



Value of Aquaporins in the Eyes

Akuaporinlerin Gözdeki Değeri

Elif Karabacak¹ | Bahadır Özelbaykal²

¹Duzce University, Pharmacy Faculty, Department of Pharmacology, Duzce, Türkiye.

²Adana City Training and Research Hospital, Department of Ophthalmology, Adana, Türkiye

Sorumlu Yazar | Correspondence Author

Bahadır Özelbaykal

bahadirozelbaykal@gmail.com

Address for Correspondence: Adana City Training and Research Hospital, Department of Ophthalmology, Dr. Mithat Özsan Blv. Kışla Mh. 4522 Sk No:28, Yüreğir/Adana, Türkiye

Makale Bilgisi | Article Information

Makale Türü | Article Type: Derleme / Review

Doi: <https://doi.org/10.52827/hititmedj.1532970>

Geliş Tarihi | Received: 14.08.2024

Kabul Tarihi | Accepted: 03.04.2025

Yayın Tarihi | Published: 23.06.2025

Atıf | Cite As

Karabacak E, Özelbaykal B. Value of Aquaporins in the Eyes. Hitit Medical Journal 2025;7(2):280-288. <https://doi.org/10.52827/hititmedj.1532970>

Hakem Değerlendirmesi: Alan editörü tarafından atanan en az iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

Etik Beyanı: Gerek yoktur.

İntihal Kontrolleri: Evet (iThenticate)

Çıkar Çatışması: Yazarlar çalışma ile ilgili çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Şikayetler: hmj@hitit.edu.tr

Katkı Beyanı: Fikir/Hipotez: SB Tasarım: SB, HB Veri Toplama/Veri İşleme: HB, SN Veri Analizi: SB Makalenin Hazırlanması: SB, HB, SN

Hasta Onamı: Gerek yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Telif Hakkı & Lisans: Dergi ile yayın yapan yazarlar, CC BY-NC 4.0 kapsamında lisanslanan çalışmalarının telif hakkını elinde tutar.

Peer Review: Evaluated by independent reviewers working in the at least two different institutions appointed by the field editor.

Ethical Statement: Not applicable.

Plagiarism Check: Yes (iThenticate)

Conflict of Interest: The authors declared that, there are no conflicts of interest.

Complaints: hmj@hitit.edu.tr

Authorship Contribution: Idea/Hypothesis: EK, BÖ Design: EK, BÖ Data Collection/Data Processing: EK, BÖ Data Analysis: EK, BÖ Manuscript Preparation: EK, BÖ

Informed Consent: Not applicable.

Financial Disclosure: There are no financial funds for this article.

Copyright & License: Authors publishing with the journal retain the copyright of their work licensed under CC BY-NC 4.0.

Value of Aquaporins in the Eyes

ABSTRACT

Aquaporins (AQPs) are small integrated membrane proteins that enable water conduction across the plasma membranes of cells as a result of osmotic gradients. AQPs have been indicated to be involved in the molecular adjustment of many biological functions such as osmolarity, cell movement, junctional adhesion, management of surface protein expression, transepithelial water transport, energy metabolism, cellular proliferation, neuroexcitation, extracellular matrix stress regulation, cellular water adjustment. In addition to regulating aqueous humor balance, it also facilitates the removal of many residuals products of the cornea, lens, ciliary body and retina while preserving clarity in the optic compartments. Studies have ascertained the value of mammalian AQPs in both pathophysiological and physiological conditions. This suggests that pharmacological modulation of aquaporin expression and tasks may provide a novel therapy for the amelioration of various vision-related pathologies that may involve water and small solute transport. This review clarifies the physiological roles of AQPs in the eye and their involvement in pathological conditions in light of previous studies and highlights the development of selective pharmacological target strategies that may be beneficial for the treatment of related conditions, mobilization.

Keywords: Aquaporin, eye, osmolarity.

ÖZET

Akuaporinler (AQP'ler), ozmotik gradyanlara yanıt olarak hücrelerin plazma zarları boyunca su taşınmasını kolaylaştıran küçük, entegre zar proteinlerinin bir ailesidir. AQP'lerin; ozmolarite, hücre göçü, bağlantı adezyonu, yüzey proteini üretiminin düzenlenmesi, transepitelyal su transportu, hücresel proliferasyon, nöroeksitasyon, hücre dışı matris stres düzenlemesi, enerji metabolizması ve hücresel su düzenlemesi gibi birçok biyolojik fonksiyonun moleküler düzeyde düzenlenmesinde yer aldığı belirtilmiştir. Göz yapılarının şeffaflığını korumasının yanında aköz hümör dengesinin düzenlenmesi, kornea, siliyer cisim, lens ve retina gibi dokuların metabolik ürünlerinin temizlenmesini de sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar, memeli AQP'lerin hem fizyolojik hem de patofizyolojik ortamlardaki önemini ortaya çıkarmıştır. Bu, akuaporin ekspresyonunun ve aktivitesinin, farmakolojik modülasyonunun, su ve çözünebilen küçük maddelerin taşınmasının da dahil olabileceği çeşitli görme ile ilgili bozuklukların tedavisi için yeni araçlar sağlayabileceğini göstermektedir. Bu derleme, AQP'lerin göz organındaki fizyolojik rolünü ve patolojik durumlara katılımını yapılan çalışmalar ışığında açıklamakla birlikte ilgili durumların tedavileri için yararlı olabilecek hedefe yönelik farmakolojik stratejilerin geliştirilmesini vurgulamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Akuaporin, göz, ozmolarite.

