

ISSN 1029-8940 (Print)

ISSN 2524-230X (Online)

УДК 612.014.461.3:612.014.461.3]:616.155.194

<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2019-64-2-190-197>

Поступила в редакцию 23.07.2018

Received 23.07.2018

Е. В. Босякова, Э. П. Титовец

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АКВАПОРИН4-ЗАВИСИМОГО ПЕРЕНОСА ВОДЫ ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Аннотация. Выполнено компьютерное моделирование AQP4-зависимого переноса воды через гематоэнцефалический барьер. Изучено влияние на объемный перенос воды изменений удельной плотности AQP4 и его поляризации на обменной поверхности капилляра. Установлено, что в зависимости от характера распределения аквапорина в глиальных мембранах, охватывающих капилляр, наблюдается изменение величины и направления объемного потока переносимой воды. Полученные результаты могут быть использованы для объяснения патогенеза развития отека головного мозга, а также при разработке способов фармакологической коррекции различных видов нарушения церебрального водного обмена.

Ключевые слова: церебральный водный обмен, компьютерное моделирование, гематоэнцефалический барьер, аквапорин AQP4, фармакологическая коррекция

Для цитирования: Босякова, Е. В. Компьютерное моделирование аквапорин4-зависимого переноса воды через гематоэнцефалический барьер / Е. В. Босякова, Э. П. Титовец // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. биол. наук. – 2019. – Т. 64, № 2. – С. 190–197. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2019-64-2-190-197>

K. V. Basiakova, E. P. Titovets

Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus

COMPUTER SIMULATION OF AQUAPORIN4-DEPENDENT WATER TRANSFER ACROSS THE HEMATOENCEPHALIC BARRIER

Abstract. A computational simulation of water transfer across the blood-brain barrier (BBB) has been carried out. In the developed model, AQP4 plays a kinetically limiting role in water transfer across the BBB. The effects of the AQP4 specific density changes and its polarized distribution have been studied in respect to the volumetric water transfer. It has been demonstrated that AQP4 density and polarization within the glial membranes enveloping the capillary can affect the volumetric flow and the sign of the water flux. The results might be used for elucidation of the pathogenic mechanism of cerebral edema and in development of the ways of pharmacological correction of the cerebral water metabolism disorders.

Keywords: cerebral water metabolism, computer simulation, hematoencephalic barrier; aquaporin AQP4, pharmacological correction

For citation: Basiakova K. V., Titovets E. P. Computer simulation of aquaporin4-dependent water transfer across the hematoencephalic barrier. *Vestsi Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2019, vol. 64, no. 2, pp. 190–197 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2019-64-2-190-197>

Введение. Среди многочисленных функций гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) регуляция водного обмена между системной кровью и жидкостями головного мозга является одной из важнейших. Интерстициальная и цереброспинальная жидкости головного мозга принимают участие в тканевом газообмене, доставке субстратов, выносе конечных продуктов метаболизма, обеспечении внесинаптической межклеточной коммуникации (объемной трансмиссии), поддержании ионного гомеостаза, переносе сигнальных молекул, тканевой терморегуляции. С движением интерстициальной и цереброспинальной жидкостей связана доставка лекарственных препаратов в различные отделы головного мозга, миграция клеток злокачественных опухолей, стволовых клеток, образование и выведение отложений β -амилоида [1, 2]. Возникновение и разрешение различных типов отека головного мозга зависит от величины и направления потоков воды, переносимых через ГЭБ. Согласно современным представлениям, в переносе воды через ГЭБ

и регуляции водного обмена головного мозга участвуют все капилляры паренхимы головного мозга [3].

Результаты многочисленных экспериментальных исследований показали, что конкретное молекулярное звено переноса воды в ГЭБ представлено водным каналом аквапорином-4 (AQP4). Последний является ортодоксальным аквапорином, который обеспечивает высокоспецифичный двусторонний трансмембранный перенос воды. Движение воды осуществляется под действием гидростатического или осмотического градиентов давления [4].

