

Su Kanalı-7 ve Obezite İlişkisi

The Relationship Between Aquaporin-7 and Obesity

Sevgi Eskiocak

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Edirne

Geliş tarihi: 15 Temmuz 2009

Kabul tarihi: 17 Temmuz 2009

ÖZET

Su kanalları yaklaşık olarak 30 kDa moleküler ağırlığında küçük membran proteinleridir. Su kanalı ailesi 13 üyeden oluşmaktadır. Membranlardan suyun geçişini sağlayan su kanallarının bir kısmı gliserol ve üre gibi küçük, polar maddelerin de membranlardan geçişini sağlamaktadır. Su kanalı-7 en çok yağ dokusunda bulunmaktadır. Su kanalı-7'nin fonksiyonel eksikliği ile obezite arasında ilişki olduğuna dair bulgular giderek artmaktadır. Bu derlemede su kanallarının yapısı, fonksiyonları, düzenlenmesi ve obezite ile ilişkisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Su kanalı, obezite

ABSTRACT

Aquaporins are small membrane proteins which their molecular weight is approximately 30 kDa. Aquaporins family has 13 members. Aquaporins transport the water through the membranes. Some of them also transport polar and small substances such as glycerol and urea. Aquaporin-7 is most abundant in adipose tissues. There are increasing evidences about the relationship between aquaporin-7 deficiency and obesity. In this review, the structure, functions and regulations of aquaporins and also its relationship with obesity were evaluated.

Key Words: Aquaporins, obesity

GİRİŞ

Su; tüm canlılarda en fazla bulunan ve canlılık için vazgeçilmez bir moleküldür. Hücre düzeyinde biyolojik sıvıların ana bileşeni su olduğu için kanda glukoz ve iyonlar gibi solütlerin uzak dokulara taşınmasında rol oynar. Plazma membranından su geçişi sitoplazmanın osmolaritesinin sürdürülmesini sağlar. Moleküler düzeyde ise su birçok önemli molekülün konfigürasyonunda ve biyokimyasal süreçlerde yer alır.

Su biyolojik membranlardan basit difüzyon ile geçebilmektedir ama bu tip geçiş eritrosit membranında ölçülen yüksek su geçiş hızını sağlayamaz (1). İlk olarak 1950'lerde eritrosit membranında tanımlanan su kanalları bu geçiş hızını sağlayabilmektedir. Membranlardan su geçişinin moleküler temelini aydınlatması nedeniyle Peter Agre 2003 yılında Nobel Kimya Ödülü'nü kazanmıştır (2,3).

Geniş bir aile olan su kanalları temel olarak membranlardan su geçişini sağlar. Ancak

bazı üyeler sadece su geçişi değil, aynı zamanda non-iyonik, küçük nötral moleküllerin de membranlardan geçişini sağlarlar. Hatta bazı izoformlar nitrat, klor ve amonyak gibi iyonların da geçişine izin vermektedir.

Bu derlemede su kanallarının yapısı, fonksiyonları, düzenlenmesi ve obezite ile ilişkisini gözden geçirmek amaçlanmıştır.

Su Kanalları

Su kanalları; omurgalı, omurgasız, tek hücreliler ve bitkilerde yani tüm canlılarda bulunur. Su kanalları; moleküler ağırlıkları yaklaşık olarak 30 kDa olan küçük, hidrofobik, integral membran proteinlerdir. Su kanalı proteinlerinde dar sulu por kısmını çevreleyen, 5 ilmekle birbirine bağlı 6 transmembran helikal bölge vardır. Por kısmının merkezinde bulunan kısa, hidrofobik B ve E ilmeklerinde oldukça korunmuş 2 tane NPA (Asp-Pro-Ala) motifi bulunur. NPA motifleri ve aromatik/arginin selektivite filtresi; yük, polarite ve boyuta göre kanaldan geçecek moleküllerin seçilimini sağlar (4,5). Su kanalları membranlarda tetramer olarak bulunur (Şekil 1 a, b ve c). Su kanallarından su ve diğer solütlerin geçişi konsantrasyon farkına göre yürütülen pasif taşıma mekanizmasının bir tipi olan kolaylaştırılmış difüzyon ile olur.

