

BÖBREK SU KANALLARI

RENAL WATER CHANNELS

Alper Soylu, Salih Kavukçu

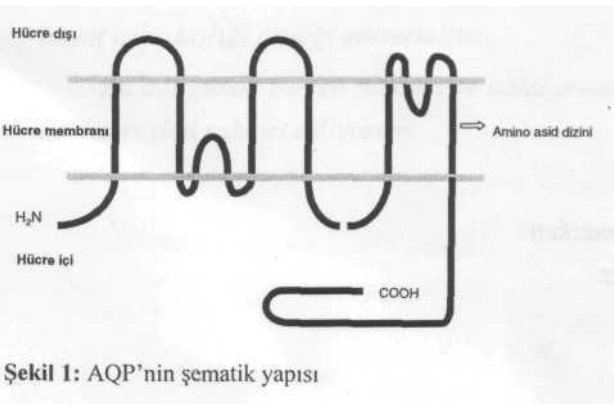
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İZMİR

BÖBREK "SU KANALLARI"

Suyun hücre membranından geçişinin moleküler düzeyde gösterilmesi, membrandaki su kanallarının ortaya çıkartılması ile gündeme gelmiştir. Su kanallarının fizyolojisi anlaşıldıktan sonra, su dengesi ile ilişkili patolojilerin ayrıntılarına ulaşılmıştır. Bugüne dek böbrek dokusunda lokalize olan en az altı su kanalı tipi tanımlanmıştır. Su kanalları "aquaporin" (AQP) şeklinde ifade edilmektedir. AQP1, AQP2, AQP3, AQP4, AQP6 ve AQP7 böbrek tübül epitellerinin farklı tiplerinde ve farklı yerlerinde lokalize su kanallardır. Organizmada böbrek dokusu dışındaki dokularda da su kanalları bulunmuştur. AQP5, AQP8 ve AQP9 submandibuler bez, testis, pankreas, karaciğer, kolon, lökosit, akciğer gibi dokularda saptanmıştır. Böbrekte bulunan su kanalları aynı zamanda testiste (AQP2), beyinde ve diğer organlarda da gözlenebilir (1).

Su kanallarının yapısı

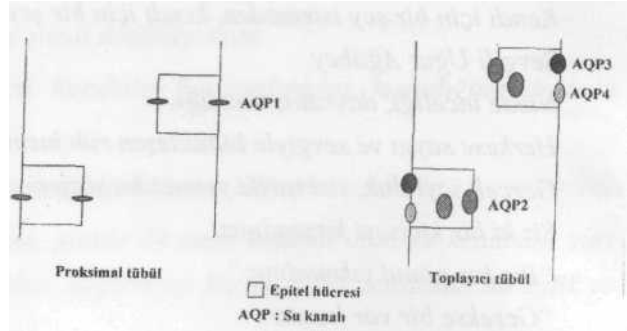
Su kanalları hücre membranında bulunan altı adet bölümü ve bunları hücre içi ve hücre dışından birbiri ile birleştiren amino asit zincirlerinden oluşmaktadır. Amino ve karboksil grupları ile sitoplazmada sonlanmaktadır. Su kanallarını oluşturan amino asit zincirlerinin dizin şekli kum saati görünümüne yol açmaktadır. AQP1, AQP2, AQP3, AQP4 ve AQP5 membranda tetramer halinde, AQP4 ise kareler şeklinde sıralanmaktadır (Şekil 1) (2).



Şekil 1: AQP'nin şematik yapısı

Böbrek dokusundaki su kanallarının dağılımı:

AQP1 269 amino asitten oluşmuştur. Proksimal tübül ve inen ince Henle kıvrımındaki epitel hücrelerinin apikal (lümene bakan) ve basolateral (tübül bazal membran tarafındaki) membranda bulunurlar. AQP2 271 amino asitten meydana gelmiştir. Toplayıcı tübüllerinin ana hücrelerinin apikal membranına lokalizedir. Ayrıca hücre içinde sitoplazmada veziküllerde bulunur. AQP3 292 amino asitten oluşup, toplayıcı tübüllerin ana hücrelerinin basolateral membranında, 301 amino asitten meydana gelen AQP4 ise medulladaki toplayıcı tübüllerin basolateral membranında bulunmaktadır. AQP6 276, AQP4 269 amino asit içermektedir. AQP6'nın kortekste ve muhtemelen medullada bulunduğu, AQP7'nin ise kortekste apikal membranlarda olduğu öne sürülmektedir (Şekil 2) (1,2,3).



Şekil 2: Böbrekte fonksiyonları ayrıntılı incelenmiş olan su kanallarının dağılımı.

