

AKWAPORYNY ZLOKALIZOWANE W SKÓRZE. NOWE WYZWANIE DLA WSPÓŁCZESNEJ DERMATOLOGII I KOSMETOLOGII

AQUAPORINS LOCATED IN THE SKIN. A NEW CHALLENGE FOR
MODERN DERMATOLOGY AND COSMETOLOGY

Katarzyna MICHAŁEK, Paulina MAŁKOWSKA

Katedra Fizjologii, Cytobiologii i Proteomiki, Wydział Biotechnologii i Hodowli
Zwierząt, Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie

Streszczenie: Akwaporyny (AQPs) to rodzina małych, tetrametrycznych białek, które umożliwiają transport wody i innych małych cząsteczek przez błony komórkowe. Do dziś u ssaków odkryto 13 izoform tych białek (AQP0-AQP12), które zlokalizowane są w wielu różnych typach komórek całego organizmu. W skórze obecnych jest 6 akwaporyn (AQP1, AQP3, AQP5, AQP7, AQP9 i AQP10), które odgrywają kluczową rolę w wielu procesach zachodzących w jej obrębie. Akwaporyny 3, 9 i 10 zlokalizowane w keratynocytach poszczególnych warstw naskórka zaangażowane są m.in. w procesy transportu glicerolu, którego prawidłowy poziom jest warunkiem utrzymania jej właściwego uwodnienia i sprężystości, a także różnicowania i proliferacji komórek. Akwaporyna 1 zlokalizowana jest w melanocytach, fibroblastach i śródbłonku naczyń krwionośnych przechodzących przez skórę właściwą, natomiast akwaporyna 7 w adipocytach tkanki podskórnej i komórkach Langerhansa. Najprawdopodobniej AQP1 w melanocytach odpowiada za utrzymanie właściwej objętości i wzrost ich wypustek, czego efektem jest właściwy transport melaniny do keratynocytów. Akwaporyna 7 wpływa na procesy lipolizy i lipogenezy oraz bierze udział w procesach odpornościowych skóry. Akwaporyna 5 obecna głównie w komórkach nabłonka gruczołów potowych uczestniczy m.in. w wydzielaniu potu. Pomimo tego, że rola poszczególnych akwaporyn do dziś nie jest w pełni wyjaśniona, białka te niewątpliwie odgrywają istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu skóry oraz utrzymaniu jej zdrowego i pięknego wyglądu. Świadczą o tym liczne zaburzenia i choroby skóry, które towarzyszą zmianom ekspresji poszczególnych akwaporyn.

Słowa kluczowe: skóra, keratynocyty, kanały wodne, akwaporyny

Summary: Aquaporins (AQPs) are a family of small, tetrametric proteins that allow the transport of water and other small molecules through cell membranes. To date, 13 isoforms of these proteins have been discovered in mammals (AQP0-AQP12), and they are located in many different types of cells in the whole body. There are 6 aquaporins present in the skin (AQP1, AQP3, AQP5, AQP7, AQP9 and AQP10), which play a key role in many processes occurring within it. Aquaporins 3, 9

and 10, located in keratinocytes of individual epidermal layers, are involved, among others, in the transport of glycerol, whose normal level is a condition to maintain its proper hydration and elasticity, as well as cell differentiation and proliferation. Aquaporin 1 is located in melanocytes, fibroblasts and endothelium of blood vessels passing through the dermis, whereas aquaporin 7 in subcutaneous adipocytes and Langerhans cells. Most likely, AQP1 in melanocytes is responsible for maintaining their proper volume and the growth of protrusions, which results in correct melanin transport to keratinocytes. Aquaporin 7 affects the processes of lipolysis and lipogenesis and is involved in skin immune processes. Aquaporin 5, present mainly in the cells of the sweat gland epithelium, participates, among others, in sweat secretion. Despite the fact that the role of individual aquaporins is still not fully understood, these proteins undoubtedly play an important role in the proper functioning of the skin and maintain its healthy and beautiful appearance. This is evidenced by numerous skin disorders and diseases that accompany changes in the expression of individual aquaporins.

Keywords: skin, keratinocyte, water channel, aquaporins

WPROWADZENIE

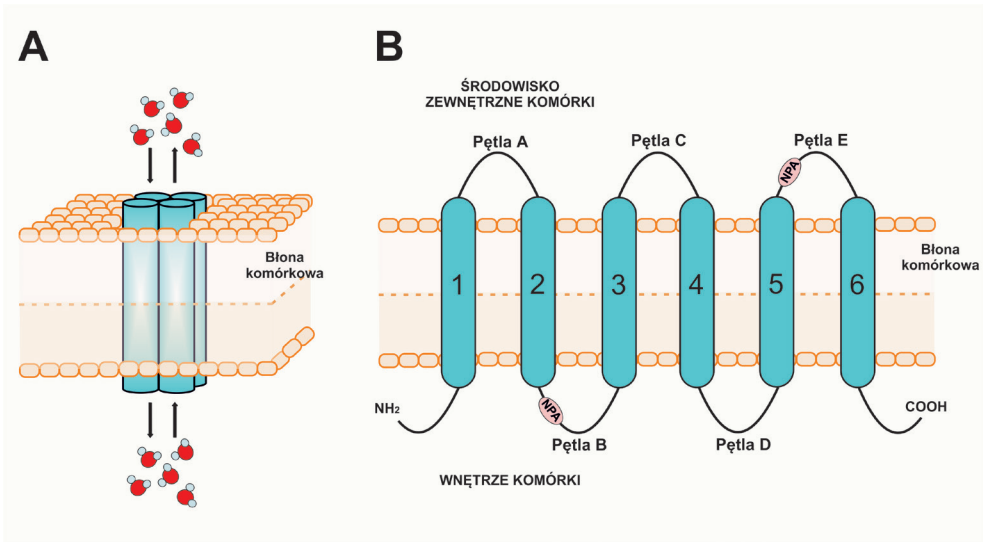
Skóra jest najbardziej zewnętrzną warstwą ciała o złożonej budowie, która nie tylko izoluje i chroni wnętrze organizmu przed niekorzystnym działaniem czynników środowiska zewnętrznego, ale także bierze udział w wielu procesach fizjologicznych zachodzących wewnątrz niego [9]. Skóra, która jest największym narządem ciała zarówno pod względem masy jak i powierzchni zaangażowana jest m.in. w procesy czucia i związaną z tym percepcję bodźców, produkcję witaminy D₃, regulację temperatury ciała oraz w utrzymanie właściwego bilansu wodno-elektrolitowego [49]. Te złożone i często niedoceniane funkcje powodują, że utrzymanie właściwej kondycji skóry, nie tylko stanowi o jej teksturze i wyglądzie, ale także o prawidłowym przebiegu wielu ważnych dla organizmu procesów.

