

Akwaporyny – nowy element w regulacji gospodarki wodnej organizmu

ANDRZEJ CIECHANOWICZ, MAJA KRZYSZTAŁOWSKA, AGNIESZKA BIŃCZAK-KULETA

Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie, Zakład Biochemii Klinicznej i Molekularnej, kierownik: *prof. dr hab. med. A. Ciechanowicz*

Akwaporyny – nowy element w regulacji gospodarki wodnej organizmu

Ciechanowicz A., Krzyształowska M., Bińczak-Kuleta A.

Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie, Zakład Biochemii Klinicznej i Molekularnej

Akwaporyny to rodzina integralnych białek błonowych, które tworzą kanały do transportu cząsteczek wody. Niektóre z nich mają również zdolność transportowania małych cząsteczkowych, pozbawionych ładunku rozpuszczalników, takich jak glicerol (akwagliceroporyny). Rozpowszechnienie akwaporyn w świecie przyrody i ich unikatowa funkcja sprawiły, że poszczególne białka tej rodziny charakteryzuje wysoki stopień wewnątrz- i międzygatunkowej homologii, zwłaszcza w obszarach formujących wewnętrzną ścianę kanału.

W pracy omówiono aktualną wiedzę na temat roli kanałów do transportu wody w regulacji homeostazy organizmu na podstawie wyników doświadczeń przeprowadzonych na myszach pozbawionych genów kodujących poszczególne akwaporyny oraz badań osób z wrodzonymi lub nabytymi nieprawidłowościami w ich funkcjonowaniu, a także z uwzględnieniem możliwości farmakologicznej regulacji aktywności tych kanałów.

Słowa kluczowe: transport wody, kanały wodne, akwaporyny

Pol. Merk. Lek., 2009, XXVII, 158, 144

Aquaporins – a new element in the regulation of body water homeostasis

Ciechanowicz A., Krzyształowska M., Bińczak-Kuleta A.

Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland, Department of Clinical and Molecular Biochemistry

Aquaporins represent an ubiquitous class of integral membrane proteins that are serving in the passage of water across cell membrane. A subset of aquaporins may additionally facilitate transmembrane permeation of small neutral solutes such as glycerol (aquaglyceroporins).

The widespread occurrence and an unique function of aquaporins give rise to the high degree of their intra- and interspecies homology, especially in their regions forming the internal wall of channel.

The review presents current knowledge about the role of water channels in regulation of body homeostasis basing on results of experiments with mice lacking various aquaporins genes and studies on humans with inherited or acquired abnormalities in their function as well as about potential perspectives of pharmacological regulation of aquaporin activity.

Key words: water transport, water channels, aquaporins

Pol. Merk. Lek., 2009, XXVII, 158, 144

Przez ponad stulecie uczeni zajmujący się mechanizmami transportu cieczy szukali odpowiedzi na fundamentalne pytanie, jak woda jest transportowana przez błony biologiczne, takie jak na przykład złożona z dwóch warstw lipidów błona komórkowa. I chociaż prosta dyfuzja cząsteczek wody przez obie warstwy lipidów dotyczy praktycznie wszystkich błon biologicznych, to odkrycie, że ma ona niewielką szybkość i ograniczone natężenie, szybko uświadomiło badaczom, iż muszą istnieć inne, wydajniejsze mechanizmy transportu H₂O. Już w 1877 roku niemiecki biolog *Wilhelm F.P. Pfeffer* w dziele „Osmotische Untersuchungen” wyraził przypuszczenie, że w błonach komórek zwierząt muszą być obecne szczególne cząsteczki umożliwiające przechodzenie molekuł wody [21]. Do koncepcji „kanałów” lub „porów” dla wody tkwiących w błonach komórkowych powrócono w latach 70. ubiegłego stulecia między innymi za sprawą doświadczeń poświęconych regulacji transportu H₂O w erytrocytach, które przeprowadzili *Macey i Farmer* [16]. Badacze ci odkryli, że przepuszczalność błony erytrocytów dla wody podlega silnemu ograniczeniu przez związki ręci, co wskazywało na białkową strukturę hipotetycznych kanałów dla wody. W 1986 roku rumuński badacz *Gheorghe H. Benga* zidentyfikował w błonie erytrocytów białka uczestniczące w transporcie wody i potwierdził, że transport ten podlega hamowaniu przez związki ręci [6]. Niestety, odkrycie to pozostało niedocenione i niedostrzeżone, gdyż Nagrodę Nobla za odkrycie kanałów dla wody otrzymał w roku 2003 amerykański badacz *Peter Agre*.

