aumento de la permeabilidad al agua.

La evaluación dinámica de la permeabilidad de la membrana plasmática al agua y la utilización de modelos matemáticos han establecido que la redistribución de la AQP2 en la membrana apical inducida por vasopresina se produce a través de dos procesos generales: 1) la aceleración de la velocidad de inserción de AQP2 en la membrana mediante exocitosis y 2) la desaceleración de la eliminación endocítica de AQP2 de la
membrana plasmática apical.14

 Brown ha demostrado, tanto en presencia como en ausencia de vasopresina, que la cantidad de AQP2 en la membrana plasmática es un resultado de un equilibrio entre la endocitosis y la exocitosis continua de AQP2.Tanto a corto como a largo plazo la regulación de AQP2 por vasopresina se inicia por la activación del receptor V2 en la membrana basolateral del túbulo colector. La unión de la hormona al receptor V2, que está acoplado a una proteína Gs, se traduce en la activación de la adenilatociclasa.14
Esto resulta en un aumento de la concentración intracelular de AMPc que media la activación de la PKA. La PKA activada fosforila el residuo de serina 256 de la región Cterminal de la AQP2. La AQP2 fosforilada se transloca a la
membrana apical de las células principales del tubo colector, lo que constituye a corto plazo la regulación de AQP2 por vasopresina. La regulación a largo plazo de AQP2 está mediada por el elemento de respuesta a AMPc en la región 5´ flanqueante del gen de AQP2 en respuesta a la estimulación
por vasopresina. La trascripción y expresión de la proteína AQP2 implica la fosforilación del elemento de respuesta a AMPc.

 En contraste con la participación de la activación de la PKA en la regulación a corto plazo de AQP2, hay estudios in vivo donde se demuestra una regulación a largo plazo de la expresión de AQP2 por un mecanismo vasopresina-PKA independiente. Estudios recientes, tanto in vitro como in vivo, evidencian la existencia de regulación de la hiperosmolaridad mediada por AQP2, pero independiente de vasopresina. Numerosos trastornos se han asociado con una distribución anormal de AQPs en un órgano determinado. La alteración en la función o regulación de estas proteínas también puede resultar patológica. Los individuos que padecen de diabetes insípida nefrogénica hereditaria padecen una insuficiencia renal que impide la reabsorción de agua en respuesta a la vasopresina asociada a una disminución en la expresión de AQP2. Por otro lado, un aumento en la expresión de este canal se ha relacionado con un incremento en la reabsorción de agua en el túbulo colector renal: así ocurre
en la cirrosis hepática, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión y el embarazo.15

 **Conclusiones**

Las acuaporinas son una familia de proteínas que forman los canales de agua de las membranas celulares facilitando su difusión. Están descritas hasta el momento 13 tipos con estructuras y funcionalidad similares. El conocimiento de sus funciones ha sido de gran importancia en la comprensión de la fisiología del control del volumen celular y los mecanismos de regulación osmótica que poseen las células, así como para la mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que conllevarían al desarrollo de medidas más eficaces para el tratamiento de las enfermedades.

Referencias Bibliográficas

1. guyton Guyton CA, Hall John E. Tratado de Fisiología Médica. 12 ed. Ámsterdam: Elsevier; 2011: 11; 45-55. Consultado el 16 de mayo del 2021.
2. Sánchez, Julio César Acuaporinas: proteínas mediadoras del transporte de agua
Colombia Médica, vol. 34, núm. 4, 2016, pp. 220-227 Universidad del Valle, Cali, Colombia. Consultado el 1 de junio del 2021.
3. . Cátedra de Fisiología, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNNE, Sargento Cabral 2139, Corrientes (3400), *19: 2, 167*–*178;* 2017 Argentina. Consultado el 1 de junio del 2021.
4. Moscote-Salazar L, Polo-Torres C. Fisiología molecular de las aguaporinas. *Rev.Fac.Med.* 2017; 57: 49-56. Consultado el 1 de junio del 2021.
5. Rodríguez Padrón D, Carrera Iset MI, Pérez Leyva E, López Pereira L, Hernández García A, Silva Velazco E. Influencia de las Acuaporinas en la génesis de múltiples enfermedades. CCM 2014 abr-jun 18(2). Consultado el 2 de junio del 2021.
6. Castagnino JM. 2017. Premio Nobel de Química 2003: lasacuaporinas. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 38: 443–445.). Consultado el 2 de junio del 2021.
7. Articulo de internet. Capurro C. 2003. *Acuaporinas.* Consultado el 2 de junio del 2021. Disponible en: <http://www.laseroptics>. com.ar/Notas\_tecnicas/Nota %20acuaporinas.htm.
8. Coppo JA. 2008. *Fisiología comparada del medio interno*,2º ed., EUCASA, Salta, Argentina, 309 p. 2016
9. Articulo de internet Gonen, Tamir; Walz, Thomas (2015/2018). La estructura de las acuaporinas. Consultado el 2 de junio del 2021. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/quarterly-reviews-ofbiophysics/article/structure-ofaquaporins/788561FC2192389FEA4651DCA72360B4>
10. OSVALDO LÓPEZ GASTÓN. MEDICINA INTENSIVA 2017 - 25 Nº 3: 116-121. Consultado el 3 de junio del 2021.
11. *Andrea Fellet, Noelia Arreche,* *Vanina Netti, Ana Balaszczuk.* HOMEOSTASIS HÍDRICA: VASOPRESINA Y ACUAPORINAS.(2018) 128-130 p. Consultado el 3 de junio del 2021.
12. Hub, Jochen S.; Grubmüller, Helmut; Groot, Bert L. de (2016). [*Aquaporins*](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-79885-9_3). Handbook of Experimental Pharmacology (en inglés). Springer, Berlin, Heidelberg. pp. 57-76. . Consultado el 3 de junio del 2021.
13. P. Fernández-Llama Laboratorio de Hormonología. Hospital Clínic i Provincial. Universidad de Barcelona. Institut d’Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. Bases moleculares de la retención hidrosalina en la cirrosis hepática experimental: aquaporinas y transportadores renales de sodio. Consultado el 3 de junio del 2021.
14. Treviño HR, Cruz VJ. 2016. Papel de las acuaporinas en los defectos de concentración y dilución del síndrome nefrótico. *Med Univer* 8: 99–104. Consultado el 3 de junio del 2021.
15. Patricia Fernández-Llamaa a Laboratorio de Hormonologia, Hospital Clinico Provincial, Barcelona, Fisiología molecular del mecanismo de concentración urinario, papel de las aquaporinas renales. Vol. 20. Núm. 6.Diciembre 2018 páginas 477-565. Consultado el 3 de junio del 2021.