Böbrek su kanallarının fonksiyonları:

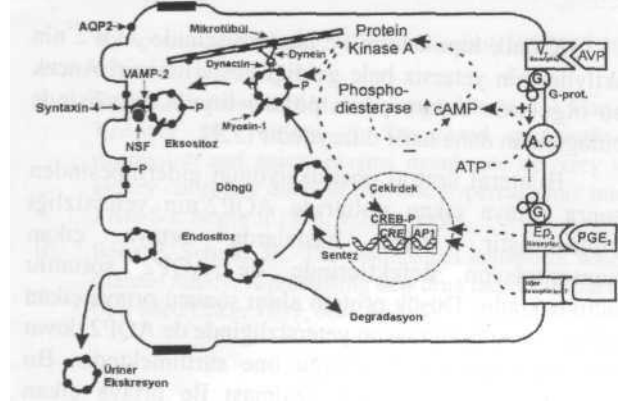
AQP1 böbrekteki total membran proteinlerinin %3'ünü oluşturmaktadır ve proksimal ve Henle'nin inen ince kıvrımındaki tübül epitel hücrelerinden su reabsorpsiyonunu sağlamaktadır. AQP1 yetersizliği oluşturulan farelerde poliüri bulguları ortaya çıkmakta ve idrarı konsantre etme yeteneği azalmaktadır. Colton kan grubu antijeni bulunmayan kişilerde AQP1'in

yetersiz olduğu saptanmıştır. Ancak bunlarda herhangi bir klinik tablo ortaya çıkmamaktadır. Söz konusu AQP1 yetersizliği ile ortaya çıkan durum, AQP7 ile kompanse edilerek proksimal tübülde su reabsorpsiyonunun sürdürüldüğü öne sürülmektedir (2).

Glomerüler filtrat yaklaşık 300 mOsm/kg.H₂O düzeyinden, idrar haline gelirken 1200 mOsm/kg.H₂O değerine ulaşmaktadır. Bu aktivite, enerji tasarrufu sağlamak için iki sistemin katkısı ile gerçekleşmektedir. Sistemlerden biri medullada osmotik tonusun artmasını sağlayan ve suyun reabsorpsiyonunu kolaylaştıran Henle kıvamındaki fonksiyonel yapıdır. Diğeri de korteks ve medullada toplayıcı tübüllerde, vasopressinin etkisi ile tübül epitel hücresinin suya permeabilitesinin artmasıdır (4).

Vazopressin (AVP), toplayıcı tübül ana hücresinin bazolateral membranında V2 reseptörüne bağlanır. Guanozin trifosfat (GTP) bağlayan protein G3 aktivasyonu ile adenilat siklaz uyarılır. Aktif hale gelen adenilat siklaz, siklik adenosin monofosfat (cAMP) sentezini artırır. cAMP, protein kinaz A'nın (PKA) düzenleyici (regülatör) alt ünitesine bağlanır ve PKA'nın katalitik ünitesi aktif hale gelir. Bu da hücre içi veziküllerinde bulunan AQP2'nin fosforilasyonuna yol açar. Bu aşamadan sonra AQP2'ler hücre iskeletini oluşturan mikrotübül motor proteinlerinin (dynein/dyneectin) katkısı ile apikal membrana hareket eder. Apikal membrana ulaşan AQP2, vezikül ile ilişkili membran proteinleri olan çeşitli reseptörler ile (VAMP2, syntaxin-4, NSF) apikal membrana tutunur ve exostosis meydana gelir. Bu aşamada osmotik suyun tübül lümeninden hücre içine geçişi sağlanmaktadır. Daha sonra AQP2 apikal membrandan hücre içine dönmekte, endositosis meydana gelmektedir. AQP2 inaktif konuma geçmektedir. AQP2 apikal membrandan lümeneye de dökülebilir, Böylece idrarla elde edilebilir bir biyolojik gösterge haline gelmektedir. AQP2'nin bu aktivitesi AVP'nin kısa süreli etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Bir ring seferini andırmakta ve bu hipoteze "mekik hipotezi" denilmektedir. AQP2'nin genindeki cAMP sorumlu elemanı bağlayan protein (CREB-P) promotor (AP) bölgelerinin aktivasyonu PKA ile sağlanmakta ve bununla AQP2 sentezi artırılmaktadır. Ancak bu etki "geç etki" şeklinde ortaya çıkmaktadır (Şekil 3) (1,2,3).

AQP3 ve AQP4 toplayıcı tübül ana hücrelerinin basolateral bölgesinde suyun intersitisyel alana geçişini sağlarlar. AQP3 suyun yanında ürenin geçişinden de sorumludur. AQP3'ün AVP etkisinde aktivite gösterdiği öne sürülmüştür. AQP4'ün daha çok iç medulladaki toplayıcı tübüllerde, AQP3'ün ise kortikal ve dış medullada çalıştığı öne sürülmüştür (2,3,5).



