

## PERAN AQUAPORIN DALAM PENGATURAN TRANSPORT AIR

Kurniadi

**Abstract:** Water represent important shares in life of body. function irrigate in body very vital. Irrigate to have role and function which necessary for body if/when fulfilled in number sufficiently. Too much or lacking of water can be dangerous to body function. Distribution irrigate in body happened with unique system. in and out irrigate to be arranged by " doors" so-called aquaporin. Aquaporin, representing protein in cell membrane which forming pore so that water molecule can empty into in and out cell. According to him, more and more aquaporin, hence will many hydration channel for exit enter water into cell, including going to biggest organ human being; husk. Optimal more and more entering, husk even also will more and more to look nice. So even also part of other body which require dilution.

**Kata Kunci:** Aquaporin, Pengaturan transport air

### LATAR BELAKANG

Aquaporin, merupakan protein dalam membran sel yang membentuk pori-pori sehingga molekul air bisa mengalir ke dalam dan ke luar sel. Secara kasar, air mengisi sekitar 60% dari massa tubuh kebanyakan makhluk hidup, sehingga distribusi air yang teratur sangat diperlukan untuk mengatur keseimbangan cairan dalam berbagai kompartemen anatomi yang berbeda.

Air mengalir melintasi membran biologis melalui dua mekanisme yang berbeda. Difusi air melalui pure lipid bilayers terjadi dengan energi aktivasi yang tinggi ( $E_a > 10$  kcal/mol). Sebaliknya, selama lebih dari 40 tahun telah diketahui bahwa aliran cepat air melintasi membrane sel darah merah manusia terjadi dengan  $E_a < 5$  kcal/mol, membawa pemikiran menuju hipotesis bahwa terdapat suatu *water pores*. Permeabilitas pori ini sangat spesifik, sehingga molekul-molekul kecil yang lain, ion bahkan proton ( $H_3O^+$ ) tidak dapat melaluinya (Agre, 2000). Pada tahun 1991, ketika Preston dan Agre

mencoba membersihkan suatu Rh-polipeptida dari membran eritrosit dengan BM 32-kDa, suatu protein dengan BM 28-kDa ikut mengendap yang kemudian diberi nama CHIP28 (*channel forming integral protein*). Ternyata protein ini homolog dengan MIP-26 (membrane integral protein) dari lensa mata. Selanjutnya CHIP28 disebut sebagai aquaporin-1 (AQP1) dan MIP26 disebut sebagai aquaporin-0 (AQP0).

Sejak penemuan aquaporin beberapa tahun yang lalu, peneliti di seluruh dunia mulai mempelajari bagaimana protein ini bekerja. Selektivitas, kemampuan perembesan dan *gating mechanisms* merupakan tiga hal yang membentuk karakteristik protein kanal. Aquaporin sangat selektif untuk transport air, bahkan mengusir ion hidronium ( $H_3O^+$ ).

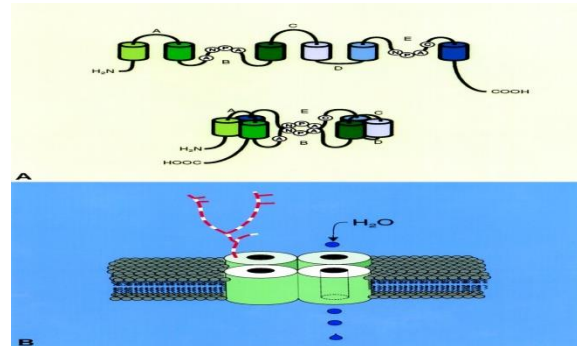
Penemuan famili aquaporin sebagai kanal telah menambah pengertian kita bagaimana air dapat melintasi sel-sel epitel terutama pada ginjal. Mekanisme yang melibatkan pengaturan

permeabilitas air, khususnya duktus koligentes telah meningkat sangat pesat sejak aquaporin-2 (AQP2) diidentifikasi dan dikarakterisasi pada tahun 1993. Salah satu penemuan yang banyak dilihat pada protein ini adalah pengetahuan bahwa perubahan ini merupakan suatu jalan untuk mengatur efek diuretic akut dari vasopressin (VP).Selanjutnya beberapa perubahan menjadi penyebab patologis yang berarti pada beberapa kelainan klinis keseimbangan cairan.