ODKRYCIE AKWAPORYNY 1

W roku 1987 *Peter Agre* i wsp. odkryli w błonie erytrocytów białko o masie cząsteczkowej około 30 kDa, związane z antygenem D w układzie Rh (jak się później okazało, masa cząsteczkowa tego białka wynosi 28 kDa) [4]. Rok później badacze ci stwierdzili, że poza erytrocytami białko jest obecne również w błonie komórki nabłonka kanalika dystalnego, co sugerowało, że może ono odgrywać rolę w transporcie wody [11]. W 1991 roku w laboratorium Uniwersytetu Johna Hopkinsa w Baltimore Preston sklonowali komplementarny DNA (cDNA) tego białka, znanego odtąd jako CHIP28 (CHannel-forming Integral Protein) [22]. Pierwszym bezpośrednim dowodem udziału CHIP28 w transporcie wody przez błonę komórkową było wywołane nasilonym napływem H₂O zwiększenie objętości oocytów żaby, transfekowanych jego komplementarnym RNA (cRNA) [23]. Wątpliwości odnośnie do tego, czy CHIP28 jest rzeczywiście kanałem dla wody, czy jedynie aktywuje natywny kanał obecny w błonie oocyta, ostatecznie rozwiały wyniki doświadczenia przeprowadzonego przez *Zeidela* i wsp. [33]. Wprowadzenie oczyszczonego białka CHIP28 bezpośrednio do sztucznej błony lipidowej (liposom bez własnych białek błonowych) powodowało bowiem szybki napływ wody oraz gwałtowne zwiększenie objętości liposomu. Już wkrótce okazało się, że białko opisane akronimem CHIP28 jest tylko jednym z bardzo wielu członków dużej rodziny (superrodzina) kanałów dla wody, od 1993 roku nazywanych akwaporynami. Do dzisiaj odkryto co najmniej

300 różnych akwaporyn (u człowieka co najmniej 13, tab.). Białka te występują u kręgowców i bezkręgowców, w roślinach, a nawet w bakteriach. Pod względem czynnościowym kanały te dzieli się na dwie duże grupy. Pierwszą z nich tworzą tzw. prawdziwe akwaporyny, będące kanałami wyłącznie dla cząsteczek wody. Druga grupa zaś to akwagliceroporyny, które oprócz wody transportują również małowadunkowe, pozbawione ładunku rozpuszczalniki, takie jak glicerol.

