

---

# Cellenes vannporer – akvaporinene

---

BASALFAGENE

TERJE FORSLUND\*

BJARNE M. IVERSEN

Nyreseksjonen

Medisinsk avdeling

Haukeland Sykehus

5021 Bergen

\* Nåværende adresse:

Medisinsk avdeling

Mellerste Finlands centralsjukhus

FI-406 20 Jyväskylä

---

Væskebalansen i kroppen er underlagt flere styringsmekanismer som samarbeider ved ulike fysiologiske og patologiske tilstander. Etter at man oppdaget at vanntransporten gjennom cellenes plasmamembraner kan skje via såkalte vannkanalproteiner, akvaporiner, har man fått en ny oppfatning av hvordan vannet flyter mellom kroppens ulike celler, vev og organer samt reguleringen av denne transporten. I denne artikkelen gis en kort omtale av de ulike akvaporinene man kjenner i dag, og av hvilken betydning disse kan ha i forskjellige organer med henblikk på forstyrrelser i væskebalansen. I fremtiden kan måling av akvaporinkonsentrasjonen kanskje gi et mer detaljert og differensiert bilde og tilføre viktig kunnskap om væskebalansen ved ulike fysiologiske og patologiske tilstander, f.eks. nyre-, hjerte- og leversvikt. Likeså kan man tenke seg at nye legemidler i fremtiden skulle kunne påvirke vannkanalproteinene (og ev. andre plasmamembrantransportproteiner) og åpne for nye former for behandling av ulike sykdommer der en forskyvning av væskebalansen er av betydning.

---

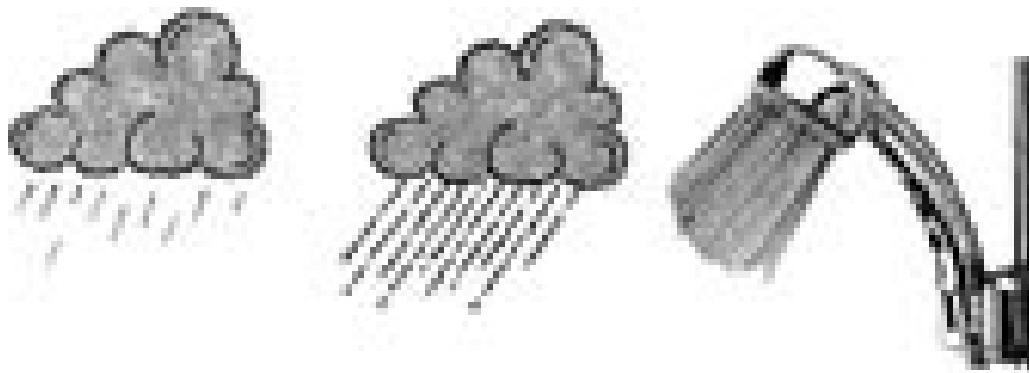
Alle kroppens celler har en eller annen form for vanntransport. De største vannmengdene transporteres gjennom slimhinnene i tarm, lunger, bronkier, nese og hud og via nyrene. Vannet må passere cellenes plasmamembraner, noe

som skjer med forskjellig hastighet og med varierende volum, avhengig av hvilket organ eller vev cellemembranene befinner seg i. Teoretisk sett kan transporten av vann inndeles i to forskjellige typer:

– I vev med liten og/eller langsom vanntransport antas det at vanntransporten skjer som diffusjon gjennom lipidmembranen. Ved synkende temperaturer blir denne diffusjonshastigheten nedsatt på grunn av redusert mobilitet i plasmamembranenes lipidstrukturer.

– En annen form for vanntransport er den som skjer via en osmotisk gradient. Avhengig av organ og/eller vevstype vil den osmotiske vanntransporten ha ulik hastighet når vannet passerer gjennom lipidmembranen.

I vev som har en svært rask og stor vanntransport, f.eks. nyretubuli og nyrenes samlør, kan imidlertid vannets transmembrane bevegelse ikke forklares via en enkel diffusjon eller en osmotisk gradient alene. I disse organene, der den osmotiske gradienten er medvirkende, skjer vanntransporten gjennom membranene i form av en energikrevende (krever både guanidyl trifosfat (GTP) og adenylyl trifosfat (ATP)) aktiv prosess via såkalte vannporer, akvaporiner (1, 2). Hastigheten vannet transporteres med via disse vannproteinmolekylene er større enn diffusjons- eller osmosehastigheten (fig 1).



**Figur 1** Illustrasjon av vannets hastighet når det strømmer gjennom plasmamembraner ved a) diffusjon, b) osmose og c) ved hjelp av vannkanalproteiner (akvaporiner)

I motsetning til nyrenes proksimale tubuli og nedstigende tynne del av Henles slynge, som er svært vannpermeable, er de tykke og tynne oppstigende deler av Henles slynger lite permeable for vann (3, 4). Plasmamembraner i nyrenes samlør er også lite permeable for vann, men blir svært permeable etter at de er stimulert med antidiuretisk hormon (vasopressin, AVP), noe som aktiverer dannelsen av akvaporiner (AQP) i samlørens hovedceller (3, 4).

---

## Historikk

Allerede i 1877 ble det antatt at små porer eksisterte i cellemembranene og at disse medvirket i transporten av vann (5). I 1953 introduserte Koefoed-Johnsen & Ussing (6) konseptet om vannporer for å forklare at osmotisk vanntransport er høyere enn permeabiliteten av vann via diffusjon. Noen år senere (1957) ble vannporer oppdaget i erytrocytter av Sidel & Solomon (7), som, da de søkte

etter nye blodgrupper, oppdaget at humane erythrocytter var permeable for vann gjennom en prosess som var uavhengig av osmotiske gradienter. I 1984 ble det første "major intrinsic protein" (MIP26), som hadde en molekylvekt på 26 kilodalton (kD), klonet fra øyelinsen (8), og dette MIP26-proteinet var i stand til å transportere vann raskt og selektivt.