Memelilerde Su Kanalları

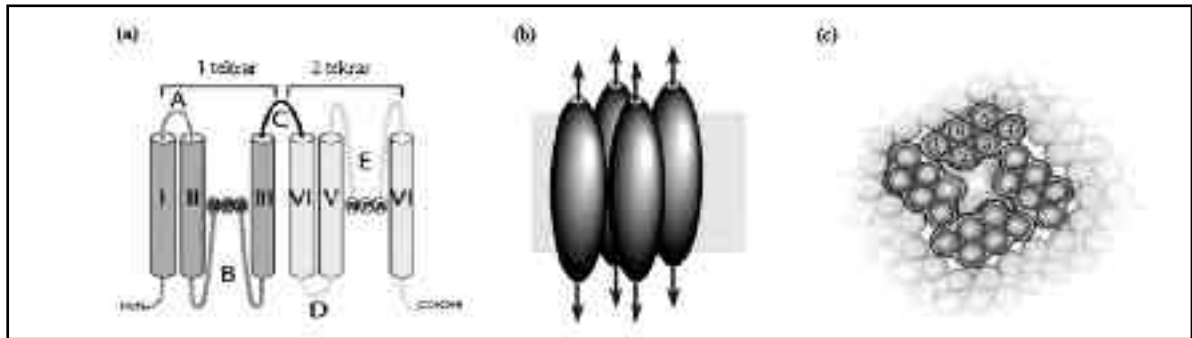
Memelilerin tüm hücre tiplerinde bulunan su kanallarının günümüzde 13 üyesi (AQP

0–12) tanımlanmıştır (Tablo 1). Bu kanallardan AQP3, AQP7, AQP9 ve AQP10 membranlardan gliserolün de geçişini sağladığı için aquagliseroporinler olarak adlandırılır. Su kanallarının çoğu hücre membranında bulunurken, AQP2 veziküllerde bulunur ve hormonal uyarıya cevap olarak hücre membranına yerleşir. Su kanalları çoğunlukla membranlardan su geçişi ve bu nedenle bulunduğu dokuda sıvı oluşumu veya emilimi ile ilişkilidir. Bununla beraber deri ve yağ gibi sıvı transportu az olan dokularda da su kanalları bulunmaktadır. Su kanalları su geçişini sağlayarak; sıvı sekresyonunda, transbarier osmozda, hücre migrasyonunda, nöral sinyal iletiminde, gliserol geçişini sağlayarak da; cildin hidrasyonunda, hücre proliferasyonunda ve yağ dokusu metabolizmasında rol oynadığı ileri sürülmektedir (Şekil 2) (7).

Su Kanallarının Regülasyonu

Su kanallarının regülasyonunda fosforilasyon-defosforilasyon, nörotransmitter uyarısı, pH değişimi gibi faktörler yer alır.