Şekil 3: Toplayıcı tübül epitelinin ana hücresinde AVP-V2 reseptör ilişkisi ile başlatılan AQP2'nin sitoplazma ve apikal membrandaki aktivitesi.

AQP6 ve AQP7'nin fonksiyonları tam olarak henüz ortaya konamamıştır. Daha önce belirtildiği gibi AQP7, AQP1'in yetersizliğinde proksimal tübüllerden su reabsorpsiyonunu sağlayarak, söz konusu yetersizliğin kliniğe yansımaları engellemektedir (2).

Böbrek su kanalları ile ilişkili su dengesi bozukluklarına neden olan patolojiler

Kalıtımsal santral ve nefrojenik diabetes insipidus: AVP'nin yetersizliğinde (santral diabetes insipidus) ve AVP'nin yeterli olmasına karşın distal ve toplayıcı tübül epitel hücrelerinde V2 reseptörün yetersiz yanıt vermesi (X ile kalıtılan nefrojenik diabetes insipidus) AQP2'nin apikal membranda fonksiyon görmesi engellenmektedir. Söz konusu patolojilerde AVP'ye bağlı V2 reseptörü uyarılamamakta ve şekil 3'te özetlenen **düzen** çalışmamaktadır. Ayrıca AQP2'nin **geninde** (koromozom 12q13'te lokalize) oluşan **mutasyonlar da** apikal membrana AQP2'nin ulaşmasını **önlemekte** ve/veya apikal membrana ulaştıktan **sonra** disfonksiyona yol açmaktadır. AQP2 genindeki mutasyonlarla oluşan kalıtımsal nefrojenik diabetes insipidus otozomal resesif veya dominant kalıtılmaktadır. X ile kalıtılan (V2 reseptör yanıtınlığına bağlı) nefrojenik diabetes insipidus, tüm olguların %90'ını oluştururken, otozomal kalıtılan form (AQP2'nin yetersiz olduğu) %10'u meydana getirmektedir (5,6,7,8).

Edinsel nefrojenik diabetes insipidus:

Lityum tedavilerinde ortaya çıkan tablo bu grubun başlıca örneğini oluşturmaktadır. Lityum alanlarda adenilat siklaz inhibisyonu ile AQP2'nin apikal membranda yetersiz oranda lokalize olduğu öne sürülmüştür (5).

Kronik hipokalemi ve hiperkalsemi AQP2'nin aktivitesinin yetersiz hale geldiği gösterilmiştir. Ancak bu olgularda ortaya çıkan poliüri lityum tedavisinde olduğundan daha hafif düzeydedir (5,9).

Bilateral üretral obstrüksiyonun giderilmesinden sonra ortaya çıkan poliürde AQP2'nin yetersizliği bildirilmiştir. Yaşlı hastalarda ortaya çıkan konsantrasyon defektlerinde de AQP2 sorumlu tutulmaktadır. Düşük protein alımı sonucu ortaya çıkan poliüri ve konsantrasyon yetersizliğinde de AQP2 down regülasyonunun rolü olduğu öne sürülmektedir. Bu olgularda üre sentezinin azalması ile ortaya çıkan meduller hipotonisitenin de poliüriye katkıda bulunan diğer bir etken olduğu bilinmektedir (3).

Su kanalı disregülasyonuna yol açan diğer patolojiler

İskemi ile akut böbrek yetmezliği oluşturulan sıçanların poliürik fazında, 5/6 oranında nefrektomi uygulanan sıçanlarda AQP'nin aktivitesinin azaldığı ve poliüriye yol açtığı gözlenmiştir (1).

Puromycin aminonücleoside, adriyamycin ile sıçanlarda oluşturulan nefrotik sendrom modellerinde, kompanse karaciğer sirozunda ve iskemi ile meydana gelen akut böbrek yetmezliğinin oligürik fazında, AQP2'nin aktivitesinin azaldığı, idrar konsantrasyonu ve dilüsyonunun değiştiği, ancak belirgin poliürinin olmadığı bildirilmiştir (3).

Psikojen polidipsinin su yüklenmesine yol açarak AQP2'nin inaktivasyonuna neden olduğu ve bunun da poliüri ile sonuçlandığı öne sürülmektedir (1,3).

AQP2 aktivitesinin ve hücre dışı sıvı hacminin yükseldiği patolojiler:

Uyumsuz antiüretik hormon salınımı, konjestif kalp yetmezliği, nonkompanse siroz ve gebelik başlıca örnekleri oluşturmaktadır. Bu olgularda ortaya çıkan oligüriden AQP2 aktivitesindeki artışın sorumlu olduğu bildirilmektedir (1,3).