Det endelige gjennomslaget og beviset for vannporenes eksistens kom i 1988, da Denker og medarbeidere identifiserte den molekylære strukturen av det første membranintegreerte vannkanalproteinet i røde blodceller og i nyretubuli (9). Dette proteinet fikk navnet 28-kD channel-forming integral protein (CHIP28). I den nåværende nomenklaturen heter CHIP28 akvaporin 1 (AQP1). MIP26 kalles AQPO. Hittil har man funnet minst ti ulike akvaporiner som deltar i vanntransporten i flere ulike vevstyper (10 – 12). Noen av akvaporinene deltar i tillegg i transport av elektrolytter og urea.

Mengden av vann som passerer membranen per tidsenhet vil være avhengig av kjemiske omstruktureringer av vannkanalproteinet eller ved at antallet akvaporinmolekyler øker eller avtar.

## Biofysikk og terminologi

For å beskrive vanntransport og membranenes gjennomtrengelighet for vann brukes spesielle parametere (10, 12). Den osmotiske vannpermeabilitetskoeffisienten ( $P_f$ ), uttrykt i  $\mu$  m/s, defineres som vannets strømning som følge av en osmolalitätsgradient over cellens membran. Vannets diffusjonspermeabilitetskoeffisient ( $P_d$ ), som uttrykkes i  $\mu$  m/s, defineres som fluks av en mengde radioaktivt ladet vann ( $3\text{H}_2\text{O}$ ), som beveger seg over membranen per tidsenhet. Aktiveringsenergien ( $E_a$ ) er den energi som kreves for å trenge gjennom membranen (lik motstandsenergi). Den uttrykkes i kcal/mol, er temperaturavhengig, og karakteriserer membranens funksjon. Tabell 1 viser ulikheter mellom lipiddiffusjon og akvaporiner ved transport av vann gjennom membraner.

**Tabell 1**

Forskjeller i noen av de fysiske egenskapene ved transport av vann over membraner ved vanlig lipiddiffusjon og via vannkanalproteiner (akvaporiner)

	$P_f^1 / P_d^2$	$P_f^1$ ( $\mu$ m/s)	$E_a^3$ (kcal/mol)	Effekt av	
				Kvikksølv	Stråling <sup>4</sup>
Lipiddiffusjon	=1	< 5	10 – 18	Upåvirket	Upåvirket
Akvaporiner	> 1	>10	< 5	Hemmes	Hemmes

- <sup>1</sup> Permeabilitetskoeffisienten for vann ved maksimal osmosehastighet
- <sup>2</sup> Permeabilitetskoeffisienten for vann ved diffusjon
- <sup>3</sup> Aktiveringsenergien
- <sup>4</sup> Bestråling med alfa-, røntgen-, gammastråler, ultrafiolett lys

I en helt rent syntetisk dobbeltlipidmembran er vannpermeabilitetskoeffisienten og diffusjonspermeabilitetskoeffisienten identiske, og begge har høy aktiveringsenergi. I en slik membran skjer vanntransporten bare ved diffusjon, og vannpermeabilitetskoeffisienten i en slik syntetisk lipidmembran er over 50  $\mu$  m/s. Ved å forandre på lipidinnholdet i membranene kan man variere vannpermeabilitetskoeffisienten og diffusjonspermeabilitetskoeffisienten mens aktiveringsenergien forblir høy. Dersom vannpermeabilitetskoeffisienten stiger mer enn diffusjonspermeabilitetskoeffisienten, vil forholdet vannpermeabilitetskoeffisienten/diffusjonspermeabilitetskoeffisienten bli  $>1$  med den følge at aktiveringsenergien synker for både vannpermeabilitetskoeffisienten og diffusjonspermeabilitetskoeffisienten. Man kan oppnå en økning av vannpermeabilitetskoeffisienten ved å inkorporere kolesterol i membranene. Den samme effekten på vannpermeabilitetskoeffisienten oppnås med visse antibiotika (1), noe som antyder at enkelte typer av antibiotika kan danne vannkanaler.

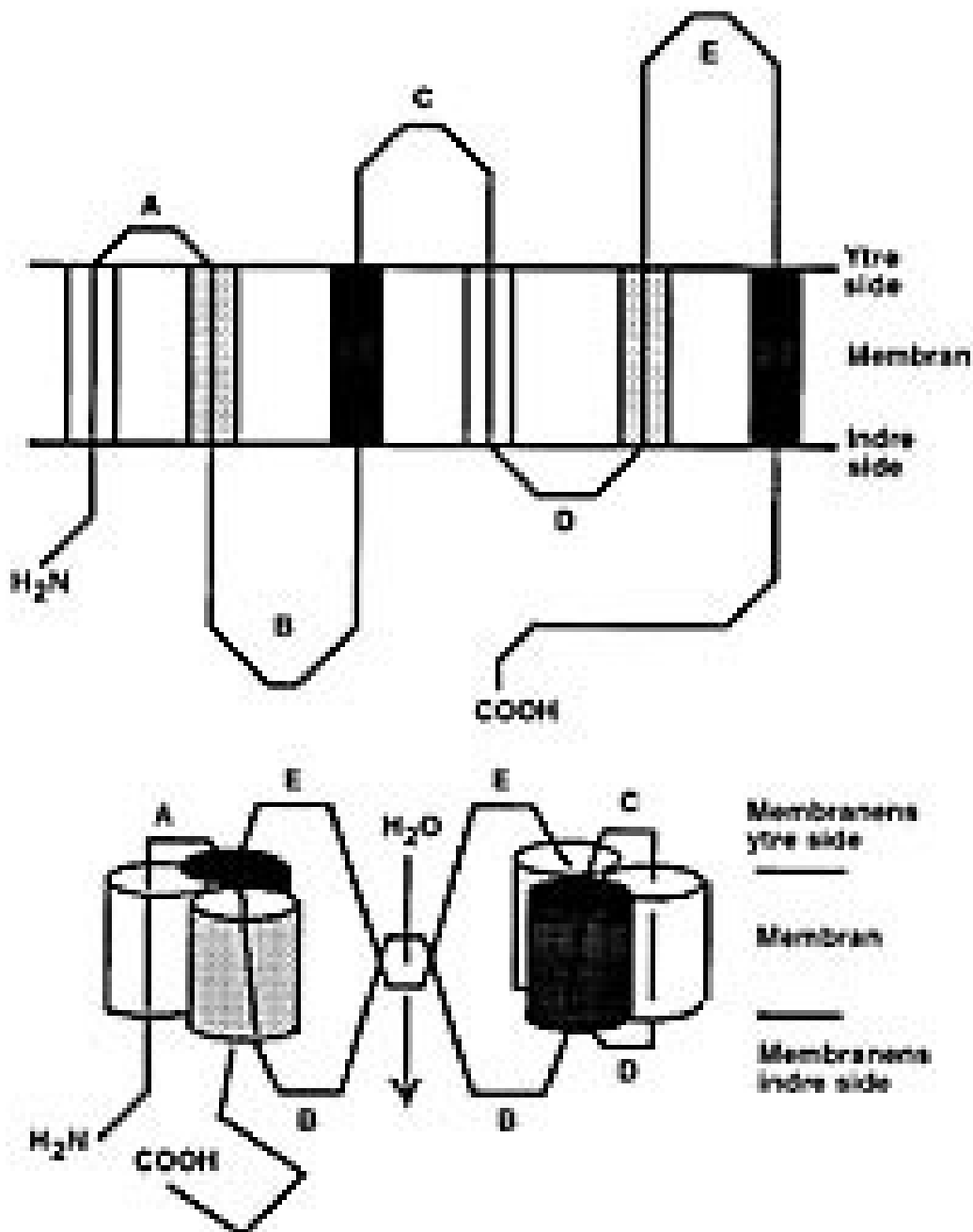
Når kolesterol-fosfolipid-forholdet i membranen er 1 : 1 vil vannpermeabilitetskoeffisienten synke til 10 – 20  $\mu$  m/s. Det er vist at noen celler har en vannpermeabilitetskoeffisient på opptil 1 500 – 2 500  $\mu$  m/s. Disse cellene inneholder store mengder av AQP1 mens celler med liten vannpermeabilitetskoeffisient har små mengder (13, 14).