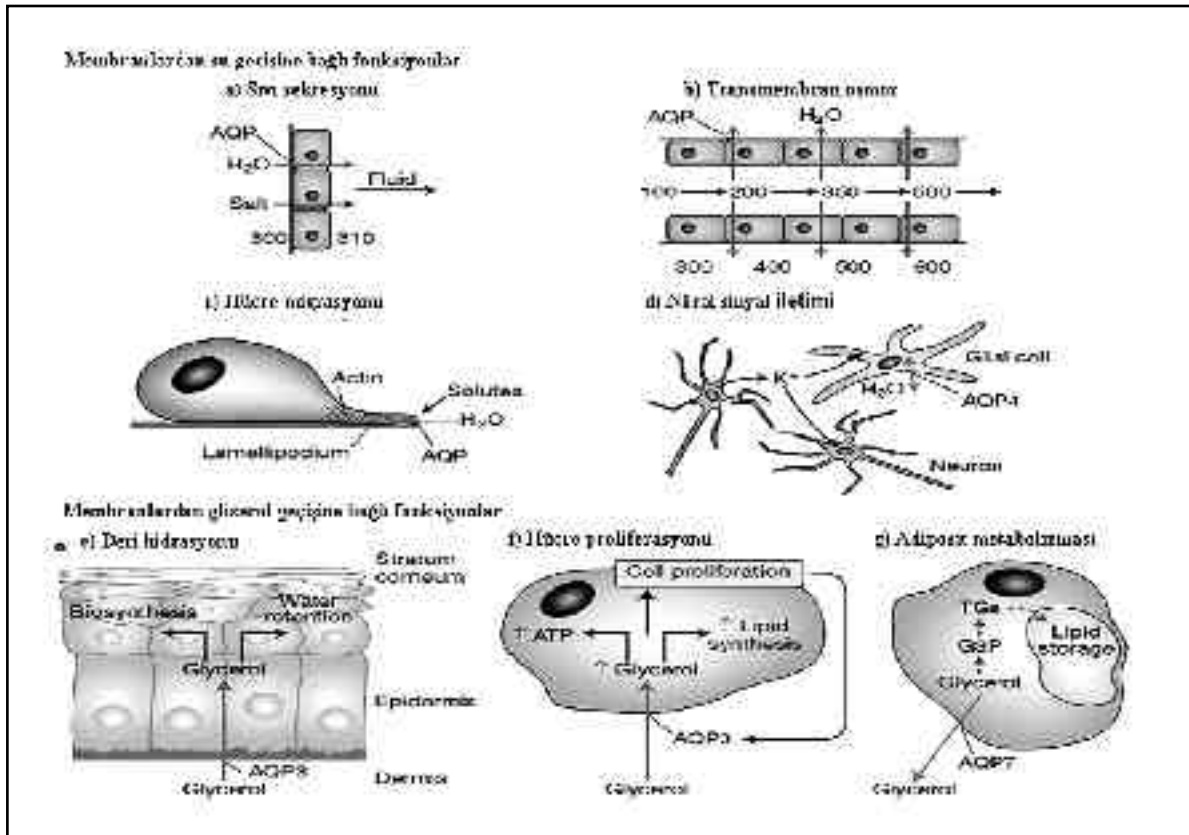
Böbrek toplayıcı kanal hücresinin antidiüretik hormon ile uyanılmasına cevap olarak c-AMP bağımlı protein kinaz A aktivasyonu, AQP2 içeren veziküllerin ekzositozunu ve membranda AQP2 yerleşimini arttırdığı gösterilmiştir (8). Protein kinaz C bağımlı fosforilasyon ile AQP4 fonksiyonu regüle edildiği, nörotransmitter uyarısı ile tükrük bezi salgı hücre membranında AQP5 yerleşiminin arttığı bildirilmiştir.



Şekil 1. Su kanalı yapısı. 2 ayrı tekrardan oluşan 6 transmembran heliks (a), tetramer yapısı (b), tetramerin ortasında kalan su lümeni (c) (5,6).

Tablo 1. Su kanallarının membranlardan geçişini sağladığı moleküller ve buldukları dokular (6).

| Su Kanalı | Geçirgenlik | Bulunduğu dokular |
|-----------|--|---|
| AQP0 | Su, nitrat, klor | Göz, lens |
| AQP1 | Su, nitrat, klor | Böbrek tübüleri, endotel, eritrosit, koroid pleksus, siliar epitelyum, korneal epitelyum, intestinal laktealler |
| AQP2 | Su | Böbrek toplayıcı kanalı |
| AQP3 | Su, gliserol | Böbrek toplayıcı kanalı, epidermis, konjunktiva, hava yolları, mesane |
| AQP4 | Su | Astroglia, böbrek toplayıcı kanalı, glandular epitelyum, hava yolları, iskelet kası, retina |
| AQP5 | Su | Glandular epitelyum, korneal epitelyum, alveolar epitelyum, gastrointestinal kanal |
| AQP6 | Klor, nitrat | Böbrek toplayıcı kanal interkale hücreleri |
| AQP7 | Su, gliserol, arsenik | Beyaz ve kahverengi yağ dokusu, testis, böbrek proksimal tübül, |
| AQP8 | Su, amonyak | Karaciğer, pankreas, ince barsak, tükürük bezi, testis, kalp |
| AQP9 | Su, gliserol, üre, purin, pirimidin, arsenik, monokarboksilatlar, küçük solütler | Karaciğer, lökosit, testis, beyin |
| AQP10 | Su, gliserol | İnce barsak |
| AQP11 | ? | Karaciğer, böbrek |
| AQP12 | ? | Pankreatik asiner hücreler |

**Şekil 2.** Memelilerde su kanallarının fonksiyonları (7).

pH'ın azalması proteindeki histidin kalıntılarının protonlanmasına ve porun kapanmasına yol açtığı gösterilmiştir (9).

