

# ASSOCIAÇÃO ENTRE OS CANAIS DE ÁGUA AQUAPORINAS-1 E -3 E O ENVELHECIMENTO DA PELE

LOPES, Alessandra Barbosa <sup>1</sup>

LOPES, Larissa Barbosa <sup>2</sup>

## RESUMO

As aquaporinas compreendem uma família de proteínas transmembranas capazes de transportar água e pequenos solutos neutros, como o glicerol. A AQP1 está expressa em células endoteliais da microcirculação corpórea e cerebral, e em microvasos do rim, pulmão e vias aéreas, glândulas secretórias e córnea. A aquaporina-3 pertencente ao grupo das aquagliceroporinas e está expressa no rim e sistema urinário, sistema digestivo, sistema respiratório, olhos, cérebro e epiderme. AQP3 tem um significativo papel na homeostasia da epiderme da pele e sua expressão está associada com a idade, sugerindo seu papel no envelhecimento da pele humana.

**Palavras-chave:** Canais de água; AQP-1; AQP-3; Pele; Envelhecimento.

## ABSTRACT

The aquaporin comprise a family of transmembrane proteins capable of transporting neutral water and small solutes such as glycerol. The AQP1 is expressed on endothelial cells of the microvasculature body and brain microvessels and in the kidney, lung and airway secretory glands and cornea. The aquaporin-3 belonging to the group of aquagliceroporinas and is expressed in the kidney and urinary system, digestive system, respiratory system, eyes, brain and skin. AQP3 has a significant role in epidermal homeostasis of the skin and its expression is associated with age, suggesting its role in skin aging human.

**Keywords:** Water channels; AQP-1; AQP-3; Skin; Aging.

## *1 Introdução*

A massa corpórea em humanos é constituída por aproximadamente 70% de água, distribuída dentro e fora das células, no plasma sanguíneo e hemácias, movimentando-se entre esses compartimentos por gradiente de pressão hidrostática e osmoticoncótica (RIVERA et al., 2011). A água é a substância mais abundante dentro da célula (CHRÉTIEN; CARTRON;

---

<sup>1</sup> Mestre da Faculdade de Medicina de Marília – FAMEMA de Marília/SP

<sup>2</sup> Doutora da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

FIGUEIREDO, 1999) e sua presença é requerida para manter o equilíbrio dos fluidos corpóreos em diferentes compartimentos anatômicos (KOZONO et al., 2002).

O movimento da água através da membrana celular é fundamental para a vida, mas a difusão da água através da bicamada lipídica não é suficientemente rápida para todos os processos fisiológicos. A quantidade de água necessária para o funcionamento do organismo é suprida pela presença de proteínas de membrana celular, com função de canal, que permitem o transporte rápido de água pela membrana (KOZONO et al., 2002). Tais proteínas são nomeadas Aquaporinas (AQP) e tem como função facilitar e regular o transporte de água através da membrana, direcionado pela pressão osmótica (CHRÉTIEN; CARTRON; FIGUEIREDO, 1999).

Desta forma, a passagem de água pela membrana ocorre por dois caminhos: por difusão e por canais seletivos de água, AQP. As AQP são proteínas membros da superfamília de proteínas integrais de membrana, que controlam a osmolaridade por limitar ou promover o fluxo de água através da membrana celular (CHRÉTIEN; CARTRON; FIGUEIREDO, 1999). Dois grupos funcionais de AQP estão presentes nas membranas celulares de mamíferos: o grupo das aquaporinas que compreende a AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5 e AQP8, permeáveis somente à água; e o grupo das aquagliceroporinas que compreende a AQP3, AQP7, AQP9 e AQP10, permeáveis à água, glicerol e pequenos solutos neutros, como ureia (JIANG et al., 2011; RIVERA et al., 2011; MISAWA et al., 2008; KING; YASUI; AGRE, 2000).

Treze membros das AQP de mamíferos tem sido identificados em diversos tecidos do corpo humano (JIANG et al., 2011; MISAWA et al., 2008) e são responsáveis por facilitar a reabsorção de água, mantendo o equilíbrio dos fluidos nos vários sistemas do corpo, via transporte transepitelial, de maneira rápida e eficaz (RIVERA et al., 2011), garantindo uma apropriada regulação da permeabilidade da água pela membrana plasmática, fundamental para a sobrevivência do organismo (KING; YASUI; AGRE, 2000).

Desta forma, a água é um elemento vital para um correto funcionamento fisiológico, incluindo a manutenção e aparência saudável da pele, garantindo suas propriedades e função de barreira (SCHRADER et al., 2012; BRANDNER JM, 2007). As AQP1 e AQP3 foram detectadas na pele, sugerindo serem estes canais de água responsáveis pela hidratação da epiderme (BENGA G, 2012).