Od wielu lat poszukuje się w kosmetologii, dermatologii i medycynie estetycznej nowoczesnych rozwiązań i metod mających na celu utrzymanie zdrowej i pięknej skóry. Wśród najnowszych doniesień naukowych szczególnie zainteresowanie wzbudzają informacje dotyczące lokalizacji i ekspresji w skórze akwaporyn (AQPs). Te niezwykle, małe białka wydają się odgrywać istotną rolę w prawidłowym przebiegu wielu kluczowych procesów zachodzących w obrębie skóry.

Akwaporyny, znane również jako białka CHIP28 (ang. *Channel-Forming Integral Protein of 28 kDa*) po raz pierwszy zidentyfikowano w błonach erytrocytów [2, 14]. Odkrycie to, uhonorowane w 2003 roku nagrodą Nobla, rzuciło zupełnie nowe światło na procesy transportu i pozwoliło na wyjaśnienie nieznanego przez dziesiątki lat mechanizmu gwałtownego przepływu wody przez błony komórkowe. Akwaporyny należą do rodziny integralnych, transbłonowych białek o masie cząsteczkowej około 30 kDa i długości około 270 aminokwasów, które umożliwiają transport wody i innych małych cząsteczek zarówno do wnętrza jak i na zewnątrz komórek [31]. Do dziś

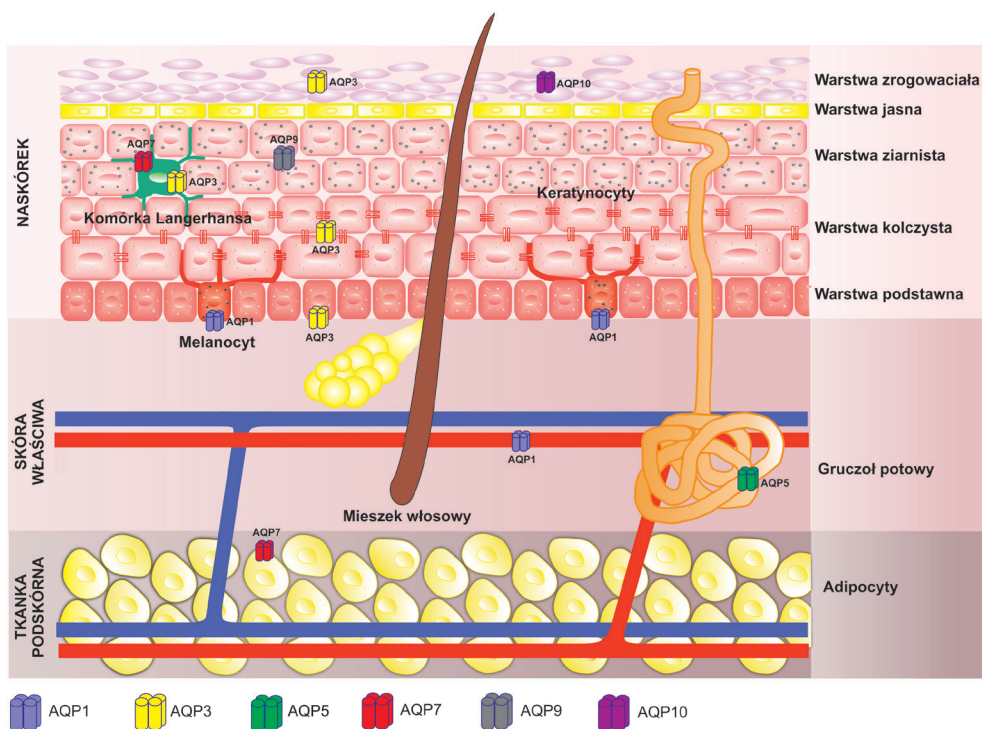
u ssaków, zidentyfikowano 13 izoform akwaporyn (AQP0-AQP12), które zlokalizowane są w większości komórek i tkanek całego organizmu [11]. Obecność akwaporyn potwierdzono m.in. w komórkach glejowych tkanki nerwowej, komórkach mięśniowych, komórkach nabłonka kanalików nerkowych, kardiomiocytach serca, komórkach nabłonka żołądka i jelit, hepatocytach wątroby oraz nabłonku pęcherzyków płucnych [13]. Lokalizacja tych białek ściśle związana jest z procesami transportu przez błony komórkowe, charakterystycznych dla danego typu komórki. Ze względu na ich przepuszczalność oraz budowę akwaporyny podzielono na trzy grupy. Pierwsza z nich to tzw. akwaporyny klasyczne (ang. *classical aquaporins*), które selektywnie przepuszczają tylko cząsteczki wody (AQP0, AQP1, AQP2, AQP4 i AQP5). Druga grupa to akwagliceroporyny (ang. *aquaglyceroporins*), które poza wodą transportują również inne małe cząsteczki tj. glicerol, mocznik i amoniak (AQP3, AQP7, AQP9 i AQP10). Trzecia, niedawno uformułowana grupa to tzw. akwaporyny niekonwencjonalne (ang. *unorthodox aquaporins*), które wykazują niską homologię do pozostałych białek w tej rodzinie (AQP6, AQP8, AQP11 i AQP12) [31].

Akwaporyny to białka tetrametryczne, zbudowane z czterech monomerów, który każdy tworzy odrębny kanał transportowy (ryc. 1A). Pojedynczy monomer składa się z sześciu domen transbłonowych (H1, H2, H3, H4, H5 i H6) o budowie alfa-helikalnej oraz pięciu pętli A, B, C, D i E je łączących (ryc. 1B). Pętle B i E zawierają konserwatywny, charakterystyczny dla wszystkich akwaporyn motyw trzech aminokwasów asparagina-prolina-alanina (NPA) [48]. Te dwie pętle prze-



RYCINA 1. Schemat przedstawiający ogólną budowę akwaporyn (AQPs)
FIGURE 1. Diagram showing the basic structure of aquaporins (AQPs)

nikają z przeciwnych stron do błony komórkowej i tworzą w jej środku charakterystyczny por o selektywnej przepuszczalności. Domeny transbłonowe otaczają go tworząc kształt przypominający klepsydrę. W efekcie szerokość kanału nie jest jednakowa na całej jego długości i zwęża się z obu stron ku środkowi [5]. Najwęższa część średnicy poru wynosi średnio 2,8Å i zbliżona jest do średnicy pojedynczej cząsteczki wody [1]. Woda transportowana jest przez kanały w obu kierunkach i ściśle zależy od różnicy ciśnień osmotycznych pomiędzy zewnętrzną i wewnętrzną stroną błony komórkowej. Przez pojedynczy monomer AQPs może być transportowane nawet do 2-3⁹ cząsteczek wody na sekundę [4]. Ten gwałtowny przepływ wody, a także transport innych małych cząsteczek, które umożliwiają akwaporyny stanowi niezbędny warunek dla zachowania właściwych funkcji życiowych wielu typu komórek, i tym samym wpływają na prawidłowy przebieg wielu procesów zachodzących w obrębie całego organizmu. Nieprawidłowa ekspresja i/lub lokalizacja tych białek są istotnym czynnikiem powodującym różnego typu zaburzenia związane z błonowym transportem w obrębie poszczególnych komórek, tkanek i narządów [31].