**STRUKTUR AQUAPORIN**

Studi awal tentang rekombinan molecular meramalkan model hour glass untuk struktur aquaporin. Setiap monomer AQP1 mempunyai enam ekor, “bilayer spanning  $\alpha$ -helics”, yang membentuk bundle kanan yang melingkupi densitas sentral, mengkonfirmasi topologi membrane yang diramalkan dengan analisa urutan dan studi insersi epitop pada AQP1. Pada resolusi 4.5 A, beberapa densitas rod-shape menunjukkan penonjolan yang diikuti pola helical kanan yang konsisten dengan densitas yang diharapkan dari  $\alpha$  helix. Tiap subunit 28-kDa dalam homotetramer aquaporin mengandung satu pori air individual. Urutan primer dari AQP1 mengungkapkan dua pengulangan urutan tandem, yang masing-masing menyandi tiga helix transmembran dengan pengulangan pendek (hemipore) menghubungkan helix kedua dan ketiga. Hemipore loops masuk tetapi tidak memutar lapisan bilayer, dan masing-masing mengandung motif Asn-Pro-Ala (NPA). Amino- dan karboksi-termini terletak intaseluler, sehingga pengulangan berorientasi 180° satu sama lainnya. Dua hemipore melipat ke dalam membrane dari kebalikan permukaan bilayer, tumpang tindih di tengah jalan melalui bilayer

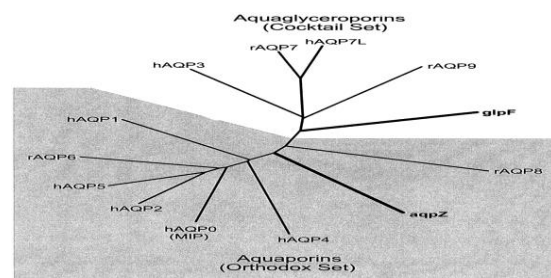
dimana nantinya dikelilingi oleh enam heliks transmembrane.



**Gambar 1. Model Hour-glass dari Aquaporin**

**FAMILI AQUAPORIN**

Setelah AQP1 ditemukan sebagai kanal air molekuler, cloning homolog yang dilakukan oleh beberapa laboratorium membawa hasil menuju identifikasi urutan protein terkait. Sebelas aquaporin mamalia telah dapat diidentifikasi dan paling tidak terkarakteristik sebagian. Kesebelas Aquaporin tersebut dibagi di dalam dua macam kelompok protein yaitu yang secara selektif permeable terhadap air (aquaporin klasik) dan yang permeable terhadap air dan gliserol (aquaglyceroporin)



**Gambar 2. Famili Gen Aquaporin pada Manusia (Agre dkk, 2002)**

Terlihat anggota famili yang permeable terhadap air (aquaporin) dan permeable terhadap gliserol (aquaglyceroporin). AQP10 juga termasuk,

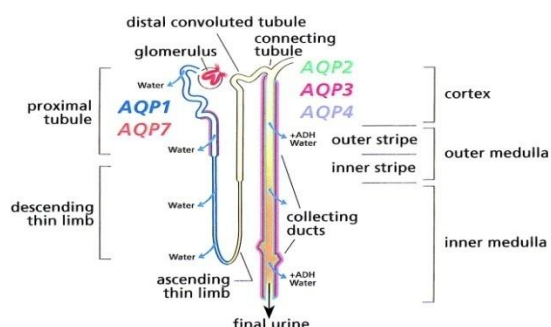
tetapi tidak ada konfirmasi yang telah dipublikasikan tentang ekspresi protein ini.