A hidratação da epiderme depende então das propriedades de transporte de solutos e água das camadas viáveis de queratinócitos epidermais. A redução da hidratação desses

queratinócitos é observada em algumas patologias como dermatites, eczema e psoríase, e também com o envelhecimento da pele (BRANDNER JM, 2007).

A pele fornece as primeiras características do processo de envelhecimento, sendo alvo de uma série de alterações que ocorrem com a idade, principalmente alterações hormonais, mudanças morfológicas das células das glândulas sebáceas, e outras que resultam em alteração do fenótipo da pele envelhecida (MAKRANTONAKI et al., 2006).

Diante disto, este artigo reúne dados importantes da literatura que associam a função das AQP1 e AQP3 com funcionamento saudável da pele e possíveis alterações nesses canais de água que podem ser responsáveis pela desidratação da pele durante o envelhecimento.

## ***2 Canais de Água – Aquaporinas***

As aquaporinas compreendem uma família de pequenas proteínas transmembranas, com aproximadamente 30 kDa. Em mamíferos, 13 membros de aquaporinas tem sido identificados, nomeados de AQP0-12. As AQPs consistem de 6 domínios transmembrana, que se fecham em um poro aquoso, podendo formar polímeros com poros funcionando independentemente (BRANDNER JM, 2007).

Cada poro aquoso permite a passagem de água, mas impede a passagem de prótons e outros cátions por restrição de tamanho e repulsão eletrostática (PÉREZ et al., 2007). Entretanto, existe um subgrupo de AQP capazes de transportar pequenos solutos neutros, como o glicerol (QIN et al., 2011). As aquaporinas AQP1, AQP2, AQP4, AQP5 e AQP8 são seletivas apenas para água, enquanto que as aquaporinas AQP3, AQP7, AQP9 e AQP10 transportam também glicerol, denominadas de aquagliceroporinas (MISAWA et al., 2008).

O controle do fluxo de água celular é realizado então pelas aquaporinas, cujas características estruturais garantem a passagem seletiva da água. Entretanto, a maneira pela qual as AQPs são capazes de regular o transporte de água ainda é desconhecida. Podem existir duas possibilidades: controlando a passagem/velocidade, da água pelo canal; ou controlando o número de AQPs presentes na membrana celular (CONNER et al., 2012).

A função da AQP1 está vinculada ao transporte de fluidos transepitelial, como concentração da urina, secreção de fluidos glandulares, migração celular, metabolismo de gorduras, restauração do edema pós-infecção e biossíntese e hidratação da pele (BRANDNER J. M., 2007).

Devido sua importância na regulação da água, entender como as aquaporinas, presentes na epiderme, são capazes de exercer sua função facilitaria o tratamento de perda de água na pele humana, como ocorre no envelhecimento (SCHRADER et al., 2012). As características das AQP1 e AQP3, mais comumente encontradas na pele, estão descritas a seguir.

## **2.1 Aquaporina 1 – AQP1**

O primeiro canal de água descrito na literatura foi a AQP1. A identidade molecular dessa aquaporina foi descoberta no início dos anos de 1990, quando era investigada a proteína Rh da membrana dos eritrócitos, resultando na identificação de uma nova proteína de 28 kDa (KING; YASUI; AGRE, 2000).

Estudos envolvendo a proteína de 28 kDa revelaram sua presença, não somente em hemácias, mas também nos túbulos proximais do rim e tecidos com alta permeabilidade a água. Além disso, essa proteína se comportava como uma proteína tetramérica integral de membrana, característica frequentemente encontrada em proteínas de canais de membrana. Assim, foi denominada temporariamente de “CHIP28” por ser uma proteína semelhante a uma proteína de canal com 28 kDa (do inglês *‘channel-like integral protein of 28 kDa’*) (AGRE et al., 2002).

A descoberta que a CHIP28 era um canal de água ocorreu em 1991 pelo grupo de Agre e colaboradores (AGRE et al., 1993), que sugeriram a denominação de aquaporinas devido a relevância de sua função. A nomenclatura formal da CHIP28 passou a ser ‘aquaporina-1’, mas a abreviatura AQP1 foi oficialmente adotada pela Organização do Genoma Humano (AGRE et al., 2002).

A partir desta descoberta, presume-se que a CHIP é o maior transportador de água em tecidos de mamíferos, abundante em epitélios permeáveis à água (PRESTON et al., 1994), sendo a AQP1 o membro melhor estudado dessa família. O gene da AQP1 está localizado no cromossomo 7, região p14, se estende por 17 pares de kilobase e contém 4 exons e 3 introns (RIVERA et al., 2011).