Giriş

Akuaporinler

Akuaporinler (AQP'ler), virüs dahil hemen hemen tüm türlerde bulunan, ozmotik ve hidrostatik kuvvetler tarafından yönlendirilen hızlı pasif su dengelemesine izin veren yaklaşık 28 kDa'lık geniş bir bütünleşik membran proteinleri ailesidir. Birçok dokuda eksprese edildiği ve esas olarak su dengesinin düzenlenmesinde rol aldığı belirtilmektedir (1-7). Bunlar, majör intrinsik protein (MIP) ailesinin içerisinde kabul edilmektedir (6). AQP ailesi, klasik akuaporinler (AQP 0, 1, 2, 4 ve 5), akuagliseroporinler (AQP 3, 7, 9 ve 10) ve alışılmışın dışında akuaporinler veya süper akuaporinler (AQP 6, 8, 11 ve 12) olarak sınıflandırılabilir. Tüm aile üyelerinin suya karşı geçirgen olmasının yanı sıra akuagliseroporinler gliserol, üre ve değişen ölçülerde nötral diğer küçük moleküllere karşı da geçirgendir (1-5,8).

AQP'lerin; ozmolarite, hücre göçü, bağlantı adezyonu, yüzey proteini ekspresyonunun düzenlenmesi, transepitelyal su transportu, adiposit metabolizması, hücresel proliferasyon, nöroeksitasyon, hücre dışı matris stres düzenlemesi, enerji metabolizması ve hücre su düzenlemesi gibi birçok biyolojik fonksiyonun moleküler düzeyde düzenlenmesinde yer aldığı belirtilmiştir (1,7,9). Bu durum, AQP fonksiyonu ve üretimindeki değişimlerin kanser, obezite, beyin hasarı, glaukoma gibi hastalıklarda terapötik potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir (9).

AQP'lerin aktivitesinin; kalsiyum, fosforilasyon, pH, ozmolarite ve hormonlar dahil olmak üzere birkaç farklı mekanizma ile düzenlenebildiği belirtilmiştir (7,10). MIP/AQP0 su kanalları, AQP1'in oluşturduğundan daha düşük verimle çalışmasının yanı sıra, Ca^{2+} 'ye duyarlıyken, Hg^{2+} 'ye duyarlıdır. Ortamın asiditesindeki değişikliklere ise duyarlıdır (Bkz: Tablo I). AQP1 kanalları ise, Hg^{2+} tarafından inhibe edilir. Ca^{2+} ve pH'dan ise bağımsız olduğu belirtilmektedir (10-17). Yayınlar Ca^{2+} artışının ve asidik eksternal pH'nın AQP5 kanallarının su geçirgenliğini etkilemediği gösterilmiştir (18,19). Histidinlerin ise kanalın giriş kısmındaki su moleküllerinin oryantasyonunu değiştirdiği ve böylece su moleküllerinin geçiş hızını değiştirebildiği öne sürülmektedir (14). pH'nın 5.5'in altında olduğu durumda, AQP6 oositlerinde anyon iletkenliğinin hızlı ve geri dönüşümlü olarak aktive edildiği belirtilmektedir (20). Yapılan başka

bir çalışmada da *Xenopus* oositlerinde hem sığır hem de fare MIP/AQP0 su geçirgenliğinin, eksternal pH 7,5'ten 6,5'e düştükçe arttığı (2-4 kat) bulunmuştur (16,17). Bu etkinin, H^{+} 'nin birinci hücre dışı döngüde (His40) bir histidine bağlanmasının aracılık ettiğini göstermektedir (17). Çinko, *Xenopus* oositlerinde eksprese edilen sığır MIP/AQP0'ın su geçirgenliğini artırdığı ve asit pH'nın neden olduğu herhangi bir ilave artışı da önlediği bildirilmiştir. His40'tan yoksun olan ne killifish MIP/AQP0 ne de insan AQP1 çinkoya duyarlı değildir (21). Ayrıca, AQP0'da serin-235'in fosforilasyonunun kalmodulin bağlanmasını azalttığı ve sonuç olarak kanalın geçirgenliğini artırdığı da rapor edilen veriler arasındadır (10).

AQP'ler yapısal olarak aktif görünmektedir ve AQP6 dışında, iyon geçirgenliğinin akuaporinlerin genel bir özelliği olmadığı belirtilmiştir (7). Yapılan bir çalışmada, AQP6'nın, *Xenopus laevis* oositlerinde eksprese edildiğinde, düşük bazal su geçirgenliği sergilediği ancak bilinen su kanalı inhibitörü Hg^{2+} ile muamele edildiğinde su geçirgenliğinin hızla on katına kadar yükseldiği ve buna iyon iletkenliğinin de eşlik ettiği gösterilmiştir (20).

Su geçirgenliği bakımından incelendiğinde AQP0'ın AQP1'den 30 kat ve AQP5'ten yaklaşık 20 kat daha düşük olduğu belirlenmiştir (10,15,22). AQP1 ve AQP5'ten farklı olarak AQP0'ın, su gözeneginde cıvaya duyarlı sistein kalıntısı olmaması nedeniyle cıva bileşiklerine duyarlı olmadığı bildirilmiştir (10). AQP'lerin her biri standart bir asparajin-prolin-alanin motifi içeren altı transmembran sarmaldan ve iki kısa sarmaldan oluştuğu bilinmektedir (3). Alışılmışın dışında akuaporinlerden AQP11 ve AQP12, karakteristik akuaporin asparajin-prolin-alanin dizisi motifinden sapmaları ve hücre içi lokalizasyonları bakımından diğer aile üyelerinden farklı olduğu bildirilmiştir (8). Şekil I'de akuaporin 1 kum saati modeli gösterilmiştir. Memeli akuaporinleri, böbrek, beyin ve göz gibi su taşınmasının fonksiyonel olarak önemli olduğu organların epitel ve endotellerinde eksprese edilir. Bununla birlikte, su taşınmasının fizyolojik olarak önemli görünmediği dokularda, AQP7 içeren yağ dokusu, AQP3 içeren deri ve AQP9 içeren lökositler gibi akuaporinler de bulunmaktadır. Bu AQP'lerin fizyolojik rolü kısmen açıklanabilmiştir (7).