В наибольшем количестве AQP4 экспрессируется в головном и спинном мозге на специализированных мембранных доменах глиальных клеток, прежде всего на мембранах ножек астроцитов, контактирующих с кровеносными сосудами и относящихся к гистоструктурам ГЭБ. Капилляры мозга отличаются от капилляров других органов тем, что их эндотелиальные клетки образуют непрерывную стенку. Их наружные слои сливаются в местах контакта, образуя так называемые плотные контакты. Астроциты оказывают существенное влияние на формирование плотных контактов и определяют их свойства [5, 6]. Максимальная экспрессия AQP4 обнаружена в местах контакта астроцитов с эпителиоцитами. AQP4 занимает до 50 % площади поверхности мембраны ножек астроцитов, охватывающих капилляр [1, 7, 8].

В нервной системе AQP4 существует в виде двух основных изоформ, образующихся в результате альтернативного сплайсинга, – длинной изоформы M1-AQP4 и короткой изоформы M23-AQP4 [9]. Обе имеют сходную водопроницаемость, но обладают различными свойствами агрегации, которые определяют их локализацию и выполняемые функции.

Изоформа M1-AQP4 представлена в виде одиночных каналов, расположенных на мембране ножек астроцитов в свободном порядке, в то время как изоформа M23-AQP4 образует упорядоченные регулярные образования, получившие название «ортогональные структуры». Впервые они были обнаружены в 1970-х годах в мембранах клеток печени, париентальных клеток желудка и мембранах астроцитов головного мозга. Они образуются при совместной экспрессии M1-AQP4 и M23-AQP4 в одной и той же клетке и играют важную роль в регуляции водного обмена головного мозга [10, 11]. Диффузионная подвижность ортогональных массивов, содержащих как M1-AQP4, так и M23-AQP4, напрямую зависит от количества M1 и M23 и их соотношения. Наибольшая концентрация M1-AQP4 обнаруживается в передней кромке ламеллоподий астроцитов при их миграции и росте, в то время как изоформа M23-AQP4 распределяется более равномерно [12, 13]. Некоторые авторы предполагают, что разделение M1-AQP4 и M23-AQP4 может происходить в клетках, экспрессирующих обе изоформы в силу «диффузионной фильтрации», при которой относительно небольшие подвижные молекулы M1-AQP4 диффундируют с большей скоростью, нежели более крупные агрегаты изоформы M23-AQP4. Низкая диффузионная подвижность M23-AQP4 приводит к исключению его из передней кромки мембраны ножки астроцита, тогда как высокомолекулярный M1-AQP4 может свободно проникать в расширяющиеся ламеллоподии. Действительно, M1-AQP4 свободно диффундирует со скоростью 15 мкм за 5 мин, в то время как короткая изоформа M23-AQP4 перемещается с гораздо меньшей скоростью – 0,6 мкм за 5 мин. Показано, что различные свойства M1-AQP4 и M23-AQP4 приводят к различиям в их клеточной локализации и выполняемых функциях. M1-AQP4 требуется при ламеллоподиальном растяжении, в то время как M23-AQP4 в основном участвует во взаимодействии с субстратом [12, 14].

Мембранная топография ортогональных структур определяется функциональным состоянием тканей. В исследовании ангиогенеза при опухолях мозга установлено, что AQP4 принимает активное участие в миграции астроцитов. Последняя также играет важную роль в образовании глиального рубца, формирование которого может быть как благоприятным фактором (например, ограничение острого воспалительного повреждения при черепно-мозговой травме), так и неблагоприятным (торможение регенерации нейронов и аксонального прорастания). Предполагается, что AQP4-облегченная миграция клеток заключается в усиленном движении воды в плазматической мембране в выступах ламеллоподий [15].

На поляризацию ортогональных структур влияет множество факторов. От плотности распределения этих структур на мембранах астроцитов зависят объемные скорости переноса воды. При этом ингибирование активности AQP4 снижает водный обмен на 70–80 % [16].

Объем воды, которую переносит AQP4, может быть изменен двумя путями – либо непосредственным влиянием на экспрессию аквапорина в определенных областях, либо ингибированием уже существующих каналов.