A AQP1 é formada por um tetrâmero em que cada subunidade contém um poro aquoso individual. A estrutura primária da AQP1 é formada por duas sequências repetidas, cada uma delas com três hélices transmembrana (6 domínios ao todo) com cada dobra

conectando-se umas as outras (hemiporo). Cada hemiporo possui uma sequência constante dos aminoácidos Asn-Pro-Ala (NPA), característica das aquaporinas (KOZONO et al., 2002).

O domínio NPA é altamente conservado, e cada AQP1 possui dois domínios NPA orientados em direções opostas a 180° um do outro. A sobreposição de 180° de cada domínio NPA permite com que eles se unam formando o poro aquoso (AGRE et al., 2002).

Assim, foi proposto o modelo de “hourglass” para a estrutura do monômero da AQP1. (KING; YASUI; AGRE, 2000). Cada subunidade contém um poro aquoso formado pela união dos domínios NPA, sobrepostos em sentidos opostos (AGRE et al., 2002). Essa estrutura em “hourglass” que permite a passagem da água, mas não de prótons e outros cátions, por restrição de tamanho e repulsão eletrostática (PÉREZ et al., 2007). Mutação nos resíduos do domínio NPA pode reduzir a permeabilidade à água (KING; YASUI; AGRE, 2000).

A figura 1 mostra o modelo em “Hourglass” da AQP1. Os seis domínios dos monômeros da AQP1 estão representados pelas dobras A, B, C, D e E. O domínio conservado NPA está representado pelas dobras B e E. Os NPAs estão localizados dentro da bicamada da membrana. Na estrutura terciária da proteína, os domínios NPA se sobrepõem em sentidos opostos, formando o poro aquoso (KING; YASUI; AGRE, 2000).

Modelo em “Hourglass” da aquaporina-1 (AQP1)

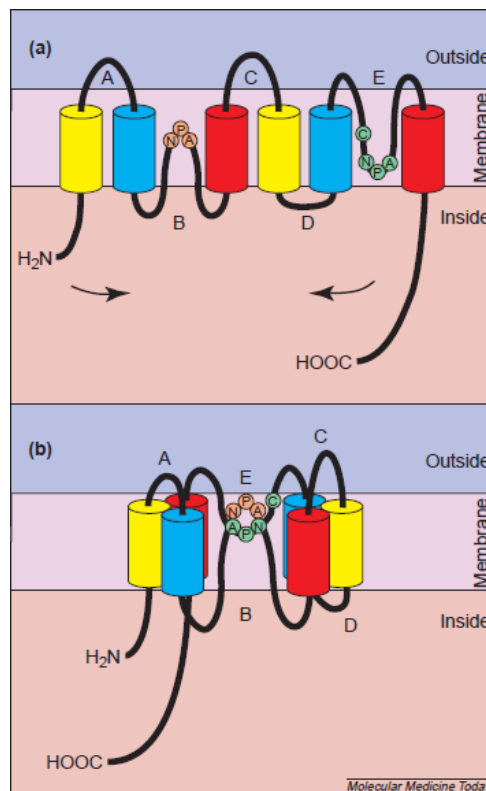


Figure 1. Modificado de KING; YASUI; AGRE, 2000.

Após a descoberta da estrutura da AQP1, estudos tem descrito novas funções, localizações e o processo regulatório desta aquaporina. Além da função de transportadora de água, tem-se sugerido que a AQP1 também contribui para o transporte transmembranar de gás, como CO<sub>2</sub>, NO, NH<sub>3</sub> e O<sub>2</sub>, em diversos tipos celulares. Esta nova função pode justificar a expressão da AQP1 em tecidos com alta taxa de transporte de gás, tais como o endotélio de microvasos, epitélio alveolar, e células com quimiorreceptores sensíveis a O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> no corpo da carótida (ABREU-RODRÍGUEZ et al., 2011).

Outra diferente função da AQP1 é a sua associação com processos inflamatórios e neoplásicos em resposta à lesão mecânica em numerosas células e tecidos, incluindo astrócitos, pneumócitos, linfócitos e diversos tipos de células tumorais (ABREU-RODRÍGUEZ et al., 2011). Além disso, também foi proposto que a AQP1 regula o crescimento e migração celular por um mecanismo que envolve reorganização do citoesqueleto, desencadeada pelo transporte de água, e pode também atuar na formação dos corpos apoptóticos e regular o volume celular (MISAWA et al., 2008).

Diversos mecanismos regulatórios tem sido descritos para a AQP1, que encontra-se fortemente expressa em células endoteliais da microcirculação corpórea e cerebral, e em microvasos do rim, pulmão e vias aéreas, glândulas secretórias, musculatura esquelética, pleura, peritônio e córnea. Novas localizações tem sido reportadas como no epitélio mamário, envolvida na produção de leite, em condrócitos articulares e na secreção do fluido sinovial (BENGA G, 2012).