Gözdeki Akuaporinler ve İşlevleri

Göz, birden fazla doku tipinden oluşan karmaşık

bir duyu organıdır. Burada yer alan ve ana optik elemanlar olan kornea ve lens ise, şeffaflığı korumak için su hareketinin düzenlenmesinin gerekli olduğu avasküler dokulardandır. Ayrıca retinadaki hücrelerin fonksiyonunun devamı için sıvı dengesinin sağlanması gerektiği bilinmektedir (8). Bu bağlamda gözdeki akuaporinlerin yapılarının küçüklüğüne nazaran büyük görevler üstlendiğini söyleyebiliriz.

İnsanda bulunan 13 akuaporinin tümü oküler dokularda mRNA ve/veya protein seviyesinde tespit edilmiştir (8). Lens fibril hücresinin ana integral membran proteini (MIP26) olan AQP0'ın, plazma membranı boyunca su taşınmasını düzenleyerek lensin korunmasında önemli olduğu düşünülmektedir (7). Her biri farklı fonksiyonel özelliklere sahip olan üç akuaporin; AQP0, AQP1 ve AQP5, oküler lensin farklı bölgelerinde bol miktarda eksprese edilmektedir (10).

AQP'ler, inflamatuvar yanıt ve bağışıklık sisteminin kolaylaştırılmasının yanı sıra travma nedeniyle oküler hastalıklar ve oküler yaralanma dahil olmak üzere homeostaz ve stres yanıtlarında yer almaktadır.

Kornea

Kornea dış ortama doğrudan maruz kaldığı için yaralanma ve enfeksiyona karşı oldukça hassas bir yapıdadır. Buradaki yara iyileşme sürecinde çeşitli hücreler, sitokinler, büyüme faktörlerini içeren dinamik, karmaşık bir mekanizma bulunmaktadır. AQP'ler, doku ozmolaritesinin düzenlenmesi ve yara iyileşme mekanizmaları yoluyla homeostazi sağlamaktadır. Buna karşın günümüzde, AQP'lerin disregülasyonunun anormal kornea yara iyileşmesindeki etkisi henüz iyi anlaşılamamıştır (1). AQP'lerin kornea dokusundaki lokalizasyonunu incelediğimizde AQP1 kornea keratositleri ve endotelinde, AQP3 kornea epitelinde, bazal hücrelerde ve stromal hücrelerde ve konjonktivada, AQP4 kornea endotelinde, AQP5 kornea epitelyum ve keratositlerinde, AQP7 anterior korneal epitelyum bazal hücrelerinde, korneal endotelyum ve limbal konjonktival epitelyumda, AQP11 limbal bölgedeki bazal hücre epitelinde bulunduğu gösterilmiştir (23-27).

Lens

Lensin optik özellikleri, hem lens dokusunun mimarisi hem de hücreler tarafından sağlanan şeffaflık ve kırılma gibi özelliklerin bir ürünüdür. Kırılma özelliklerini belirleyen ve optik gücünü yani ışığı bir

odak noktasına yakınsama yeteneğini belirleyen iki önemli faktörün kırılma indisi ve merceğin yüzey eğriliği olduğu belirtilmektedir. Lensin hücresel yapısını korumak için, kan desteği olmadığından, besinleri ileten, metabolik atıkları gideren ve daha derin lens hücrelerinin iyonik homeostazını kontrol eden benzersiz bir dahili mikro sirkülasyon sistemine sahip olduğu ifade edilmiştir (10). MIP/AQP0 sadece terminal olarak farklılaşmış lens liflerinde eksprese edilirken, AQP1 lens epitelinde eksprese edilmektedir (13,14). Akuagliseroproteinlerden olan AQP7'nin varlığı, insan lensinde immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir (10,27).

Akuaporin 5 üretemeyen (AQP5-KO) genetiği değiştirilmiş farelerin lenslerinin morfoloji ve şeffaflık açısından diğer farelerin lenslerine benzediği kaydedilmiştir. Bu nedenle, katarakt oluşumunu test etmek için lensler normal (5,6 mM glikoz) ve hiperglisemik (55,6 mM glikoz) koşullar altında kültür ortamında incelenmiştir. Hiperglisemik kültür ortamında inkübasyondan yirmi dört saat sonra, AQP5-KO lensler, 48 saatte birkaç kat hızlanan hafif opaklaşma gösterirken, normal lenslerin ise 48 saatlik hiperglisemik ortamda kaldıktan sonra bile şeffaf kaldığı gözlemlenmiştir. AQP5-KO lenslerde, su içeriğindeki artış nedeniyle ozmotik şişme gözlemlendiği de elde edilen veriler arasındadır. AQP5'in fibril hücrelerde olmaması, su akışının ve hücre hacminin bozulmasına ayrıca hipoosmolariteye neden olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma, AQP5'in, özellikle stresli koşullar altında koruma sağlayarak şeffaflığı ve homeostazi sürdürmek için lens sıvı sirkülasyonunda kritik bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (28).