RYCINA 2. Schemat przedstawiający lokalizacje poszczególnych akwaporyn (AQPs) w skórze (na podstawie [37])

FIGURE 2. Diagram showing the location of particular aquaporins (AQPs) in the skin (based on [37])

AKWAPORYNY ZLOKALIZOWANE W SKÓRZE

Do dziś w skórze potwierdzono obecność sześciu akwaporyn (AQP1, AQP3, AQP5, AQP7, AQP9 i AQP10), które zlokalizowane są w określonych typach komórek tworzących jej poszczególne warstwy (ryc. 2, tab. 1). Pomimo braku w literaturze pełnych informacji na ten temat, według opublikowanych dotychczas danych wynika, że białka te odgrywają kluczową rolę we właściwym utrzymaniu wielu charakterystycznych dla skóry parametrów.

TABELA 1 Akwaporyny (AQPs) zlokalizowane w skórze
TABLE 1 Aquaporins (AQPs) located in the skin

Akwaporyna (Aquaporin)	Transportowane cząsteczki (Transported molecules)	Typ komórek skóry (Type of skin cell)	Lokalizacja komórkowa (Cellular localization)	Główna rola w skórze (Main role in the skin)	Literatura (References)
AQP1	Woda	Melanocyty, fibroblasty	Błona komórkowa	???	[8, 37]
AQP3	Woda/glicerol/ mocznik/amoniak	Keratynocyty, komórki Langerhansa	Błona komórkowa	Utrzymanie właściwego nawilżenia naskórka. Prawidłowy przebieg różnicowania i proliferacji keratynocytów	[8, 17, 19, 20, 37, 40, 51]
AQP5	Woda	Komórki wydzielnicze nabłonka gruczołów potowych	Błona komórkowa, wewnątrzkomórkowe pęcherzyki	Prawidłowe wydzielanie potu. Utrzymanie prawidłowej przepuszczalności skóry dla wody	[6, 12, 22, 24, 27, 35, 44, 50]
AQP7	Woda/glicerol/ mocznik/amoniak	Adipocyty, komórki Langerhansa	Błona komórkowa, wewnątrzkomórkowe pęcherzyki	Udział w odpowiedzi immunologicznej skóry?	[7, 18, 37]
AQP9	Woda/glicerol/ mocznik/amoniak	Keratynocyty	Błona komórkowa	Udział w utrzymaniu właściwego nawilżenia naskórka	[42, 45]
AQP10	Woda/glicerol/ mocznik/amoniak	Keratynocyty	Błona komórkowa	Udział w utrzymaniu właściwego nawilżenia naskórka	[26, 43]

OGÓLNA STRUKTURA SKÓRY SSAKÓW

Skóra człowieka składa się z trzech głównych warstw: (1) naskórka (*epidermis*), bezpośrednio kontaktującego się ze środowiskiem zewnętrznym; (2) skóry właściwej (*dermis*), którą stanowi tkanka włóknisto-kolagenowa i sprężysta oraz

(3) tkanki podskórnej (*hypodermis*), najgłębszej warstwy skóry składającej się głównie z tkanki tłuszczowej żółtej oraz naczyń krwionośnych (ryc. 2) [38].

W naskórku wyróżniamy warstwę podstawną (*stratum basale*), kolczystą (*stratum spinosum*), ziarnistą (*stratum granulosum*), jasną (*stratum lucidum*) i zrogowaciałą (*stratum corneum*) [49]. Keratynocyty stanowiące blisko 90% komórek nabłonka tworzącego cały naskórek, w warstwie podstawnej przechodzą liczne podziały mitotyczne, dzięki czemu zachodzi ciągła ich regeneracja i migracja. W warstwie tej znajdują się również melanocyty, wytwarzające pigment skóry, melaninę. Warstwę kolczystą budują wieloboczne, o dużych jądrach i licznych małych jąderkach keratynocyty, w których zachodzi intensywne synteza białek, w tym cytokeratyny [49]. W warstwie ziarnistej i jasnej, w miarę zbliżania się do powierzchni skóry keratynocyty stają się coraz bardziej spłaszczone. Keratynocyty warstwy ziarnistej zawierają liczne zasadochłonne ziarenka wypełnione keratohialiną, która jest jednym z głównych substratów do produkcji keratyny. Warstwę zrogowaciałą stanowią płaskie komórki wypełnione keratyną i pokryte substancją wodoodporną. To tutaj komórki naskórka są złuszczone i zastępowane nowymi [38, 49].

Skóra właściwa znajduje się tuż pod naskórkiem i jest odpowiedzialna za jędrność i strukturę powierzchni skóry. Jest to warstwa ułożonych poziomo włókien kolagenowych i sprężystych oraz wywodzących się z mezodermy fibroblastów. Skóra właściwa składa się z powierzchniowej warstwy brodawkowej (utworzonej przez wpuklenia naskórka) oraz głębiej położonej, stykającej się z tkanką podskórną warstwy siateczkowatej. W skórze właściwej znajdują się naczynia krwionośne i nerwy oraz tzw. przydatki skórne, do których zaliczamy powstałe w okresie rozwoju embrionalnego mieszki włosowe, gruczoły potowe i łojowe [49].

Tkanka podskórna złożona głównie z adipocytów żółtej tkanki tłuszczowej, poprzedzielana jest pionowymi przegrodami włóknistymi, które przebiegają od warstwy siateczkowej skóry właściwej do tkanki łącznej, znajdującej się pod tkanką podskórną [37]. W zależności od obszaru jaki zajmuje w organizmie, tkanka podskórna może zawierać warstwy mięśni szkieletowych, dolne części mieszków włosowych czy gruczoły potowe [49].

AKWAPORYNY ZLOKALIZOWANE W NASKÓRKU

Pierwsze informacje dotyczące obecność wyspecjalizowanych kanałów wodnych w naskórku opublikowano już we wczesnych latach 90 [10]. Dziś wiadomo, że w keratynocytach tworzących poszczególne jego warstwy zlokalizowane są AQP3, AQP9 i AQP10. W naskórku pokrywającym dłonie stwierdzono również obecność AQP5 (omówiona zostanie w kolejnym podrozdziale). Natomiast w melanocytach potwierdzono obecność AQP1 [37].

Wśród wszystkich zlokalizowanych w naskórku akwaporyn, najobficiej występującą oraz najlepiej poznaną i pełniącą potencjalnie najistotniejszą rolę w procesach zachodzących w jego obrębie odgrywa AQP3. To właśnie ta akwaporyna jest zaangażowana m.in. w utrzymanie odpowiedniego nawilżenia i sprężystości skóry oraz różnicowanie i proliferacje keratynocytów [7, 19, 40, 51].