**Tabel 1. distribusi aquaporin 1-10 pada ginjal dan organ lain (Nielsen dkk, 2002)**

	Species	Localization in Kidney	Localization Extrarenal
<b>Renal aquaporin</b>			
Aquaporin-1	Human	Proximal tubules, descending thin limbs	Multiple organ
Aquaporin-2	Rat	Collecting duct, principal cells	Testis
Aquaporin-3	Rat	Collecting duct, principal cells	Multiple organ
Aquaporin-4	Rat	Medullary collecting duct, principal cells	Brain and multiple organ?
Aquaporin-6	Rat	Intercalated cells	Testis, adipocyte
Aquaporin-7	Rat	Proximal tubule (straight)	Testis, epididymis, pancreas, liver, colon, heart, placenta
Aquaporin-8	Rat	Cortex medulla	
<b>Extrarenal aquaporin</b>			
Aquaporin-5	Rat	-	Salivary glands, lung, eye
Aquaporin-9	Human	-	Liver, leukocytes, lung, spleen, brain, epididymis, testis

**AQUAPORIN DI GINJAL**

Terdapat beberapa macam Aquaporin yang berada di ginjal dan berada di lokasi yang berbeda seperti dapat dilihat pada table 1 dan gambar 3 AQP1 ditemukan pada tubulus proksimal dan segmen tipis descendens, sedangkan AQP2 banyak didapatkan pada bagian apikal dan subapikal dari sel utama pada duktus koligenes. Pada membrane basolateral sel utama duktus koligenes adalah tempat ekspresi dari AQP7 terdapat diperbatasan apikal brush border tubuli proksimal yang lurus, sedangkan untuk AQP6 pada sel-sel intercalated dan AQP8 pada korteks dan medulla ginjal (Nielsen dkk, 2002)



**Gambar 3. Diagram Lokalisasi dari Aquaporin pada Nephron dan System Collecting Duct (Nielsen dkk, 2002)**

**AQUAPORIN-2**

Aquaporin-2 (AQP2) tereksresi paling banyak di duktus koligenes ginjal. Selain pada ginjal, organ lain yang mengekspresi AQP2 adalah testis. Pada saat istirahat, AQP2 terletak di intrasel dan akan bergerak menuju membran sel setelah teraktivasi (Harjanto, 2004). AQP2 terlokalisasi pada sel utama duktus koligenes dan studi yang dilakukan pada tikus yang haus menunjukkan bahwa ekspresi AQP2 meningkat (Aqre dkk, 2002).

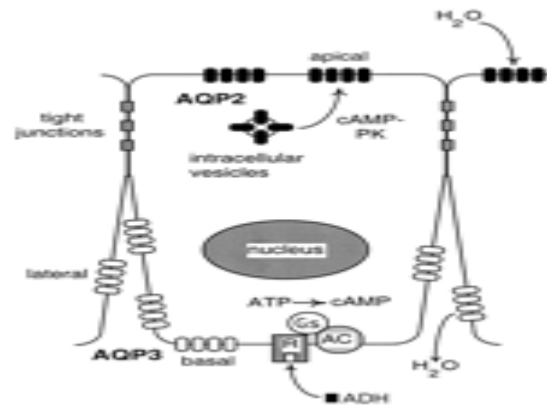
Fungsi AQP2 terlihat jelas pada gambar analisis dari duktus koligenes. Transport air diukur pada duktus koligenes tikus yang terisolasi dan diperfusi pada keadaan tidak adanya VP, setelah penambahan 100 pM VP, dan setelah pengeluaran zat tersebut. Duktus koligenes tetap dan AQP2 terlokalisasi dengan pemeriksaan *immunogold electron microscop* (Agre dkk, 2002).

Mekanisme pengaturan reabsorpsi air oleh AQP2 di duktus koligenes dimulai dengan adanya suatu rangsangan yang mengakibatkan disekresinya VP oleh hypothalamus posterior yang kemudian akan mengikat reseptor V<sub>2</sub> yang berada pada membran basolateral sel utama duktus koligenes. Reseptor V<sub>2</sub>

merupakan reseptor yang mengikat protein G, maka pengikatan dengan VP akan mengaktifkan protein Gs yang kemudian mengaktifasi *adenylyl cyllase* untuk mengubah ATP menjadi cAMP sebagai second messenger yang seterusnya akan mengaktifkan PKA untuk fosforilasi AQP2 sehingga akan terjadi translokasi dari sitoplasma menuju membrane apical dan akhirnya AQP2 terekspresi di membrane apical dan terjadi reabsorbsi air yang meningkat.