Til tross for at vann, som har en molekylær radius på 1,5 Å, bare er litt mindre enn urea (molekylær radius 2,0 Å), transporteres disse molekylene gjennom plasmamembranene på ulike måter. Noen av akvaporinene kan transportere både vann og urea. AQP1 har en diameter på omtrent 4,5 Å og den er omtrent 6 – 9 Å lang. Betydningen av de ulike parametrene for vannpermeabiliteten i membranene er best illustrert i tabell 1 (14).

---

## Akvaporinmolekylets struktur

AQP1 er det akvaporinet som er best undersøkt. Det består av seks hydrofobe peptidkjeder som strekker seg seks ganger gjennom cellemembranen (integralprotein), og peptidkjedene har såkalt  $\alpha$ -heliksstruktur. På den ytre siden av membranen er det tre peptidslynger, der den tredje slyngen igjen har kontakt med membranen (halvkanaler). På samme måte finnes to intracellulære slynger der den første også har en slynge inn i membranen (fig 2). Denne formen har gitt akvaporinproteinet et utseende som likner på et timeglass.



**Figur 2** Øverste delen av figuren er en skjematisk fremstilling av akvaporinmolekylet med sine seks aminosyrekjeder (A-E) som slynger seg gjennom plasmamembranen. Slyngene A, C og E ligger ekstracellulært, mens B og D sammen med både den N-terminale og den karboksylterminale enden av proteinet ligger intracellulært. Den nederste delen av figuren viser hvordan akvaporinmolekylet konfigurerer seg og danner timeglassform der hvert molekyl i sin sentrale del (pil) slipper vannet igjennom

Begge endene av akvaporinproteinene, både den karboksylterminale og den aminoterminalpeptidenden, ligger intracellulært. Den tredimensjonale strukturen for AQP1 er nettopp blitt beskrevet (15). Da de andre beskrevne akvaporinene har en liknende og/eller tilsvarende funksjon i vanntransporten som den som er vist for AQP1, er det svært sannsynlig, dog ikke bevist, at også disse andre akvaporinene har en tilsvarende tertiærstruktur som AQP1.

Forskningen omkring membranproteiner har avslørt en rekke integrale proteiner, hvorav noen har egenskaper som vanntransportører, mens andre deltar i transporten av glyserol eller urea (karbamid). Det er bare membranproteiner med vanntransportegenskaper som kalles akvaporiner.

Noen akvaporiner (AQP3, AQP7, og AQP9) og integralproteiner, proteiner som strukturelt sett er svært nær beslektet til akvaporinene, kan transportere glyserol og urea samt små ioner. Disse kan man finne hos noen sopparter, bakterier (*Escherichia coli*, *Clostridium*), planter og lavere dyrearter og pattedyr (menneske). Det er tydelig at integralproteinene må sees på som en stor gruppe, der akvaporinene bare er en liten undergruppe. Akvaporinene er likevel distinkt forskjellig fra de såkalte ureatransportproteinene som transporterer ureamolekyler gjennom membraner, men som ikke transporterer vann.

Mange ulike akvaporiner finnes ofte i samme vev eller organ, slik som AQP1, 2, 3, 4, 6, og 7, og de kan også forekomme samtidig i samme celle, som f.eks. AQP2, AQP3, og AQP4, som alle er representert i hovedcellen av nyrenes samlerør. Molekylvekten av akvaporinene ligger på omkring 30 kD.

---

## Terminologi

Akvaporinenes terminologi har tidligere vært svært uklar, og en mer logisk klassifisering er derfor etter hvert blitt oppbygd (tab 2). Hittil har man funnet ti ulike akvaporiner som er nummerert fra AQP0 til AQP9 (11). I tillegg til de ovenfor beskrevne er et såkalt AQP9L nylig blitt funnet.