Em contrapartida às novas descobertas, algumas funções da AQP1 já foram bem estabelecidas nos seguintes tecidos:

- *Rim*

A cada dia o rim produz 180 L de filtrado glomerular, sendo que 80% a 90% desse líquido é filtrado no túbulo proximal e alça de Henle, segmentos estes constitutivamente permeáveis à água. Os 10% a 20% restantes do filtrado glomerular são reabsorvidos no ducto coletor, processo dependente do hormônio vasopressina. Os demais segmentos do nefron são impermeáveis à água e a expressão da AQP1 está intimamente relacionada à permeabilidade desses segmentos. Desta maneira, a AQP1 está envolvida na reabsorção de água e concentração da urina (BENGA G, 2012; URABE et al., 2012; AGRE et al., 2002; KING; YASUI; AGRE, 2000).

- *Sistema Respiratório*

O fluxo dos fluidos no sistema respiratório é altamente complexo, primeiro porque, ao nascer, todo o líquido amniótico deve ser removido do pulmão, e depois porque quantidades

específicas de água nos espaços intravascular, intersticial e nos espaços aéreos devem ser rigorosamente controladas, para que ocorra troca gasosa adequada (BENGA G, 2012; KING; YASUI; AGRE, 2000).

Além do clearance da água no pulmão perinatal, a AQP1 também é responsável por manter uma regulada camada de líquido na superfície das vias aéreas garantindo a umidificação do ar e o transporte mucociliar. Alterações na expressão ou função da AQP1 podem ocasionar edema pulmonar e efusão pleural (BENGA G, 2012; KING; YASUI; AGRE, 2000).

- *Cérebro*

Pelo fato do cérebro estar contido dentro crânio, uma regulação dos fluidos intracranianos deve ser rigorosamente estabelecida. A presença da AQP1 no plexo coroide, cuja estrutura é especializada na formação do fluido cerebrospinal, sugere sua participação na formação e condução desse líquido pelo cérebro (BENGA G, 2012; KING; YASUI; AGRE, 2000). No sistema nervoso periférico a AQP1 está expressa nos neurônios, células da glia no gânglio trigêmeo e terminações periodontais; sugere-se que a AQP1 pode estar relacionada à percepção de dor no sistema periférico (BENGA G, 2012).

- *Olhos*

A AQP1 está expressa no endotélio da córnea e no epitélio das lentes anteriores, podendo assim participar na redução do conteúdo de água nestes tecidos, garantindo a transparência da córnea e lentes. Está presente também no epitélio ciliar anterior, secreção do humor aquoso, na íris, em que alta permeabilidade à água facilita a constrição pupilar, e no endotélio capilar lacrimal (BENGA G, 2012; KING; YASUI; AGRE, 2000).

- *Eritrócitos*

A AQP1 está colocalizada com um antígeno sanguíneo, específico de eritrócitos, chamado Colton (Co). O antígeno Co é formado por um simples polimorfismo na superfície da proteína da AQP1 (AGRE et al., 2002; PETER A, 2006), que resulta de uma troca de uma Ala por uma Val no resíduo 45 da primeira alça da AQP1 (BENGA G, 2012; GREGORY et al., 1994). O papel fisiológico da AQP1 em eritrócitos não está claro, mas sugere-se que promoveria reidratação da hemácia após passagem pelo ambiente hipertônico da medula renal (BENGA G, 2012; KING, L. S.; YASUI, M.; AGRE, P, 2000).

AQP1 também foi descrita em outros sistemas como glândulas salivares, sistema gastrointestinal, fígado e ducto biliar, orelha interna, sistema reprodutor feminino e masculino (BENGA G, 2012). Atua no sistema muscular durante estresse/exercício físico, no controle da temperatura, digestão e neurohomeostase (RIVERA et al., 2011).

Outra importante localização da AQP1 é a pele (BENGA G, 2012). Trabalhos com pele de sapo para estudar a função da AQP1 em capilares subepidermais mostraram um caminho com alta condutância para absorção de água através da epiderme para dentro da circulação sanguínea. Um mecanismo para a rota da água foi proposto por Word e Hillman (2005), que concluíram serem os vasos a rota primária para transporte da água. A atuação da AQP1 na pele seguiria o seguinte roteiro (WILLUMSEN; VIBORG; HILLYARD, 2007):