AQP3 jest akwagliceroporyną przepuszczalną dla wody, glicerolu, amoniaku i mocznika. Zlokalizowana jest w różnych typach komórek całego organizmu, w tym m.in. w komórkach głównych kanalików zbiorczych nerek, w erytrocytach, w komórkach nabłonka pęcherzyków płucnych, hepatocytach i plemnikach [31]. W naskórku AQP3 zlokalizowana jest w błonach komórkowych keratynocytów głównie warstwy podstawnej naskórka oraz warstwy kolczystej i zrogowaciałej [37]. AQP3 obserwowano również w błonach komórkowych komórek Langerhans oraz w obrębie skóry właściwej w komórkach układu immunologicznego [20]. Wysoka przepuszczalność AQP3 dla glicerolu jest głównym czynnikiem warunkującym prawidłową hydratację i sprężystość skóry. Glicerol należy do grupy organicznych związków tzw. osmolitów wpływających na wielkość ciśnienia osmotycznego w komórce. Wzrost osmolarności wewnątrz keratynocytów, związany z występowaniem w nich glicerolu powodując napływ do nich wody i tym samym wpływa na utrzymanie właściwej wilgotności poszczególnych warstw naskórka. Wykazano eksperymentalnie, że brak w keratynocytach AQP3 istotnie redukuje stopień uwodnienia i sprężystość zwłaszcza warstwy rogowej naskórka [17]. Utrzymanie odpowiedniej wewnątrzkomórkowej koncentracji glicerolu nie tylko jest kluczowym elementem w utrzymaniu właściwego uwodnienia i stanowi źródło energii, ale także jest niezbędnym warunkiem do prawidłowego przebiegu różnicowania i proliferacji keratynocytów. Zmniejszona zawartość w nich glicerolu i ograniczenie jego metabolizmu powodują zaburzenia w biosyntezie lipidów, w tym fosfatydyloglicerolu niezbędnych do przekazywania wewnątrzkomórkowych sygnałów prowadzących do różnicowania i migracji keratynocytów [32, 40, 51]. Utrzymanie właściwego transportu glicerolu i związaną z tym proliferację komórek naskórka jest jednym z ważniejszych elementów niezbędnych do prawidłowego gojenia się ran. Rola AQP3 w tym wieloetapowym i skomplikowanym procesie ciągle jest dyskutowana, niemniej jednak dziś wiadomo, że brak tego białka poważnie zaburza proliferację keratynocytów i tym samym prawidłowy przebieg odbudowy ciągłości skóry [20]. AQP3 i transport glicerolu jest istotnym, ale nie jedynym czynnikiem warunkującym właściwą hydratację skóry. AQP3 jest przepuszczalna również dla wody i w kanalikach nerkowych wraz z AQP4 stanowi główną drogę umożliwiającą jej przepływ z komórek głównych do przestrzeni około kanalikowej [31]. W obrębie skóry transport wody przez AQP3 wydaje się być również istotnym elementem zapewniającym prawidłową jej dystrybucję, bowiem jak wykazano przy braku tej akwaporyny obserwuje się wewnątrzkomórkowy obrzęk keratynocytów naskórka [8].

Istotną rolę AQP3 w utrzymaniu zdrowej skóry wydają się potwierdzać najnowsze doniesienia o potencjalnej roli tego białka w przebiegu wielu chorób. Zmiany ekspresji AQP3 obserwowano m.in. u noworodków cierpiących na toksyczny rumień (ang. *Erythema Toxicum Neonathorum*), u pacjentów z nowotworem podstawnokomórkowym i kolczystokomórkowym skóry (ang. *Basal Cell Carcinoma*, BCC i *Squamous Cell Carcinoma*, SCC), u chorych z łuszczycą (ang. *psoriasis*), z atopowym zapaleniem skóry (ang. *Atopic Dermatitis*), z bielactwem nabytym (ang. *Vitiligo*), z wypryskiem atopowym (ang. *Dermatitis*, *Eczema*) i wypryskiem dyshydrotycznym, znanym również jako potnica (ang. *pompholyx*) [20, 29, 36, 37]. Zmiany ekspresji AQP3 obserwowano również wraz z wiekiem. Stwierdzono bowiem istotne obniżenie się ilości tego białka w skórze z wyraźnymi objawami starzenia się [23].

AQP9 i AQP10 należą do akwagliceroporyn i podobnie jak AQP3 przepuszczalne są nie tylko dla wody, ale również dla glicerolu i innych małych cząsteczek [34, 45]. Obecność AQP9 potwierdzono m.in. w hepatocytach, komórkach najądrzy, płuc, śledziony i mózgu [28, 42]. W naskórku białko to obserwowano w keratynocytach warstwy ziarnistej [45]. W organizmie ssaków AQP10 zlokalizowana jest w komórkach błony śluzowej dwunastnicy i jelita czczego [21, 34]. W naskórku akwaporynę tę zidentyfikowano w keratynocytach warstwy rogowej [26]. Informacje dotyczące roli w fizjologii skóry zarówno AQP9 jak i AQP10 są bardzo ograniczone. Niemniej jednak na podstawie dostępnych danych przypuszcza się, że białka te będą najprawdopodobniej wspomagały transport glicerolu do wnętrza keratynocytów i podobnie jak AQP3 będą wpływały na utrzymanie odpowiedniego nawilżenia i elastyczności skóry [26, 42]. Jakkolwiek w porównaniu do AQP3 udział tych akwaporyn w tym zakresie wydaje się być mniej istotny, na co wskazują wyniki niektórych badań. Na przykład całkowity brak AQP9 nie wpływa znacząco na procesy gojenia się skóry [42]. U pacjentów z potnicą obserwuje się zwiększenie ilości zarówno AQP3 i AQP10. Niemniej jednak w porównaniu do AQP3 wzrost ekspresji AQP10 jest znacznie mniejszy, co świadczy o mniejszym udziale tego białka w rozwoju i przebiegu choroby [43]. Na uwagę zasługuje fakt, że AQP9 poza glicerolem transportuje również mocznik, który w obrębie skóry jest niezbędny m.in. do syntezy lipidów, różnicowania keratynocytów oraz produkcji peptydów antydrobnoustrojowych [16]. Stąd sugeruje się udział tej akwaporyny również w utrzymaniu właściwej ochrony antybakteryjnej skóry.

