

Aplicaciones prácticas de la acuaporina-3 en la hidrodinamia cutánea

Practical applications of aquaporin-3 in skin hydrodynamics

B. Leal¹, R. Fachín², L. Aular³, F. Gómez², M. Bosnjak⁴,

¹Hospital de Clínicas Las Delicias. Aragua. ²Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera".

³Facultad de Odontología. Universidad de Carabobo. ⁴Centro Médico Lara. Valencia. Venezuela.

Correspondencia:

Belkis Leal

e-mail: belkislealv@hotmail.com

Recibido: 20/11/2012

Aceptado: 16/5/2013

Resumen

Todos los organismos se componen principalmente de agua. La mayoría de las membranas biológicas exhiben una elevada permeabilidad al agua, hecho que les permite a los compartimientos intra y extracelular mantener la isotonicidad necesaria para la homeostasis intracelular, aunque los mecanismos responsables de ello han sido tema de controversia. El agua puede atravesar la membrana por difusión simple o a través de poros acuosos. Si bien durante mucho tiempo se había asumido que el transporte de agua ocurría exclusivamente mediante el primer mecanismo, en la década de los 60 surgieron trabajos de investigadores pioneros en el tema que culminaron con el descubrimiento de los canales o poros de agua llamados Acuaporinas por parte del biólogo Peter Agre. Las acuaporinas son una familia de proteínas homólogas transportadoras de agua expresadas en células epiteliales, endoteliales y otras células de mamíferos, las cuales han permitido comprender mejor los mecanismos utilizados por la célula para el control de los flujos de agua a través de la membrana y por ende, la regulación de su osmolaridad interna. Destaca por su potencial utilidad en el tratamiento de condiciones dermatológicas, pues, además del agua, conduce otras moléculas orgánicas pequeñas como la glicerina o la urea, además de poder ser estimulada en forma selectiva. El presente trabajo pretendió resumir al conocimiento que se tiene en la actualidad en torno a las Acuaporinas, con particular énfasis en , así como establecer sus posibilidades futuras en Dermatología.

(B. Leal, R. Fachín, L. Aular, F. Gómez, M. Bosnjak. Aplicaciones prácticas de la acuaporina-3 en la hidrodinamia cutánea. Med Cutan Iber Lat Am 2013;41(3):111-117)

Palabras clave: acuaporinas, canales de agua, permeabilidad, AQP3.

Summary

Every living organism is mainly composed of water. Most biological membranes exhibit an increased permeability to water, which allows intra- and extracellular compartments to maintain the isotonicity required for intracellular homeostasis, although underlying mechanisms for this are still subject of debate. Water can cross the membranes through simple diffusion or by aqueous pores. While water transport was assumed to occur exclusively by the first mechanism, pioneer studies conducted through the sixties revealed otherwise, ultimately leading to the discovery by biologist Peter Agre of water channels or pores called Aquaporins. Aquaporins are a family of water-transporter homologous proteins expressed by epithelial, endothelial and other types of cells in mammals, which allowed a better understanding of the mechanisms used by the cell to control the flow of water through the membrane, and therefore, the regulation of its inner osmolarity. Aquaporin-3 (AQP3) is particularly important for its potential role in the treatment of skin conditions, since it may transport small organic molecules other than water, like glycerin or urea and may be stimulated selectively. This paper was intended to summarize the current knowledge on Aquaporins, with a particular emphasis on AQP3, and to delineate its possible future roles in Dermatology.

Key words: aquaporins, water channels, permeability, AQP3.

Las Acuaporinas (AQP, del inglés *aquaporins*) son poros o canales de agua ubicados en la membrana que rodea las células, que permiten el paso rápido y selectivo de agua hacia dentro o hacia fuera de la célula, según sus necesidades. Durante muchos años, se asumió que las membranas biológicas eran libremente permeables al agua, por lo que la

existencia de canales de agua no podía preverse. Sin embargo, estudios realizados entre los años 60 y 80 revelaron que algunas membranas eran más permeables al agua que otras y tienen ciertas propiedades biofísicas, sugiriéndose la posibilidad de transporte del agua a través de poros acuosos[1].