1. A estimulação do fluxo de células sanguíneas é um reflexo simpático, em resposta a receptores osmótico/iônicos presentes na pele, e que estão mais sensíveis em regiões desidratadas;
2. O aumento da absorção de água pelas regiões desidratadas é acompanhado pelo aumento no fluxo de células sanguíneas, mas estes dois acontecimentos não estão correlacionados sugerindo, portanto, que ambos os mecanismo de transporte de água, difusão e perfusão, contribuem para a rápida reidratação das regiões desidratadas;
3. Estímulos hormonais para a absorção de água não alteram o fluxo de células sanguíneas. A presença da AQP1 nas células endoteliais e capilares cutâneos podem fornecer diferentes respostas ao estímulo para transporte da água.
4. Soluções de NaCl diluído são melhores estimulantes para o transporte de água em comparação à água deionizada, por reduzir o gradiente osmótico. Apesar de não estar associado às mudanças no fluxo de células sanguíneas, o íon  $\text{Cl}^-$  atua como fator estimulador para o aumento da ativação/inserção da AQP1 na pele.

Enfim, as diversas funções da AQP1 tem sido amplamente estudadas desde a sua descoberta. Muitos mecanismos já foram descritos, entretanto, a maneira pela qual as AQPs são capazes de regular o transporte de água ainda é desconhecida. (CONNER et al., 2012). Portanto, estudos envolvendo AQP1 e pele ainda são requeridos para melhor entender seu funcionamento e sua alteração fisiológica durante o envelhecimento.

## **2.2 Aquaporina 3 – AQP3**

A aquaporina-3 (AQP3) é uma proteína transmembrana, pertencente ao grupo das aquagliceroporinas (MISAWA et al., 2008), cuja função é o transporte transmembranar de água e glicerol (SUGIMOTO et al., 2012). Esta aquaporina está expressa em uma grande variedade de órgãos como o rim e sistema urinário, sistema digestivo, sistema respiratório,



olhos, cérebro e epiderme. Em muitos órgãos, a AQP3 está expressa nas células endoteliais no lúmen, ou na superfície (TAKATA; MATSUZAKI; TAJIKA, 2004).

A expressão da AQP3 se estende por toda a pele que cobre a superfície corpórea e está restrita à epiderme (TAKATA; MATSUZAKI; TAJIKA, 2004). Tal aquaporina apresenta um papel crucial na biologia da pele, sendo assim, seu estudo é muito importante, uma vez que os fatores reguladores da expressão da AQP3 em queratinócitos e epiderme ainda não estão completamente entendidos (JIANG et al., 2011).

A AQP3 está envolvida com absorção de água transepitelial na pele. A superfície da epiderme é coberta com camadas de queratinócitos especializados. Os espaços intercelulares desta última camada são preenchidos com fosfolídeos, formando uma barreira contra a evaporação de água da pele. Desta maneira, o papel proposto para a AQP3 na epiderme seria o de transportar água dos capilares até as camadas mais externas da epiderme. Da mesma forma, o glicerol é conduzido até a camada queratinizada pela AQP3, garantindo hidratação e condições saudáveis da epiderme (TAKATA; MATSUZAKI; TAJIKA, 2004).

Além do transporte de água e glicerol para hidratação da pele, esta aquaporina está também envolvida com no transporte de água para migração celular, no transporte de glicerol para metabolismo de lipídeos e ATP, que são importantes para proliferação e diferenciação celular e cicatrização de feridas. Portanto, a AQP3 tem um significativo papel na homeostasia da epiderme da pele (BOURY-JAMOT et al., 2009).

A AQP3 está constitutivamente expressa em níveis elevados nos queratinócitos do estrato basal da epiderme (SUGIMOTO et al., 2012; JIANG et al., 2011). Sua localização na epiderme da pele humana se estende também pelo estrato espinhoso, mas ela não está presente no estrato granuloso e estrato córneo, que são as camadas mais superficiais da epiderme (BOURY-JAMOT et al., 2009). Assim, a expressão da AQP3 diminui em camadas da epiderme mais externas até completamente desaparecer na última camada queratinizada. Também é encontrada em folículos capilares e glândulas sebáceas, (TAKATA; MATSUZAKI; TAJIKA, 2004), sugerindo sua atuação na secreção de glicerol por estas glândulas, colaborando na hidratação do estrato córneo da epiderme (HARA-CHIKUMA; VERKMAN, 2008).

O estrato córneo é a camada mais superficial da pele, que consiste de queratinócitos diferenciados terminalmente, que originam de queratinócitos proliferativamente ativos nas camadas mais internas da epiderme e contem uma matriz extracelular lipídica. A hidratação do estrato córneo é um fator determinante para a aparência e propriedades físicas da pele, e redução da hidratação desta camada é observada em peles envelhecidas e doenças de pele

como dermatite atópica, eczema, psoríase, entre outras (HARA-CHIKUMA; VERKMAN, 2008).