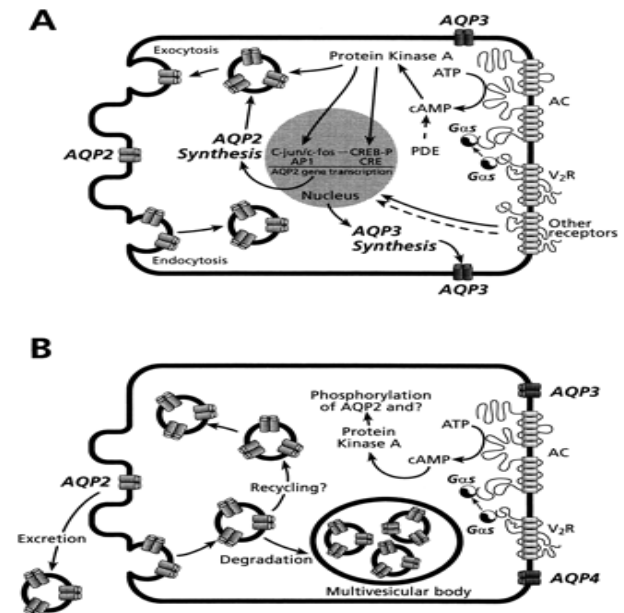
Permeabilitas air pada duktus koligentes diatur oleh VP melalui mekanisme *membrane shuttle* (Brown, 2003), yaitu mengatur redistribusi vesikel intraseluler menuju lapisan apical dari sel utama dimana AQP2 mengalami translokasi antara membran apikal dan endosom subapikal. Lalu lintas intraseluler dari AQP2 diatur oleh VP melalui short-term exocytosis menuju membrane plasma, di mana mekanisme biosintetik jangka panjang teraktivasi antara lain oleh respon terhadap haus yang lama (Agre, 2000)

Beberapa studi yang telah dipublikasikan pada duktus koligentes ginjal tikus yang diisolasi menunjukkan bahwa pada keadaan tidak adanya VP, permeabilitas air rendah dan AQP2 predominan berda pada vesikel intraseluler.



**Gambar 5. Skema Mekanisme Pengaktifan Reseptor V<sub>2</sub> oleh AVP dan Translokasi AQP2 Menuju Apical**

Pemberian VP mengakibatkan peningkatan permeabilitas air sampai lima kali lipat bersamaan dengan redistribusi AQP2 menuju membrane apical. Setelah eliminasi dari VP, permeabilitas air menurun dan AQP2 yang dipermukaan akan kembali ke tempat semula.



**Gambar 5. Signaling Cascade dan Molekul-Molekulyang Terlibat dalam Pengaturan Lalu Lintas AQP2 Oleh Vasopressin (Agre, 2000)**

Studi-studi memperkirakan bahwa AQP2 mungkin terlibat pada beberapa tipe Diabetes Insipidus Nefrogenik (DIN). Gangguan klinis yang penting ini pertama kali terlihat sebagai hasil dari mutasi gen yang mengkode reseptor  $V_2$  untuk AVP pada DIN yang X-linked (Agre dkk., 2001). Para peneliti di Universitas Nijmegen Belanda, mula-mula mengidentifikasi pasien dengan DIN yang menurun secara resesif yang tidak memiliki mutasi pada gen yang mengkode reseptor  $V_2$ , dengan penyusunan struktur gen AQP2, mereka mengidentifikasi adanya mutasi pada transmembran dan ara pembentukan pori dari AQP2 (Agre dkk., 2001). Mutasi ini mengakibatkan kegagalan protein AQP2 berada di reticulum endoplasma. Selanjutnya, telah diidentifikasi suatu famili yang mengakibatkan DIN menurun secara dominan, dan tempat mutasinya ditemukan berada dua residu di bawah tempat fosforilasi dari PKA.