Bob Macy, un investigador de de California, descubrió en 1970 que la difusión del agua a través de las membranas no era inhibida por ningún agente farmacológico conocido. Además, observó que el cloruro de mercurio reducía la permeabilidad al agua de los eritrocitos y al tratar las membranas con agentes reductores, la permeabilidad del agua se restauraba. Macy concluyó que la proteína del canal hídrico debía contener un sulfhidrilo libre en alguna parte del poro, lo que le llevó a pensar que debían existir canales de agua, a pesar del escepticismo de la mayoría de los fisiólogos de la época[1]. Algunos años después, Peter Agre, biólogo molecular de Hopkins, observó la presencia de una “impureza”, durante la tarea de purificar el antígeno Rh de eritrocitos humanos, que exhibía características similares a las de las células tubulares renales. Ya que ambos tipos celulares eran muy permeables al agua, la “impureza” fue investigada y resultó ser una proteína tetramérica de 28 kD que funciona como canal selectivo para el tránsito de agua[2]. La proteína era expresada en ovocitos de la rana africana de uñas (*Xenopus laevis*)[3]. Los primeros experimentos mostraron una dramática explosión de los ovocitos que demostraba la existencia de la proteína de 28 kDa cuando se colocaron en agua destilada. Al ajustar la tonicidad a 70 mosmol l-1 el edema podía ser medido hasta por 3 minutos y pudiendo cuantificar la permeabilidad al agua en forma precisa. Se sugirió el nombre de acuaporina-1 (AQP1)[3] para esta proteína, el cual fue adoptado posteriormente por Organization en 1997[4]. Luego

se describieron otras proteínas del mismo tipo, que han recibido el mismo nombre seguido de un número secuencial según la cronología de su descubrimiento.

A partir de entonces, se han descubierto más de 200 diferentes acuaporinas[2] en mamíferos, plantas, invertebrados y microorganismos indicando que este grupo de proteínas participa en diversos procesos biológicos en todo el mundo natural (Figura 1). En mamíferos se han descubierto 13 isoformas, 6 de ellas localizadas en el riñón y el resto en los glóbulos rojos, intestino, pulmón, glándulas salivales, glándulas sudoríparas, testículo, hígado, tejido adiposo y piel, y se sospecha que su número sea mayor[1, 5, 6]. En el 2003, Agre recibió el Premio Nobel en Química por sus aportes al conocimiento de los canales de agua en las membranas celulares.

Características de las acuaporinas

Los estudios estructurales y las simulaciones de dinámica molecular han permitido un alto nivel de entendimiento atómico del proceso de transporte de agua en la membrana. Los investigadores en diversos campos de la experimentación biomédica reconocen ahora que las AQP proveen un mecanismo para el movimiento rápido y selectivo del agua a través de las membranas biológicas.

Las AQP se encuentran en un subgrupo de epitelios con una capacidad 100 veces mayor de permeabilidad al agua[3]

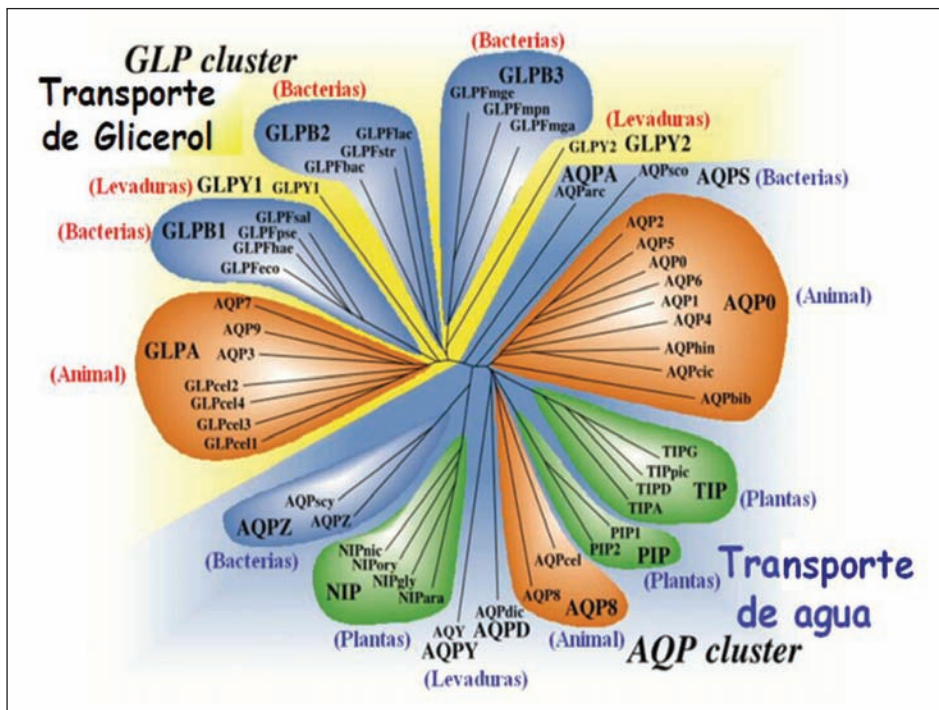


Figura 1. Análisis filogenético de la familia de las acuaporinas. (Tomado de Heymann y Engel[26].