---

### Tabell 2

Nomenklaturen for de hittil identifiserte akvaporinene

Akvaporinets navn	Forkortning
Membrane integral protein (MIP)	AQP0
Channel-forming integral protein 28 kD (CHIP28)	AQP1
Water channel of collecting duct (WCH-CD)	AQP2
Glycerol transporting integral protein (GLIP)	AQP3
Mercurial-insensitive water channel (MIWC)	AQP4
Aquaporin 5	AQP5
Aquaporin 6 (Water channel 3; WCH-3)	AQP6
Aquaporin 7	AQP7
Aquaporin 8	AQP8
Aquaporin 9	AQP9

---

---

## Distribusjon

*AQP0* har en molekylvekt på 26 kD og finnes bare i øyelinsenes fiberceller og har en ekstremt stor tetthet i disse cellene, der det utgjør mer enn 60 % av den totale proteinmengden i membranene. Eksperimentelt har man vist at *AQP0* transporterer mindre mengder vann enn de andre akvaporinene. Det er sannsynlig at *AQP0* har en vanntransportfunksjon i øyelinsene, men på grunn av den store mengden av dette proteinet i linsen, kan det også ha andre essensielle, men hittil ukjente funksjoner. Linsen er et ikke-vaskularisert organ, og f.eks. mutasjoner av *AQP0*-genet hos mus er forbundet med kongenital katarakt. Det kan tenkes at *AQP0* kan ha noe å gjøre med den okulære vannbalansen og det har kanskje en betydning for linsens transparens (16).

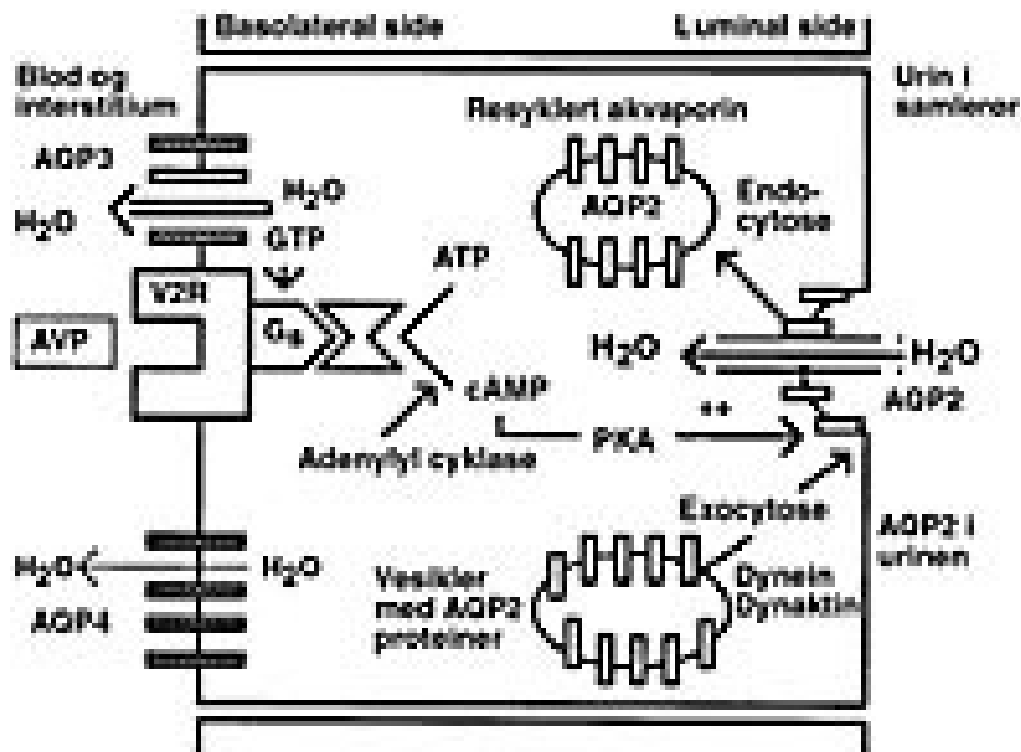
*AQP1* var det første vannkanalprotein som ble identifisert, og det ble først funnet i røde blodceller (9). *AQP1* finnes i flere organer som f.eks. nyrene, lungene, plexus choroideus, gallegangene, øynene og i ikke-fenestrette endotelceller. I nyrene er *AQP1* hovedsakelig lokalisert til områder der det finnes høy vannpermeabilitet, dvs. i de proksimale tubuli og i den nedgående tynne delen av Henles slynge (11, 17), der dette akvaporinet finnes både basolateralt og apikalt i cellene. *AQP1* finnes også i endotelcellene av glomeruluskapillærer, men ikke i podocytene eller i epitel av Bowmans kapsel. De finnes også i nyrenes peritubulære kapillærer og i ytre og indre del av nyremargen (3, 10 – 12, 17).

Tilstedeværelsen av *AQP1* er ikke av vital betydning for menneske. I eksperiment på rotter er det vist at mangel av *AQP1* fører til polyuri og manglende evne til å konsentrere urinen (18). Det kan likevel tenkes at *AQP1* er viktigere hos dyr enn hos menneske, spesielt når det gjelder utvikling av polyuri ved *AQP1*-mangel.

Det finnes personer som mangler Coltons blodgruppe (Colton-negative personer), en blodgruppe som er koblet til eksistensen av *AQP1*. Mangelen på *AQP1* hos disse individene fører likevel ikke til klinisk sykdom. Det er sannsynlig at andre akvaporiner i nyrenes proksimale tubuli (bl.a. *AQP7*) kompenserer for manglende *AQP1* hos Colton-negative personer. Likevel kan mangelen av *AQP1* ha betydning dersom slike individer blir utsatt for vannmangel.

*AQP2* er lokalisert i nyrenes samlerør og kan stimuleres av antidiuretisk hormon (arginin vasopressin). Vannpermeabiliteten i samlerørene kontrolleres av to mekanismer, den første er rask og den andre langsom. Den raske inntretr etter noen minutter når vasopressin binder seg til sin reseptor (*V2*-reseptoren) ved hjelp av G-proteiner (med GTP som energikilde) på den basolaterale siden av samlerørens celler (fig 3). Når vasopressin binder seg til *V2*-reseptoren, stimulerer dette danning av cAMP ved hjelp av enzymet adenylylcyklase (fig 3). Via til nå ukjente mekanismer, muligens assosiert med de såkalte motorproteinene dynein og dynactin (19), blir vesikler som inneholder *AQP2* forflyttet fra cytoplasma til cellens overflate på den apikale siden av cellen. Såkalte vesikulært assosierte membranproteiner er funnet kolokalisert med

AQP2 i nyrens samlerør (20). Når AQP2 er forflyttet til cellens overflate, fungerer det som vannkanalåpner og vannet transporteres fra lumen og inn i cellen (fig 3). Denne typen vanntransport er også kalt skytteltrafikk av vesikler og er vasopressinregulert.