Экспрессия аквапоринов зависит от наличия сопутствующих структурных белков, гормональной, генетической, фармакологической регуляции и др. Генетическая регуляция экспрессии может быть не прямой, т. е. способной влиять на белки, коэкспрессирующиеся с AQP4 (например, на белок калиевого канала KIR4.1) [17].

В литературе описан целый ряд веществ, которые могут влиять на транспортную функцию AQP4. Например, он может угнетаться ртутными соединениями (в частности, HgCl_2), а ионы Zn^{2+} могут быстро и обратимо ингибировать водную проницаемость AQP4 [18, 19].

Аквапорины по праву считаются молекулярными мишенями направленного воздействия фармакологических средств с терапевтической целью. AQP4 определяет инвазивность и способность опухолей мозга к миграции, поэтому он рассматривается как место терапевтических воздействий. Предполагается, что вещества, повышающие экспрессию AQP4, могут быть потенциальными лекарственными средствами в редукции патологических состояний головного мозга [20–22].

В литературе отсутствуют экспериментальные данные о влиянии неравномерного распределения AQP4 по поверхности капилляра на трансапиллярный водный обмен. Моделирование переноса воды через ГЭБ приобретает важное как фундаментальное, так и прикладное значение, поскольку позволяет подробно охарактеризовать физиологически значимые процессы и получить информацию, которую пока еще невозможно получить экспериментальными методами.

Цель данной работы – изучение методом компьютерного моделирования механизма транспорта воды через гематоэнцефалический барьер и роли AQP4 в водном обмене головного мозга.

Материалы и методы исследования. Математическое описание переноса воды через ГЭБ осуществляли с помощью основанного на принципах линейной неравновесной термодинамики Kedem–Katchalsky модифицированного уравнения, позволяющего вычислить величину потока воды J_v через ГЭБ [23, 24]:

$$J_v = L_p^{\text{AQP4}} S \left(p_a - \frac{p_a - p_v}{L} x - f(t) - \pi_c - \pi_{\text{ISF}} \right),$$

где L_p^{AQP4} – коэффициент гидравлической проводимости, ассоциированный с AQP4; S – площадь поверхности переноса, см^2 ; L – длина капилляра, см ; p_a и p_v – гидростатическое давление на артериальном и венозном концах капилляра соответственно, мм рт. ст. ; π_c и π_{ISF} – онкотическое давление плазмы крови и интерстициальной жидкости соответственно, мм рт. ст. ; x – расстояние по длине капилляра, начиная от его артериального конца, см . Площадь поверхности переноса S по умолчанию равна 1 см^2 . Функция $f(t)$ описывает изменение во времени величины внутрикраниального гидростатического давления, т. е. форму пульсовой волны внутричерепного гидростатического давления [24].

Выбор значения L_p^{AQP4} имеет важное значение для моделирования и определения величины объемного потока воды через ГЭБ. В литературе проницаемость мембран к воде часто характеризуют в терминах осмотической проницаемости мембраны, обозначаемой P_f . Значение P_f зависит от значения проницаемости отдельного водного канала и варьируется от источника к источнику, как и значения проницаемости отдельных водных каналов. В литературе приводятся данные о том, что проницаемость отдельного канала может составлять $5,43 \cdot 10^{-14}$ для AQP4, $6 \cdot 10^{-14}$ для AQP1, $(3,3 \pm 0,4) \cdot 10^{-13}$ для AQP4-M1 [25, 26]. Между P_f и L_p^{AQP4} существует функциональная зависимость, что учитывалось нами при расчете коэффициента гидравлической проницаемости, связанного с активностью AQP4 [24].

Объем воды $V_{\text{H}_2\text{O}}$, перенесенный через ГЭБ за определенный период времени, находят с помощью уравнения

$$V_{\text{H}_2\text{O}} = L_p^{\text{AQP4}} \int_{x_1}^{x_2} dx \int_{t_1}^{f(x)} F(x, t) dt.$$

Для программного описания модели и ее решения использовали программный комплекс Wolfram Mathematica 10, для построения двумерных графиков – программу MS Excel.