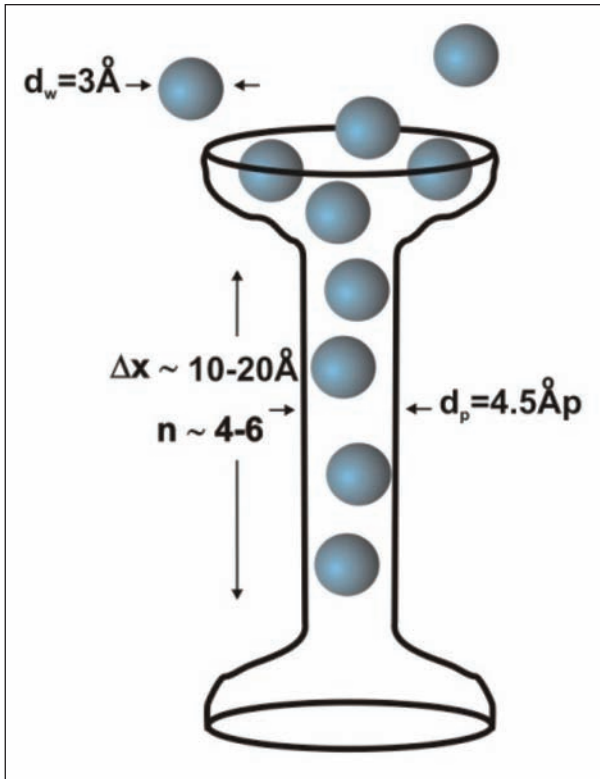


Figura 2. Esquema que muestra el canal de agua. (Tomado de Hernández et al.[13].)

y su selectividad al agua es tan alta que incluso los protones (H_3O^+) son repelidos. La difusión pasiva es bidireccional, ya que el agua entra y sale de las células sin gasto de energía, mientras que el flujo de agua mediado por AQP in vivo es dirigido por gradientes osmóticos o hidráulicos. La mayoría de las AQP de mamíferos son inhibidas por mercuriales, y la energía de activación es equivalente a difusión de agua en solución de buffer ($\sim 5 \text{ kcal mol}^{-1}$)[5]. Yool y Campbell[7] proponen un rol de canal dual para iones regulados y agua, aunque su propuesta resultó controversial.

La capacidad de conferir resistencia mínima a la penetración del agua mientras se excluyen solutos más grandes o cargados, queda bien explicada por estas características estructurales de 1. En particular, la propiedad de bloquear el transporte de protones nos muestra cómo los riñones pueden reabsorber cientos de litros de agua del filtrado glomerular cada día mientras excretan ácidos. Esto quedó de manifiesto con el descubrimiento experimental de la presencia de AQP1 en el borde del cepillo apical en las membranas basolaterales de los túbulos proximales y la rama descendente delgada del asa de Henle en riñones de ratas[8] y humanos[9]. Además, se demostró que la proteína AQP1 sólo estaba presente en las membranas plasmáticas de esas

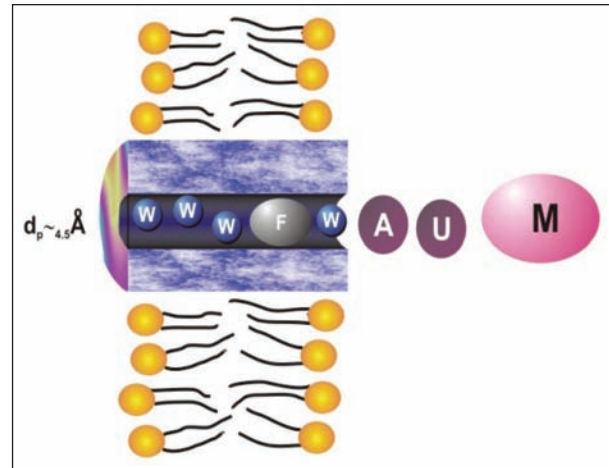


Figura 3. Esquema del poro o coanal de agua insertado en la bicapa lipídica. (Tomado de Hernández et al.[13].)

células y no en los espacios intracelulares. Por ello, se estableció el paradigma de que el agua era transportada a través del epitelio de los túbulos proximales y las ramas descendentes delgadas, a través de la AQP1, en las membranas plasmáticas apicales y basolaterales, con la fuerza impulsora de pequeños gradientes osmóticos creados por el movimiento vectorial de solutos a través de proteínas de transporte específicas en estas membranas[10].