**Figur 3** Skjematisk fremstilling av en celle fra nyrens samlerør som viser hvordan de ulike akvaporinene AQP2, AQP3 og AQP4 medvirker til transporten av vann gjennom cellen. AQP2 går i skytteltrafikk mellom cytoplasma og cellens apikale overflate.

På den basolaterale siden av cellen finnes AQP3 og AQP4 som transporterer vannet videre inn i interstitiet og til de perifere kapillærer. Hele denne prosessen er reversibel. Når AVP løsner fra V2-reseptoren, sluses AQP2 tilbake til cytoplasmatiske vesikler, som forflytter seg intracellulært. En slik regulering likner på den man ser ved tømning av vesikler fra synapser i nervesystemet.

Den andre reguleringsmekanismen for akvaporinmolekylet er langsom (timer) og består av en øking av mRNA-ekspresjonen for AQP2 etter stimulering av V2-reseptoren. Totalmengden av AQP2 vil øke som følge av at mRNA øker, og dermed blir vanntransporten større i samlerørens celler. Denne mekanismen er avhengig av at urinkonsentrasjonen øker, noe som igjen stimulerer danningen av AQP2. Maksimal respons inntreffer etter 48 timer.

Mennesker med mutasjon i AQP2-genet (21) og rotter (18) som har fått manipulert dette genet, har en så betydelig defekt i evnen til å konsentrere urinen at de utvikler en svær nefrogen diabetes insipidus.

AQP3 finnes (sammen med AQP4) på den basolaterale siden av hovedcellene i nyrenes samlerør. Ekspresjonen av mRNA for AQP3 finnes også i magesekken og i tynn- og tykktarmen. I tykktarmen kan AQP3 ha en "koeffekt" med AQP8, uten at dette er avklart. AQP3 har i hovedsak sin funksjon i nyrene. Restriksjon av vann eller fem dagers infusjon av vasopressin har vist at ekspresjonen av mRNA for AQP2 og AQP3 øker, mens den er konstant for AQP1 og AQP4.

AQP3 har en spesiell funksjon, da det i tillegg til å transportere vann også kan transportere urea og glyserol, men ikke ioner. AQP3 er ikke regulert via vasopressinreseptorer.

AQP3 er også blitt funnet i basolaterale membraner i epitelceller av trachea, i epitelceller fra nasopharynx, i meningeale hjerneceller og i epitelceller i øyets conjunctiva. Betydningen av disse funn er imidlertid svært uklare, da de påviste mengdene er ubetydelige i forhold til organstørrelsen, og mRNA for AQP3 er ikke påvist i alle disse organene.

Man kjenner ingen mutasjoner for AQP3 og AQP4 hos menneske, men det er sannsynlig at man over tid vil finne dette.

AQP4 finnes i nyrene, men også i rikelige mengder i hjernens gliaceller, i celler som dekker den subaraknoidale overflaten, i hjernens ventrikler og i de ependymale cellene som kler veggene i spinalkanalen. Det er blitt spekulert på om AQP4 kan ha en viss betydning for reguleringen av spinalvæsketilstanden (f.eks. ved hjerneødem).

Likeledes har man funnet AQP3 og AQP4 kolokalisert i epitelcellene i trachea og nasopharynx. Akvaporinene i denne lokalisasjonen kan ha en betydning når det gjelder å bevare fuktigheten på overflatene i disse organene. AQP4 finnes ikke i lungenes alveoler.

AQP4 er det akvaporinet som har den største kapasiteten for vanntransport og dermed den største permeabiliteten for vann. I nyrene er AQP4 lokalisert i hovedcellenes basolaterale side og virker her sammen med AQP3 (fig 3). I de intermediære deler av samlerørene er det hovedsakelig AQP4 som transporterer vannet til interstitium, mens AQP3 har større effekt i kortikale og ytre medullære deler av samlerørene. En genetisk feil i genet for AQP4 fører til en konsentrasjonsdefekt av urinen (18), men gir ikke kliniske symptomer.

AQP5 . Ekspresjon av AQP5 er funnet i spyttkjertlene, i øyets cornea og i lungene. Det er antatt at AQP5 medvirker i produksjonen av spytt og væske i lungene og til væskebalansen i cornea. I lungene finnes AQP5 lokalisert til den apikale plasmamembranen på pneumocytter av type 1 og i spyttkjertlene på den apikale siden av cellemembranen. AQP5 finnes ikke i nyrene.

AQP6 er et nytt akvaporin som finnes nesten eksklusivt i nyrene og har stor likhet med AQP0 og AQP2. Genet for AQP6 ligger i samme locus som AQP0, AQP2, og AQP5 (kromosom 12q13). Når man ser bort fra AQP0, som har den dårligste vannpermeabiliteten, har AQP6 den nest dårligste kapasiteten for transport av vann. Man vet ikke den eksakte lokalisasjonen for AQP6 i nyrene.

AQP7 er funnet i testis, nyre, hjerte og en liten mengde i tverrstripet muskel og i hjernen. Det likner på mange måter AQP3, og i likhet med dette kan AQP7 transportere både vann, glyserol og urea. Betydningen av AQP7 i sperma er ukjent, men dets glyseroltransportegenskap kan ha betydning for spermienes livstid. Likeså finnes AQP7 i fettvev, der også glyseroltransporten kan ha betydning.

I nyrene er AQP7 funnet i de proksimale tubuli, men ikke i den proksimale slyngede delen, en distribusjon som er helt ulik den som er sett for AQP1. Det spekuleres på om AQP7 kompenserer for eventuelle mangler ved AQP1 eller for totalt fravær av AQP1-genet.

AQP8 er lokalisert til testis, pancreas, og lever, og hos mus finnes det også i lunger og placenta. Dette akvaporinet har større likhet med de vannkanalene som finnes hos planter. Det finnes i spermiene, hepatocytter, acinøse pancreasceller og absorptive celler i colon. Det kan tenkes å være med i spermatogenesisen, danningen av galle- og pancreassaft og vannabsorpsjonen i tykktarmen. Det er kun minimal forekomst av AQP8 i nyrene.