Su geçirgenliği, hücre zarındaki MIP protein yoğunluğu ile orantılıdır. Ozmotik gradyan rehberliğinde proteinin, yüksek verim elde etmek için Arrhenius aktivasyon enerjisini azaltarak çalıştığı belirtilmiştir. Ayrıca, AQP1 su moleküllerine seçici olarak geçirgen olup bu mekanizma ozmotik gradyanlar tarafından yönlendirilmektedir (12,29). AQP0'ın çok önemli bir işlevi de, diğer lens AQP'lerinde olmayan lens şeffaflığını korumak için önemli olan hücreden hücreye adezyonu özelliğidir. Bu adezyonun olası mekanizmasıyla ilgili yapılan bir çalışmada, AQP0 hücre dışı döngü alanlarındaki pozitif yüklü amino asitlerin, fibril hücrelerin kompakt paketlenmesi için

hücreden hücreye adezyonu gerçekleştirmek üzere plazma zarındaki negatif yüklü lipidlerle etkileşime girdiği açıkça gösterilmiştir (30). MIP proteininin yapışma özelliği, lens lifi hücreleri arasında son derece düzenli sıkı bağlantıları kolaylaştırarak hücre dışı alanı ve hücre sınırlarında ışık saçılmasını en aza indirir; böylece nesneler doğru bir şekilde retina odaklanabilir (12,31).

AQP0'nın, CaM ile etkileşimler yoluyla ortaya çıkan Ca^{+2} tarafından su geçirgenliğinin düzenlenmesinde görev yaparak göz merceği homeostazı için gerekli olduğu, ancak altta yatan moleküler mekanizmaların iyi anlaşılmadığı bilinmektedir. Freitas ve arkadaşları, CaM bağlanmasının, komşu alt birimler arasında iş birliğini indükleyerek hem hücre dışı hem de hücre içi kapıların kapanmasını teşvik ederek tüm AQP0 tetramerinin kolektif dinamiklerini etkilediğini bulmuşlardır (32). Bunlara ek olarak MIP/AQP0 lens epitelinde eksprese edilen AQP1 ile lens liflerinde eksprese edilir ve su kanalları aracılığıyla lens metabolizmasına ve ozmotik düzenlemeye katılarak lens yapısının, şeffaflığının ve odaklanma yeteneğinin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, diğer AQP'lerin göz içi basıncı düzenlenmesinde (AQP1 ve AQP4), konjonktival bariyer fonksiyonunda (AQP3), görsel sinyal iletiminde (AQP4) ve lakrimal bezler tarafından gözyaşı oluşumunda (AQP5) yer aldığı belirtilmiştir (12).

Tablo I: AQP0, AQP1 ve AQP5'in Bazı Özellikleri (10-19).

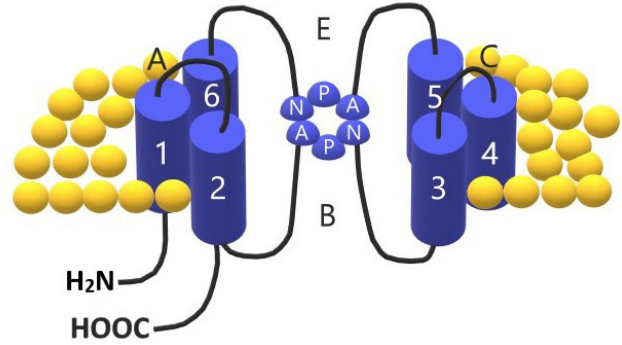
Özellikleri	AQP0	AQP1	AQP5
pH duyarlılığı	+	-	-
Ca^{+2} duyarlılığı	+	-	-
Hg^{+2} duyarlılığı	-	+	+
Adezyon özelliği	+	-	-

İris, Siliyer Epitelyum ve Lakrimal Bez

AQP1 ve AQP4'ün her ikisinin de iris ve siliyer epitelde bulunduğu, aköz hümör dengesinin düzenlenmesinde ve dolayısıyla göz içi basıncını etkilemede önemli rolü olduğu kaynaklarda ifade edilmiştir (2,7). Yapılan bir çalışmada da AQP1'den ve hem AQP1'den hem de AQP4'ten yoksun farelerde, siliyer epiteliumdan aköz hümör salgılamadaki azalmaya bağlı olarak göz

içi basıncında önemli düşüşler olduğu gösterilmiştir (33). Ayrıca, AQP3'ün konjonktivada bulunduğu ve bariyer olarak görev yaptığı da belirtilmiştir (6).

Şekil I. Akuaporin 1 Kanalının Yapısı

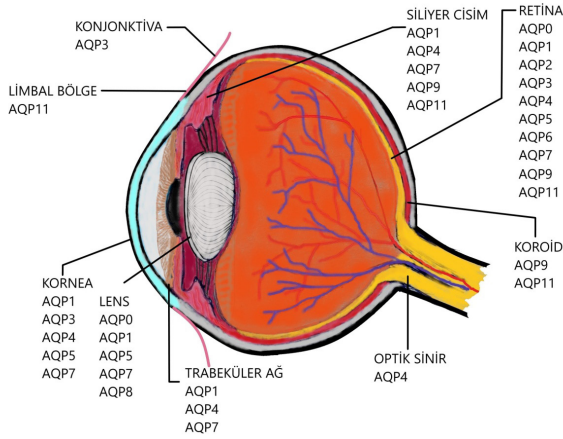


Fare lakrimal bezlerinde, endotel hücrelerinde AQP1 ve AQP5'in varlığı bulunmuş olup, asiner hücrelerde ise AQP3 (bazolateral membran), AQP4 (lateral membran), AQP5 (apikal membran) ve AQP11'in (hücre içi) varlığı gösterilmiştir. Fare lakrimal asiner hücrelerinde AQP4 ve AQP5 sırasıyla bazolateral ve apikal membranlarda lokalize olduğu belirtilmiştir. Bunlara ek olarak, AQP5'in fare lakrimal duktal hücrelerinde de bulunduğu edinilen bilgiler arasındadır (34). İnsan gözünde ise AQP5, lens lifi hücrelerinin epitelinin plazma zarında ve kornea epitelinin plazma zarında bulunmaktadır. Ayrıca lakrimal bezinin asiner hücrelerinin apikal ve bazolateral membranlarında da lokalize olduğu belirtilmiştir (2,6). Duktal hücrelerde eksprese edilen AQP'lerin gözyaşı salgılanmasına katkıda bulunma olasılığının yüksek olduğu düşünülmektedir (34).

