

Akuaforinler

Filiz SANAL

Trakya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, 22030, Edirne

Sorumlu yazar

e-posta: filizsanal@trakya.edu.tr

Özet

Akuaforinler (AQP), suyun ve bazı durumlarda küçük eriyiklerin membranlardan geçişini sağlayan kanallar olarak görev yapan integral membran proteinleridir. Bitkiler, bakteriler ve hayvanlarda bulunmaktadır. AQP'ler membranlardaki major intrinsik protein (MIP) süperailisine dahil edilmektedirler. MIP'ler, membran su geçirgenliğinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar. Canlı organizmalarda 450'den fazla MIP tanımlanmıştır. Bunlardan 13'ü (AQP0-AQP12) omurgalılarda bulunur. Memeli akuaforinlerinin geçirgenlik özellikleri temel alınarak, iki alt grup tanımlanmıştır. AQP0,1,2,4,5,6 ve 8 suya geçirgen grubu oluştururken, AQP 3,7 ve 10 suyun yanında gliserole, AQP9 ise gliserol dışında daha büyük eriyiklere geçirgendir. Bitki hücrelerinde plazma membranında ve tonoplastta bulunması sayesinde, suyun sitosol ya da vakuole giriş çıkışının kontrolü sağlanır, ve böylece hücre boyutu ve turgordaki değişiklikler kontrol edilir. Mikroorganizmalarda bulunan akuaforinler, doğada mikroorganizmaların hızlı donmaya karşı toleransını sağlar. Akuaforinler, birçok hücrenel ve fizyolojik processte rol alırlar ve akuaforinlerdeki mutasyonların birçok patolojik durumu tetiklediği bilinmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akuaforin (AQP), hücre membranı, su kanalları, su transferi.

Aquaporins

Abstract

Aquaporins (AQP) are integral membrane proteins that serve as channels in the transfer of water across the membrane. Bacteria, plants and animals involve AQPs. Aquaporins are water channels that belong to the major intrinsic proteins (MIP) family. MIPs play a major role in the regulation of membrane water permeability. Living organisms exhibit more than 450 MIPs and among them 13 AQP are vertebrata aquaporins (AQP 0 to 12). Mammalian aquaporins of two subgroups have been defined on the basis of their permeability characteristics. The aquaporins (AQP 0,1,2,4,5,6 and 8) are highly selective for water, whereas the aquaglyceroporins are also solutes (AQP9) in addition to water. In plant cells, aquaporins have been found in the plasma membrane and tonoplast. Thus, control of the water flux into and out of a cytosol or vacuole and changes in turgor or cell size are controlled. Aquaporins which are found in microorganisms enhance cellular tolerance against rapid freezing. Aquaporins are involved in many cellular and physiological processes and mutations in aquaporins have been shown to trigger pathological conditions.

Key Words: Aquaporins (AQP), cell membrane, water channel, water transfer.

GİRİŞ

Membran su geçirgenliğinin uygun şekilde düzenlenmesi, tüm canlı organizmalar için önemli bir ihtiyaçtır. Fosfolipid tabaka temelde küçük polar moleküllere geçirgendir ve su, basit difüzyonla yavaşça ikili tabakadan geçebilir. Ayrıca biyolojik membranlar, suyun geçişini etkili şekilde kolaylaştıran özelleşmiş integral membran protein kanalları içerir. Bu su kanal proteinleri; bakteri, bitki ve hayvanları içine alan organizmalarda bulunmuş ve Akuaforinler olarak isimlendirilmiştir [1]. Akuaforinler; insan, hayvan, bitki ve bakterilerde biyolojik membranları boydan boya kateden proteinden oluşmuş özelleşmiş su taşıyıcılarıdır [2]. Suya ilave olarak akuaforinler gliserol, üre ve bazı durumlarda iyonların geçişine hizmet ederler. Akuaforinlerin çoklu izoformları doku ve

hücrelerde farklı şekillerde ifade edildiği için, spesifik hücreler ve membran bölgelerinde lokalizasyonları, su ve küçük eriyiklerin transferinde her bir akuaforinin rolünü anlamada önemlidir [3].

MEMBRAN MAJOR İNTRİNSİK PROTEİNLERİ SÜPERAİLESİ (MIPS)

MIP'ler membranı boydan boya kateden integral proteinlerdir. Çift lipid tabaka boyunca sıvı bir kanal oluştururlar. Bitkisel ve hayvansal proteinlerin aminoasit sekuenslerinin karşılaştırılması sonucu, bu integral proteinlerin evrimsel olarak ilişkili olduğu ve MIP ailesine ait olduğu açığa çıkmıştır. Canlı organizmalarda 450 den fazla MIP tanımlanmıştır. Bunlardan 13'ü (AQP0 ve 12) omurgalılardadır. Bununla birlikte sekuens analizleri AQP11 ve AQP12'nin MIP ailesi ile ilişkisinin uzak olduğunu göstermiştir [4].

MIP ailesinin ilk üyesi, sıgır göz merceği fiber hücrelerinin plazma membranlarında lokalize olmuş oldukça bol bulunan bir proteindir. Bundan sonra çeşitli türlerde birçok MIP karakterize edilmiştir. Dizi homolojilerine göre beş alt familyaya ayrılmaktadır:

- Plazma membranının bitkisel akuaforinleri (Plazma membranı intrinsik proteinleri PIPs)

Bunlarda kendi içinde iki alt familyaya ayrılır;

- Tonoplast akuaforinleri (Tonoplast intrinsik proteinler TIPs)

- Nodulin benzeri membran proteinleri

- Hayvansal akuaforinler

- Akuagliseroforinler

AKUAFORİN MOLEKÜLÜNÜN YAPISI

Akuaforin ailesinin ilk tanımlanan üyesi Akuaforin I (AQP1), 1990'lı yılların başında kırmızı kan hücreleri ve böbrek tübüllerinde yoğun olarak bulunan 28 kDa'luk bir membran proteinidir. Bu protein, integral membran proteinlerinden protein 28'e benzediği için CHIP28 olarak adlandırılmıştır. Akuaforinler, yaklaşık 270 aminoasitin oluşturduğu tek bir polipeptit zincirinden meydana gelir [3]. Bütün akuaforinler, altı transmembran sarmal segmente sahip olan Tip III integral proteinlerdir. AQP1'in dizi analizi, ilk üç ve son üç domaini arasında ters bir simetri bulunan 6 α heliksten oluştuğunu göstermiştir. Membranı boydan boya kateden bu heliks 2-3 ve 5-6 ilmekleri arasında Asn-Pro-Ala (NPA) dizisine sahip iki amino asit tripleti içerir. Bu, akuaforin yapısının kum saati olarak ifade edilen modelidir. Akuaforin yapısı, çift lipid tabaka içine karşılıklı olarak gömülmüştür ve sıvı bir porla çevrilidir. Birinci intraselüler ilmek ve üçüncü ekstraselüler ilmek yüksek derecede korunmuş NPA adı verilen asparajin-prolin-alanin amino asitlerine sahiptir. NPA, membran içinde üst üste gelecek şekilde yerleşmiştir. Bu iki ilmek çift lipid tabaka içinde katlandığında, ikili tabakanın ortasında birleşir ve transmembran domainlerle çevrelenir. Bu yapı, çift lipid ta-