BUDOWA AKWAPORYN A MECHANIZM SELEKTYWNEGO TRANSPORTU WODY

Rozpowszechnienie akwaporyn w świecie przyrody oraz ich unikatowa funkcja, jaką jest transport tak szczególnego związku chemicznego, sprawiły, że poszczególne białka tej rodziny charakteryzuje wysoki stopień wewnątrz- i międzygatunkowej homologii, zwłaszcza w obszarach formujących wewnętrzną ścianę kanału. Każda z podjednostek homotrimeru akwaporyny (masa cząsteczkowa 28 kDa) tworzy pojedynczy kanał dla wody. Analiza pierwszorzędowej struktury akwaporyny wskazuje, że białko to jest zbudowane z dwóch powtórzeń sekwencji, z których każda koduje trzy helisy przezbłonowe oraz krótką pętlę łączącą, tworzącą tzw. półpor („hemipor”). Te krótkie pętle, zawierające charakterystyczny dla niemal wszystkich akwaporyn motyw trzech aminokwasów (NPA – Asparagina, Prolina, Alanina), formują we wnętrzu błony komórkowej właściwy por, otoczony na kształt palisady sześcioma przezbłonowymi helisami. Niezwykle konserwatywna struktura akwaporyny warunkuje ten szczególny i w pełni unikatowy mechanizm selektywnego transportu wody. Selektywność ta sprawia, że kanał nie jest przepuszczalny dla jonów hydroniowych (H_3O^+), tj. łańcucha połączonego ze sobą wiązaniem wodorowym kolejnych cząsteczek wody („uprotonowana” woda). W przypadku braku tej selektywności do wnętrza komórki wraz z każdą cząsteczką wody przedostawałby się jeden jon wodorowy. Pierwszą barierę zapewniającą pełną selektywność akwaporyny stanowi przewężenie kanału spowodowane przez boczne łańcuchy argininy w pozycji 195 (R195), fenyloalaniny w pozycji 56 (F56) i histydyny w pozycji 180 (H180) oraz przez karbonylowe atomy węgla łańcucha głównego glicyny w pozycji 188 (G188) i

cysteiny w pozycji 189 (C189). Z kolei silny dodatni ładunek argininy w pozycji 195, występującej we wszystkich białkach z superrodziny akwaporyn, zapewnia odpychanie jonów hydroniowych. Przed przenikaniem protonów chroni również silny dipol utworzony przez krótkie pętle z motywem NPA, który reorientuje cząsteczkę wody przepływającą przez kanał. Reorientacja dipola tej cząsteczki wody rozrywa jej wiązania wodorowe z sąsiednimi cząsteczkami (tj. cząsteczką położoną powyżej i cząsteczką położoną poniżej) i eliminuje możliwość przeniesienia protonu [3, 8, 9, 15, 19, 28].

GENETYCZNE UWARUNKOWANIA ZABURZENIA CZYNNOŚCI AKWAPORYN CZŁOWIEKA

„Szanujcie wasze wyjątki! [...] Wyjątki są jak chropowate fundamenty wznoszonego budynku” – te słowa *Williamy Bate-sona* padły podczas jego wykładu na Uniwersytecie w Cambridge ponad sto lat temu (23 października 1908 roku) [5], są jednak wciąż aktualne, również w odniesieniu do patologii związanej z nieprawidłowym funkcjonowaniem akwaporyn. Fundamentalne znaczenie dla zrozumienia miejsca akwaporyn w regulacji homeostazy organizmu człowieka mają wyniki badań osób z dziedzicznymi zaburzeniami czynności *AQP0* lub *AQP1*, a zwłaszcza głównej akwaporyny nerkowej, tj. *AQP2*.

W roku 2000 *Berry* i wsp. opisali dwie rodziny z wrodzoną postacią zaćmy, której przyczyną były mutacje typu zmiany sensu genu kodującego akwaporynę 0 (odpowiednio: E134G lub T138R *AQP0*) [7].

Dotychczas zidentyfikowano na świecie tylko sześć rodzin z całkowitym niedoborem pierwszej akwaporyny (tzw. fenotyp „*AQP1-null*”). W normalnych warunkach, przy prawidłowej podaży płynów, jedynym odchyleniem wykrywanym u osób dotkniętych tą mutacją jest brak antygeny grupy krwi *Coltona*. Natomiast przy ograniczeniu podaży płynów u osób tych ujawnia się upośledzona zdolność zagęszczania moczu oraz zmniejszona przepuszczalność dla wody w włosniczkach spłotu okołoskrzelikowego. Według *Agre*, to ostatnie zjawisko może stanowić wyjaśnienie bardzo rzadkiego występowania fenotypu „*AQP1-null*”. W okresie porodu płuca płodu, będące dotąd narządem sekrecyjnym, stają się orga-