AQP9 finnes i leverceller og har visse likheter med AQP3 og AQP7, og det transporterer vann og urea, men ikke glyserol. Det finnes også i perifere leukocytter, og i en liten grad i lunge og milt. AQP9 kan ha en spesiell rolle i leveren, som ikke har noen annen form for ureatransportører. Det er mulig at AQP9 er nødvendig for transport av urea ut av leverceller.

---

## Kliniske forhold

### Hereditære former av diabetes insipidus

Ved den sentrale eller cerebrale formen av diabetes insipidus er nivået av vasopressin i blodsirkulasjonen svært lavt eller ikke målbart. Individuer med denne sykdommen har ikke påvisbart vesikulært AQP2, verken apikalt eller intracellulært. Nasal administrasjon av eksogent vasopressin fører til danning av AQP2 i samlerørene både kortikalt og i den indre medullaregionen. Tilførsel av vasopressin vil også kunne registreres via en økt utskilling av AQP2 i urinen (21).

Nefrogen diabetes insipidus er en svært sjelden tilstand, og kan være en følge av en hereditær X-bundet mutasjon i genet for danningen av vasopressin V2-reseptoren. På grunn av mangel av V2-reseptorene påvirkes både danningen av AQP2 og dets funksjon. Likeså kan en feil i genet for danningen av AQP2 gi diabetes insipidus. Denne formen for diabetes insipidus er autosomt recessiv og ikke X-bundet (21). Diabetes insipidus kan også være autosomt dominant og kan da være forårsaket av mutasjoner i AQP2-genet. Denne tilstanden er ekstremt sjelden og har hittil ikke vært beskrevet i de nordiske land. I motsetning til den sentrale formen for diabetes insipidus, som kan behandles med vasopressin, finnes ingen god behandling ved nefrogen diabetes insipidus (unntatt noen få rapporter om effekt med hydroklortiazid). Ved nefrogen diabetes insipidus på grunn av en feil i V2-reseptoren, vil AQP2-utskillingen i urinen være uforandret.

---

## Tilstander med redusert AQP2

Pasienter med manisk depressiv lidelse som behandles med litium, kan utvikle en vasopressinrelatert diabetes insipidus, der den viktigste sykdomsmekanismen er mangel på AQP2. I dyreforsøk er det vist at litiumbehandling leder til en svær polyuri og AQP2-utskillingen reduseres til

5 % av det normale. Det er meget sannsynlig at en liknende mekanisme er årsaken til den nedsatte osmolariteten i urinen og polyurien som sees hos litiumbehandlede individer.

Kronisk hypokalemi og hyperkalsemi fører også til en form for nefrogen diabetes insipidus, til tross for at AQP2-utskillingen i urinen ikke er like redusert som den man ser ved litiumbehandling. Ved hypokalemi og hyperkalsemi reduseres imidlertid AQP2 i en såpass stor grad at dette kan forklare polyurien (22).

Forbigående bilateral ureterobstruksjon fører til redusert urinkonsentrasjon og polyuri, og i dyreeksperimenter er det vist 75 % nedsatt AQP2-utskilling ved denne tilstanden (26). Når obstruksjonen fjernes, normaliseres polyurien langsomt, mens AQP2-nivåene stiger enda langsommere, og evnen til å konsentrere urinen manglet fortsatt til tross for at dyrene ble underlagt væskerestriksjon (23). Likeså kan man finne en defekt i AQP1 ved dobbeltsidig ureterobstruksjon.

Eldre personer som av en eller annen grunn utvikler dehydrering, responderer ikke med like stor økning av vasopressinutskillingen som yngre personer. I dyreforsøk er det også vist at unge dyr som har væskerestriksjon, utskiller større mengde AQP2 enn eldre dyr der AQP2-utskillingen ikke endres ved væskerestriksjon.

Lang tid med nedsatt proteininntak resulterer i redusert evne til å konsentrere urinen, og ekspresjonen av AQP2 i indre medulla avtar samtidig (24). Dette er assosiert med en samtidig nedsatt reaktivitet for eksogent vasopressin. AQP2 kan ha en viss betydning for nedsatt urinkonsentrering og polyuri hos eldre mennesker og individer med lavt proteinopptak (f.eks. ved sult og malabsorpsjon).

### **Nefrotisk syndrom**

Ved nefrotisk syndrom øker ekstracellulært volum pga. salt- og vannreabsorpsjon. Mekanismen for dette er dårlig undersøkt. Ved nefrotisk syndrom ser man ikke hyponatremi, til tross for et stort ekstracellulært væskevolum. Man skulle kunne forvente at AQP2-mengden er økt og at dette er en medvirkende faktor til danningen av ødemer ved nefrotisk syndrom. Ved nefrotisk syndrom finner man derimot at ekspresjonen for både AQP2 og AQP3 er nedregulert samtidig som vasopressinnivået er høyt (25). Mens det synes logisk at akvaporin er nedregulert pga. de store ekstracellulære væskemengdene som finnes ved nefrotisk syndrom, er det vanskelig å forklare høye vasopressinnivåer. Det er mulig at vasopressinreseptorene er mettet, nedregulert og/eller blokkert og at vasopressin ikke utøver den ventede effekt i det tubulære apparatet.

### **Akutt iskemisk nyresvikt**

Polyuri følger oftest etter en akutt nyresvikt og er delvis betinget av nedsatt evne til å konsentrere urinen. Iskemisk induert akutt nyresvikt er assosiert med forandringer i proksimale tubuli og nedgående Henles slynge, samtidig kan man påvise en defekt i evnen til å konsentrere urinen. Samlerørene er morfologisk normale, men likevel er ekspresjonen for AQP2, AQP3 og AQP4

nedsatt. I tillegg til dette er danningen av AQP1 i proksimale tubulus defekt ved iskemisk nyresvikt (26). Til sammen forklarer dette polyurien som kan observeres ved iskemisk nyresvikt.

Epidemisk nefritt er en sykdom som har et typisk forløp med inkubasjonstid, prodromale symptomer, akutt nyresvikt, en poly-urifase og rekonvalesens. Det pågår nå en klinisk studie om utskillingen av AQP2 i urinen samt måling av konsentrasjonen av vasopressin i plasma hos pasienter med slik epidemisk nefritt.