El filtro de selectividad de un canal es el segmento de éste que le permite discriminar entre las moléculas o iones que pueden discurrir en su interior para atravesarlo en longitud. El diámetro de la molécula de agua es $d_w = 3,0 \text{ \AA}$, por consiguiente dos moléculas de agua no pueden estar una al lado de la otra, sino que deben disponerse en fila india por la parte más estrecha del canal, para poder moverse a lo largo de él[11] (Figura 2). Este sería el sitio del canal que realmente selecciona o discrimina a las moléculas.

En la última década se ha propuesto la teoría bimodal de la osmosis, que estudia la posibilidad de que las partículas penetren los canales y difundan a lo largo de ellos[12]. Como se describe con los experimentos con formamida (F), esta teoría postula que la F difunde dentro del canal, permitiendo calcular la longitud (Δx) del filtro de selectividad dentro del canal de agua (Figura 3).

Se ha determinado que el filtro de selectividad tiene una longitud adecuada donde se pueden alinear en fila india, de 4 a 6 moléculas de agua dentro del canal. Como el diámetro de la molécula de agua es de $d_w = 3,0 \text{ \AA}$ y la longitud del canal (Δx) es de ~ 12 a 18 \AA , las moléculas de agua se tocarán unas con otras si no hubiere espacio entre ellas. Si existe espacio entre las moléculas de agua dentro del filtro de selectividad la longitud (Δx) sería un poco más larga, ~ 15 a

20 Å. Las zonas de entrada y de salida del canal deben ser de mayor diámetro y de una longitud que no se puede conocer con estos métodos[11].

Los mecanismos fisiológicos de la AQP se basan en la acción del pH, hormona antidiurética (ADH), vasopresina, secretina, estrógenos, glucagón y la fosforilación mediada por protein-quinasa. Todos estos van a regular la expresión y el tránsito intracelular de algunas AQP. Se describirá como ejemplo la AQP2 y su acción a nivel del túbulo contorneado renal, cuando los niveles de ADH son bajos, la AQP2 no está en la membrana apical de las células sino en vesículas subyacentes, por lo que la permeabilidad osmótica al agua es muy baja, ya que debe atravesar la barrera bilipídica. Cuando aumenta la concentración de ADH se estimula la cascada del adenosín monofosfato (AMP) cíclico, el cual facilita el movimiento de las vesículas que contienen AQP2 hacia la membrana apical donde se adosan y se abren, confiriéndole a la membrana una altísima permeabilidad al agua. Cuando los niveles de ADH vuelven a ser bajos, hay endocitosis y las moléculas AQP2 regresan al espacio subapical en vesículas[13].

Tipos de acuaporinas

Las AQP se subdividen en tres grupos: acuaporinas clásicas (AQP0[14], AQP1, AQP2, AQP4 y AQP5[5]), acuagliceroporinas (AQP3, AQP7, AQP9 y AQP10) y acuaporinas no ortodoxas (AQP6, AQP8, AQP11 y AQP12). Las primeras son permeables exclusivamente al agua, las segundas también permiten el paso tanto de agua como de glicerol y otros solutos de bajo peso molecular y en las terceras, su función se desconoce[15].

Acuaporinas clásicas

AQP0: Descrita antes de la AQP1, aunque su relación con esta familia de canales de agua es posterior. Se ha sugerido que la AQP0 cumple múltiples roles en el cristalino, incluyendo funcionar como canal de agua y como molécula de adhesión celular[16].

AQP1: Fue la primera en ser descrita; es la más abundante en las membranas animales y posiblemente la de expresión menos selectiva. La AQP1 es crítica para la reabsorción renal de agua, su expresión defectuosa o su ausencia hace que el riñón sea incapaz de concentrar eficientemente la orina[17].

AQP2: Está exclusivamente en membranas apicales en los túbulos distales y colectores renales, es la responsable de la permeabilidad apical al agua de este segmento de la nefrona. Diversas mutaciones congénitas en el gen que

codifica AQP2 pueden producir un tipo de diabetes insípida nefrogénica[18].