Tabela. Charakterystyka akwaporyn człowieka
Table. Characteristics of human aquaporins

Akwaporyna	Synonim	Locus	Lokalizacja narządowa	Funkcja	Następstwo mutacji
AQP0	MIP	12q13	soczewka	białko strukturalne?	zaćma
AQP1	CHIP28	7p14	nerki, erytrocyty, nabłonki, włosniczki	kanał dla wody (konstitutyny)	upośledzenie zagęszczania moczu przy ograniczeniu podaży płynów
AQP2	WCH-CD	12q13	nerki, jądra	kanał dla wody regulowany przez wazopresynę	drugi typ nerkopochodnej moczówki prostej
AQP3	GLIP	9p13	nerki, nabłonki	kanał dla wody (przepuszczalny dla glicerolu)	umiarkowana poluria ?
AQP4	MIWC	18q11.2-12.1	nerki, nabłonki, glej	kanał dla wody	łagodna poluria ?
AQP5	brak	12q13	ślinianki, płuca, oko	kanał dla wody	?
AQP6	WCH3	12q13	nerki	kanał dla chlorków (zakwaszenie moczu?)	?
AQP7	brak	9p13	nerki, jądra, adipocyty	kanał dla wody (przepuszczalny dla glicerolu i mocznika)	?
AQP8	brak	16p12	nerki, jądra, najądrza, trzustka, wątroba, serce, jelito grube, łożysko	kanał dla wody	?
AQP9	brak	15q22.1-22.2	nerki, wątroba, leukocyty, płuca, śledziona, mózg, jądra i najądrza	kanał dla wody i małych cząsteczek bez ładunku	?
AQP10	brak	1q22	jelito cienkie	kanał dla wody	?
AQP11	brak	11q13.4	nerki, mózg, nadnercza, trzustka, łożysko	?	?
AQP12	brak	2q37.3	trzustka	?	?

MIP – Major Intrinsic Protein, CHIP28 – Channel Forming Integral Protein, WCH – Water Channel, CD – Collecting Duct, GLIP – Glycerol-Transporting Integral Protein, MIWC – Mercury-Insensitive Water Channel

nem absorpcyjnym, a trwała niezdolność noworodka do przesunięcia płynu z tkanki śródmiąższowej płuc do przestrzeni wewnątrznaczyniowej może prowadzić do jego śmierci [2].

Mutacje typu utrata funkcji (loss of function) genu kodującego akwaporynę 2 są przyczyną drugiego typu nerkopochodnej moczówki prostej (Nephrogenic Diabetes Insipidus – NDI). Pierwszy typ NDI wywołują mutacje genu dla drugiego typu receptora dla wazopresyny (V_2R) (OMIM 304800). W większości przypadków drugi typ NDI (NDI2) to zespół dziedziczony autosomalnie recesywnie (OMIM 222000), spowodowany mutacjami prowadzącymi do zaburzeń fałdowania białka, na skutek czego traci ono zdolność przechodzenia z siateczki endoplazmatycznej do błony komórkowej. Z kolei mutacje powodujące NDI2 dziedziczony autosomalnie dominująco (OMIM 107777) wykrywano wyłącznie w części genu *AQP2*, kodującej koniec karboksylowy białka [12].