As camadas basal e suprabasal são compostas por 75% de água, enquanto que o estrato córneo contem de 10% a 15% de água. Assim, diminuição da expressão da AQP3 nas camadas mais externas da epiderme contribui para o aumento da impermeabilidade à água no estrato córneo, que garante a organização de estruturas lipídicas nesta última camada, formando uma barreira de permeabilidade e impedindo a perda de água pela pele (LI et al., 2010).

Uma das características da pele envelhecida é justamente a mudança no conteúdo de água e na função da barreira da pele. São comumente encontrados xerose cutânea, descamação, aumento da fragilidade e redução da atividade enzimática (LI et al., 2010).

Segundo estudo realizado por Li e colaboradores (2010), que analisou a presença de aquaporina em células da epiderme de indivíduos de diferentes faixas etárias, mostrou que a expressão da AQP3 está associada com a idade, sugerindo seu papel no envelhecimento da pele humana (LI et al., 2010).

De acordo com os resultados do seu trabalho, a AQP3 está envolvida com migração celular dos fibroblastos na pele, que ocorre durante a cicatrização normal de feridas. O decréscimo dos fibroblastos em indivíduos com idade superior a 60 anos pode explicar assim a dificuldade na cicatrização das feridas em pele envelhecida. Da mesma forma, o decréscimo da expressão da AQP3 já em queratinócitos de indivíduos com idade entre 30 a 45 anos, mas não em fibroblastos, sugere que a AQP3 pode ter diferentes funções na durante o processo de envelhecimento da pele humana (LI et al., 2010).

As figuras 2 e 3 mostram a expressão da AQP3 em diferentes grupos de idade nos queratinócitos e fibroblastos.

### Expressão da aquaporina-3 (AQP3) em Queratinócitos

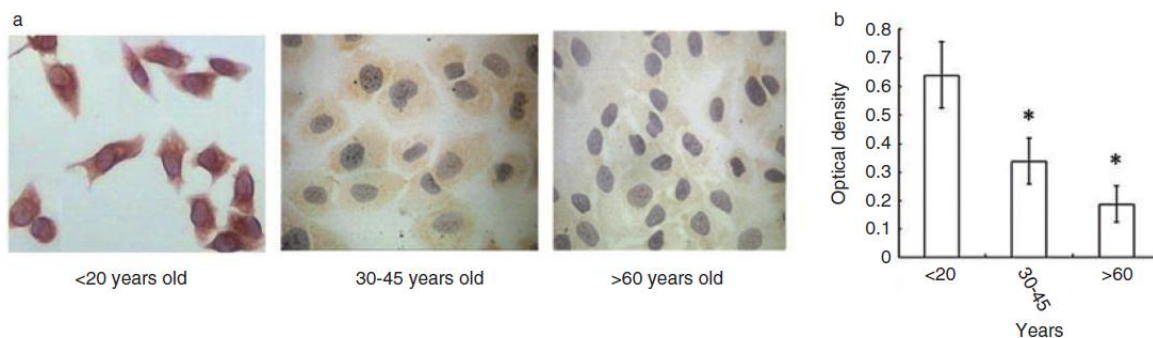


Figura 2. (a) Imunocitoquímica da AQP3 marcada (marrom) de queratinócitos de pele normal em cada grupo de idade, < 20 anos, entre 30 a 45 anos, > 60 anos. (b) Gráfico resumindo os dados apresentados em (a). n = 6. Grupo < 20 anos: 0.64 ± 0.12; Grupo entre 30 a 45 anos: 0.34 ± 0.08; Grupo > 60 anos: 0.18 ± 0.06.

\*Estatisticamente Significante com respeito aos outros grupos, com valor de  $p < 0.05$ . O resultado do experimento é mostrado por apenas uma única célula selecionada, representativa de praticamente todas as populações celulares. Modificado de LI et al., 2010.