AQP4: Es la acuaporina más abundante en el cerebro, donde fue aislada por primera vez. También se encuentra en fibras musculares esqueléticas, sobre todo las de tipo rápido[17].

AQP5: Ubicada en la membrana apical de múltiples glándulas secretoras como las lacrimales, salivales y submucosas de las vías aéreas, puede controlar la velocidad de liberación de fluido glandular.

Acuagliceroporinas

AQP3: Es la acuaporina más abundante en la epidermis, siendo expresada principalmente en la membrana plasmática de los queratinocitos de la epidermis[20]. Al transportar agua y glicerol, juega un papel clave en el mantenimiento de la hidratación en la epidermis de la piel de mamíferos, acelerando la cicatrización de heridas cutáneas, el estado de hidratación de la piel y su elasticidad. Además, la AQP3 participa en la proliferación y diferenciación celular, el metabolismo de los lípidos y la formación de barrera[25, 27, 28]. Aunque se ha demostrado la expresión de AQP3 en la epidermis de humanos, el entendimiento de sus mecanismos de *upregulation* y *downregulation* en los tejidos cutáneos es relativamente limitado, si bien algunos investigadores[25] sugieren que el nivel de actividad de la AQP3 en la epidermis está asociado con el grado de hidratación de la piel. Se ha propuesto que el transporte disminuido de agua por parte de la AQP3 en la epidermis produce sequedad en el eczema[29], mientras que la irradiación UV de queratinocitos humanos induce *downregulation* de la AQP3, lo que a su vez produce deshidratación[20].

En el riñón, es expresada en membranas basolaterales de túbulos distales y colectores coexistiendo con AQP2 en el mismo tipo de células; la función de ambas acuaporinas está acoplada, pues AQP3 es la responsable de la permeabilidad al agua de la membrana basolateral. También puede ser regulada por ADH, pero no es estrictamente dependiente de su presencia como sucede con AQP2. Esta acuaporina también ha sido encontrada en otros tejidos como epitelios de las vías aéreas, piel y ojo; su función en estas células no ha sido estudiada suficientemente, aunque también allí parece participar en la permeabilidad de membranas basolaterales permitiendo el movimiento de agua que ha ingresado a la célula por otra acuaporina apical, de manera similar a lo acontecido en la nefrona distal. Es permeable también a glicerol, pero el papel fisiológico de esta función no es claro. Es regulada por fosforilación e inactivada por la disminución del pH[17].

También participa en los mecanismos de inmunidad innata, ya que al facilitar el transporte de glicerol y agua, mejora la actividad de migración y fagocítica en los macrófagos, lo que la convierte en diana para nuevos agentes moduladores de la respuesta inmune en varias condiciones infecciosas e inflamatorias[19].

AQP7: Parece estar presente en tejidos como espermatozoides y túbulo proximal renal. Es permeable a glicerol y parece ser una ruta alterna para la salida del glicerol producido durante la lipólisis[17].

AQP9: Identificada en hepatocitos, en los cuales parece cumplir su principal papel. Su función en situaciones de control metabólico extremo podría ser importante para aumentar la fuente de glicerol en el hepatocito[17].

AQP10: Hallada en el duodeno y yeyuno, pero al parecer se encuentra en epitelios en forma inespecífica, pero aún no hay datos acerca de su significancia funcional[17].

Acuaporinas no ortodoxas

AQP6: Se expresa principalmente en el tubo colector renal aunque ha sido hallada en otros tejidos, principalmente epiteliales. Es permeable a algunos aniones, aunque la significación fisiológica de este hecho se desconoce[17].

AQP8: Se expresa en células epiteliales de túbulos renales proximal y colector, yeyuno, íleon, colon, bronquios y glándulas salivales; además es permeable a la urea y parece estar presente en hepatocitos y testículo[17].

AQP11: Se ha planteado un posible rol de la AQP11 en el reciclado de los componentes citoplásmicos excedentes de espermátides elongadas y un rol de soporte en las células de Sertoli durante la espermatogénesis[21].

AQP12: La AQP12 es expresada específicamente en el páncreas, específicamente en las células acinares. Esta ubicación selectiva y posiblemente en organelas intracelulares sugiere un rol de la AQP12 en la secreción de enzimas digestivas[22].

Importancia de la acuaporina-3 en dermatología

La capa más superficial de la piel es el estrato córneo, el cual consiste de queratinocitos terminalmente diferenciados que se originan de queratinocitos activamente proliferantes en la epidermis inferior y contienen una matriz lipídica extracelular secretada por los cuerpos lamelares.