ASPEKTY KLINICZNE ZABURZENIA CZYNNOŚCI AKWAPORYN CZŁOWIEKA

Wyjaśnienie patogenezy obu typów dziedzicznej nerkopochodnej moczówki prostej udokumentowało kluczowe znaczenie powiązania między systemem transdukcji sygnału po pobudzeniu V_2R przez wazopresynę (ADH) a działaniem akwaporyny typu 2 w regulacji transportu wody w kanalikach zbiorczych nerek zarówno w przypadku szybkiej natychmiastowej, jak i wolnej późnej odpowiedzi na ten hormon. Związanie ADH z drugim typem receptora dla wazopresyny, zlokalizowanego w błonie komórek głównych kanalików zbiorczych, przez zwiększenie aktywności cykazy adenylowej nasila generację cyklicznego monofosforanu adenozy (cAMP), co w konsekwencji zwiększa aktywność kinazy białkowej A (PKA). W szybkiej odpowiedzi na ADH w reakcji katalizowanej przez PKA dochodzi do fosforylacji seryny w pozycji 256 (koniec karboksylowy) monomeru *AQP2*. Fosforylacja co najmniej trzech monomerów akwaporyny jest warunkiem koniecznym do translokacji tego białka z pęcherzyka wewnątrzkomórkowego do szczytowej błony komórki głównej, a następnie endocytozy *AQP2* lub jej wydalania do światła cewek nerkowych po ustąpieniu działania ADH. W procesie redystrybucji *AQP2* w komórce istotną rolę odgrywa złożona sieć białek cytoszkieletu. W odpowiedzi późnej katalizowana przez PKA fosforylacja czynników transkrypcyjnych, takich jak białko CREB lub czynniki c-Jun/c-Fos, skutkuje – przez nasilenie transkrypcji genu *AQP2* – zwiększeniem wytwarzania akwaporyny [14].

W codziennej praktyce klinicznej znacznie częściej, niż rzadkie wrodzone postaci NDI, przyczyną zespołu objawów typowych dla moczówki prostej mogą być zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokalcemia lub hiperkalcemia, albo zastosowane leki, np. terapia litem. W tym ostatnim przypadku zmniejszona ekspresja *AQP2* w komórkach kanalików zbiorczych jest spowodowana ograniczaniem przez lit aktywności cykazy adenylowej, a w konsekwencji zmniejszeniem syntezy drugiego przekaznika, jakim jest cAMP [14]. Choć mechanizm hamowania redystrybucji akwaporyny 2 do błony komórkowej na skutek zwiększonego stężenia wapnia zewnątrzkomórkowego jest nadal nie do końca wyjaśniony, to istotne znaczenie w tym procesie wydają się mieć: zmniejszone generowanie cAMP, aktywacja kinazy białkowej C znanej z przeciwdziałania odpowiedzi na wazopresynę oraz stabilizacja cytoszkieletu (zwiększenie zawartości F-aktyny) [24, 27].

Warto w tym miejscu przypomnieć pierwszą udokumentowaną, choć raczej nieświadomą, próbę zahamowania aktywności akwaporyn. W 1920 roku w klinice *Wenckebacha* w Wiedniu student medycyny *Alfred Vogl* po podaniu choremu na kiłę i niewydolność serca novasurolu, organicznego związku rtęci, z dumą odnotował, że spowodował największą diurezę w historii (> 10 l/24 h) [10, 30]. Dziś już wiemy, że diuretyczne właściwości rtęci (diuretyków rtęciowych) wynikają ze związania jej z grupą sulfhydrylową cysteiny w pozycji 189

akwaporyny, co całkowicie zatrzymuje transport wody przez ten kanał [15].

Z drugiej strony, należy dostrzec istotną rolę, jaką w stanach retencji wody w organizmie, w pewnym sensie będących patofizjologicznym przeciwieństwem moczówki prostej, na przykład w zastoinowej niewydolności serca lub w marskości wątroby, odgrywa wywołana nadmiarem wazopresyny zwiększona aktywność *AQP2* w nerkowych kanalikach zbiorczych. Obserwacje te były podstawą opracowania sposobów ingerencji farmakologicznej pozwalającej w sposób bardziej kontrolowany, niż miało to miejsce w przypadku diuretyków rtęciowych, regulować transport wody w cewkach dystalnych.