Cıva gibi ağır metaller muhtemelen proteindeki sülfhidril grupları ile etkileşerek su kanallarını inhibe ettiği bildirilmiştir (10).

Su kanalı-7

Yağ dokusunda AQP7 ifadesinin diğer dokulardan daha fazla olduğu, ayrıca testis, epididim, gastrointestinal kanal, iskelet kası, kalp, böbrek ve iç kulakta da bulunduğu gösterilmiştir (11,12). Karaciğer, ince barsak ve kolonda ise varlığı gösterilememiştir. Yağ dokusunda bulunan AQP7'nin yerleşiminin yağ hücre membranında olmadığı yağ hücrelerini besleyen kapiler endotelinde olduğu bildirilmiştir (12).

Yağ dokusunda AQP7 ifadesinin insülin ile baskılandığı, epinefrin uyarısı ile arttığı gösterilmiştir (11). Bir başka çalışmada da yağ dokusunda AQP7 ve karaciğer dokusunda AQP9 ifadesinin insülin ile koordine bir şekilde regüle olduğu ortaya konmuştur (13). Açlık ve tokluk durumunun yağ dokusu AQP7 ifadesi üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarda; AQP7 ifadesinin açlıkta arttığı, toklukta ise azaldığı görülmüştür (11,14). Beslenme ile AQP7 ifadesindeki baskılanmanın insülin dirençli obez sıçanlarda yetersiz olduğu, yağ dokusu interstisyel sıvı gliserol içeriğinin de yüksek olduğu bildirilmiştir. Yağ dokusunda AQP7 gen ifadesinin açlık-tokluk, insülin ve epinefrinin haricinde glukokortikoidler, tümör nekrosis faktör alfa, peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör gamma uyarılarına da duyarlı olduğu bildirilmiştir (15).

Yağ dokusunda AQP7'nin fonksiyonu bu proteini ifade edemeyen knockout (KO) sıçan üretilerek ortaya konmuştur. AQP7 KO sıçanların yaşamlarının ilk 12 haftasında kontrol grubu ile benzer vücut ağırlığına sahipken; yaşları ilerledikçe gıda alımları kontrol grubundaki sıçanlara göre aynı

olmasına rağmen vücut ağırlıklarının ve yağ dokusu kitlelerinin arttığı gözlenmiştir (14, 16). Bir başka araştırma grubu ise AQP7 KO sıçanların vücut ağırlıklarının artmadığını fakat yağ hücre boyutunun kontrol grubundaki sıçanlarınkine göre bariz olarak büyük olduğunu, adiposite artışının gıda alımında artış veya enerji harcamasında azalış ile ilişkili olmadığını bildirilmiştir (17). AQP7 delesyonunda trigliserid sentez ve yıkım hızının etkilendiği, yağ dokusu gliserol ve trigliserid içeriğinin, gliserol kinaz aktivitesinin arttığı ancak yağ hücresinden gliserol salınımının 3 kat azaldığı bildirilmiştir. Yirmi haftalık obez AQP7 KO sıçanlarda yağ, karaciğer ve kas dokusunda insülin etkisinde azalma ve kan glukoz yüksekliği ile karakterize şiddetli glukoz intoleransı olduğunu gösterilmiştir (16). İnsülin sinyal yolunda yer alan insülin-reseptör substrat (IRS)-1 ilişkili fosfoatidil inozitol-3 kinaz (PI3K) aktivitesinin yağ dokusunda, IRS-2 ilişkili PI3K aktivitesinin ise karaciğer ve kas dokusunda insülin uyarısına cevapta yetersiz olduğu saptanmıştır (18). Sıçanlarda görülen bu durum insanlardaki yetişkin-başlangıçlı obezite ile ilişkili insülin direncinin özelliklerine benzemektedir. Normal şartlarda AQP7 ifadesini insülin baskılamaktadır. İnsülin direncinde yağ dokusunda AQP7 ifadesi artmakta, karaciğere glukoneogenetik substrat gelişi ve karaciğerde glukoz üretiminde aşırı artış nedeniyle glukoz dengesi de bozulmaktadır.