Beberapa binatang telah dipakai untuk meneliti kelainan keseimbangan air yang ditunjukkan oleh kelompok penelitian multiple dengan memasukkan ekspresi abnormal dari protein AQP2 (Agre dkk., 2001). AQP2 ditemukan menurun ekspresinya pada defek kemampuan konsentrasi ginjal dengan polyuria termasuk diabetes insipidus klasik (defisiensi simple dari VP), post obstruksi (sering mengikuti prostatektomi transurethral), hipokalemia (konsekuensi dari terapi anti hipertensi) dan bahkan enuresis nocturnal. Sebaliknya, AQP2 akan meningkat ekspresinya pada keadaan retensi cairan seperti gagal jantung kongestif, syndrome of inappropriate ADH (SIADH), sirosis, dan bahkan kehamilan. Selebihnya, studi ini memprediksi bahwa akan ditemukan anggota famili aquaporin baru, dan

bahwa aquaporin tersebut berpartisipasi dalam kelainan klinis penting yang lain yang dapat diprediksi dengan tepat dimana protein tersebut diekspresi (Agre dkk, 2001).

## KESIMPULAN

Para peneliti telah menemukan suatu famili kanal air yaitu aquaporin pada beberapa sel tubuh. Aquaporin ini sangat selektif untuk transport air. Ada beberapa jenis aquaporin yang disebut sebagai aquaglyceroporin yaitu dapat melewati air dan gliserol. Sampai saat ini ada sebelas aquaporin mamalia yang dapat diidentifikasi dan paling tidak terkarakterisasi sebagian. Di ginjal ada beberapa aquaporin yang berperan dalam pengaturan transport air, yaitu AQP1, AQP2, AQP3, AQP4, AQP6, AQP7, dan AQP8 yang masing-masing berbeda lokasi ekspresinya. Aquaporin-2 adalah kanal air yang berhubungan erat dengan reseptor VP dan terletak di duktus koligentes. Letak AQP2 pada keadaan tidak aktif berada di dalam vesikel sitoplasma dan jika dipicu oleh keadaan yang dapat mengaktifkan, antara lain pengikatan VP oleh reseptor  $V_2$  maka akan terjadi serangkaian peristiwa yang berakibat Bergeraknya vesikel tersebut ke permukaan apical dari duktus koligentes yang kemudian akan diekspresikan sehingga dapat berfungsi melewatkan air pada proses absorpsi di duktus koligentes. Ekspresi AQP2 ditemukan pada defek kemampuan konsentrasi ginjal dengan polyuria termasuk diabetes insipidus klasik (defisiensi simple dari AVP), terapi lithium (biasanya digunakan untuk terapi kelainan bipolar), post obstruksi (sering mengikuti prostatektomi transurethral), hipokalemia (konsekuensi dari terapi anti hipertensi) dan bahkan

eneuresis nocturnal. Sebaliknya, hal-hal yang meningkatkan ekspresi AQP2 adalah pada keadaan retensi cairan seperti gagal jantung kongestif, syndrome of inappropriate ADH (SIADH), sirosis, dan bahkan kehamilan. Hal inilah yang mungkin dapat dimanfaatkan oleh para klinisi baik untuk menemukan obat baru maupun untuk berhati-hati dalam pemberian terapi nefrotoksik sehingga tidak akan merugikan penderita.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Agre P. *Aquaporin Water Channel in Kidney*. Am J Soc Nephrol, 2000: 11.
- Agre P., King LS, Yasui M., Guggino WB, Ottersen OP, Fujiyoshi Y., Engel A dan Nielsen S., *Aquaporin Water Channels-from atomic structure to clinical medicine*. J. Physiol, 2002: 542.1.
- Ganong, William F. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi 20. Jakarta: Penerbit EGC, 2002.
- Guyton & Hall. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Jakarta: Penerbit EGC, 1997.
- Harjanto. *Aquaporin Water Channels: Physiology and Medicine*. Folio Medica Indosiana, 2004, 40.
- Nielsen S., Froklaer J., Marples D., Kwon T., Agre P. Dan Knepper A. *Aquaporin in the Kidney; From Molecules to Medicine*. Physiol Rev 82, 2002.