Diğer akuaporinlerin gözdeki lokalizasyonlarını incelersek; AQP7, AQP9 ve AQP11'in mRNA kopyaları siliyer cisim, korneo-limbal doku, optik sinir, retina ve sklerada bulunurken; AQP9 ve AQP11 mRNA'larının varlığı da koroidde gösterilmiştir. Bunlara ek olarak; AQP7 kanalları, immüno işaretleme yöntemi ile, kornea epiteli, kornea endoteli, trabeküler ağ endoteli, siliyer epiteli, lens epiteli, retinanın iç ve dış sınırlayıcı membranı, retina pigment epiteli ve gözün tüm kısımlarının kılcal endotelinde tespit edilmiştir. AQP9 kanalları, immün etiketleme yöntemiyle, pigmentsiz siliyer epitel ve retina ganglion hücrelerinde

belirlenirken; AQP11 kanalları ise immüno işaretleme yöntemiyle, korneo-limbal epitelde, pigmentsiz siliyer epitelde ve retinanın iç sınırlayıcı zarında gösterilmiştir (27). Şekil II'de akuaporin kanallarının göz dokularında bulunduğu yerler özetlenmiştir.

Şekil II. Akuaporinlerin Göz Dokularındaki Dağılımları



Akuaporinlerle İlişkili Göz Hastalıkları

AQP kanallarında gelişen düzensizliklerin; katarakt, Sjögren sendromu, glokom, kuru göz hastalığı (AQP4, AQP5), keratokonus (AQP5), nöromiyelitis optika (AQP4), diyabetik maküler ödem (AQP4) gibi gözle ilişkili çeşitli patolojik durumlarda rol aldığı daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (1,7,9,35,36). AQP kanallarının fizyolojik rolleri ve hastalıklarla olan bağlantıları Tablo II'de özetlenmiştir.

Korneal hastalıklar: Korneanın çeşitli hastalıklar nedeniyle şeffaflığını kaybetmesi önemli derecede görme kayıplarına neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada çeşitli kornea örneklerinde dokudaki AQP miktarları ölçülmüştür. Kenney ve diğerleri bu çalışmada AQP üretimindeki anormalliklerin psödo-fakik/afakik büllöz keratopati kornealarında (azalmış AQP1, artmış AQP3 ve AQP4) ve Fuchs distrofi kornealarında (azalmış AQP1) bulunduğunu göstermişlerdir (24). Bazı potansiyel AQP modülatörleri tanımlanmış olmasına rağmen, daha iyi modülatörlerin geliştirilmesiyle ilgili birtakım zorluklar bulunmaktadır. Bunlar arasında; kısmen AQP'lerin su taşıma fonksiyonunun izlenmesindeki zorluklar ve AQP molekülünün istenilen noktasının hedeflenmesiyle ilgili yaşanan teknik sıkıntıları sayabiliriz (9).

Katarakt: Göz merceğinin şeffaflığını yitirmesi sonucu

bulanıklaşması katarakt olarak tanımlanmaktadır (12). Sıklık açısından incelediğimizde dünyadaki görme kaybı sebepleri açısından ilk sıralarda yer almaktadır (37). Katarakt gelişiminin sebepleri her zaman önemli bir araştırma alanı olmuştur. Genlerdeki mutasyonların katarakt gelişimine etkisinin gösterilmesi bu alana olan ilgiyi artırmaktadır. MIP geni, AQP0 olarak da bilinen olgun lenste bol miktarda bulunan bağlantı membran proteinini kodlamaktadır. Lensin normal yapısıyla lens iç sıvı dolaşımının korunmasında kritik bir rol oynadığı bilinmektedir (12). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada lens lifinin MIP/AQP 0, deoksiribonükleaz II beta dahil olmak üzere yaklaşık 100 genin ifadesinin, katarakt olmayan lenslere kıyasla, kataraktlı lenslerin epitel hücrelerinde önemli ölçüde daha az (0.07-0.5 kat) olduğu bulunmuştur (38). Ayrıca AQP0'daki mutasyonların insanlardaki bazı tip konjenital katarakt formlarıyla da ilişkisi olduğu gösterilmiştir (6,7).

Yapılan bir çalışmada, kortikal, nükleer ve posterior subkapsüler katarakt tiplerinin epitel hücrelerinde AQP 0, 1 ve 5 gibi ana akuaporinlerin üretimleri analiz edilmiştir. Beklenildiği gibi hiçbir lens epiteli örneğinde AQP0 varlığı izlenmemiştir. AQP1 ve 5 açısından incelendiğinde, kontrollerle karşılaştırıldığında kataraktlı lens epitel hücrelerinde mRNA düzeyi açısından hiçbir fark bulunmamıştır. Katarakt hastalarından alınan lens epitel hücrelerinin immün blot analizlerinde ise AQP1 protein üretiminde 1,65 kat anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. En yüksek farklar nükleer kataraktlarda bulunmuştur (2,1 kat artış). AQP1 açısından kortikal kataraktla kontroller karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır. AQP5 açısından incelendiğinde ise alt grup analizleri de dahil olmak üzere katarakt ve kontrol arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (39). AQP5 ifadesinin engellendiği lenslerin hiperglisemik ortamda normal lenslere göre daha fazla hacim kazandığı gözlemlenmiştir (28). Ayrıca kataraktlı lens epitel hücrelerinde AQP8 bulunduğu gösterilmiştir (40).