Obecnie największe nadzieje w tej dziedzinie wiąże się z waptanami, niepeptydowymi antagonistami receptora wazopresyny. Waptany powodują akwarezę, tj. wydalanie wolnej wody oszczędzające elektrolity [20]. Opisany w 1997 roku preparat OPC-31260 okazał się być pierwszym niepeptydowym antagonistą o znacznie większym powinowactwie do V_2R niż do pozostałych typów receptora wazopresyny ($V_{1a}R$ i $V_{1b}R$) [26]. Rok później przez modyfikację cząsteczki OPC-31260 otrzymano tolvaptan (OPC-41061) [27]. Obecnie, oprócz tego ostatniego leku, w próbach klinicznych oceniane są jeszcze dwa preparaty antagonistów V_2R : lixiwaptan i satawaptan oraz będący antagonistą receptorów V_{1a} i V_2 – koniwaptan [20, 31]. Lek ten jest jak dotychczas jedynym waptanem dopuszczonym do stosowania klinicznego przez Urząd ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) [20]. Waptany mogą być także stosowane do zatrzymania wielotorbielowatego zwyrodnienia nerek typu dorosłych (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease – ADPKD) [26]. Stosowanie tolvaptanu u szczurów hamowało rozwój zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek na skutek zmniejszenia aktywności cykazy adenylowej. Prowadziło to zarówno do zmniejszenia objętości torbieli i masy nerek, jaki i mniejszego nasilenia procesu włóknienia [13]. W styczniu 2007 roku rozpoczęto duże (1500 chorych) wielośrodkowe badanie TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes), które za kilka lat może przynieść odpowiedź na pytanie, czy tolvaptan jest skuteczny także w przypadku stosowania u ludzi w spowalnianiu progresji ADPKD [26, 31].

Należy również wspomnieć, że wyniki przeprowadzonych przez *Martina* i wsp. prób klinicznych z udziałem chorych na niewydolność serca wskazują, że krótkotrwała, selektywna blokada V_2R prowadzi nie tylko do zwiększenia diurezy, ale także do zmniejszenia wydalania z moczem akwaporyny 2. Według tych autorów, wydalanie *AQP2* z moczem może być uznane za czuły, biochemiczny wskaźnik jej aktywności w nerkach, przydatny w monitorowaniu efektu farmakoterapii [17].

WYNIKI DOŚWIADCZEŃ NA MYSZACH POZBAWIONYCH GENÓW AKWAPORYN

Na zakończenie warto wskazać na istotne znaczenie, jakie dla poznania roli akwaporyn, w tym i ich działania pozanerkowego, miały wyniki doświadczeń *Verkmana* i wsp., przeprowadzanych na myszach pozbawionych genów kodujących poszczególne akwaporyny (tzw. *AQP-knockout mice*) [18, 28, 29]. Nie jest zaskoczeniem obserwacja, że nawet przy prawidłowej podaży płynów u myszy bez *AQP1* lub *AQP3* stwierdza się poliurię. Diureza ta jest jeszcze większa u myszy pozbawionych obu tych akwaporyn (tzw. double knockout). Natomiast „wypukanie” genu *AQP4* nie wpływało istotnie na wielkość diurezy. Po 36-godzinnym ograniczeniu dostępu do płynów osmolalność moczu myszy bez *AQP1* nie zmieniała się, u myszy bez *AQP3* zwiększyła się do wartości submaksymalnych, u myszy zaś bez *AQP4* stwierdzono jedynie nieznaczne, choć istotne, zmniejszenie maksymalnej zdolności zagęszczania moczu. W modelu doświadczalnym myszy