bakadan suyun transferi için hidrofilik bir yol oluşturabilir [5]. AQP1'in kum saati konformasyonu X ışını kristalografi ve elektron mikroskop analizleri ile doğrulanmıştır. Biyokimyasal çalışmalar ve dondurup kırma çalışmaları, akuaforinlerin diğer kanal benzeri membran proteinlerinde olduğu gibi, tetramerler olarak bulunduğunu ortaya koymuştur [6]. Bununla birlikte akuaforinlerde porlar, dört alt ünitenin oluşturduğu ekseninde bulunmaz, bundan ziyade her bir alt ünite monomeri ayrı bir por içerir. Yapı analizi çalışmalarında, AQP1'in yaklaşık 2.8 Å yakınlıkta ve 20 Å uzunluğunda kanallarla ayrılmış koni şekilli su dolu ekstraselüler ve intraselüler vestibüller içerdiği görülmüştür. Bu dar kanal, kanaldan geçebilen molekül boyutunu sınırlar ve su moleküllerini tek sırada akışa zorlar. Dört bağlı su molekülü, üç hidrofilik noktada por boyunca yerleşmiştir. Bu üç nokta dışındaki diğer bölgeler, ekstrem derecede hidrofobiktir. Hidrofobik kanaldaki eriyik bağlanma bölgelerinin az sayıda oluşu, hızlı su transportunu kolaylaştırır [7]. Su, bir AQP1 kanalından yaklaşık saniyede 5×10^8 molekül hızında geçer. Yapılan son çalışmalar, por için de bulunan elektrostatik bariyerin proton geçişini engelleyen temel yapı olduğunu ileri sürmektedir. Ayrıca korunmuş NPA motifindeki asparajin 76 ve asparajin 192'nin yerleşiminin, porun dar yapısındaki su bağlantılarını korumak için gerekli hidrojen bağlanma etkileşimlerini sağladığı görülmüştür. Benzer sonuçlar GIPf içinde elde edilmiştir [8].

Bitkilerdeki akuaforinler

Akuaforinler; bitkilerde osmotik gradient boyunca suyun hareketini kolaylaştıran membrana gömülü porlardır. Bu nedenle bitkilerde bol miktarda bulunmaktadır [9].

Hayvanlar ve bakterilerden daha fazla çeşitlilik gösterirler. Örneğin; *Arabidopsis*'te 35, Mısır bitkisinde 33 adet MIP benzeri izoform belirlenmiştir [10]. Çoğu bitki hareketsiz olduğu için, değişen çevre şartlarına fizyolojik proseslerin hızlı cevabı hayatta kalım için önemlidir. Bitkiler, su dengesini çok daha karmaşık bir şekilde ayarlamaktadır. Bu nedenle akuaforinlerin; fotosentez, üreme ve köklere su alımı gibi birçok proseste görev aldığı görülmüştür.

Yüksek bitkilerdeki akuaforinler dört alt familyada incelenir [10]:

Tonoplast intrinsik proteinler (TIP)

Plazma membranı intrinsik proteinleri (PIP)

Nodulin 26 benzeri intrinsik proteinler (NIP)

Küçük temel intrinsik proteinler (SIP)

Tonoplast intrinsik proteinler (TIP)

Bitki vakuolleri; turgor regülasyonu, hücre sinyali ve indirgenme fonksiyonları olan hücre sel depo bölgeleridir. Su ve küçük moleküllerin vakuol membranlarından geçişinde, akuaforinlerin rolü olduğu ileri sürülmektedir. Bitkilerdeki akuaforin fonksiyonlu ilk proteinlerden birisi, *Arabidopsis thaliana* vakuol membranlarında tanımlanmıştır. Burada tanımlanan tonoplast intrinsik protein (TIP 1;1) başlangıçta γ TIP olarak isimlendirilmiştir. Bu protein *Xenopus* oositlerinde gözlemlendiğinde, su için yüksek derecede seçici olduğu bulunmuştur. Daha sonra izole edilmiş olan vakuoller, tonoplast vesikülleri ve saflaştırılmış plazma membranı üzerinde gerçekleştirilen osmotik su geçirgenliği ölçümleri 100 kat daha yüksek bir değerde tespit edilmiştir. Bu durum, bitki hücrelerinin kuraklık ve tuzluluk gibi osmotik değişikliklere cevabında su akışının düzenlenmesi sırasındaki tonoplastın rolüne ait önemli bir işaretidir. Tuzluluk sonrası su stresi ile ilgili olarak *Arabidopsis*'te yapılan çalışmalarda, TIP'lerin ekspresyonu ile, su stresi arasında bir ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca bazı TIP'lerin vakuol ve sitoplazma arasında üre konsantrasyonunu dengelemede önemli rolleri olduğu düşünülmektedir [11].

Yine Loque ve ark.'larının ileri sürdüğü gibi TIP'ler bir asit tutma mekanizması ile sitoplazmanın detoksifikasyonundan sorumlu olabilirler [12]. Son yıllarda yapılan çalışmalar sitoplazmadan vakuole NH_4^+ / NH_3 transportuna TIP'lerin katılımını desteklemektedir [13].

TIP'lerin birçoğunun yüksek su geçirgenliği ve osmoregülasyon ile ilgili olduğu görülmektedir. Ayrıca küçük eriyikler ve gazların iletimi de göz önüne alındığında, TIP'ler üre siklusu

veya aminoasit sentezi gibi önemli metabolik yollarla bağlantılı olabilir [11].

Nodulin 26 benzeri intrinsik proteinler (NIP)

Leguminosae familyasına ait bitkiler nitrojeni fiske etmek üzere, bu işlemle görevli bakterileri köklerinde nodül adı verilen oluşumlarda bulundurlar. Bakteroidlerle dolu nodül çekirdeği, dış simbiyozom alanı ve simbiyozom membranları olarak ifade edilen yüksek derecede özelleşmiş membranlarla çevrilidir. Simbiyozom membranı (SM), bakterilerden bitkiye fiske edilmiş nitrojen akışını sağlayan kısımdır ve karşı doğrultuda karbon sağlar. Nodül oluşumu sırasında, çeşitli proteinler (Nodulinler) bitki tarafından ekspres edilir [14]. Soya fasülyesinde bulunan Nodulin 26 (Nod26), SM'nin temel integral proteini olarak tanımlanmıştır ve total membran proteinlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur [14]. Nod26, MIP'ler içinde sınıflandırılır. Bu alt familyanın ilk örneği olarak tanımlanmıştır ve Nod26 benzeri tüm intrinsik proteinler buna göre isimlendirilir.

Nod26'nın osmotik su geçirgenliği ve civa duyarlılığını gösteren deneyler yapılmış ve bu özellikleri doğrulanmıştır [15]. Nod26'nın su ve küçük eriyiklerin yanında, NH_3 gazına da geçirgen olduğu ileri sürülmektedir [16].

NIP'ler diğer akuaforinlerle karşılaştırıldığında, daha düşük bir su transport hızına sahiptirler. NIP'ler tohum kabuğu, gövde ve kökte bulunurken, Nod26 yalnızca nodüllerde ifade edilmektedir [17].