Результаты и их обсуждение. Современное представление о месте аквапорина AQP4 в структуре ГЭБ дает рис. 1.

AQP4 располагается непосредственно на границе раздела системная кровь – интерстициальное пространство головного мозга, выполняя функцию специфического переноса воды через ГЭБ.

Картина распределения ортогональных полимерных структур AQP4, как и свободных аквапоринов, в мембране ножек астроцитов, охватывающих капилляр, характеризуется непостоянством. Топография распределения зависит от состояния нейрональной активности участков головного мозга, изменяется при патологии [15, 16]. Принимая во внимание, что основная функция AQP4 – это перенос воды через ГЭБ, встает вопрос, насколько существенно влияние полярного распределения этого аквапорина на водный обмен головного мозга. На сегодня этот вопрос решается лишь частично путем генетического нокаута животных по AQP4, а также с применением ингибиторов и активаторов активности этого аквапорина [7, 18, 19]. Однако, поскольку указанные экспериментальные подходы не позволяют ответить на вопрос о влиянии неравномерного распределения AQP4 на перенос воды через ГЭБ, он переходит в область компьютерного моделирования.

Моделирование транспорта воды через ГЭБ было выполнено в рамках осцилляторной нанофлюидной модели водного обмена головного мозга [24]. Задавались разные значения коэффициентов гидравлической проводимости L_p^{AQP4} как для всей поверхности капилляра (гомогенное распределение этого аквапорина), так и для артериального и венозного его участков (поляризация распределения AQP4). По своей физической сущности величина коэффициентов гидравлической проводимости линейно связана с удельной плотностью этого аквапорина в мембране ножек астроцитов. Поэтому уменьшение или увеличение коэффициентов гидравлической проводимости эквивалентно уменьшению или увеличению удельной плотности AQP4 в астроцитарной мембране.

Компьютерное моделирование переноса воды через ГЭБ позволяет представить процесс в виде трехмерных построений, показанных на рис. 2.

На рис. 2, где приведены результаты моделирования переноса воды через ГЭБ, отчетливо видны эффекты изменения поляризации содержания AQP4 в глиальной мембране. На рис. 2, *a* показан перенос воды при гомогенном распределении AQP4. Этот исходный график позволяет визуально оценить изменения водного обмена при разных условиях поляризации AQP4, показанных на рис. 2, *b, c*. При снижении удельной плотности AQP4 на артериальном отрезке капилляра (рис. 2, *b*), т. е. при снижении коэффициента гидравлической проводимости, и при постоянном значении AQP4 на венозном отрезке поток фильтрации снижается. Аналогичные данные представлены на рис. 2, различия заключаются лишь в том, что при уменьшении удельной плотности AQP4 объемная скорость реабсорбции воды на венозном отрезке капилляра падает.

Результаты моделирования показывают, что при гомогенном распределении AQP4 объемный поток воды, переносимый через ГЭБ за время одного сердечного цикла, линейно зависит от удельной плотности аквапорина. Он всегда направлен в паренхиму головного мозга, возрастает при увеличении значения L_p^{AQP4} и падает при уменьшении этого коэффициента, что полностью соответствует данным экспериментальных наблюдений.

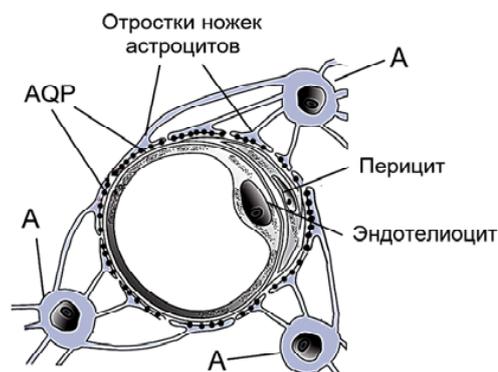


Рис. 1. Схематическое изображение сечения капилляра головного мозга с отростками ножек астроцитов и расположенными в них AQP4. A – астроцит, AQP – аквапорин-4 (черные точки)