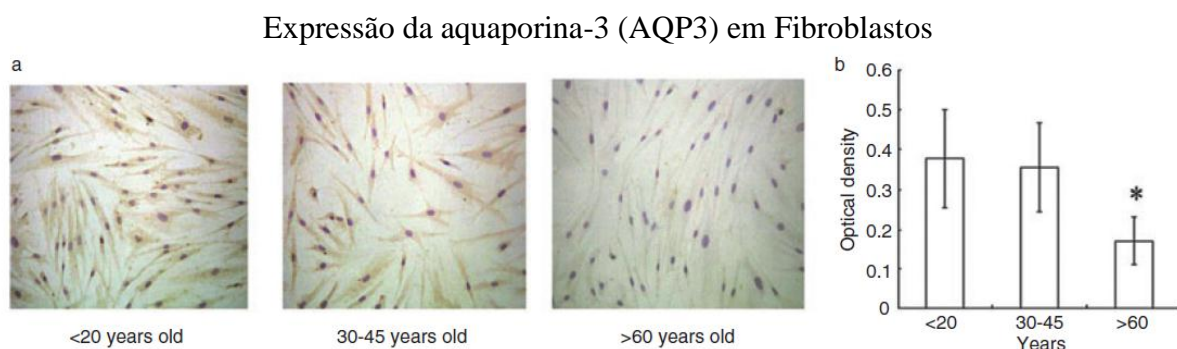


Figura 3. (a) Imonocitoquímica da AQP3 marcada (marrom) de fibroblastos em cada grupo de idade. < 20 anos, entre 30 a 45 anos, > 60 anos. (b) Gráfico resumindo os dados apresentados em (a).  $n = 6$ . Grupo < 20 anos:  $0.38 \pm 0.12$ ; Grupo entre 30 a 45 anos:  $0.35 \pm 0.11$ ; Grupo > 60 anos:  $0.17 \pm 0.06$ . \*Estatisticamente Significante com respeito aos outros grupos, com valor de  $p < 0.05$ . O resultado do experimento é mostrado por apenas uma única célula selecionada, representativa de praticamente todas as populações celulares. Modificado de LI et al., 2010.

Associando os dados do estudo com pesquisas sobre peles fotoenvelhecidas, a luz UV induz diminuição da expressão da AQP3 nos queratinócitos da pele. Como a AQP3 atua aumentando a proliferação e diferenciação celular, diminuição da sua expressão, ou por idade ou por fatores ambientais, resulta em prejuízos para o funcionamento normal da pele. Da mesma forma, agentes capazes de aumentar sua expressão, como o ácido retinóico, são alvos de estudo para desenvolvimento de futuras drogas que combatem os problemas associados à pele (LI et al., 2010; BELLEMÈRE; STETTEN; ODDOS, 2008).

A conclusão do trabalho de Li e colaboradores (2010) foi que a expressão normal da AQP3, em queratinócitos e fibroblastos da pele humana, pode ser modificada com a idade. A AQP3 é, assim, uma proteína alvo para o desenvolvimento de tratamentos de pele que conferem melhora da resistência, textura e qualidade da superfície da pele, e aumenta o atraso e secura induzido pela idade na cicatrização de feridas (LI et al., 2010).

### **3 Conclusão**

O papel da AQP1 na pele ainda permanece desconhecido. Por isso, há a necessidade de estudar sua função na epiderme e associá-la com patologias e envelhecimento que geram prejuízos na saúde da pele (HARA-CHIKUMA; VERKMAN, 2008).

A AQP3, por sua vez, apresenta importante função ao facilitar o transporte de água e glicerol, regulando a concentração desta molécula no estrato córneo, garantindo a hidratação

da pele (HARA-CHIKUMA; VERKMAN, 2008). Ela também facilita o transporte de água envolvido na migração celular, acelerando a cicatrização de feridas cutâneas, e o transporte de glicerol envolvido não somente na hidratação e elasticidade da pele, mas na proliferação celular devido às propriedades umectantes do glicerol (HARA-CHIKUMA; VERKMAN, 2008).

Esses dados forneceram razões científicas para a prática de incluir glicerol em cosméticos e remédios para a pele. Outra especial contribuição para a dermatologia foi à descoberta que o ácido retinóico, importante regulador e diferenciador de queratinócitos, também é capaz de aumentar a expressão gênica da AQP3 (BELLEMÈRE; STETTEN; ODDOS, 2008; HARA-CHIKUMA; VERKMAN, 2008).

Embora a relevância das observações sobre a fisiologia da pele e patogenia das doenças ainda não seja totalmente conhecidas, a habilidade de regular a expressão da AQP3 em queratinócitos sugere a possibilidade de desenvolvimento de agentes farmacológicos que auxiliem no tratamento de doenças e manutenção de uma pele saudável durante o envelhecimento (HARA-CHIKUMA; VERKMAN, 2008).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU-RODRÍGUEZ, I. et al. Functional and Transcriptional Induction of Aquaporin-1 Gene by Hypoxia; Analysis of Promoter and Role of Hif-1a. *PLoS ONE*, v. 6, n. 12, 2011.

AGRE P. The Aquaporin Water Channels. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, v. 3, p. 5–13, 2006.

AGRE, P. et al. Aquaporin water channels – from atomic structure to clinical Medicine. *Journal of Physiology*, v. 542, n. 1, p. 3–16, 2002.

AGRE, P. et al. Aquaporin CHIP: the archetypal molecular water channel. *Am. J. Physiol.*, v. 265, n. 4, p. F463-76, 1993.