Küçük temel intrinsik proteinler (SIP)

Küçük temel intrinsik proteinler (SIP), bitkilerdeki MIP grubunun en küçük subfamilyasıdır. Bu küçük boyutlarının ana sebebi; diğer MIP'ler ile karşılaştırıldığında, çok kısa sitosolik N-Terminal bölgelerinin olmasıdır [11].

Plazma membranı intrinsik proteinleri (PIP):

PIP'ler; *Arabidopsis*' te 13 ve mısırda 14 üyesi bulunan, en büyük bitki akuaforin subfamilyasını oluşturur [18, 19]. PIP'lerin

özelliği, plazma membranında lokalize olmalarıdır [20]. PIP'ler iki filogenetik alt gruba ayrılır: PIP1 ve PIP2. Bu iki alt grubun N ve C terminallerinin uzunlukları, suya karşı geçirgenlikleri ve hücrel fonksiyonları birbirinden farklıdır [21].

Arabidopsis PIP1 izoformları, %90 aminoasit sekuensi benzerliği gösterir [18]. PIP1 akuaforinler, küçük eriyik ve gazları transport edebilirler. TIP ve NIP'ler fosforilasyon benzeri düzenlenme mekanizmalarına sahipken, PIP1'de böyle bir düzenlenme mekanizması tespit edilememiştir [11].

PIP2 alt familyasına ait akuaforinlerin, PIP1 grubu üyelerinden daha etkili su kanalları olduğu görülmüştür. Genelde PIP2 akuaforinler, daha kısa aminoterminal uzantılara ve daha uzun karboksi terminal uçlara sahiptirler. Ayrıca PIP2'ler, ekstrasitotolik ilmekte yerleşmiş ilave esnek 4-10 aminoaside sahiptirler [11].

PIP2 alt familyasına ait proteinler; kök, yaprak [22, 23], üreme organları [24] ve tohum çimlenmesi sırasındaki [17] hücrel su transportuna katılırlar. PIP2 akuaforinlerinin, suyun yanında CO₂ transportuna da aracılık ettiği ifade edilmiştir [25].

Mikroorganizmalarda akuaporinler

Genom sekuanslama programları, birçok mikroorganizmada akuaforinleri kodlayan genlerin varlığını açığa çıkarmıştır. Tüm sekuensi çıkarılmış mikrobiyal genomlar göz önüne alındığında; akuaforinlerin, ökaryotlarda (33 türün %67'si) prokaryotlardan (193 türün %26'sı) daha fazla miktarda bulunduğu ileri sürülmüştür [26]. Sekuens analizi yapılmış 20 arkeobakter'in ise yalnızca 3'ünde bulunmuştur. Basidiomycetes türü funguslarda akuaforinler varlığı tespit edilmemişken, ona göre daha düşük organizasyonlu birçok fungusta akuaforinler bulunmaktadır. Bununla birlikte, sekuensleri tamamen açıklanmış 153 mikrobiyal türün görünüşte akuaforinlerden yoksun olduğu ve yalnızca 71 türde akuaforin kodladığı varsayılan genlerin bulunduğu bildirilmiştir. Mikroorganizmalarda *Saccharomyces cerevisiae* mayasında olduğu gibi, genomda bir ya da daha fazla akuaforin kodladığı varsayılan

genin bulunması nadir görülen bir durumdur. *Saccharomyces cerevisiae* mayasında akuaforin kodlayan iki gen bulunmaktadır: AQY1 ve AQY2 [26].

Akuaforinlerin birçok mikroorganizmada bulunmamasının; turgor regülasyonu ya da osmoadaptasyon gibi belli işlevleri gerçekleştiremediğini, ancak bunun yerine, mikroorganizmaların spesifik yaşam stillerine sahip olmalarında bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Son yapılan çalışmalar; akuaforinlerin ekolojik uyuma sahip olan mikroorganizmalarda, hızlı donmaya karşı hücrel bir tolerans sağladıklarını göstermiştir [26]. Akuaforinlerin donma ve çözülme stresine karşı koruyucu etkisi; dondurulmuş hamur uygulamalarında kullanım için izole edilmiş olan endüstriyel fırınlarda kullanılan maya mutantlarının karakterizasyonu sırasında keşfedilmiştir. Tek ya da çift AQY1 ve AQY2 delesyon mutantlarının kullanımında ve akuaforinleri aşırı eksprese eden suşlarda, donma ve çözünme stresine karşı akuaforinlerin koruyucu etkisi kanıtlanmıştır. Bu etki, mayalarda insan AQP1'in eksprese edilmesi ile gösterilmiştir [26]. Bu uygulamalar, akuaforinlerin biyoteknolojik uygulamalarda, donmadan korunma yöntemleri için önemli olabileceğini göstermiştir

Düşük sıcaklıklarda, membranlardaki lipid yapısı daha az akıcı olur ve bu membranların su geçirgenliğini büyük ölçüde azaltır. Bu durumda akuaforinler, suyun içeri ve dışarı daha hızlı akışında faydalı olabilmektedirler.

Hayvansal akuaforinler:

Memeli akuaforinleri geçirgenlik özellikleri temel alınarak iki alt gruba ayrılmaktadır. AQP 0, 1, 2, 4, 5, 6 ve 8 suya oldukça seçici geçirgen iken, Akuagliseroforinler olarak ifade edilen AQP 3, 7 ve 10 suyun yanında gliserole ve AQP 9 ise gliserol dışında daha büyük eriyiklere de geçirgendir [4]. İnsanlarda tanımlanmış 13 farklı akuaforin bulunmaktadır.

AQP0: MIP ya da MIP26 olarak isimlendirilen AQP0 gözde 26 kDa luk bir major intrinsik protein olarak tanımlanmıştır. Epitelial orijinli sıkıca paketlenmiş göz fibrillerinde

bol miktarda bulunur [3]. AQP0'ın su kanal aktivitesine ilave olarak, hücre adhezyonunda muhtemel bir rolü olduğu düşünülmektedir [27]. AQP0 mutasyonu, doğuştan katarakt ile sonuçlanır [3, 28].

AQP1: Molekül ağırlığı 28 kDa olan ve insan eritrosit membranlarında ve böbrek proksimal tübüllerinde bol bulunan CHIP28 olarak da isimlendirilen bir integral membran proteindir. İmmunohistokimyasal çalışmalar AQP1'in böbrek proksimal tübüllerinin apikal ve bazolateral yüzeyinde bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca henle kulbunun ince kolunun apikal ve bazolateral yüzeylerinde de tespit edilmiştir. Fakat nefronların diğer kısımlarında yoktur [3]. Üriner tübüllere ilave olarak AQP1, vasa rectada da bulunmaktadır [29]. Bu bulgular, AQP1'in idrarın konsantre edilmesinde vazgeçilmez olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda AQP1'in eritrosit membranında osmotik su geçirgenliğinin %85'inden fazlasına katkıda bulunduğunu göstermiştir [30]. Kan ve lenf damarlarında yer alan AQP1 suyun endotelial transferinde görev alır ve böylece suyun plazmadan lenf sıvısına geçişini sağlar [3]. Safra kesesi epitelial hücrelerinde bulunan AQP1'in safra salgısında civaya duyarlı su transportundan sorumlu olduğu görülmüştür. Pankreasta asinar hücrelerde ve kan damarlarında bulunması, pankreatik sıvının salgılanmasına yardımcı olduğunu düşündürmektedir [3].