### **Kronisk nyresvikt**

Urinen hos pasienter med kronisk nyresvikt er hypoton også etter injeksjon av store doser med vasopressin (27), noe som tyder på en unormal funksjon i samlerørene ved kronisk nyresvikt. I dyreeksperimentelle studier (5/6 nefrektomerte rotter), en modell som utvikler kronisk nyresvikt, har man påvist at det foreligger en defekt i samlerørenes hovedceller. I denne modellen har man funnet nedsatt aktivitet av enzymet adenylylsyklase, som er nødvendig for å danne cAMP. Samtidig har man påvist en fullstendig mangel på danning av mRNA for V<sub>2</sub>-reseptoren (28). Likeså er det vist at det foreligger en vasopressinresistent nedregulering av AQP2 og AQP3 i denne modellen av kronisk nyresvikt (29).

---

## **Tilstander med økt AQP2**

Kongestiv hjertesvikt er assosiert med retensjon av salt og vann, og man finner økt ekstracellulært volum kombinert med hyponatremi. Ligatur av venstre koronararterie hos rotter fører til svær hjertesvikt med ødemer og forstyrrelser i væskebalansen, med de samme karakteristika som beskrevet ovenfor. Denne tilstand fører til en signifikant økning av mRNA-ekspresjonen for AQP2. Man kan samtidig vise at AQP2 i cellene i samlerørene samler seg ved den apikale plasmamembranen (30, 31).

Endogent plasma-vasopressinnivå er forhøyet ved eksperimentell hjertesvikt hos rotter. Disse funnene tyder klart på at økende AQP2 er en medvirkende årsak til økt vannretensjon og hyponatremi ved inkompensert hjertesvikt (ikke påvisbart ved kompensert hjertesvikt). Når V<sub>2</sub>-reseptorantagonisten OPC 31260 blir gitt, kan man forhindre økningen i mRNA for AQP2 og at AQP2-nivået stiger, og likeså redusere urinutskillingen av AQP2 etter behandling med VPA-985, en selektiv V<sub>2</sub>-reseptorantagonist, hos pasienter med kronisk hjertesvikt (32).

Under graviditet finnes ofte væskeretensjon med hyponatremi i det siste trimesteret. AQP2-ekspresjonen er funnet økt hos drektige rotter (33). Det er derfor mulig at AQP2 spiller en viss rolle i væskebalansen hos gravide kvinner med f.eks. preeklampsi.

Levercirrhose med ascites er en tilstand der man finner økt totalt saltnivå i kroppen. Likevel er konsentrasjonen av natrium i serum lav. Det har vært spekulert på om økt vasopressinnivå (og følgelig økt AQP2-nivå) er en

medvirkende faktor i dette bildet. Det er funnet at mengden av AQP2 korrelerer til mengden av ascites (34), noe som støtter denne observasjonen.

---

## Andre kliniske tilstander

Epitelcellene som kler veggene i cystene hos pasienter med polycystisk nyresykdom, har mye AQP1 på den apikale siden av cellene, noe som kan tyde på at vanntransporten i cystene har betydning for væskedanningen ved autosomt dominant polycystisk sykdom (35).

Det er påvist at peritoneums kapillærer inneholder AQP1 og at mengden av AQP1 er økt i dialysevæsken hos nyresyke pasienter som er behandlet med kontinuerlig ambulatorisk peritoneal dialyse. Man antar derfor at AQP1 deltar i vannstrømmen fra kapillærene inn i det intraperitoneale dialysatet (36, 37).

---

## Fremtidsperspektiver

Når man gir en V2-reseptorantagonist (f.eks. OPC 31260) kan man påvirke de tilstandene der V2-reseptoren trigger AQP2-produksjonen. Dermed kan man hindre væskereabsorpsjonen ved å redusere slusing av AQP2 til den apikale plasmamembranen og derved danningen av AQP2 i samlerørens hovedceller. Dette tyder på at slike V2-reseptorantagonister kan utvikles til medikamentell behandling av tilstander med væskeretensjon og sekundær hyponatremi (f.eks. ved syndrom med overproduksjon av antidiuretisk hormon, ved hjertesvikt eller leversvikt).

Direkte blokkering av akvaporiner er ennå ikke mulig med andre midler enn HgCl<sub>2</sub>, men videre forskning på akvaporinene (og andre transportmolekyler) kan åpne veien for økt forståelse og dermed bruk av nye medikamenter i behandling av tilstander der dysregulering av væskevolumet har patogenetisk betydning.

Likewise vil ny kunnskap omkring disse mekanismene kunne åpne veier for bedre diagnostikk og mer detaljert definering av pasientgrupper med forstyrrelse i væsketransporten både i nyrer og andre organer.

---

## LITTERATUR

1. Finkelstein A. Water movement through lipid bilayers, pores, and plasma membranes. Theory and reality. I: Finkelstein A, red. Distinguished lectures series of the Society of General Physiologists. New York. Wiley Interscience, 1987: 1 – 228.
2. Verkman AS. Mechanism and regulation of water permeability in renal epithelia. *Am J Physiol* 1989; 257: 837 – 50.
3. Nielsen S, Agre P. The aquaporin family of water channels in the kidney. *Kidney Int* 1995; 48: 1057 – 68.