"Vasopressin escape" fenomeni: AVP düzeylerinin yeterli olmasına ve distal ve toplayıcı tübül epitel hücrelerinde V2 reseptöründe bir bozukluk olmamasına rağmen, AVP'ye karşı tübül epitelinde su reabsorpsiyonunun geçici olarak sağlanamadığı durumlarda "vasopressin escape" fenomeninden söz edilmektedir. Karaciğer sirozu ve konjestif kalp yetmezliğinde ortaya çıkabilir. Burada da AQP2'nin AVP'ye yansızlığının (yeterli AVP'ye karşın AQP2'nin aktive olmamasının) hangi mekanizma ile ortaya çıktığı tam olarak bilinmemektedir (1,2,3). Hipovoleminin bulunmadığı nefrotik sendromda, volüm artışının AQP2'nin aktif hale geçmesini önleyebileceği düşünülmektedir (5).

AQP2'nin aktif hale gelip, çalıştığı ve organizmada su tutulumuna >ol açtığı durumlarla, inaktif hale gelip yeterli fonksiyon görmediği, organizmada su kaybına yol açan patolojiler **Tablo 1**'de özetlenmektedir (3).

Tablo 1: AQP2'nin etkilenen ile ilişkili patolojiler

Aquaporin-2 Upregülasyonu	Aquaporin-2 Downregülasyonu
SIADH (Uyumsuz ADH salınımı sendromu)	Nefrojenik diabetes insipitus (Otozomal kalıtımla)
Kronik kalp yetmezliği	Hipokalemi
Siroz	Lityum
Gebelik	Nefrotik sendrom
	Unilateral/bilateral üretral obs
	Düşük proteinli diyet
	Hiperkalsemi

Aquaretikler:

Konjestif kalp yetmezliği, karaciğer sirozu ve uyumsuz ADH salgılanmasında V2 reseptör antagonisti olarak nonpeptid OPC 31260'ın ağızdan alınması ile AQP2 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Hiponatremi ve su retansiyonunun olduğu durumlarda söz konusu ajanın aquaretik olarak kullanılması düşünülmektedir. Ayrıca doğrudan su kanallarını inhibe edecek aquaporin inhibitörlerinin de benzer etkileri ortaya çıkaracağı beklenmektedir. Yıllar önce kullanılan civa klorürlü diüretiklerin farklı diüretik mekanizmalarının yanında, aynı zamanda aquaporin inhibitörü oldukları bilinmektedir (1,10).

KAYNAKLAR

1. Nielsen S, Kwon T, Christensen BM, Promeneur D, Frokiaer J, Marples D. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. J Am Soc Nephrol 1999; 10:647-663.
2. Os CH, Deen PMT. Role of aquaporins in renal water handling: Physiology and pathophysiology. Nephrol Dial Transplant 1998, 13:1645-1651.
3. Martin PY, Schrier RW. Role of aquaporin-2 water channels in urinary concentration and dilution defects. Kidney Int 1998; 53 (suppl 65): ss57-62
4. Berl T. Water channels in health and disease (editorial). Kidney Int 1998, 53:1417-1418.
5. Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipitus. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. In: Davison A, Cameron SJ, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E, Winerals CG (eds), 2nd ed, Oxford University Press, Oxford 1998, pp: 1095-1109.

6. Hochberg Z, Lieburg A, Even L, Brenner B, Lanin N[^] Oost BA, Knoers N. Autosomal recessive nephrogenic diabetes insipidus caused by an aquaporin-2 mutation. *JCE&M* 1997, 82(2):686-689.
7. Goji K, Kuwahara M, Gu Y, Matsuo M, Marumo F, Sasaki S. Novel mutations in aquaporin-2 gene in female siblings with nephrogenic diabetes insipidus: Evidence of disrupted water channel function. *JCE&M* 1998, 83(9):3205-3209.
8. Hochberg Z, Even L, Danon A. Amelioration of polyuria in nephrogenic diabetes insipidus due to aquaporin-2 deficiency. *Clin Endocrinol* 1998, 49:39-44.
9. Earm J, Christensen BM, Froklaen J, Marples D, Han J, Knepper M, Nielsen S. Decreased aquaporin-2 expression and apical plasma membrane delivery in kidney collecting ducts of polyuric hypercalcemic rats. *J Am Soc Nephrol* 1998,9:2181-2193.
10. Beitz E, Schultz JE. The mammalian aquaporin water channel family: A promising new drug target (abstract). *Curr Med Chem* 1999, 6(6): 157-467.