pozbawione akwaporyny 4 cechowały się mniejszym cytotoksycznym obrzękiem mózgu i w związku z tym większą przeżywalnością w porównaniu do zwierząt typu dzikiego (prawidłowa aktywność AQP4). Z kolei AQP1 wydaje się odgrywać w myszy istotną rolę w utrzymaniu równowagi w objętości rogówki. Po 10-minutowej ekspozycji rogówki myszy bez tej akwaporyny stwierdzono bowiem istotne opóźnienie w normalizacji jej grubości oraz przejrzystości. Po podskórnym wszczepieniu myszy bez AQP1 komórek czerniaka złośliwego rosły one wolniej, choć wydłużał się okres ich przeżycia ze względu na formowanie przez nie „wysp” otoczonych martwicą. Mysz bez AQP3 charakteryzowała się mniejszą hydratacją skóry, a mysz pozbawiona piątego typu akwaporyny wytwarzała mniej śliny, ale o zwiększonej lepkości. Przy braku akwagliceroporyny (AQP7) dochodziło do gromadzenia się tłuszczu w okolicy gonadalnej oraz do przerośnięcia adipocytów [29]. Myszy pozbawione AQP11 rodziły się normalnie, ale umierały już od 15. dnia życia (60 dni przeżywało jedynie 15% zwierząt). Przyczyną śmierci myszy bez akwaporyny 11 była schyłkowa niewydolność nerek w przebiegu ich torbielowatości (torbiele wywodziły się z kanalików proksymalnych) [18].

PODSUMOWANIE

Dobrym podsumowaniem dwóch dekad, które upłynęły od poznania budowy pierwszej z akwaporyn, może być stwierdzenie samego *Petera Agre*, który podczas wykładu noblowskiego, parafrazując sentencję *Santiago Ramon y Cajala* (*There are no small problems. Problems that appear small are large problems that are not understood*), stwierdził, że początkowo postrzegany jako mały, powiązany z dyfuzją problem przenikania wody przez błonę, okazał się w rzeczywistości złożonym zagadnieniem o ogromnym znaczeniu fizjologicznym i patofizjologicznym [1].