El agua continuamente fluye entre el estrato córneo, la epidermis subyacente y la atmósfera. Su concentración depende de la humedad externa, de la capacidad de la epi-

dermis de reemplazar la pérdida de agua por evaporación, de la capacidad intrínseca de la piel de retener agua y particularmente del contenido osmótico de moléculas pequeñas o humectantes como los aminoácidos libres[23].

Además, la hidratación del estrato córneo juega un rol importante en la apariencia y propiedades físicas de la piel, como su función de barrera[20], y depende de numerosos factores, incluyendo la humedad externa; y su estructura, composición de lípidos/proteínas, propiedades de barrera y concentración de osmolitos retentores de agua; o “factores humectantes naturales” como los aminoácidos libres, iones y otros pequeños solutos. La hidratación reducida del estrato córneo es común en la piel envejecida y enfermedades de la piel, incluyendo dermatitis atópica, eczema, psoriasis, xerosis senil e ictiosis hereditaria[24].

En años recientes, numerosos miembros de la familia de las acuaporinas han sido identificadas en diversos tejidos del cuerpo, siendo la AQP3 de particular importancia debido al papel que juega en el transporte y distribución del glicerol y el agua en la piel[20]. La AQP3 participa en la regulación de la diferenciación de los queratinocitos y en numerosos otros procesos[24]. La expresión disminuida de AQP3 ha sido demostrada en enfermedades dermatológicas asociadas con elevación de la pérdida de agua transepidermica e hidratación reducida del estrato córneo[20].

Estudios realizados en ratones con deficiencia de AQP3 demuestran que su piel es relativamente seca, áspera y envejecida. La hidratación es marcadamente inferior en ratones deficientes en AQP3, así como también su elasticidad. En una serie de experimentos realizados para identificar el mecanismo mediante el cual la deficiencia de AQP3 reduce la hidratación del estrato córneo, se demostró que la exposición de ratones normales a un nivel alto de humedad aumentó la hidratación del estrato córneo, pero no ocurrió lo mismo en ratones con deficiencia de AQP3, sugiriendo un defecto intrínseco en la capacidad de mantenimiento del agua[24].

Reportes recientes han demostrado que la AQP3 está disminuida en otros trastornos cutáneos, como la psoriasis o aquellos asociados con la diabetes mellitus[20]. El contenido de AQP3 en la piel humana disminuye con la edad y la exposición crónica al sol[30]. Asimismo, un análisis sistemático de la epidermis y el estrato córneo en ratones con deficiencia de AQP3 revela un contenido reducido de glicerol en comparación con ratones normales, que tienen un contenido normal de glicerol en la dermis y suero. También se encontró un transporte reducido de glicerol de la sangre a la epidermis y el estrato córneo a través de la capa basal de queratinocitos relativamente impermeable al glicerol. El gli-

cerol del estrato córneo también se deriva de glándulas sebáceas donde se expresa la AQP3. La administración oral de glicerol corrige la elasticidad reducida de la piel en ratones con deficiencia de AQP3[24].

En relación a este último punto, Schrader et al.[20] investigaron varios compuestos para determinar su efecto sobre la hidratación de la piel, incluyendo sus efectos sobre la expresión y función de AQP3, entre estos compuestos estaba el glucoglicerol [alfa-D-glucopiranosil-alfa-(1→2)-glicerol], un derivado químico del glicerol que juega un papel clave en la supervivencia de las cianobacterias o algas verdeazuladas en ambiente secos y hostiles. Estos investigadores demostraron que el glucoglicerol mejora la humectación de la piel y su función de barrera, ayudando así a regular la homeostasis del agua en las capas viables de la epidermis.

Impacto y perspectivas

El descubrimiento de las AQPs ha cambiado el panorama con respecto a la comprensión del transporte de agua en las membranas biológicas y a la naturaleza de las proteínas transportadoras en general, porque su estudio ha dejado claro que existen canales en las membranas no sólo permeables a iones, y que el flujo del agua a través de las membranas son regulados por la célula en forma muy diferente a como se pensaba hace una década.