Glokom: AQP'ler, transmembran ozmotik su taşınımını kolaylaştırdığından, glokom patofizyolojisinde yer alan siliyer cismin sıvı iletkenliğinde rol oynayabileceği ifade edilmektedir (41). İlerleyici ve görmeyi tehdit eden bir hastalık olan glokomda gözdeki siliyer cismin, trabeküler ağı, retinanın ve optik sinirin

Tablo II: Akuaporin Kanallarının Fizyolojik Görevleri Ve Hastalıklarla İlişkisi

AQP	Permeabilite	Doku	Fizyolojik fonksiyon	Patolojik fenotip	Referanslar
AQP0	Su, CO ₂ , askorbik asit, katyonlar	Kornea, lens, ganliyon hücre tabakası	Kornea ve lens şeffaflığı	Katarakt, üveit	Frigeri et al, 2007; Varadaraj et al 2018; Sanal 2008, Schey et al 2014
AQP1	Su, CO ₂ , NH ₃ , NO, monovalant katyonlar, H ₂ O ₂	Kornea, lens epitelyal hücreleri, trabekular ağ, siliyer cisim, retina pigment epiteli	Kornea ve lens şeffaflığı, göz tansiyonu, Retina epitelyal sıvı transportu	Retina dekolmanı, psödotakik bülöz keratopati, glokom	Schey et al 2017; Huang et al, 2021
AQP2	Su	İnternal limitan membran, retinal pigment epiteli	Göz tansiyonu, retina epitelyal sıvı transportu	Diyabetik retinopati, glokom	Huang et al, 2021
AQP3	Su, amonyum, üre, gliserol, H ₂ O ₂	Lakrimal bez, konjonktiva, retina pigment epiteli	Göz yaşı tabakası	Sjögren sendromu	Soyfoo et al, 2018
AQP4	Su, CO ₂	Trabekular ağ, siliyer cisim, lakrimal bez, müller hücreler, optik sinir	Göz tansiyonu, göz yaşı tabakası	Sjögren sendromu, retina dekolmanı, Nöromiyelitis optika	Papadopoulos et al, 2012; Soyfoo et al, 2018; Chen et al 2022
AQP5	Su, CO ₂ , H ₂ O ₂	Kornea epiteli, lens epiteli, fibril hücresi, gangliyon hücre tabakası, iç pleksiform ve iç nükleer tabaka, dış nükleer tabaka, retina pigment epiteli, lakrimal bez	Kornea ve lens şeffaflığı, retina epitelyal sıvı transportu	Katarakt, Sjögren sendromu, üveit, retina dekolmanı	Schey et al, 2017
AQP6	Su, CO ₂ , üre, amonyum, gliserol	Dış pleksiform tabaka	Retina epitelyal sıvı transportu	Hastalıkla ilişkisi henüz raporlanmamış	Shanbagh et al, 2018
AQP7	Su, üre, amonyum, gliserol	Lens epitelyal hücreleri, trabeküler ağ endoteli, siliyer cisim, iç limitan membran, dış limitan membran, retina pigment epiteli	Lens şeffaflığı	Katarakt, diyabetik retinopati	Schey et al, 2014; Chen et al 2022
AQP8	Su, üre, H ₂ O ₂ , gliserol, amonyum	Lens epitelyal hücreleri	Lens şeffaflığı	Katarakt	Hayashi et al, 2018
AQP9	Su, üre, gliserol	Gangliyon hücre tabakası, iç nükleer tabaka, retina pigment epiteli, siliyer cisim	Retina epitelyal sıvı transportu	Üveit	Tran et al, 2017; Shanbagh et al, 2018
AQP11	Su, gliserol	İç limitan membran, limbal bölge, siliyer cisim	Retina epitelyal sıvı transportu	Diyabetik retinopati	Chen et al 2022

etkilendiği belirtilmiştir (42). Yapılan bir çalışmada, hem primer açık-açılı glokom hem de primer kapalı açılı glokomu olan gözlerle glokom olmayan gözler karşılaştırıldığında iriste AQP1 ve AQP2 ekspresyonunda anlamlı artış ve aköz sıvı ozmolalitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, irisin glokom patofizyolojisinde değişen aköz hümör dinamiklerine dahil olabileceğini düşündürmektedir (41). Diğer taraftan, AQP1 ve AQP4 gen ifadesi engellenmiş farelerin, olağan ön kamara yapılarını koruduğu gözlemlenmiştir (42). Ayrıca AQP1 ve/veya AQP4 yokluğunun göz içi basıncında ve aköz sıvı üretiminde azalmaya sebep olduğu bilinmekle beraber bunun klinik değeri henüz çalışılmamıştır (33,42). AQP9'un retinal ganglion hücresi metabolizması ve hücre apoptoz mekanizmaları ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir (42).