AQP1 solunum sisteminde ise kapiler ve venüllerin endotel hücrelerinde bulunmaktadır [31]. Buradaki rolü; endotelden sıvı geçişinde, damar dışına sıvı akışının artmasını sağlamaktır. Akciğerlerde damar geçirgenliğinde belirleyici olduğu düşünülmektedir. Yine AQP1'in peritoneal diyalizde, su hareketinden sorumlu olduğu gösterilmiştir [32].

Erkek üreme sisteminde ise, efferent kanallarda bulunmakta ve üreme kanallarında luminal sıvının su absorpsiyonuna aracılık etmektedir [4].

AQP1 iç kulakta, su ve iyon dengesinin korunmasında diğer akuaforinlerle birlikte fonksiyon göstermektedir. Ve duyma fonksiyonunun korunması için volüm kontrolünde

rol almaktadır. Ancak AQP1 eksikliği olan farelerle yapılan deneylerde bu eksikliğin duyma fonksiyonunu etkilemediği ortaya çıktığı için, iç kulaktaki fonksiyonu ikincil düzeyde kalmaktadır [33].

AQP2: AQP2 böbrek toplayıcı kanalında yer alan, hücre içi yerleşimi antiüretik hormonla düzenlenen su kanalıdır. İdrar konsantrasyonunun düzenlenmesinde fonksiyon göstermektedir. Böbreğe ilave olarak, vas deferente ve az miktarda iç kulakta da bulunmaktadır [3].

AQP2, ADH ile uyarının olmadığı şartlarda hücre içi vesiküllerde depolanan tek akuaforindir. Toplayıcı kanal bazal hücrelerinin elektron mikroskopik incelemeleri, AQP2'nin apikal hücre yüzeyinde klatrin ile çevrili çukurlarda lokalize olduğunu ortaya çıkarmıştır [34]. Bu durumda AQP2 böbrekte, hem intrasellüler vesiküllerde hem de plazma membranının apikal yüzünde lokalize olmaktadır.

Nefrojenik diyabet, idrarı konsantre etmede başarısızlıkla karakterize edilen bir hastalıktır. Böbrek tübül hücrelerinin ADH'a duyarsızlığı sebebi ile aşırı idrar çıkışına neden olur. Doğuştan, otozomal resesif, ilaca bağlı ya da dominant nefrojenik diyabette AQP2'nin su kanal aktivitesini kaybettiği, gen ekspresyonunun bozulduğu ya da apikal membrana transfer edilemediği gözlenmektedir [3].

İnsan üreme sisteminde AQP2'nin endometriumun siklik değişikliklerinde rol oynadığı ve implantasyon sırasında uterustaki sekresyonun ve endometriumdaki ödemin azaltılmasında rolü olduğu ileri sürülmektedir [35].

AQP3: AQP3; gliserol taşınmasını kolaylaştıran molekül GIPF ile bir homoloji göstermektedir. Suyun yanında gliserol geçirgenliğine de aracılık ettiği için, gliserol intrinsik protein (GIPF) olarak adlandırılmaktadır [36]. Böbrek, üreme sistemi, solunum sistemi, epidermis, göz ve beyin gibi birçok organda lümeni astarlayan epitel hücrelerinde bulunur [3]. Böbrek toplayıcı kanal hücrelerinde AQP2 ile birlikte idrarın konsantre edilmesinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.

AQP3'ün üriner sistemde, idrardan suyun absorpsiyonunda görev yapmadığı, ancak osmolaritesi yüksek idrar nedeniyle su kaybetme eğilimi olan epitel hücrelerine, altındaki bağ dokudan su desteği sağladığı ileri sürülmektedir [37].

Sindirim sistemi epitel hücrelerinde bulunan AQP3, barsak içeriği ve feçesi içine alan katı çevre ile doğrudan karşı karşıya kalan epitel hücrelerinin hidrotasyonunda görev almakta ve barsakta suyun absorpsiyonunu sağlayan lamina propria'ya suyun transferine yardım etmektedir [3].

AQP3, solunum sisteminde nasal boşluk, trake ve bronşları çevreleyen epitellerde tespit edilmiştir. Solunum sistemi epiteli solunum havasına maruz kaldığı ve yüzeyinden buharlaşma yolu ile su kaybettiği için, epitel hücrelerindeki AQP3, kapillerlerdeki kan akımından gelen suyun bol bulunduğu bağ dokudan, yüzeye su transferinden sorumludur [3].

Gözde konjonktivada bulunmakta ve bariyer fonksiyonu görmektedir [28].

Matsuzaki ve arkadaşları [37] AQP3'ün deride dermisten su kaybetmiş epidermal hücrelere, su sağladığını ileri sürmüşlerdir. Yapılan araştırmalarda; AQP3'ün gen ifadesinin osmotik stres ile düzenlendiği ortaya çıkarılmıştır [38].

Mabosheri ve ark. AQP1 ve AQP3'in eklem kıkırdığında bulunduğunu göstermiş ve her iki akuaforini kondrositlerden izole etmeyi başarmışlardır [39]. AQP1 ve AQP3'in kıkırdak hücrelerinin iyonik ve osmotik çevrelerindeki değişikliklere uyumunu sağlayarak intraselüler homeostasisi sağladıkları düşünülmektedir.

AQP4: AQP3 ile birlikte böbreğin toplayıcı kanallarının bazolateral membranlarında bulunmaktadır [40]. İdrarın konsantre edilmesinde bazolateral membrandan su çıkışı için bir su kanalı görevi yapmaktadır ve bu kanal, su transferinin önemli bir kısmından sorumludur [41].

Hızla kasılan iskelet kaslarında, AQP4'ün kasların kasılması ile ilişkili hızlı hacim değişikliklerinde rol oynadığı ve sarkolem-

mada lokalize olduğu gösterilmiştir [42]. Ancak nöromusküler bağlantıda bulunmamaktadır [43].

AQP4'ün mide parietal hücrelerinin bazolateral membranında lokalize olduğu ve HCl salınımına eşlik eden, suyun transselüler transferinde rolü olduğu ileri sürülmektedir [3].

Akciğer ve solunum yolu epitellerinde de AQP4 bulunmaktadır. Bronşiol, trakeal ve nazofarengeal silindirik epitel hücrelerinin bazolateral membranında lokalize olmuştur [31, 44]. Bu epitellerde bulunan AQP4'ün erişkinde ve yenidoğan akciğerlerinde alveolar sıvının temizlenmesinde görev aldığı ve akciğer yaralanmalarından sonraki ödemin oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir.

AQP4 beyinde bol miktarda bulunmaktadır. AQP4 nöronlarda bulunmazken, astrosit uzantılarının uçlarında ve glia hücrelerini sınırlayan membranlarda yoğunlaşmıştır [45]. Ayrıca AQP4'ün astrosit ve ependimal hücrelerde, kolinerjik ve muskarinik reseptörler ile birlikte yerleştiği bildirilmiştir. Su ve elektrolit akışı ile yakın ilişkisi olduğu düşünülmektedir [46]. AQP4'ün bol bulunuşu ve yerleşimi sebebiyle, beyinde ödem oluşumunda rolü olabileceği ileri sürülmektedir [47].