AQP1 była pierwszym odkrytym w błonach erytrocytów kanałem wodnym [1]. U ssaków zlokalizowana jest w wielu różnych typach komórek, zwłaszcza w błonach szczytowych i podstawnych komórek kanalików proksymalnych nerek, gdzie umożliwia resorpcję zwrotną wody [31]. W skórze zlokalizowana jest w śródbłonku naczyń krwionośnych, fibroblastach oraz melanocytach [9]. Główna rola AQP1 związana jest z transportem wody z krwi krążącej w naczyniach krwionośnych poprzez śródbłonek do otaczającej przestrzeni w skórze [37]. Fi-

zjologiczna rola tego białka w fibroblastach oraz melanocytach nie jest do dziś wyjaśniona. Melanocyty w porównaniu do keratynocytów stanowią zaledwie niewielki procent komórek budujących skórę, jakkolwiek ogólnie wiadomo, że pełnią one bardzo istotną rolę związaną z produkcją melaniny i związaną z tym pigmentacją skóry i jej ochroną przed promieniowaniem ultrafioletowym. Melanocyty posiadają liczne wypustki, poprzez które syntetyzowana w organellach cytoplazmatycznych (melanosomach) melanina, transportowana jest do keratynocytów. Mechanizm transportu melaniny nie jest w pełni wyjaśniony, niemniej jednak wydaje się, że AQP1 potencjalnie odgrywa w nim istotną rolę. Prawdopodobnie transport wody, który umożliwia AQP1 zarówno do wnętrza jak i na zewnątrz melanocytów, jest warunkiem niezbędnym do zachowania ich prawidłowego kształtu i objętości. Ponadto umożliwia migracje i wzrost wypustek melanocytowych i tym samym transport wzdłuż nich melaniny [7].

AKWAPORYNY ZLOKALIZOWANE W GRUCZOŁACH POTOWYCH I ADIPOCYTACH TKANKI PODSKÓRNEJ

AQP5 należy do akwaporyn klasycznych i jest przepuszczalna tylko dla cząsteczek wody. Obficie występuje w śliniankach, w gruczołach łzowych, płucach i rogówce [1]. W skórze AQP5 zlokalizowana jest głównie w komórkach cewki wydzielniczej gruczołów potowych, zakotwiczonej w głębokiej warstwie siateczkowej lub w tkance podskórnej [22, 44]. AQP5 zlokalizowana jest zarówno w błonach szczytowych jak i podstawnych tych komórek. Podczas aktywnego wydzielania potu AQP5 ulega translokacji i wówczas zlokalizowana jest głównie w błonie szczytowej. Fuzja AQP5 z błoną szczytową komórek wydzielniczych zwiększa jej przepuszczalność dla wody [24]. Pomimo sprzecznych informacji dotyczących roli AQP5, białko to wydaje się brać istotny udział w wydzielaniu potu, na co wskazują wyniki większości badań. Utrata AQP5 powoduje istotne zmniejszenie aktywności gruczołów potowych [35]. Głównym czynnikiem regulującym wydzielanie potu jest acetylocholina. Stymuluje ona wzrost wewnątrzkomórkowej koncentracji wapnia i tym samym powoduje transport i fuzję AQP5 z błoną szczytową komórek wydzielniczych [24]. U osób z tzw. syndromem Sjögrena (ang. *Sjogren's syndrome*), u których obserwuje się zmniejszone wydzielanie potu i śliny oraz upośledzone łzawienie stwierdzono, że AQP5 zlokalizowana jest głównie w wewnątrzkomórkowych kompartmentach [50]. Informacja ta wydaje się być na tyle istotna, że na chwilę obecną proponowana jest możliwość zastosowania farmakologicznej regulacji dystrybucji AQP5 w komórkach jako potencjalnej terapii dla osób z zaburzeniami pocenia [24]. Według najnowszych badań AQP5 jest również zaangażowana w prawidłowe utrzymanie właściwej przepuszczalności skóry dla wody, jakkolwiek mechanizm tego procesu nie jest znany. Wiadomo natomiast, że u pacjentów z nadmiernym rogowaceniem po-

wierzchni dłoni i stóp (ang. *Diffuse Nonepidermolytic Palmoplantar Keratoderma*, PPK) stwierdzono mutacje genu dla AQP5. U osób z PPK i mutacją AQP5 nie tylko obserwowano nieprawidłowo, ogromną hiperkeratynizację w warstwie rogowej naskórka, ale także niewłaściwą przepuszczalność skóry dla wody, objawiającą się po ekspozycji na wodę powstawaniem licznych, charakterystycznych białych, półprzezroczystych gąbczastych pęcherzy [6, 12, 27]. Do chwili obecnej wiadomo, że w naskórku pokrywającym dłonie AQP5 zlokalizowana jest w błonach komórkowych keratynocytów warstwy rogowej [6]. Jakkolwiek rola tego białka w przebiegu PPK, jak i w utrzymaniu właściwej przepuszczalności skóry dla wody do dziś nie jest poznana.

AQP7 należy do akwagliceroporyn, zatem przepuszczalna jest dla wody i innych małych cząsteczek tj. glicerol, mocznik i amoniak [31]. Szczególną rolę AQP7 odgrywa w transporcie glicerolu, stąd zlokalizowana jest głównie w adipocytach tkanki tłuszczowej całego organizmu, w tym w skórze [7]. Adipocyty odgrywają kluczową rolę w procesach lipogenezy i lipolizy. W zależności od aktualnego statusu organizmu i jego zapotrzebowania na energię w adipocytach albo zachodzi szereg przemian prowadzących do syntezy trójglicerydów z glukozy pochodzącej z krwi, albo zachodzi ich lipoliza do glicerolu i kwasów tłuszczowych. AQP7 umożliwia transport z adipocytów powstałego w procesie lipolizy glicerolu do krążenia, co stanowi jeden z kluczowych elementów utrzymujących właściwy bilans energetyczny organizmu [37]. Brak lub zmniejszona ekspresja AQP7 prowadzi do otyłości, związanej ze zwiększonym magazynowaniem glicerolu i hipertrofii (przerostu) komórek tłuszczowych [30, 39]. W adipocytach AQP7 zlokalizowana jest w wewnątrzkomórkowo. Natomiast po stymulacji adrenalina, która jest głównym hormonem stymulującym lipolizę w tkance tłuszczowej następuje translokacja i fuzja tego białka z błoną komórkową adipocytów, i tym samym uwolnienie powstającego glicerolu do krwi [33].

AQP7 zlokalizowana jest również w komórkach Langerhansa i bierze udział w odpowiedzi immunologicznej skóry [18]. Komórki Langerhansa to dendrytyczne, rozgałęzione komórki, których głównym zadaniem jest prezentacja antygeny. Rozproszone są w obrębie całej skóry, niemniej jednak najwięcej ich znajduje się w warstwie kolczystej naskórka. Jaką rolę pełni AQP7 w tego typu komórkach, do dziś nie wyjaśniono. Wiadomo natomiast, że brak tego białka w komórkach Langerhansa powoduje m.in. ograniczenie prezentacji przez nie antygeny i ich chemotaksji [18].