La búsqueda de nuevas AQPs y el estudio acerca de las ya identificadas, ha abierto un abanico en la investigación de la biología molecular, por la gran importancia que estas proteínas tienen en la fisiología del control del volumen celular y de los mecanismos de control osmótico que toda célula posee. También es significativo su papel en el control del flujo de glicerol, otros solutos y las implicaciones que esto puede tener en la regulación metabólica general constituyendo desafíos científicos. Además la íntima relación que tienen con diversas enfermedades ha incrementado el interés por percibir su significancia funcional en los diferentes tipos de células, lo que llevaría a estudiar los mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo de nuevas medidas terapéuticas de las enfermedades asociadas.

La participación de las AQPs en la migración celular, el metabolismo de las grasas, la biología epidérmica y la transducción de señales neurales puede ser importante en la fisiopatología del cáncer, la obesidad, la disfunción celular inmune y la epilepsia. Otras investigaciones serán necesarias para poner a prueba los mecanismos propuestos para los roles de las AQPs en estos procesos. Asimismo, inhibidores no tóxicos y específicos de la AQP, serán útiles para com-

plementar las investigaciones y las funciones adicionales de las AQPs. La fisiopatología de muchas enfermedades cuyo origen molecular era desconocido antes de la era de las AQP ha empezado a comprenderse mejor, lo cual resultará en un mayor enfoque de éstas a nivel clínico. Aquellas enfermedades que son secundarias a mutaciones puntuales en el gen de una AQP, como cataratas congénitas o diabetes insípida nefrogénica, podrían ser objeto de terapia génica en el futuro.

Desde el punto de vista dermatológico, la piel tiene un intercambio constante de agua, glicerol y otros solutos que le da su capacidad de barrera fisiológica, la cual es de suma importancia en la integridad de la inmunidad celular y la función reparadora de la piel ante las agresiones externas, mejorando de forma significativa la recuperación de la barrera cutánea. Esta función reparadora de la piel está relacionada con la presencia de las AQPs en especial la AQP3, de allí la importancia que se le ha dado al tratamiento tópico con glicerol y la ayuda de este en el transporte del agua.

De hecho, aún más prometedores son los resultados del estudio de Schrader et al.[20] obtenidos con el uso del glucoglicerol, en el que demuestran la capacidad de este derivado de aumentar la función de barrera de la piel por encima del nivel alcanzado con el glicerol, por lo que su uso podría constituir un paso adicional para prevenir la pérdida de agua en la piel, un hecho clínicamente relevante, considerando que los niveles de AQP3 disminuyen con la edad y con la exposición al sol.

Estudios en ratones sugieren que la terapia basada en AQPs para enfermedades humanas pudiera ser útil. Inhibidores tópicos de la AQP3 en la piel pudieran reducir el cáncer de piel, y aumentar la permeabilidad al glicerol en los adipocitos, quizás al reforzar la expresión de AQP7, pudiera constituir una novedosa terapia para la obesidad. La validación de las terapias basadas en acuaporinas requerirá el desarrollo de moduladores específicos para la AQP, que son el objetivo actual de numerosos laboratorios y compañías farmacéuticas[24].

Finalmente, cabe señalar que todas las enfermedades relacionadas en una u otra forma con el transporte de agua son susceptibles de ser causadas por la alteración de estas proteínas; sin embargo, aún queda mucho por investigar y discutir lo cual hace aún más interesante abordar este tema y tenerlo presente como uno de los pilares del desarrollo de la fisiología y la fisiopatología celular en los próximos años.

Estos hallazgos proveen una base científica racional para incluir el glicerol[24], y en particular del glucoglicerol[20], en preparaciones cosméticas y medicinales.