Bu sonuçlar, AQP4'ün beyin su transportunun yönlendirilmesinde anahtar rolü olduğuna ve AQP4 inhibitörlerinin serebral yaralanmalarda beyin ödemi azaltmada kullanılabileceğini düşündürmektedir [48, 49]. Gözde ve iç kulaakta diğer akuaforinlerle birlikte fizyolojik sıvı hareketi, iyonik çevrenin düzenlenmesi ve hacmin korunması gibi önemli fonksiyonları vardır [28].

AQP5: İmmünohistokimyasal çalışmalar AQP5'in submandibular, parotis ve sublingual tükrük bezlerinde ve dildeki küçük submukozal tükrük bezlerinde bulunduğunu göstermiştir [31, 50, 51].

AQP5 ve AQP2'nin aminoasit sekuenlerinin homoloji göstermesi; tükrük bezi hücrelerindeki su geçişinin, böbrek toplayıcı kanallarındaki AQP2'de görülen translokasyon mekanizması yolu ile kontrol edildiği ihtimalini düşündürmektedir [3]. Yine AQP3 ile birlikte

AQP5, primer tükrük oluşumunda transselüler su akışı için bir yol sağlamaktadır [52].

Gastrointestinal sistemde AQP5, mukus salgılayan bezlerin bazılarında bulunmaktadır. Midede pilorik bez hücrelerinde, bağırsakta duodonal bez hücrelerinde ve pankreasta immunohistokimyasal çalışmalarla varlığı tespit edilmiştir. AQP5'in pankreasta pankreatik sekresyon sırasında, su transferinde önemli bir rolü olduğu ileri sürülmektedir [3].

Solunum sisteminde ise, submukozal bez hücrelerinin apikal membranlarında [31], insan ve farelerde extrapulmonar bronşiolde, trake ve bronşlardaki silindirik epitel hücrelerinin apikal membranlarında bulunmaktadır. Akciğerde ise akciğer alveollerini astarlayan tip I pnömositlerde lokalize olmuştur [44]. Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda, AQP5'in tip I alveolar hücrelerde osmotik su geçirgenliğine aracılık ettiği, ancak akciğerlerin normal fonksiyonu için zorunlu olmadığı ortaya çıkmıştır. AQP5'in bronş sıkıştırıcı etkilerinden dolayı, astım ile ilişkisini göstermek üzere daha ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır [3].

Gözde korneanın çok katlı epitelinin plazma membranında bulunan AQP5, stromanın altını astarlayan korneal epitelin şeffaflığını korumada rol oynamaktadır. Gözyaşı sekresyonundaki rolünü anlamak üzere yapılan çalışmaların sonucunda; AQP1, AQP3, AQP4 ya da AQP5 eksikliği bulunan farelerde gözyaşı sıvısının hacminde ve Cl⁻ iyonlarının konsantrasyonun da kontrol grubu ile bir fark gözlenememiştir. Bu sonuçlar AQP5'i de kapsayan aquaforinlerin gözyaşı bezlerinin sıvı sekresyonunda önemli olmadığına işaret etmiştir. Ancak tükrük bezlerinde bulunan AQP5'teki bir defekt tükrük üretiminin bozulması ile sonuçlanmaktadır [28, 53].

AQP6: İnsan ve sıçan böbreği cDNA'sından aquaforinlerin bir homoloğu olarak klonlanarak, WCH3 veya hKID adları verilmiştir. Civa duyarlı osmotik su geçirgenliği gösterdiği ve düşük pH ve HgCl₂ ile aktive olan kapılı iyon kanallarının özelliklerini sergilediği gösterilmiştir [54]. Ayrıca nitrat iyonlarına karşı geçirgen bir nitrat kanalı olarak çalışmaktadır [55]. Bu gözlemler, AQP6'nın hücre yüzüne

su transferinde görev almayan vakuolar tip bir aquaforin olduğunu ileri sürmektedir.

Elektron mikroskopik incelemeler AQP6'nın, böbrekte toplayıcı kanalların epitel hücrelerinin intraselüler vesiküllerinde yerleştiğini göstermiştir [56].

AQP7: Sıçan testislerinde tanımlanmıştır ve AQP3 ile yüksek bir homoloji göstermektedir. Seminifer tübüllerdeki spermatidlerin etrafında lokalize olduğu gösterilmiştir [5]. Seminifer tübül sıvısı hipertonic bir sıvıdır ve AQP7 spermatid gelişimi sırasında sıvı hacminin azaltılmasında görev almaktadır [57]. Yapılan araştırmalarda suyun yanında üre ve gliserole geçirgen olduğu, civa duyarlılığı gösterdiği ve AQP9 ile birlikte arsenit transportundan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. En yoğun olarak yağ dokuda bulunduğu için adipoz aquaforin (AQPap ya da AQPL) olarak adlandırılmaktadır. Buradaki rolünün, plazma gliserol seviyesinin regülasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir [3, 58]. Böbreklerde ise proksimal tübülün fırça kenarlı epitel hücrelerinde lokalize olduğu gösterilmiştir [59].

AQP8: AQP8 uzun bir N terminali ve kısa bir C terminaline sahip olan 28 kDa'luk bir proteindir. Pankreas, karaciğer, kolon, tükrük bezi, böbrek, testis, ductus epididimis, mide, duodenum, jejunum, akciğer, trake ve plesanta gibi pekçok organ ve dokuda tespit edilmiştir [3]. Civa duyarlı bir su geçirgenliğine sahip olduğu ve üreyi geçirirken, gliserole karşı geçirgen olmadığı tespit edilmiştir [60].

AQP8 böbrekte proksimal tübüllerde, korteks ve medullanın toplayıcı kanallarındaki intraselüler membran vesiküllerinde yer almaktadır. Tükrük bezinde ise asiner hücrelerde değil, myoepitelial hücrelerde yerleşim göstermektedir. Karaciğerde intraselüler vesiküllerden kanalikül membranlarına AQP8'in aktarılmasının, glukagon ile indüklenen safra sekresyonunda önemli bir rolü olabileceğine işaret etmektedir. Solunum sisteminde tükrük bezlerinde olduğu gibi, bronşial ve trakeal bezleri çevreleyen myoepitelial hücrelerde bulunmaktadır [61]. Testislerde spermatogenezin tüm safhalarında AQP8 tes-

pit edilmiştir. İmmunohistokimyasal çalışmalar ile sertoli hücrelerinde de varlığı gösterilmiştir. Spermatidlerin spermatozoa'lara farklılaşması sırasında sitoplazmanın sıvılaşmasında rolü olduğu düşünülmektedir [57, 62].