CZYNNIKI WPLYWAJĄCE NA ZMIANY EKSPRESJI AKWAPORYN W SKÓRZE

Odkrycie akwaporyn w skórze niewątpliwie zrewolucjonizowało spojrzenie na procesy zachodzące w jej obrębie. Mimo, że rola AQPów w skórze do dziś nie jest w pełni wyjaśniona i wymaga dalszych badań, perspektywy i możliwości z nimi

związane są bardzo obiecujące. Ogromne zainteresowanie nowoczesną pielęgnacją skóry i stosowaniem produktów nowej generacji spowodowało, że na rynku kosmetycznym pojawił się szereg firm oferujących produkty, które rzekomo oddziałują na akwaporyny, i tym samym zwiększają nawilżenie, jędrność i elastyczność skóry. Na ile jednak są one wiarygodne i jakie w ogóle możliwości wiążą się ze stymulacją AQP3 w skórze, nadal nie jest wyjaśnione. Jak się bowiem okazuje, do dziś przeprowadzono zaledwie kilka badań w tym zakresie.

Jednym z czynników mogących korzystnie wpływać na zmiany ekspresji AQP3 w skórze jest kwas all-trans retinowy (ang. *All-Trans Retinoic Acid*, ATRA) [3]. ATRA i jego pochodne, znane jako retinoidy powszechnie wykorzystywane są w dermatologii i wchodzi w skład wielu produktów pielęgnacyjnych. Retinoidy są regulatorami wielu procesów biologicznych. W obrębie skóry przede wszystkim zwiększają proliferację i różnicowanie keratynocytów, tym samym przyspieszając wymianę zewnętrznych warstw naskórka i złuszczenie martwych komórek [41, 46]. W badaniach przeprowadzonych z wykorzystaniem kultur komórkowych ludzkich keratynocytów naskórka (ang. *Normal Human Epidermal Keratynocytes*, NHEK) wykazano, że ATRA powoduje istotny wzrost ekspresji AQP3, któremu towarzyszył wzrost poziomu glicerolu. Zatem stosowanie ATRA w kosmetykach może przyczyniać się za pośrednictwem AQP3 do poprawienia kondycji skóry, a w preparatach ułatwiających gojenie się ran zwiększenie proliferacji i różnicowania keratynocytów. Na uwagę zasługuje fakt, że pacjenci z nowotworami skóry nie powinni stosować preparatów zawierających retinoidy. Wykazano bowiem, że wzrost ekspresji AQP3 i związany z tym wzrost proliferacji komórek jest istotnym czynnikiem przyczyniającym się do przyspieszenia rozwoju nowotworu [47].

Zmiany ekspresji AQP3 powodować może również długotrwałe stosowanie na skórę roślinnego ekstraktu z *Ajuga turkestanica* [15]. W badaniach przeprowadzonych *in vitro* wykazano, że wodno-alkoholowy ekstrakt z tej rośliny powoduje istotny wzrost ekspresji AQP3 w ludzkich keratynocytach.

W keratynocytach zlokalizowanych jest szereg receptorów, w tym szeroko rozpowszechnione w przyrodzie jądrowe, steroidowe tzw. receptory aktywowane przez proliferatory peroksosomów (ang. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*, PPAR) oraz receptory LXR (ang. *Liver X Receptor*). Ich aktywacja wpływa na ekspresję wielu białek zaangażowanych w szereg procesów metabolicznych zachodzących w naskórku. W badaniach przeprowadzonych na keratynocytach wykazano, że stymulacja odpowiednich rodzajów zarówno receptorów PPAR oraz LXR powoduje wzrost ekspresji AQP3. Przy czym, największy wzrost ekspresji tego białka, wynoszący blisko 100% obserwowano po aktywacji PPAR [25].

Nie zawsze jednak celem poszukiwań są różne czynniki, które powodować mogą wzrost ekspresji określonych akwaporyn. U pacjentów z potnicą (ang. *Pompholyx*), u których pojawiają się świąd i uporczywe, charakterystyczne zmiany na skórze rąk i stóp, stwierdzono w porównaniu do osób zdrowych zwiększoną ekspresję

AQP3 i AQP10 [43]. Wśród wielu metod leczenia tego schorzenia, którego etiologia do dziś nie jest znana, sugeruje się wykorzystanie alitroteiny, która obniża ekspresję zarówno AQP3 jak i AQP10 [43]. Alitroteina to pochodna kwasu retinowego, jednak w odróżnieniu do pozostałych związków z tej grupy, czyli ATRA nie tylko wiąże się z receptorami dla retinoidów (ang. *Retinoic Acid Receptor*, RAR), ale także z receptorami dla kwasu retinowego 9 cis (ang. *Retinoic X Receptor*, RXR). Ta podwójna specyficzność i aktywacja receptorów wywołują odmienny, w porównaniu do działania ATRA efekt biologiczny i powodują obniżenie ekspresji AQP3 i AQP10 [43].

Mimo, że informacje dotyczące wpływu różnych czynników na AQPs zlokalizowane w skórze są na chwilę obecną dość ograniczone, wzbudzają duże zainteresowanie i dowodzą o szerokich możliwościach związanych z regulacją ekspresji tych białek. Niewątpliwie w ciągu najbliższych kilku lat nauka w tej dziedzinie nabierze przysłowiowego rozpędu, a w literaturze pojawi szereg nowych danych z tego zakresu. Niemniej jednak należy podkreślić, że przy badaniu i testowaniu nowych czynników/substancji regulujących ekspresję AQPs w skórze uwzględnić trzeba również ich wpływ na akwaporyny zlokalizowane w innych częściach organizmu. Bowiern jak wielokrotnie wcześniej wspomniano poszczególne AQPs zlokalizowane są w wielu innych typach komórek. Wywołanie pozytywnych zmian ekspresji określonej akwaporyny w skórze, zwłaszcza przy stosowaniu środków ogólnoustrojowych może spowodować negatywne zmiany w obrębie innego narządu.

PODSUMOWANIE

Akwaporyny zlokalizowane w skórze odgrywają kluczową rolę w wielu procesach zachodzących w jej obrębie. W warunkach fizjologicznych białka te zaangażowane są m.in. w procesy właściwego uwodnienia i sprężystości skóry, różnicowania i proliferacji keratynocytów, gojenia się ran, transportu melaniny i wydzielania potu. Pomimo ogromnego w ostatnich latach postępu wiedzy w tym zakresie, wciąż niewiele jest wiadomo na temat czynników wpływających na ich lokalizację i ekspresję. Niemniej jednak, nieliczne doniesienia naukowe na ten temat są bardzo obiecujące i wskazują na szereg możliwości związanych z regulacją ich dystrybucji i ilości. Dalsze poszukiwanie różnego typu związków i wyjaśnianie procesów regulujących AQPs w skórze, stwarza możliwości umiejętnego w przyszłości „sterowania” tymi białkami, które niewątpliwie będzie istotnym elementem zapewniającym zachowanie zdrowej i pięknej skóry.

LITERATURA

- [1] AGRE P, KING LS, YASUI M, GUGGINO WB, OTTERSEN OP, FUJIYOSHI Y, ENGEL A, NIELSEN S. Aquaporin water channels – from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 2002; **542**: 3-16.