Bazal koşullarda ve 24 saat açlıkta AQP7^{+/+}, AQP7^{+/-} ve AQP7^{-/-} sıçanlarda kan glukoz, serbest yağ asidi, gliserol seviyeleri benzer bulunmuş (12). Ancak 24 saatlik açlıkta idrar gliserol düzeyinin homozigot sıçanlarda yüksek olduğu görülmüş. Streptozotosin aracılıklı diyabet geliştirilen sıçanların beyaz yağ dokularında AQP7 ifadesinin kontrol grubundaki sıçanlarınkine göre 2.2 kat arttığı, ayrıca 72 saat açlıkta da AQP7 ifadesinin arttığını göstermişlerdir.

Maeda ve ark. (14) AQP7 KO sıçanlarda uzun dönem açlıkta plazma serbest yağ asidi

bulunur (21). AQP7 geninde fonksiyon kaybına yol açan mutasyona sahip olguların obez veya diyabetik olmadığı ama egzersiz sırasında epinefrin artışına rağmen yağ dokusundan gliserol salınımının yetersiz olduğu bildirilmiştir.

Diyetlerinde yüksek miktarda yağ tüketen obez ve zayıf kişilerin yağ dokusu AQP7 miktarı karşılaştırıldığında obezlerde AQP7 ifadesini azaldığı, plazma glukoz ve insülin seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (22). Zayıf, hafif obez ve şiddetli obez olguların incelendiği bir çalışmada da; AQP7 ifadesinin hafif obezitesi olan bireylerde değişmediği fakat şiddetli obezlerde ise anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (23). Cinsiyet farkının incelendiği bir çalışmada obez kadınlarda AQP7 ifadesinin obez erkeklerden daha fazla olduğu bulunmuş (18). "Yağ dokusunda AQP7 seviyesinin düşük oluşu obezite gelişmesine yol açmakta mıdır ya da zayıflarda yüksek seviyede oluşu koruyucu mudur?" konusu cevaplanması gereken soruları oluşturmaktadır.

AQP7 KO farelerde insülin direnci görülmesi; diyabet olgularında AQP7 ifadesinin bozulup bozulmadığı sorusunu gündeme getirmiştir. İnsülin direnci olan db+/db+ sıçanlar ile streptozotosinle diyabet geliştirilen sıçanlarda yağ dokusu AQP7 ifadesinin ve hepatik glukoz üretiminin arttığı bildirilmiştir (12, 13). AQP7 ifadesindeki artışın; diyabetik insanlarda görülen glukoneogenez artışının potansiyel sebebi olabileceği ileri sürülmektedir (12). Ancak tip 2 diyabetli insanlarda yapılan bir çalışmada ise yağ dokusu AQP7 ifadesinin sağlıklı gruptaki bireylerdekinden farklı olmadığı bildirilmiştir (23). Çalışmaların sonuçları arasındaki çelişki çalışmaların farklı türler üzerinde yapılmış olmasından kaynaklanmış olabilir. Bu durum diyabetik insanlarla daha fazla çalışma yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Başta gelişmiş ülkelerde olmak üzere obezite dünyadaki ülkelerin birçoğunda epidemiktir. Yağ do kusunda AQP7 seviyesinin düşük