Fig. 1. A schematic representation of a section of the capillary of the brain with processes of astrocyte legs and AQP4 located in them. A – astrocyte, AQP – aquaporin-4 (black dots)

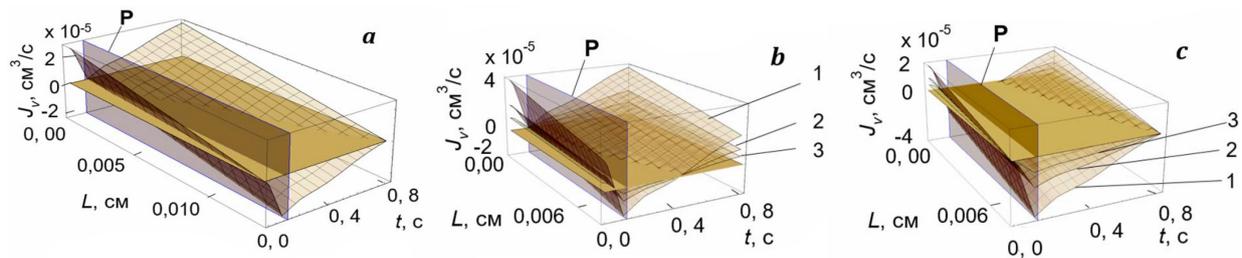


Рис. 2. 3D-графики моделирования обменного движения воды через ГЭБ (*a* – график водного обмена при равномерном распределении AQP4 по всей длине капилляра, $L_p = 8,05 \cdot 10^{-6}$ см/с/мм рт. ст.; *b* – обмен воды на артериальном участке капилляра ($0,0 \leq x \leq 0,0073$ см); *c* – обмен воды на венозном участке капилляра ($0,0073 \leq x \leq 0,0146$ см); цифрами 1, 2, 3 обозначены 3D-графики водного обмена между капилляром и интерстициальным пространством головного мозга при значениях L_p^{AQP4} , равных $8,05 \cdot 10^{-6}$ (1), $4,02 \cdot 10^{-6}$ (2) и $2,01 \cdot 10^{-6}$ см/с/мм рт. ст. (3) соответственно; *P* – плоскость, разделяющая систолическую и диастолическую части сердечного цикла). Общие параметры модели: $L = 0,0146$ см; $P_a = 28,9$ мм рт. ст.; $P_v = 22,8$ мм рт. ст.; $\pi_c = 22$ мм рт. ст.; $\pi_{ISF} = 1,0$ мм рт. ст. Продолжительность полного сердечного цикла – 0,83 с, продолжительность систолы – 0,12 с. Аппроксимированное выражение для волны пульсового внутречерепного давления ($f(t)$) с пиком 8 мм рт. ст., как и расчетные значения L_p^{AQP4} , взяты из нашей работы [24]

Fig. 2. 3D-graphics modeling of the exchange movement of water through the BBB (*a* – is a graph of water exchange with a uniform distribution of AQP4 along the entire length of the capillary, $L_p = 8.05 \cdot 10^{-6}$ cm/s/mm Hg. v.; *b* – water exchange in the arterial part of the capillary ($0.0 \leq x \leq 0.0073$ cm); *c* – water exchange in the venous area of the capillary ($0.0073 \leq x \leq 0.0146$ cm); figures 1, 2, 3 denote 3D-graphs of water exchange between the capillary and interstitial space of the brain with values of L_p^{AQP4} $8.05 \cdot 10^{-6}$ (1), $4.02 \cdot 10^{-6}$ (2) and $2.01 \cdot 10^{-6}$ cm/s/mm Hg Art (3) respectively; *P* – the plane separating the systolic and diastolic parts of the cardiac cycle). General parameters of the model: $L = 0.0146$ cm; $P_a = 28.9$ mm Hg. v.; $P_v = 22.8$ mm Hg v.; $\pi_c = 22$ mm Hg v.; $\pi_{ISF} = 1.0$ mm Hg Art. The duration of the complete cardiac cycle is 0.83 s, the duration of systole is 0.12 s. Approximate expression for the pulse intracranial pressure wave ($f(t)$) with a peak of 8 mm Hg. Art., as well as calculated values of L_p^{AQP4} , are taken from our work [24]

Величины объемов воды, полученные в результате численного интегрирования потоков жидкости на заданных участках капилляра за период времени, равный одному полному сердечному циклу, а также для систолы и диастолы, показаны на рис. 3, 4.