AQP9: İnsan lökositlerinde ve nispeten daha az olmak üzere karaciğer, akciğer ve dalakta da bulunmaktadır [58]. AQP3 ve AQP7 akuagliseroforinleri ile benzerlik göstermektedir [63]. Genelde nötral eriyik kanalı olarak tanımlanır. Hem suya hem de gliserol, üre, purin ve primidinler gibi yüksüz küçük eriyiklere geçirgendir. Sıçanlarda karaciğer, testis ve beyinde tespit edilmiştir [64]. Erkek üreme sisteminde; efferent kanal, vas deferens ve epididimiste silli olmayan hücrelerin apikal membranlarında yer almaktadır. Ekspresyon seviyesi androjen ile kontrol edilmekte ve spermelerin olgunlaşması ve depolanmasında fonksiyon göstermektedir. Dişi üreme sisteminde oositlerin olgunlaşmasında görev almakta ve plasental bariyerden su ve küçük eriyiklerin geçişine yardımcı olmaktadır [3, 4, 47].

Beyinde ifade edilen AQP9 astrositlerde bulunmuştur. Post-iskemik ödemin regülasyonuna yardımcı olmaktadır. Sindirim sisteminde mukus salgılayan goblet hücrelerinde mukusun sentez ve sekresyonuna katılmaktadır [65].

Karaciğerde sünizoidal membranda lokalize olan AQP9 ise, glukoneogenez sırasında hepatositlere gliserol girişini kolaylaştırmaktadır [66].

AQP10: İnsanda klonlanan AQP10'un, AQP3, AQP7 ve AQP9 gibi akuagliseroforinler ile benzer bir sekuense sahip olduğu ve civa duyarlı bir osmotik su geçirgenliği gösterdiği tespit edilmiştir. Nötral eriyikler için kanal fonksiyonuna sahiptir. İnce barsakta, absorpsiyon görevi yapan epitelial hücrelerde yerleşim gösterdiği belirlenmiştir [67]. Erkek üreme sisteminde efferent kanalların silli ve silsiz hücrelerinin apikal membranlarında tanımlanmıştır [4].

SONUÇ

İnsan akuagliseroforinleri AQP3, AQP7, AQP9 ve AQP10 da gliserole karşı geçirgendir. Radioizotop ile işaretli ligantlar kullanılarak

yapılan çalışmalarda bazı akuaforinlerin, örneğin AQP9'un, üre, doğrusal polyoller, purinler, primidinler ve nükleositleri içeren diğer eriyiklerin geçişini kolaylaştırdığını göstermiştir. AQP7 ve AQP9'un ağır metal tuzlarına (örneğin arsenit) geçirgen olduğu rapor edilmiştir. Bitki akuaforinleri, bazı memeli akuaforinleri gibi karbondioksit ve amonyak gibi çözünmüş gazların geçişini kolaylaştırabilir. Genel olarak çoğu akuaforinin iyon geçişine engel olduğu kabul edilmesine rağmen, AQP6 nitrat ve klor gibi anyonlara geçirgendir.

Akuaforinlerden suyun hareketi, öncelikle osmotik gradiyentle yürütülmesine rağmen, geçirgenliğin dış faktörlerden etkilendiği belirlenmiştir. AQP3 geçirgenliği asidik pH ile azalır, oysaki AQP6'nın su ve iyon geçirgenliği benzer şartlarda artar. Ayrıca AQP4'ün su geçirgenliği protein kinaz C aktivasyonu ile azalır ve AQP1, cGMP ile kapanabilmektedir. Birçok hücrede su transportunun, civa içeren bileşiklerle inhibe olduğu bilinmektedir [2]. AQP1'in su transport aktivitesi, civa iyonları ile inhibe edilir ve side direkt mutagenesis ile 5. hidrofolik ilmekteki 189. sistein bu civa duyarlılığının sorumlusu olarak ortaya çıkarılmıştır [68].

Su taşınmasındaki rollerine ilave olarak akuaforinler, fizyolojik önemi olan diğer eriyiklerin de transportuna katılmaktadırlar. Akuagliseroforinlerden AQP7 ve AQP9 yağ dokuda ve karaciğer bulunurlar. Yağların parçalanma ürünü gliserol, AQP7 tarafından yağ dokudan plazmaya transfer edilir ve plazma gliserolü, AQP9 yolu ile uzamış açlık sırasında hepatik glikoz sentezi için (glükoneogenez) substrat sağlamak üzere karaciğere alınır. Bu durum, akuaforinlerin glikoz metabolizmasındaki önemlerine işaret eder. Yine AQP3'ün; gliserol transportu, derinin nemli tutulması ve bariyer fonksiyonunu sürdürmesinde önemli bir rolü vardır. Ayrıca AQP9'un diğer akuaforin alt tipleri ile birlikte, üreme sistemi fizyolojisinde önemli bir role sahip olduğu ileri sürülmektedir. Özellikle spermatogenesis ve blastosistin uterusu implantasyonu.

Yine ses fizyolojisinde akuaförinler yolu ile su transportunu gerektirebilir. AQP 4 fonksiyon eksikliği görülen farelerde duyma kaybı, hatta bazen tamamen sağırılık gözlenmiştir. Ayrıca frekanstan bağımsız tipte duymada bozulma tespit edilmiştir.

Göz çok miktarda damar dışı sıvı içeren özelleşmiş bir organ olduğu için; akuaporinlerin birçok tipi gözde ifade edilmektedir. Akuaförinlerin; göz merceği ve korneanın geçirgenliğini koruma, göz içi basıncı düzenleme ve sinyal iletimi, gözyaşı sekresyonu gibi birçok fizyolojik olayı kapsayan fonksiyonları vardır [3].

Akuaförinlerin çevresel stres şartlarına karşı savunmada önemli rolleri olduğu bir gerçektir. Akuaförinlerin su ve bazı eriyiklerin transportundaki fonksiyonları göz önüne alındığında insandaki su ve eriyik transportu ile ilgili birçok hastalığın tedavisinde yeni fırsatlar yaratabileceği düşünülmektedir. Özellikle de ödemler ve böbrek hastalıklarının tedavilerinin geliştirilmesinde umut vaat etmektedirler.

KAYNAKLAR

- [1]. Agre P, Sasaki S and Chrispeels MJ. 1993. Aquaporins: a family of water channel proteins. *Am J Physiol* 265: F461.
- [2]. Castle NA. 2005. Aquaporins as targets for drug discovery. *Drug Discov Today* 10: 485-493.
- [3]. Takata K, Matsuzaki T, and Tajika Y. 2004. Aquaporins: water channel proteins of the cell membrane. *Prog Histochem Cytochem* 39: 1-83.
- [4]. Da Silva N, Pietrement C, Brown D, and Breton S. 2006. Segmental and cellular expression of aquaporins in the male excurrent duct. *Biochim Biophys Acta* 1758: 1025-1033.
- [5]. Jung JS, Bhat RV, Preston GM, Guggino WB, Baraban JM and Agre P. 1994. Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 13052-13056.
- [6]. Verbavatz JM, Brown D, Sabolic I, Valenti G, Ausiello DA, Van Hoek AN, Ma T and Verkman AS. 1993. Tetrameric assembly of CHIP28 water channels in liposomes and cell membranes: a freeze-fracture study. *J Cell Biol* 123: 605-618.
- [7]. Sui H, Han BG, Lee JK, Walian P and Jap BK. 2001. Structural basis of water-specific transport through the AQP1 water channel. *Nature* 414: 872-878.
- [8]. Tajkhorshid E, Nollert P, Jensen MO, Miercke LJ, O'Connell J, Stroud RM and Schulten K. 2002. Control of the selectivity of the aquaporin water channel family by global orientational tuning. *Science* 296: 525-530.
- [9]. Kaldenhoff R, Eckert M. 1999. Features and function of plant aquaporins. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* 52: 1-6.
- [10]. Maurel C. 2007. Plant aquaporins: novel functions and regulation properties. *FEBS Lett* 581: 2227-2236.
- [11]. Kaldenhoff R and Fischer M. 2006. Functional aquaporin diversity in plants. *Biochim Biophys Acta* 1758: 1134-1141.
- [12]. Loque D, Ludewig U, Yuan L and Von Wieren N. 2005. Tonoplast intrinsic proteins AtTIP2;1 and AtTIP2;3 facilitate NH₃ transport into the vacuole. *Plant Physiol* 137: 671-680.
- [13]. Holm LM, Jahn TP, Moller AL, Schjoerring JK, Ferri D, Klaerke DA and Zeuthen T. 2005. NH₃ and NH₄⁺ permeability in aquaporin-expressing *Xenopus* oocytes. *Pflügers Arch* 450: 415-428.
- [14]. Fortin MG, Zelechowska M and Verma DP. 1985. Specific targeting of membrane nodulins to the bacteroid-enclosing compartment in soybean nodules. *Embo J* 4: 3041-3046.