Sjogren's Sendromu: Sjögren Sendromu (SS), ekzokrin bezlerin ve daha spesifik olarak tükürük ve

lakrimal bezlerin lenfo-plazmositik infiltrasyonu ile karakterize kronik sistemik bir otoimmün hastalıktır. SS'de, göz ve ağız kuruluğu ile hiposalivasyon durumları mevcuttur. Günümüzde bu hastalığın tedavisi olmadığından ancak semptomatik rahatlama sağlanmaktadır (3,43). AQP'lere karşı otoantikörler nöromiyelitis optika (NMO) ve birincil Sjögren Sendromu (pSS) olmak üzere başlıca iki otoimmün hastalıkta bulunmuştur (35). SS'den kaynaklanan göz kuruluğu gibi bulgular bu hastalıktaki AQP kanallarının rolünü destekleyici kanıtlar sunmaktadır. Bu nedenle, esas olarak SS'de yer alan AQP'lerin modülasyonunun, potansiyel bir terapötik hedef olarak büyük öneme sahip olduğu düşünülmektedir (3). Diğer taraftan, deneysel hayvan modellerinde gen tedavisi üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, AQP1 gen terapisinin SS kemirgen modelinde tükürük ve lakrimal sıvı hareketini eski haline getirdiği ve glandüler inflamasyonu azalttığı

gösterilmiştir (43).

Nöromiyelitis optika: İlk olarak 1984 yılında Eugene Devic tarafından tanımlanan ve bu nedenle genellikle Devic hastalığı olarak adlandırılan nöromiyelitis optika (NMO), merkezi sinir sisteminin otoimmün inflamatuvar bir hastalığıdır (35,44). Astrosit su kanalı proteini AQP4'e karşı dolaşımdaki IgG1 antikorlarının keşfi ve AQP4-IgG'nin nöromiyelitis optika gelişimine dahil olduğuna dair kanıtlar, hastalık anlayışımızda devrim yarattığı belirtilmiştir (44). NMO ağırlıklı olarak medulla spinalis ve optik sinirde inflamasyona sebep olmaktadır. Hastaların yaklaşık %70-80'inde anti-AQP4 antikorlarının varlığı gösterilmiştir (35). Tedavi için, aquaporumab (AQP4-IgG bağlanması patojenik olmayan antikor blokeri), sivelestat (nötrofil elastaz inhibitörü) ve eculizumab (tamamlayıcı inhibitör) gibi ilaçlar kullanılmaktadır (44). Aquaporumab, kompleman bağımlı sitotoksiste/antikor bağımlı sitotoksiste içermeyen tasarlanmış yüksek afiniteli bir AQP4 antikorudur. Spesifik olarak patojenik AQP4 antikorlarını engelleyebileceği gösterilmiştir (35).

Sonuç

AQP'lerin oküler fizyolojide önemli görevleri olduğundan, bu fonksiyonların anlaşılması oküler sağlığın iyileştirilmesi ve göz hastalıklarının tedavisi için önemlidir. Bazı oküler hastalıklar için gelecekteki tedavilerin, AQP ekspresyonunun ve/veya fonksiyonunun düzenlenmesi yoluyla olması muhtemeldir. AQP'lerin, lens ve kornea şeffaflığının korunmasından aköz hümör üretimine, hücrel homeostazın sürdürülmesine ve retinada sinyal iletiminin düzenlenmesine kadar değişen oküler fonksiyonlarda önemli roller oynadığı tespit edilmiştir. Göz dokusunun fonksiyonunu sürdürmesindeki hayati rolleri ve gelişen hastalıklardaki rolleri düşünüldüğünde, bu durum AQP kanallarının hastalıkların tedavisindeki önemini ve gelecekteki terapötik yaklaşımlar için potansiyel hedefleri temsil etmektedir. AQP'lerin gözle ilgili katarakt, glokom, maküler ödem, korneal ödem, üveit gibi hastalıklarla bağlantısına dayalı araştırmaları içeren gelecekteki çalışmalar, bu hastalıkların etiyolojik faktörlerini ve işlev bozukluklarını azaltabilecek veya tamamen ortadan kaldırabilecek stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Kaynaklar

1. Bhend ME, Kempuraj D, Sinha NR, Gupta S, Mohan RR. Role of aquaporins in corneal healing post chemical injury. *Experimental Eye Research* 2023;228:109390.
2. Ahmed T, Ghafoor S. Aquaporins; systemic, functional and therapeutic correlations in health and disease. *JPM The Journal of the Pakistan Medical Association* 2021;71:1228-1233.
3. Soyfoo MS, Chivasso C, Perret J, Delporte C. Involvement of aquaporins in the pathogenesis, diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *International journal of molecular sciences* 2018;19:3392.
4. Ishibashi K, Morishita Y, Tanaka Y. The evolutionary aspects of aquaporin family, *Aquaporins* 2017;35-50.
5. Delporte C, Bryla A, Perret J. Aquaporins in salivary glands: from basic research to clinical applications. *International journal of molecular sciences* 2016;17:166.
6. Sanal F. Akuaforinler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi* 2008;1:33-45.
7. Frigeri A, Nicchia GP, Svelto M. Aquaporins as targets for drug discovery. *Current pharmaceutical design* 2007;13:2421-2427.
8. Schey KL, Wang Z, Wenke JL, Qi Y. Aquaporins in the eye: expression, function, and roles in ocular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 2014;1840:1513-1523.
9. Verkman AS, Anderson MO, Papadopoulos MC. Aquaporins: important but elusive drug targets. *Nature reviews Drug discovery* 2014;13:259-277.
10. Schey KL, Petrova RS, Gletten RB, Donaldson PJ. The role of aquaporins in ocular lens homeostasis. *International journal of molecular sciences* 2017;18:2693.
11. Li Z, Quan Y, Gu S, Jiang JX. Beyond the channels: adhesion functions of aquaporin O and connexin 50 in lens development. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2022;10:866980.
12. Sun W, Xu, J, Gu Y, Du C. The relationship between major intrinsic protein genes and cataract. *International Ophthalmology* 2021;41:375-387.
13. Chepelinsky AB. Structural Function of MIP/Aquaporin O in the Eye Lens; Genetic Defects Lead to Congenital Inherited Cataracts. In: Beitz, E. (eds) *Aquaporins. Handbook of Experimental Pharmacology*; 2009. p. 265-266
14. Németh-Cahalan KL, Kalman K, Hall JE. Molecular basis of pH and Ca²⁺ regulation of aquaporin water permeability. *The Journal of general physiology* 2004;123:573-580.
15. Mulders SM, Preston GM, Deen PM, Guggino WB, van Os CH, Agre P. Water channel properties of major intrinsic protein of lens. *J Biol Chem* 1995;270:9010-9016.
16. Németh-Cahalan KL, Hall JE. pH and calcium regulate the water