PIŚMIENNICTWO

- Agre P.: *Aquaporin water channels (Nobel Lecture)*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, 43, 4278-4290.
- Agre P.: *The aquaporin water channels*. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2006, 3, 5-13.
- Agre P., King L.S., Yasui M. i wsp.: *Aquaporin water channels – from atomic structure to clinical medicine*. *J. Physiol.*, 2002, 542, cz. 1, 3-16.
- Agre P., Saboori A.M., Asimos A. i wsp.: *Purification and partial characterization of the Mr 30,000 integral membrane protein associated with the erythrocyte Rh(D) antigen*. *J. Biol. Chem.*, 1987, 262, 17497-17503.
- Bateson W.: *The methods and scope of genetics*. Cambridge University Press, 1908.
- Benga G., Popescu O., Borza V. i wsp.: *Water permeability in human erythrocytes: identification of membrane proteins involved in water transport*. *Eur. J. Cell Biol.*, 1986, 41, 252-262.
- Berry V., Francis P., Kaushal S. i wsp.: *Missense mutations in MIP underlie autosomal dominant polymorphic and lamellar cataracts linked to 12q*. *Nat. Genet.*, 2000, 25, 15-17.
- Calamita G.: *Aquaporins: highways for cells to recycle water with the outside world*. *Biol. Cell*, 2005, 97, 351-353.
- Chen Y.V., Cadnapaphornchai M.A., Schrier R.W.: *Clinical update on renal aquaporins*. *Biol. Cell*, 2005, 97, 357-371.
- Comroe J.H.: *Out of the mouth of babes*. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1976, 114, 1001-1009.
- Denker B.M., Smith B.L., Kuhajda F.P. i wsp.: *Identification, purification, and partial characterization of a novel Mr 28,000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules*. *J. Biol. Chem.*, 1988, 263, 15634-15642.
- Fujiwara T.M., Bichet D.G.: *Molecular biology of hereditary diabetes insipidus*. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005, 16, 2836-2846.
- Gattone V.H., Wang X., Harris P.C. i wsp.: *Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist*. *Nat. Med.*, 2003, 9, 1323-1326.
- Jasiewicz M., Myśliwiec J.: *Aktualny stan wiedzy o akwaporynach: implikacje kliniczne*. *Endokrynol. Pol.*, 2006, 2, 149-157.
- Kozono D., Yasui M., King L.S. i wsp.: *Aquaporin water channels: atomic structure and molecular dynamics meet clinical medicine*. *J. Clin. Invest.*, 2002, 109, 1395-1399.
- Macey R.L., Farmer R.E.L.: *Inhibition of water and solute permeability in human red cells*. *Biochem. Biophys. Acta*, 1970, 211, 104-106.
- Martin P.Y., Abraham W.T., Lieming X. i wsp.: *Selective V2-receptor vasopressin antagonism decreases urinary aquaporin-2 excretion in patients with chronic heart failure*. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999, 10, 2165-2170.
- Morishita Y., Matsuzaki T., Hara-chikuma M. i wsp.: *Disruption of aquaporin-11 produces polycystic kidneys following vacuolization of the proximal tubule*. *Moll. Cell Biol.*, 2005, 25, 7770-7779.
- Nielsen S.: *Renal aquaporins: an overview*. *BJU International*, 2002, 90, supl. 3, 1-6.
- Olszewski W., Głuszek J.: *Nowe metody leczenia hiponatremii – antagoniści receptora dla wazopresyny (waptany)*. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2007, 117, 356-362.
- Pfeffer W.F.P.: *Osmotische Untersuchungen, Studien zur Zellmechanik*. Leipzig, 1877.
- Preston G.M., Agre P.: *Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: Member of an ancient channel family*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 11110-11114.
- Preston G.M., Carroll T.P., Guggino W.P.: *Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein*. *Science*, 1992, 256, 385-387.
- Procino G., Mastrofrancesco L., Mira A.: *Aquaporin 2 and apical calcium-sensing receptor: New players in polyuric disorders associated with hypercalciuria*. *Semin. Nephrol.*, 2008, 28, 297-305.
- Saito T., Ishikawa S., Abe K. i wsp.: *Acute aquaresis by the nonpeptide arginine vasopressin (AVP) antagonist OPC-31260 improves hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82, 1054-1057.
- Torres V.E.: *Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease*. *Semin. Nephrol.*, 2008, 28, 306-317.
- Valenti G., Procino G., Tamma G. i wsp.: *Minireview: Aquaporin 2 trafficking*. *Endocrinology*, 2005, 146, 5063-5070.
- Verkman A.S.: *Mammalian aquaporins: diverse physiological roles and potential clinical significance*. *Expert. Rev. Mol. Med.*, 2008, 10, e13.
- Verkman A.S.: *Novel roles of aquaporins revealed by phenotype analysis of knockout mice*. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 2005, 155, 31-55.
- Vogl A.: *The discovery of the organic mercurial diuretics*. *Am. Heart J.*, 1950, 39, 881-883.
- Wołyniec W., Jankowska M.M., Rutkowski B.: *Nowoczesne leczenie wielotorbielowatego wyrodnienia nerek typu dorosłych*. *Pol. Merk. Lek.*, 2008, 25, 374-379.
- Yamamura Y., Nakamura S., Itoh S. i wsp.: *OPC-41061, a highly potent human vasopressin V2-receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1998, 287, 860-867.
- Zeidel M.L., Ambudkar S.V., Smith B.L. i wsp.: *Reconstitution of functional water channels in liposomes containing purified red cell CHIP28 protein*. *Biochemistry*, 1992, 31, 7436-7440.

Otrzymano 17 marca 2009 r.

Adres: Andrzej Ciechanowicz, Zakład Biochemii Klinicznej i Molekularnej, Pomorska Akademia Medyczna, 70-111 Szczecin, ul. Powstańców Wielkopolskich 72, tel. 091 466 14 90, faks 091 466 14 92, e-mail: aciech@sci.pam.szczecin.pl