- [15]. Dean RM, Rivers RL, Zeidel ML and Roberts DM. 1999. Purification and functional reconstitution of soybean nodulin 26. An aquaporin with water and glycerol transport properties. *Biochemistry* 38: 347-353.
- [16]. Niemietz CM and Tyerman SD. 2000. Channel-mediated permeation of ammonia gas through the peribacteroid membrane of soybean nodules. *FEBS Lett* 465: 110-114.
- [17]. Schuurmans JA, Van Dongen JT, Rutjens BP, Boonman A, Pieterse CM and Borstlap AC. 2003. Members of the aquaporin family in the developing pea seed coat include representatives of the PIP, TIP, and NIP subfamilies. *Plant Mol Biol* 53: 633-645.
- [18]. Johanson U, Karlsson M, Johansson I, Gustavsson S, Sjoval S, Fraysse L, Weig AR and Kjellbom P. 2001. The complete set of genes encoding major intrinsic proteins in *Arabidopsis* provides a framework for a new nomenclature for major intrinsic proteins in plants. *Plant Physiol* 126: 1358-1369.
- [19]. Chaumont F, Barrieu F, Jung R and Chrispeels MJ. 2000. Plasma membrane intrinsic proteins from maize cluster in two sequence subgroups with differential aquaporin activity. *Plant Physiol* 122: 1025-1034.
- [20]. Schaffner AR. 1998. Aquaporin function, structure, and expression: are there more surprises to surface in water relations? *Planta* 204: 131-139.
- [21]. Zardoya R. 2005. Phylogeny and evolution of the major intrinsic protein family. *Biol Cell* 97: 397-414.
- [22]. Lopez F, Bousser A, Sissoeff I, Gaspar M, Lachaise B, Hoarau J and Mahe A. 2003. Diurnal regulation of water transport and aquaporin gene expression in maize roots: contribution of PIP2 proteins. *Plant Cell Physiol* 44: 1384-1395.
- [23]. Martre P, Morillon R, Barrieu F, North GB, Nobel PS and Chrispeels MJ. 2002. Plasma membrane aquaporins play a significant role during recovery from water deficit. *Plant Physiol* 130: 2101-2110.
- [24]. Bots M, Feron R, Uehlein N, Weterings K, Kaldenhoff R and Mariani T. 2005. PIP1 and PIP2 aquaporins are differentially expressed during tobacco anther and stigma development. *J Exp Bot* 56: 113-121.
- [25]. Hanba YT, Shibasaka M, Hayashi Y, Hayakawa T, Kasamo K, Terashima I and Katsuhara M. 2004. Overexpression of the barley aquaporin HvPIP2;1 increases internal CO₂ conductance and CO₂ assimilation in the leaves of transgenic rice plants. *Plant Cell Physiol* 45: 521-529.
- [26]. Tanghe A, Van Dijck P and Thevelein JM. 2006. Why do microorganisms have aquaporins? *Trends Microbiol* 14: 78-85.
- [27]. Zampighi GA, Eskandari S, Hall J E, Zampighi L and Kreman M. 2002. Micro-domains of AQP0 in lens equatorial fibers. *Exp Eye Res* 75: 505-519.
- [28]. Verkman A S. 2003. Role of aquaporin water channels in eye function. *Exp Eye Res* 76: 137-143.
- [29]. Sabolic I, Valenti G, Verbavatz JM, Van Hoek AN, Verkman AS, Ausiello DA and Brown D. 1992. Localization of the CHIP28 water channel in rat kidney. *Am J Physiol* 263: C1225-1233.
- [30]. Mathai JC, Mori S, Smith BL, Preston GM, Mohandas N, Collins M, Van Zijl PC, Zeidel ML and Agre P. 1996. Functional analysis of aquaporin-1 deficient red cells. The Colton-null phenotype. *J Biol Chem* 271: 1309-1313.

- [31]. Nielsen S, King LS, Christensen BM, and Agre P. 1997. Aquaporins in complex tissues. II. Subcellular distribution in respiratory and glandular tissues of rat. *Am J Physiol* 273: C1549-1561.
- [32]. Yang B, Folkesson HG, Yang J, Matthay MA, Ma T and Verkman A S. 1999. Reduced osmotic water permeability of the peritoneal barrier in aquaporin-1 knockout mice. *Am J Physiol* 276: C76-81.
- [33]. Li J and Verkman AS. 2001. Impaired hearing in mice lacking aquaporin-4 water channels. *J Biol Chem* 276: 31233-31237.
- [34]. Sun TX, Van Hoek A, Huang Y, Bouley R, McLaughlin M and Brown D. 2002. Aquaporin-2 localization in clathrin-coated pits: inhibition of endocytosis by dominant-negative dynamin. *Am J Physiol Renal Physiol* 282: F998-1011.
- [35]. Hildenbrand A, Lalitkumar L, Nielsen S, Gemzell-Danielsson K, and Stavreus-Evers A. 2006. Expression of aquaporin 2 in human endometrium. *Fertil Steril* 86: 1452-1458.
- [36]. Ma T, Frigeri A, Hasegawa H and Verkman AS. 1994. Cloning of a water channel homolog expressed in brain meningeal cells and kidney collecting duct that functions as a stilbene-sensitive glycerol transporter. *J Biol Chem* 269: 21845-21849.
- [37]. Matsuzaki T, Suzuki T, Koyama H, Tanaka S and Takata K. 1999. Water channel protein AQP3 is present in epithelia exposed to the environment of possible water loss. *J Histochem Cytochem* 47: 1275-1286.
- [38]. Sugiyama Y, Ota Y, Hara M and Inoue S. 2001. Osmotic stress up-regulates aquaporin-3 gene expression in cultured human keratinocytes. *Biochim Biophys Acta* 1522: 82-88.
- [39]. Mobasheri A, Trujillo E, Bell S, Carter SD, Clegg P D, Martin-Vasallo P and Marples D. 2004. Aquaporin water channels AQP1 and AQP3, are expressed in equine articular chondrocytes. *Vet J* 168: 143-150.
- [40]. Frigeri A, Gropper MA, Turck CW and Verkman AS. 1995. Immunolocalization of the mercurial-insensitive water channel and glycerol intrinsic protein in epithelial cell plasma membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92: 4328-4331.
- [41]. Chou CL, Ma T, Yang B, Knepper MA and Verkman AS. 1998. Fourfold reduction of water permeability in inner medullary collecting duct of aquaporin-4 knockout mice. *Am J Physiol* 274: C549-554.
- [42]. Frigeri A, Nicchia GP, Verbavatz JM, Valenti G and Svelto M. 1998. Expression of aquaporin-4 in fast-twitch fibers of mammalian skeletal muscle. *J Clin Invest* 102: 695-703.
- [43]. Crosbie RH, Dovico SA, Flanagan JD, Chamberlain JS, Ownby CL and Campbell K P. 2002. Characterization of aquaporin-4 in muscle and muscular dystrophy. *Faseb J* 16: 943-949.
- [44]. Kreda SM, Gynn MC, Fenstermacher DA, Boucher RC and Gabriel SE. 2001. Expression and localization of epithelial aquaporins in the adult human lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 24: 224-234.
- [45]. Ding JH, Sha LL, Chang J, Zhou XQ, Fan Y and Hu G. 2007. Alterations of striatal neurotransmitter release in aquaporin-4 deficient mice: An in vivo microdialysis study. *Neurosci Lett* 422: 175-180.
- [46]. Badaut J, Verbavatz JM, Freund-Mercier MJ and Lasbennes F. 2000. Presence of aquaporin-4 and muscarinic receptors in astrocytes and ependymal cells in rat brain: a clue to a common function? *Neurosci Lett* 292: 75-78.