- permeability of aquaporin0. *J Biol Chem* 2000;275:6777–6782.
17. Varadaraj K, Kumari S, Shiels A, Mathias RT. Regulation of aquaporin water permeability in the lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1393–1402.
18. D'Agostino C, Parisi D, Chivasso C, Hajiabbas M, Soyfoo MS, Delporte C. Aquaporin-5 Dynamic Regulation. *International journal of molecular sciences* 2023;24:1889.
19. Rodrigues C, Mósca AF, Martins AP et al. Rat aquaporin-5 is pH-gated induced by phosphorylation and is implicated in oxidative stress. *International Journal of Molecular Sciences* 2016;17:2090.
20. Yasui M, Hazama A, Kwon TH, Nielsen S, Guggino WB, Agre P. Rapid gating and anion permeability of an intracellular aquaporin *Nature*. 1999;402:184-187.
21. Nemeth-Cahalan KL, Kalman K, Froger A, Hall JE. Zinc modulation of water permeability reveals that aquaporin 0 functions as a cooperative tetramer. *J Gen Physiol* 2007;130:457–464.
22. Chandy G, Zampighi GA, Kreman M, Hall JE. Comparison of the water transporting properties of MIP and AQP1. *The Journal of membrane biology* 1997;159:29–39.
23. Hamann S, Zeuthen T, La Cour M, et al. Aquaporins in complex tissues: distribution of aquaporins 1-5 in human and rat eye. *Am J Physiol* 1998;274:1332–1345.
24. Kenney MC, Atilano SR, Zorapapel N, Holguin B, Gaster RN, Ljubimov AV. Altered expression of aquaporins in bullous keratopathy and Fuchs' dystrophy corneas. *J. Histochem. Cytochem* 2004;52:1341–1350.
25. Funaki H, Yamamoto T, Koyama Y et al. Localization and expression of AQP5 in cornea, serous salivary glands, and pulmonary epithelial cells. *Am. J. Physiol* 1998;275:1151–1157.
26. Tran TL, Bek T, la Cour M et al. Altered aquaporin expression in glaucoma eyes. *APMIS* 2014;122:772–780.
27. Tran TL, Bek T, Holm L, et al. Aquaporins 6-12 in the human eye. *Acta Ophthalmol* 2013;91:557–563.
28. Kumari SS, Varadaraj K. Aquaporin 5 knockout mouse lens develops hyperglycemic cataract. *Biochemical and biophysical research communications* 2013;441:333–338.
29. Agre P, King LS, Yasui M et al. Aquaporin water channels—from atomic structure to clinical medicine. *The Journal of physiology* 2002;542:3–16.
30. Varadaraj K, Kumari SS. Molecular mechanism of Aquaporin 0-induced fiber cell to fiber cell adhesion in the eye lens. *Biochemical and biophysical research communications* 2018;506:284–289.
31. Costello MJ, McIntosh TJ, Robertson, JD. Distribution of gap junctions and square array junctions in the mammalian lens. *Investigative ophthalmology & visual science* 1989;30:975–989.
32. Freitas JA, Németh-Cahalan KL, Hall JE, Tobias DJ. Cooperativity and allostery in aquaporin 0 regulation by Ca²⁺. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* 2019;1861:988–996.
33. Zhang, D, Vetrivel, L, Verkman, AS. Aquaporin deletion in mice reduces intraocular pressure and aqueous fluid production. *The Journal of general physiology* 2022;119:561–569.
34. Delporte C. Aquaporins and gland secretion. *Aquaporins* 2017;969:63–79.
35. Delporte C, Soyfoo M. Aquaporins: Unexpected actors in autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* 2022;21(8):103131.
36. Haydinger CD, Ferreira LB, Williams KA, Smith JR. Mechanisms of macular edema. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1128811.
37. Hashemi H, Pakzad R, Yekta A et al. Global and regional prevalence of age-related cataract: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eye* 2020;34:1357–1370.
38. Ishida H, Shibata T, Nakamura Y et al. Identification of Differential Gene Expression Pattern in Lens Epithelial Cells Derived from Cataractous and Noncataractous Lenses of Shuniya Cataract Rat. *BioMed research international* 2020;2:7319590.
39. Barandika O, Ezquerro-Inchausti M, Anasagasti A et al. Increased aquaporin 1 and 5 membrane expression in the lens epithelium of cataract patients. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2016;1862:2015–2021.
40. Hayashi R, Hayashi S, Fukuda K, Sakai M, Machida S. Immunolocalization of aquaporin 8 in human cataractous lenticular epithelial cells. *Biomedicine hub* 2018;2:1–5.
41. Huang OS, Seet LF, Ho HW et al. Altered iris aquaporin expression and aqueous humor osmolality in glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2021;62:34–34.
42. Tran, TL, Hamann S, Heegaard S. Aquaporins in the eye. *Aquaporins* 2017;193–198.
43. Lai Z, Yin H, Cabrera-Pérez J et al. Aquaporin gene therapy corrects Sjögren's syndrome phenotype in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016;113:5694–5699.
44. Papadopoulos MC, Verkman A. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology* 2012;11:535–544.