Bibliografía

1. Verkman A. Aquaporins at a glance. *J Cell Sci* 2011; 124: 2107-12.
2. Kozono D, Ding X, Iwasaki I, Meng G, Kamagata Y, Agre P, Kitagawa Y. Functional Expression and Characterization of an Archaeal Aquaporin. *J Biol Chem* 2003; 278: 10649-56.
3. Agre P, Preston G, Smith B, Jung J, Raina S, Moon C et al. Aquaporin CHIP: the archetypal molecular water channel. *Am J Physiol* 1993; 265: F463-76.
4. Elias P. Impaired Stratum Corneum Hydration in Mice Lacking Epidermal Water Channel Aquaporin-3. *Invest Dermatol* 1983; 80: 44-9.
5. Matsuzaki T, Hata H, Ozawa H, Takata K. Immunohistochemical localization of the aquaporins AQP1, AQP3, AQP4, and AQP5 in the mouse respiratory system. *Acta Histochem Cytochem* 2009; 42: 159-69.
6. Nielsen S, Frokiaer G, Marples D, Kwon T, Agre P, Knepper M. Aquaporins in the Kidney: From Molecules to Medicine. *Physiol Rev* 2002; 82: 205-44.
7. Yool A, Campbell E. Structure, function and translational relevance of aquaporin dual water and ion channels. *Mol Aspects Med* 2012; 33: 553-61.
8. Nielsen S, Smith B, Christensen E, Knepper M, Agre P. CHIP28 water channels are localized in constitutively water-permeable segments of the nephron. *J Cell Biol* 1993; 120: 371-83.
9. Maunsbach A, Marples D, Chin E, Ning G, Bondy C, Agre P, Nielsen S. Aquaporin-1 water channel expression in human kidney. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1-14.
10. Nielsen S, Agre P. The aquaporin family of water channels in kidney. *Kidney International* 1995; 48: 1057-68.
11. Heckmann K. Theorie der single file diffusion II. *Phys Chem* 1965; 46: 1-25.
12. Hill A. Osmotic flow in Membrane Pores of Molecular Size. *J Membr Biol* 1994; 137: 197-203.
13. Hernández C, Gutiérrez A, Ruíz V, González E, Echevarría M, Whittembury G. Canales de Agua (Aquaporinas) y Riñón. *AVFT* 2002; 21: 8-15.
14. Gonen T, Walz T. The structure of aquaporins. *Q Rev Biophys* 2006; 9: 361-96.
15. Cortés-Telles A, Sada-Ovalle I, Torre-Bouscoulet L. Acuaporinas en el sistema respiratorio. *Neumol Cir Torax* 2012; 71: 29-35.
16. Wang Z, Schey K. Aquaporin-0 Interacts with the FERM Domain of Ezrin/Radixin/Moesin Proteins in the Ocular Lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 5079-87.
17. Coppo J. Acuaporinas. *Rev Vet* 2008; 19: 167-78.
18. Best C, Taylor N. 2008. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 14ª edición. Caracas: Panamericana.
19. Zhu N, Feng X, He C, Gao H, Yang L, Ma Q et al. Defective macrophage function in aquaporin-3 deficiency. *FASEB J* 2011; 25: 4233-9.
20. Schrader A, Siefken W, Kueper T, Breitenbach U, Gatermann C, Sperling G et al. Effects of Glycerol Glucoside on AQP3 Expression, Barrier Function and Hydration of Human Skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2012; 25: 192-9.
21. Yeung C, Cooper T. Aquaporin AQP11 in the testis: molecular identity and association with the processing of residual cytoplasm of elongated spermatids. *Reproduction* 2010; 139: 209-16.
22. Itoh T, Rai T, Kuwahara M, Ko S, Uchida S, Sasaki S, Ishibashi K. Identification of a novel aquaporin, AQP12, expressed in pancreatic acinar cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 330: 832-8.
23. Denda M, Hori J, Koyama J, Yoshida S, Nanba R, Takahashi M et al. Stratum corneum sphingolipids and free amino acids in experimentally-induced scaly skin. *Arch Derm Res* 1992; 284: 363-7.
24. Hara-Chikuma M, Verkman A. Roles of Aquaporin-3 in the Epidermis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2145-51.
25. The Wikimedia Foundation Inc. (2012). Aquaporin. [Documento en línea]. Disponible: <http://en.wikipedia.org/wiki/Aquaporin>
26. Heymann J, Engel A. Aquaporins: Phylogeny, Structure, and Physiology of Water Channels. *Physiology* 1999; 14: 187-93.
27. Boury-Jamot M, Daraspe J, Bonté F, Perrier E, Schnebert S, Dumas M, Verbavatz J. Skin aquaporins: function in hydration, wound healing, and skin epidermis homeostasis. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 190: 205-17.
28. Boury-Jamot M, Sougrat R, Tailhardat M, Le Varlet B, Bonté F, Dumas M, Verbavatz J. Expression and function of aquaporins in human skin: is aquaporin-3 just a glycerol transporter? *Biochim Biophys Acta* 2006; 1758: 1034-42.
29. Cao C, Wan S, Jiang Q, Amaral A, Lu S, Hu G et al. All-trans retinoic acid attenuates ultraviolet radiation-induced down-regulation of aquaporin-3 and water permeability in human keratinocytes. *J Cell Physiol* 2008; 215: 506-16.
30. Dumas M, Sadick N, Noblesse E, Juan M, Lachmann-Weber N, Boury-Jamot M et al. Hydrating skin by stimulating biosynthesis of aquaporins. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 20-4.