- [47]. Beall MH, Wang S, Yang B, Chaudhri N, Amidi F and Ross MG. 2007. Placental and membrane aquaporin water channels: correlation with amniotic fluid volume and composition. *Placenta* 28: 421-428.
- [48]. Manley GT, Fujimura M, Ma T, Noshita N, Filiz F, Bollen AW, Chan P and Verkman AS. 2000. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med* 6: 159-163.
- [49]. Papadopoulos MC, Krishna S and Verkman AS. 2002. Aquaporin water channels and brain edema. *Mt Sinai J Med* 69: 242-248.
- [50]. Matsuzaki T, Suzuki T, Koyama H, Tanaka S and Takata K. 1999. Aquaporin-5 (AQP5), a water channel protein, in the rat salivary and lacrimal glands: immunolocalization and effect of secretory stimulation. *Cell Tissue Res* 295: 513-521.
- [51]. Matsuzaki T, Tajika Y, Suzuki T, Aoki T, Hagiwara H and Takata K. 2003. Immunolocalization of the water channel, aquaporin-5 (AQP5), in the rat digestive system. *Arch Histol Cytol* 66: 307-315.
- [52]. Gresz V, Kwon TH, Hurley PT, Varga G, Zelles T, Nielsen S, Case RM and Steward MC. 2001. Identification and localization of aquaporin water channels in human salivary glands. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281: G247-254.
- [53]. Moore M, Ma T, Yang B and Verkman AS. 2000. Tear secretion by lacrimal glands in transgenic mice lacking water channels AQP1, AQP3, AQP4 and AQP5. *Exp Eye Res* 70: 557-562.
- [54]. Ma T, Frigeri A, Skach W and Verkman AS. 1993. Cloning of a novel rat kidney cDNA homologous to CHIP28 and WCH-CD water channels. *Biochem Biophys Res Commun* 197: 654-659.
- [55]. Ikeda M, Beitz E, Kozono D, Guggino W B, Agre P and Yasui M. 2002. Characterization of aquaporin-6 as a nitrate channel in mammalian cells. Requirement of pore-lining residue threonine 63. *J Biol Chem* 277: 39873-39879.
- [56]. Yasui M, Kwon TH, Knepper MA, Nielsen S and Agre P. 1999. Aquaporin-6: An intracellular vesicle water channel protein in renal epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 5808-5813.
- [57]. Sohara E, Ueda O, Tachibe T, Hani T, Jishage K, Rai T, Sasaki S and Uchida S. 2007. Morphologic and functional analysis of sperm and testes in Aquaporin 7 knockout mice. *Fertil Steril* 87: 671-676.
- [58]. Hibuse T, Maeda N, Nagasawa A and Funahashi T. 2006. Aquaporins and glycerol metabolism. *Biochim Biophys Acta* 1758: 1004-1011.
- [59]. Ishibashi K, Imai M and Sasaki S. 2000. Cellular localization of aquaporin 7 in the rat kidney. *Exp Nephrol* 8: 252-257.
- [60]. Ma T, Yang B and Verkman AS. 1997. Cloning of a novel water and urea-permeable aquaporin from mouse expressed strongly in colon, placenta, liver, and heart. *Biochem Biophys Res Commun* 240: 324-328.
- [61]. Elkjaer ML, Nejsum LN, Gresz V, Kwon TH, Jensen UB, Frokiaer J and Nielsen S. 2001. Immunolocalization of aquaporin-8 in rat kidney, gastrointestinal tract, testis, and airways. *Am J Physiol Renal Physiol* 281: F1047-1057.
- [62]. Calamita G, Mazzone A, Bizzoca A and Svelto M. 2001. Possible involvement of aquaporin-7 and -8 in rat testis development and spermatogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 288: 619-625.
- [63]. Ishibashi K, Kuwahara M, Gu Y, Tanaka Y, Marumo F and Sasaki S. 1998. Cloning and functional expression of a new

- aquaporin (AQP9) abundantly expressed in the peripheral leukocytes permeable to water and urea, but not to glycerol. *Biochem Biophys Res Commun* 244: 268-274.
- [64]. Tsukaguchi H, Shayakul C, Berger UV, Mackenzie B, Devidas S, Guggino WB, Van Hoek AN and Hediger MA. 1998. Molecular characterization of a broad selectivity neutral solute channel. *J Biol Chem* 273: 24737-24743.
- [65]. Okada S, Misaka T, Matsumoto I, Watanabe H and Abe K. 2003. Aquaporin-9 is expressed in a mucus-secreting goblet cell subset in the small intestine. *FEBS Lett* 540: 157-162.
- [66]. Kuriyama H, Shimomura I, Kishida K, Kondo H, Furuyama N, Nishizawa H, Maeda N, Matsuda M, Nagaretani H, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T and Matsuzawa Y. 2002. Coordinated regulation of fat-specific and liver-specific glycerol channels, aquaporin adipose and aquaporin 9. *Diabetes* 51: 2915-2921.
- [67]. Ishibashi K, Morinaga T, Kuwahara M, Sasaki S and Imai M. 2002. Cloning and identification of a new member of water channel (AQP10) as an aquaglyceroporin. *Biochim Biophys Acta* 1576: 335-340.
- [68]. Preston GM, Jung JS, Guggino WB and Agre P. 1993. The mercury-sensitive residue at cysteine 189 in the CHIP28 water channel. *J Biol Chem* 268: 17-20.