4. Verkman AS, Shi L-B, Frigeri A, Hasegawa H, Farinas J, Mitra A et al. Structure and function of kidney water channels. *Kidney Int* 1995; 48: 1069 – 81.
5. Pfeffer W. Osmotische Untersuchungen; Studien zur Zellmechanik. Leipzig: Verlag von Wilhelm Engelmann, 1877: 1 – 236.
6. Koefoed-Johnsen V, Ussing HH. The contributions of diffusion and flow to the passage of D<sub>2</sub>O through living membranes. *Acta Physiol Scand* 1953; 28: 60 – 76.
7. Sidel VW, Solomon AK. Entrance of water into human red cells under an osmotic pressure gradient. *J Gen Physiol* 1957; 41: 243 – 57.
8. Gorin MB, Yancey SB, Cline J, Revel J-P, Horowitz J. The major intrinsic protein (MIP) of the bovine lens fiber membrane: characterization and structure based on cDNA cloning. *Cell* 1984; 39: 49 – 59.
9. Denker BM, Smith BL, Kuhajda FP, Agra P. Identification, purification, and partial characterization of a novel Mr 28,000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules. *J Biol Chem* 1988; 263: 15634 – 42.
10. Knoers N, van Lieburg AF, Monnens LAH, van Oast BA, Deen PMT, van Os CH. Aquaporins: from physiology to nephrogenic insipidus. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1996; 25: 257 – 73.
11. Nielsen S, Kwon T-H, Christensen BM, Promeneur D, Frøkjær J, Marples D. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 647 – 63.
12. Knepper MA. The aquaporin family of molecular water channels. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 6255 – 8.
13. Chou CL, Nielsen S, Knepper M. Structural-functional correlation in chinchilla long loop of Henle thin limbs: a novel papillary subsegment. *Am J Physiol* 1993; 265: 863 – 74.
14. Brown D, Katsura T, Kawashima M, Verkman AS, Sabolic I. Cellular distribution of the aquaporins: a family of water channel proteins. *Histochem Cell Biol* 1995; 104: 1 – 9.
15. Walz T, Hirai T, Murata K, Heymann JB, Mitsuoka K, Fujiyoshi Y et al. The three-dimensional structure of aquaporin-1. *Nature* 1997; 387: 624 – 7.
16. Stamer WD, Snyder RW, Smith BL, Agre P, Regan JW. Localization of aquaporin CHIP in the human eye: implications in the pathogenesis of glaucoma and other disorders of ocular fluid balance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3867 – 72.
17. Nielsen S, Pallone T, Smith BL, Christensen EI, Agre P, Maunsbach AB. Aquaporin-1 water channels in short and long loop descending thin limbs and in descending vasa recta in rat kidney. *Am J Physiol* 1995; 268: 1023 – 37.

18. Verkman AS. Lessons on renal physiology from transgenic mice lacking aquaporin water channels. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1126 – 35.
19. Marples D, Schroer TA, Ahrens N, Taylor A, Knepper MA, Nielsen S. Dynein and dynactin colocalize with AQP2 water channels in intracellular vesicles from kidney collecting duct. *Am J Physiol* 1998; 274: 384 – 94.
20. Nielsen S, Marples D, Birn H, Mohtashami M, Dalby NO, Trimble M et al. Expression of VAMP-2-like protein in kidney collecting duct intracellular vesicles. Colocalization with aquaporin-2 water channels. *J Clin Invest* 1995; 96: 1834 – 44.
21. Kanno K, Sasaki S, Hirata Y, Ishikawa S, Fushimi K, Nakanishi S et al. Urinary excretion of aquaporin-2 in patients with diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1995; 332: 1540 – 5.
22. Frøkjær J, Marples D, Knepper MA, Nielsen S. Pathophysiology of aquaporin-2 in water balance disorders. *Am J Med Sci* 1998; 316: 291 – 9.
23. Frøkjær J, Christensen BM, Marples D, Djurhuus JC, Jensen UB, Knepper MA et al. Downregulation of aquaporin-2 parallels changes in renal water excretion in unilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol* 1997; 273: 213 – 23.
24. Sands JM, Naruse M, Jacobs JD, Wilcox JN, Klein JD. Changes in aquaporin-2 protein contribute to the urine concentrating defect in rats fed a low-protein diet. *J Clin Invest* 1996; 97: 2807 – 14.
25. Fernandez-Llama P, Andrews P, Nielsen S, Ecelbarger CA, Knepper MA. Impaired aquaporin and urea transporter expression in rats with adriamycin-induced nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1998; 53: 1244 – 53.
26. Fernandez-Llama P, Andrews P, Turner R, Saggi S, Dimari J, Kwon TH et al. Decreased abundance of collecting duct aquaporins in postischemic renal failure in rats. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1658 – 68.
27. Tannen RL, Regal EM, Dunn MJ, Schrier RW, Vasopressin-resistant hyposthenuria in chronic renal disease. *N Engl J Med* 1969; 280: 1135 – 41.
28. Teitelbaum I, McGuinness S. Vasopressin resistance in chronic renal failure: evidence for the role of decreased V2 receptor mRNA. *J Clin Invest* 1995; 96: 378 – 85.
29. Kwon TH, Frøkjær J, Knepper MA, Nielsen S. Reduced AQP1, -2, and -3 levels in kidneys of rats with CRF induced by surgical reduction in renal mass. *Am J Physiol* 1998; 275: 724 – 41.
30. Nielsen S, Terris J, Andersen D, Ecelbarger C, Frøkjær J, Jonassen T et al. Congestive heart failure in rats is associated with increased expression and targeting of aquaporin-2 water channel in collecting duct. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 5450 – 5.
31. Xu DL, Martin PY, Ohara M, St John J, Pattison T, Meng X et al. Upregulation of aquaporin-2 water channel expression in chronic heart

failure rat. *J Clin Invest* 1997; 99: 1500 – 5.

32. Martin PY, Abraham WT, Lieming X, Olson BR, Oren RM, Ohara M et al. Selective V2-receptor vasopressin antagonism decreases urinary aquaporin-2 excretion in patients with chronic heart failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2165 – 70.

33. Ohara M, Martin PY, Xu DL, St John J, Pattison TA, Kim JK et al. Upregulation of aquaporin 2 water channel expression in pregnant rats. *J Clin Invest* 1998; 101: 1076 – 83.

34. Asahina Y, Izumi N, Enomoto N, Sasaki S, Fushimi K, Marumo F et al. Increased gene expression of water channel in cirrhotic rat kidneys. *Hepatology* 1995; 21: 169 – 73.

35. Bachinsky DR, Sabolic I, Emmanouel DS, Jefferson DM, Carone FA, Brown D et al. Water channel expression in human ADPKD kidneys. *Am J Physiol* 1995; 268: 398.

36. Ho-dac-Pannekeet MM, Krediet RT. Water channels in the peritoneum. *Peritoneal Dial Int* 1996; 16: 255 – 9.

37. Akiba T, Ota T, Fushimi K, Tamura H, Hata T, Sasaki S et al. Water channel AQP1, 3, and 4 in the human peritoneum and peritoneal dialysate. *Adv Perit Dial* 1997; 13: 3 – 6.

---

Publisert: 10. august 2000. *Tidsskr Nor Legeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra [tidsskriftet.no](http://tidsskriftet.no) 3. juli 2026.