- [2] AGRE P, SABOORI AM, ASIMOS A, SMITH BL. Purification and partial characterization of the Mr 30,000 integral membrane protein associated with the erythrocyte Rh(D) antigen. *J Biol Chem*, 1987; **262(36)**: 17497-17503.
- [3] BELLEMERE G, STETTEN O, ODDOS T. 2008. Retinoic Acid Increases Aquaporin 3 Expression in Normal Human Skin. *J Invest Dermatol* 2008; **128**: 542-548.
- [4] BENG A G. Water channel proteins (later called aquaporins) and relatives: past, present, and future. *IUMB Life* 2009; **61**: 112-133.
- [5] BINESH AR, KAMALI R. Molecular Dynamics insights into human aquaporin 2 water channel. *Biophys Chem* 2015; **207**: 107-113.
- [6] BLAYDON DC, LIND LK, PLAGNOL V, LINTON KJ, SMITH FJ, WILSON NJ, MCLEAN WH, MUNRO CS, SOUTH AP, LEIGH IM, O'TOOLE EA, LUNDSTRÖM A, KELSELL DP. Mutations in AQP5, encoding a water-channel protein, cause autosomal-dominant diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma. *Am J Hum Genet* 2013; **93(2)**: 330-335.
- [7] BOURY-JAMOT M, DARASPE J, BONTÉ E, PERRIER E, SCHNEBERT S, DUMAS M, VERBAVATZ J. Skin aquaporins: Function in hydration, wound healing, and skin epidermis homeostasis. In Betz E ed. *Aquaporins. Handbook of experimental pharmacology*. Berlin: Springer-Verlag 2009; 205-219.
- [8] BOURY-JAMOT M, SOUGRAT R, TAILHARDAT M, LE VARLET B, BONTE F, DUMAS M, VERBAVATZ JM. Expression and function of aquaporins in human skin: Is aquaporin-3 just a glycerol transporter? *Biochim Biophys Acta* 2006; **1758(8)**: 1034-1042.
- [9] BRETTMANN E, STRONG C. Recent evolution of the human skin barrier. *Exp Dermatol* 2018; **27(8)**: 859-866.
- [10] BROWN D, GROSSO A, DE SOUSA RC. Isoproterenol-induced intramembrane particle aggregation and water flux in toad epidermis. *Biochim Biophys Acta* 1980; **596**: 158-164.
- [11] BROWN D. The discovery of water channels (Aquaporins). *Ann Nutr Metab* 2017; **1**: 37-42
- [12] CAO X, YIN J, WANG H, ZHAO J, ZHANG J, DAI L, ZHANG J, JIANG H, LIN Z, YANG Y. Mutation in AQP5, encoding aquaporin 5, causes palmoplantar keratoderma Bothnia type. *J Invest Dermatol* 2014; **134(1)**: 284-287.
- [13] DAY RE, KITCHEN P, OWEN DS, BLAND CH, MARSHALL L, CONNER AC, BILL RB, CONNER MT. Human aquaporins: Regulators of transcellular flow. *Biochim Biophys Acta* 2014; **1840**: 1492-1506.
- [14] DENKER BM, SMITH BL, KUHAJDA FP, AGRE 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(30)**: 15634-15642.
- [15] DUMAS M, SADICK NS, NOBLESSE E, JUAN M, LACHMANN-WEBER N, BOURY-JAMOT M, SOUGRAT R, VERBAVATZ JM, SCHNEBERT S, BONTÉ F. Hydrating skin by stimulating biosynthesis of aquaporins. *J Invest Dermatol* 2007; **6**: 20-24.
- [16] GREYER-BECK S, FELSNER I, BRENDEN H, KOHNE Z, MAJORA M, MARINI A, JAENICKE T, RODRIGUEA-MARTIN M, TRULLAS C, HUPE M, ELIAS PM, KRUTMANN J. Urea uptake enhances barrier function and antimicrobial defense in human by regulating epidermal gene expression. *J Invest Dermatol* 2012; **132(6)**: 1561-1572.
- [17] HARA M, MA T, VERKMAN SA. Selectively reduced glycerol in skin of aquaporin-3-deficient mice may account for impaired skin hydration, elasticity, and barrier recovery. *J Biol Chem* 2002; **277**: 46616-46621.
- [18] HARA-CHIKUMA M, SUGIYAMA Y, KABASHIMA K, SOHARA E, UCHIDA S, SASAKI S, INOUE S, MIYACHI Y. Involvement of aquaporin-7 in the cutaneous primary immune response through modulation of antigen uptake and migration in dendritic cells. *FASEB J*, 2012; **26(1)**: 211-218.
- [19] HARA-CHIKUMA M, VERKMAN AS. 2005. Aquaporin-3 functions as glycerol transporter in mammalian skin. *Biol Cell* 2005; **97**: 479-486.
- [20] HARA-CHIKUMA M, VERKMAN AS. 2008. Prevention of skin tumorigenesis and impairment of epidermal cell proliferation by targeted aquaporin-3 gene disruption. *Mol Cell Biol* 2008; **28**: 326-332.
- [21] HATAKEYAMA S, YOSHIDA Y, TANI T, KOYAMA Y, NIHEI K, OHSHIRO K, KAMIIE J, YAOITA E, SUDA T, HATAKEYAMA K, YAMAMOTO T. Cloning of a new aquaporin (AQP10) abundantly expressed in duodenum and jejunum. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; **287**: 814-819.