BELLEMÈRE, G.; STETTEN, O. V.; ODDOS, T. Retinoic Acid Increases Aquaporin 3 Expression in Normal Human Skin. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 128, p. 542-548, 2008.

BENGA, G. The first discovered water channel protein, later called aquaporin 1: Molecular characteristics, functions and medical implications. *Molecular Aspects of Medicine*, v. 33, n. 5-6, p. 518-534, 2012.

BOURY-JAMOT, M. et al. Skin Aquaporins: Function in Hydration, Wound Healing, and Skin Epidermis Homeostasis. *Handbook of Experimental Pharmacology*, v. 190, p. 205-217, 2009.

BRANDNER, J. M. Pores in the epidermis: aquaporins and tight junctions. *International Journal of Cosmetic Science*, v. 29, p. 413–422, 2007.

CHRÉTIEN, S.; CARTRON, J. P.; FIGUEIREDO, M. A Single Mutation Inside the NPA Motif of Aquaporin-1 Found in a Colton-Null Phenotype. *Blood*, v. 93, p. 4021-4023, 1999.

CONNER, M. T.; CONNER, A. C.; BLAND, C. E.; TAYLOR, L. H. J.; BROWN, J. E. P.; PARRI, H. R.; BILL, R. M. Rapid Aquaporin Translocation Regulates Cellular Water Flow. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 287, n. 14, p. 11516–11525, 2012.

HARA-CHIKUMA, M.; VERKMAN, A. S. Roles of Aquaporin-3 in the Epidermis. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 128, p. 2145–2151, 2008.

JIANG, Y. J. et al. PPAR $\gamma$  activators stimulate aquaporin 3 expression in keratinocytes/epidermis. *Experimental Dermatology*, v. 20, p. 595–599, 2011.

KING, L. S.; YASUI, M.; AGRE, P. Aquaporins in health and disease. *Molecular Medicine Today*, v. 6, p. 60-65, 2000.

KOZONO, D. et al. Aquaporin water channels: atomic structure and molecular dynamics meet clinical medicine. *J. Clin. Invest.*, v. 109, p. 1395–1399, 2002.

LI, J. et al. Aquaporin-3 gene and protein expression in sun-protected human skin decreases with skin ageing. *Australasian Journal of Dermatology*, v. 51, p. 106–112, 2010.

MAKRANTONAKI, E. et al. Age-specific hormonal decline is accompanied by transcriptional changes in human sebocytes in vitro. *Aging Cell*, v. 5, p. 331–344, 2006.

MISAWA, T. et al. Close association of water channel AQP1 with amyloid-deposition in Alzheimer disease brains. *Acta Neuropathol.*, v. 116, p. 247–260, 2008.

PÉREZ, E. et al. Aquaporin expression in the cerebral cortex is increased at early stages of Alzheimer disease. *Brain Research*, v. 1128, p. 164–174, 2007.

PRESTON, G. M. et al. Mutations in aquaporin-1 in Phenotypically Normal Humans Without Functional CHIP Water Channels. *Science*, v. 265, n. 9, p. 1585-1587, 1994.

QIN, H. et al. Aquaporin-3 in keratinocytes and skin: Its role and interaction with phospholipase D2. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 508, p.138–143, 2011.

RIVERA, M. A. et al. AQP-1 Association with Body Fluid Loss in 10-km Runners. *Int. J. Sports Med.*, v. 32, p. 229–233, 2011.

SCHRADER, A. et al. Effects of Glyceryl Glucoside on AQP3 Expression, Barrier Function and Hydration of Human Skin. *Skin Pharmacol. Physiol.*, v. 25, p. 192–199, 2012.

SUGIMOTO, T. et al. Impaired Aquaporin 3 Expression in Reepithelization of Cutaneous Wound Healing in the Diabetic Rat. *Biological Research for Nursing*, no prelo, 2012.

TAKATA, K.; MATSUZAKI, T.; TAJIKA, Y. Aquaporins: water channel proteins of the cell membrane. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*, v. 39, p. 1–83, 2004.

URABE, Y. et al. A Genome-Wide Association Study of Nephrolithiasis in the Japanese Population Identifies Novel Susceptible Loci at 5q35.3, 7p14.3, and 13q14.1. *PLoS Genet.*, v. 8, n. 3, e1002541, 2012.

WILLUMSEN, N. J.; VIBORG, A. L.; HILLYARD, S. D. Vascular aspects of water uptake mechanisms in the toad skin: Perfusion, diffusion, confusion. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part A*, v. 148, p. 55–63, 2007.

WORD, J. M.; HILLMAN, S. S. Osmotically absorbed water preferentially enters the cutaneous capillaries of the pelvic patch in the toad *Bufo marinus*. *Physiol. Biochem. Zool.*, v. 78, n. 1, p.40-7, 2005.