olması kilo kaybını önle yip obez fenotipinin gelişmesinde rol oynamaktadır. AQP7'nin obezite ile ilişkisi nedeniyle yağ ve karaciğeri spesifik su kanallarının regülasyonu gelecekte olası ilaç hedefleri haline gelmiştir. Gen ifadesi, gıda-gen etkileşimi ve protein stabilite çalışmaları AQP seviyesini ayarlayan faktörleri ortaya koyacaktır. Su kanalı ile ilgili çalışmalar bir Nobel ödülü kazandırmıştır ve daha birçok Nobel ödülü kazandırmaya aday bir konu olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Paganelli CV, Solomon AK. The rate of exchange of tritiated water across the human red cell membrane. *J Gen Physiol* 1957; 41: 259-77.
2. Knepper MA, Nielsen S. Peter Agre, 2003 Nobel Prize winner in chemistry. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1093-5.
3. Agre P. Nobel Lecture. Aquaporin water channels. *Biosci Rep* 2004; 24: 127-63.
4. Fujiyoshi Y, Mitsuoka K, de Groot BL, Philippsen A, Grubmüller H, Agre P, et al. Structure and function of water channels. *Curr Opin Struct Biol* 2002; 12(4): 509-15.
5. Fu D, Lu M. The structural basis of water permeation and proton exclusion in aquaporins. *Mol Membr Biol* 2007; 24: 366-74.
6. Verkman AS. More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins. *J Cell Sci* 2005; 118: 3225-32.
7. Verkman AS. Mammalian aquaporins: diverse physiological roles and potential clinical significance. *Expert Rev Mol Med*. DOI: 10.1017/S1462399408000690; Vol. 10; e13; May 2008.
8. Gomes D, Agasse A, Thiébaud P, Delrot S, Gerós H, Chaumont F. Aquaporins are multifunctional water and solute transporters highly divergent in living organisms. *Biochim Biophys Acta* 2009 1788: 1213-28.
9. Németh-Cahalan KL, Kalman K, Hall JE. Molecular basis of pH and Ca²⁺ regulation of aquaporin water permeability. *J Gen Physiol* 2004; 123: 573-80.
10. Savage DF, Stroud RM. Structural basis of aquaporin inhibition by mercury. *J Mol Biol* 2007; 368: 607-17.
11. Kishida K, Kuriyama H, Funahashi T, Shimomura I, Kihara S, Ouchi N, et al. Aquaporin adipose, a putative glycerol channel in adipocytes. *J Bio Chem* 2000; 275: 20896-902.
12. Skowronski MT, Lebeck J, Rojek A, Praetorius J, Füchtbauer EM, Frøkiaer J, et al. AQP7 is localized in capillaries of adipose tissue, cardiac and striated

- muscle: implications in glycerol metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: 956-65.
13. Kuriyama H, Shimomura I, Kishida K, Kondo H, Furuyama N, Nishizawa H, et al. Coordinated regulation of fat-specific and liver-specific glycerol channels, aquaporin adipose and aquaporin 9. *Diabetes* 2002; 51: 2915-21.
 14. Maeda N, Funahashi T, Hibuse T, Nagasawa A, Kishida K, Kuriyama H, et al. Adaptation to fasting by glycerol transport through aquaporin 7 in adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 17801-6.
 15. Kishida K, Shimomura I, Nishizawa H, Maeda N, Kuriyama H, Kondo H, et al. Enhancement of the aquaporin adipose gene expression by a peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Chem* 2001; 276: 48572-9.
 16. Hibuse T, Maeda N, Funahashi T, Yamamoto K, Nagasawa A, Mizunoya W, et al. Aquaporin 7 deficiency is associated with development of obesity through activation of adipose glycerol kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 10993-8.
 17. Hara-Chikuma M, Sohara E, Rai T, Ikawa M, Okabe M, Sasaki S, et al. Progressive adipocyte hypertrophy in aquaporin-7-deficient mice: adipocyte glycerol permeability as a novel regulator of fat accumulation. *J Biol Chem* 2005; 280: 15493-6.
 18. Frühbeck G, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A. Aquaporin-7 and glycerol permeability as novel obesity drug-target pathways. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 345-7.
 19. Hara-Chikuma M, Verkman AS. Physiological roles of glycerol-transporting aquaporins: the aquaglyceroporins. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 1386-92.
 20. Frühbeck G. Obesity: aquaporin enters the picture. *Nature* 2005; 438: 436-7.
 21. Kondo H, Shimomura I, Kishida K, Kuriyama H, Makino Y, Nishizawa H, et al. Human aquaporin adipose (AQPap) gene. Genomic structure, promoter analysis and functional mutation. *Eur J Biochem* 2002; 269: 1814-26.
 22. Marrades MP, Milagro FI, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Differential expression of aquaporin 7 in adipose tissue of lean and obese high fat consumers. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339: 785-9.
 23. Ceperuelo-Mallafre V, Miranda M, Chacón MR, Vilarrasa N, Megia A, Gutiérrez C, et al. Adipose tissue expression of the glycerol channel aquaporin-7 gene is altered in severe obesity but not in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3640-5.
-
- Yazışma adresi:**
 Dr. Sevgi Eskiocak
 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Biyokimya Anabilim Dalı, Edirne
 Tel : 0.284 235 76 41
 Faks : 0.284 235 30 27
 E-posta : drseskiocak@hotmail.com
-