- [22] IIZUKA T, SUZUKI T, NAKANO K, SUEKI H. Immunolocalization of aquaporin-5 in normal human skin and hypohidrotic skin diseases. *J Dermatol* 2012; **39**: 344-349.
- [23] IKARASHI N, KON R, KANEKO M, MIZUKAMI N, KUSUNOKI Y, SUGIYAMA K. Relationship between aging-related skin dryness and aquaporins. *Int J Mol Sci* 2017; **18**: 1559.
- [24] INOUE R, SOHARA E, RAI T, SATOH T, YOKOZEKI H, SASAKI S, UCHIDA S. Immunolocalization and translocation of aquaporin-5 water channel in sweat glands. *J Dermatol Sci* 2013; **70(1)**: 26-33.
- [25] JIANG YJ, KIM P, LU YF, FEINGOLD KR. PPARgamma activators stimulate aquaporin 3 expression in keratinocytes/epidermis. *Exp Dermatol* 2011; **20**: 595-599.
- [26] JUNGERSTED JM, BOMHOLT J, BAJRAKTARI N, SONDERGAARD HJ, KLARKE DA, PEDERSEN PA, HEDFALK K, HOIER NIELSEN K, AGNER T, HELIX-NIELSEN C. In vivo studies of aquaporins 3 and 10 in human stratum corneum. *Arch Dermatol Res* 2013; **305**: 699-704.
- [27] KROIGARD AB, HETLAND LE, CLEMMENSEN O, BLAYDON DC, HERTZ JM, BYGUM A. The first Danish family reported with an AQP5 mutation presenting diffuse non-epidermolytic palmoplantar keratoderma of Bothnian type, hyperhidrosis and frequent *Corynebacterium* infections: a case report. *BMC Dermatol* 2016; **16**: 7
- [28] LINDSKOG C, ASPLUND A, CATRINA A, NIELSEN S, RUTZLER M. A systematic characterization of aquaporin-9 expression in human normal and pathological tissues. *J Histochem Cytochem* 2016; **64**: 287-300.
- [29] MARCHINI G, STABI B, KANKES K, LONNE-RAHM S, RSTERGAARD M, NIELSEN S. AQP1 and AQP3, psoriasis, and nitric oxide synthases 1-3 are inflammatory mediators in erythema toxicum neonatorum. *Pediatr Dermatol* 2003; **20**: 377-384.
- [30] MARRADES MP, MILAGRO FI, MARTINEZ JA, MORENO-ALIAGA MJ. Differential expression of aquaporin 7 in adipose tissue of lean and obese high fat consumers. *Biochem Biophys Res Commun* 2066; **339**: 785-789.
- [31] MICHAŁEK K. Aquaglyceroporins in the kidney: present state of knowledge and prospects. *J Physiol Pharmacol* 2016; **67(2)**: 185-193.
- [32] MILLER LS. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol* 2008; **24**: 71-87.
- [33] MIYAUCHI T, YAMAMOTO H, ABE Y, YOSHIDA GJ, ROJEK A, SOHARA E, UCHIDA S, NIELSEN S, YASUI M. Dynamic subcellular localization of aquaporin-7 in white adipocytes. *FEBS Lett* 2015; **589**: 608-614.
- [34] MOBASHERI A, SHAKIBAEI M, MARPLES D. Immunohistochemical localization of aquaporin 10 in the apical membranes of the human ileum: a potential pathway for luminal water and small solute absorption. *Histochem Cell Biol* 2044; **121**: 463-471.
- [35] NEJSUM LN, KWON T, JENSEN UB, FUMAGALLI O, FRĚKIAER J, KRANE CM, MENON AG, KING LS, AGRE PC, NIELSEN S. Functional requirement of aquaporin-5 in plasma membranes of sweat glands. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; **99**: 511-516.
- [36] OLSSON M, BROBERG A, JERNAS M, CARLSSON L, RUDEMO M, SUURKULA M., SVENSSON PA, BENSON M. Increased expression of aquaporin 3 in atopic eczema. *Allergy* 2006; **61**: 1132-1137.
- [37] PATEL R, HERAD K, CHEN X, BOLLAG W. Aquaporins in skin. In Yang B ed. *Aquaporins. Advances in Experimental Medicine and Biology* Dordrecht: Springer Nature, 2017; 173-191.
- [38] PROKSCH E, BRANDNER JM, JENSEN JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol* 2008; **17(12)**: 1063-1072
- [39] PRUDENTE S, FLEX E, MORINI E, TURCHI F, CAPPONI D, DE COSMO S, TASSI V, GUIDA V, AVOGARO A, FOLII F, MAIANI F, FRITTIITA L, DALLAPICCOLA B, TRISCHITTA V. A functional variant of the adipocyte glycerol channel aquaporin 7 gene is associated with obesity and related metabolic abnormalities. *Diabetes* 2007; **56**: 1468-1474.
- [40] QIN H, ZHENG X, ZHONG X, SHETTY AK, ELIAS PM, BOLLAG WB. Aquaporin-3 in keratinocytes and skin: Its role and interaction with phospholipase D2. *Arch Biochem Biophys* 2011; **508**: 138-143.
- [41] ROEDER A, SCHALLER M, SCHAFFER-KORTING M, KORTING HC. Tazarotene: therapeutic strategies in the treatment of psoriasis, acne and photoaging. *Skin Pharmacol Physiol* 2004; **17**: 111-118.

- [42] ROJEK A, SKOWROŃSKI MT, FUCHTBAUER EM, FUCHTBAUER AC, FENTON RA, AGRE P, FROKIER J, NIELSEN S. 2007. Defective glycerol metabolism in aquaporin 9 (AQP9) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; **104**: 3609-3614.
- [43] SOLER DC, BAI X, ORTEGA L, PETHUKOVA T, NEDOROST ST, POPKIN DL, COOPER KD, MCCORMICK TS. The key role of aquaporin 3 and aquaporin 10 in the pathogenesis of pompholyx. *Med Hypotheses* 2015; **84**: 498-503.
- [44] SONG Y, SONAWANE N, VERKMAN AS. Localization of aquaporin-5 in sweat glands and functional analysis using knockout mice. *J Physiol* 2002; **54**: 561-568.
- [45] SUGIYAMA Y, YAMAZAKI K, KUSAKA-KIKUSHIMA A, NAKAHIGASHI K, HAGIWARA H, MIYACHI Y. Analysis of aquaporin 9 expression in human epidermis and cultured keratinocytes. *FEBS Open Bio* 2014; **26(4)**: 611-616.
- [46] VARANI J, WARNER RL, GHARAEI-KERMANI M, PHAN SH, KANG S, CHUNG JH, WANG ZQ, DATTA SC, FISHER GJ, VOORHEES JJ. 2000. Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *J Invest Dermatol* 2000; **114**: 480-486.
- [47] VERKMAN AS. A cautionary note on cosmetics containing ingredients that increase aquaporin-3 expression. *Exp Dermatol* 2008; **17**: 871-872.
- [48] WANG Y, TAJKHORSHID E. Molecular mechanisms of conduction and selectivity in aquaporin water channels. *J Nutr* 2007; **137**: 1509S-1515S.
- [49] YOUNG B, LOWE JS, STEVENS A, HEATH JW. Skóra. In Young B, Lowe JS, Stevens A and Heath JW eds. *Histologia*. Wrocław. Elsevier Urban and Partner, 2006; 167-186.
- [50] ZHANG M, ZENG S, ZHANG L, LI H, CHEN L, ZHANG X, LIN C, SHU S, XIE S, HE Y, MAO X, PENG L, SHI L, YANG L, TANG S, FU X. Localization of Na(+)-K(+)-ATPase alpha/beta, Na(+)-K(+)-2Cl- cotransporter 1 and aquaporin-5 in human eccrine sweat glands. *Acta Histochem* 2014; **116(8)**: 1374-1381.
- [51] ZHENG X, BOLLAG WB. Aquaporin 3 colocalizes with phospholipase d2 in caveolin-rich membrane microdomains and is downregulated upon keratinocyte differentiation. *J Inv Dermatol* 2003; **121**: 1487-1495.

Redaktor prowadzący – Michał Nowicki

Otrzymano: 05.03.19

Przyjęto: 12.03.19

Katarzyna Michalek

Katedra Fizjologii Cytobiologii i Proteomiki

Wydział Biotechnologii i Hodowli Zwierząt

Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie

ul. Klemensa Janickiego 29, 71-270 Szczecin

e-mail: kmichalek@zut.edu.pl

tel.: 0048 91 449 67 73