Гистограмма, представленная на рис. 3, демонстрирует линейную зависимость между величиной коэффициента и величиной объемного потока воды при гомогенном распределении AQP4.

Выполнено моделирование нескольких вариантов неравномерного распределения AQP4 вдоль поверхности капилляра (рис. 4). В первом случае определяли величину потоков при постоянном L_p^{AQP4} на артериальном участке капилляра (рис. 4, *a*). На венозном участке значение L_p^{AQP4} было снижено в 2 и 4 раза соответственно (рис. 4, *a* (2–3)). Во втором и третьем случаях (рис. 4, *b, c*) показаны величины потоков в сочетаниях, при которых значения L_p^{AQP4} на венозном участке превышали таковые в артериальной области (рис. 4, *b* (2), *c* (2, 3)).

Как показывают результаты моделирования, общие закономерности при неравномерном распределении AQP4 в астроцитарной мембране сводятся к тому, что увеличение удельной плотности AQP4 на артериальном конце капилляра сопровождается повышением интенсивности фильтрации воды, т. е. объемного потока, направленного в головной мозг. Повышение удельной плотности этого аквапорина в венозной области капилляра приводит к обращению потока воды, ее

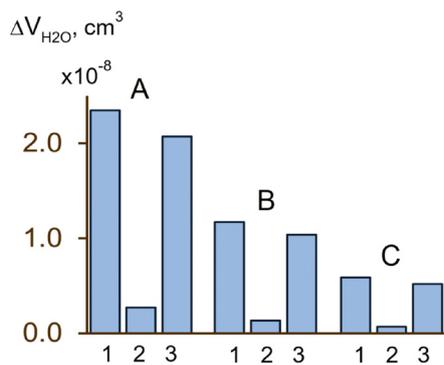
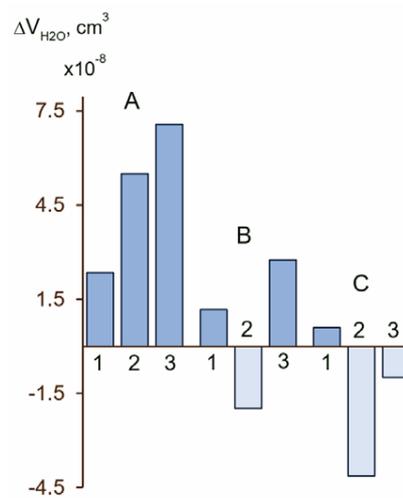


Рис. 3. Зависимость объемного потока жидкости от величины коэффициентов гидравлической проводимости L_p^{AQP4} при гомогенном распределении AQP4 по всей длине капилляра (*a, b, c* – величина потока L_p^{AQP4} при значениях, равных $8,05 \cdot 10^{-6}$, $4,02 \cdot 10^{-6}$ и $2,01 \cdot 10^{-6}$ см/с/мм рт. ст. соответственно; 1 – общий поток на протяжении полного сердечного цикла; 2 – величина потока, систола; 3 – величина потока, диастола)

Fig. 3. Dependence of the volume flow of a liquid on the magnitude of the coefficients of hydraulic conductivity L_p^{AQP4} with homogeneous distribution of AQP4 along the entire length of the capillary (*a, b, c* – flow rate L_p^{AQP4} at values of $8.05 \cdot 10^{-6}$, $4.02 \cdot 10^{-6}$, and $2.01 \cdot 10^{-6}$ cm/s/mm Hg. Art respectively; 1 – total flow throughout the full cardiac cycle; 2 – magnitude of flow, systole; 3 – the amount of flow, diastole)

Рис. 4. Зависимость объемного потока жидкости от величины коэффициентов гидравлической проводимости L_p^{AQP4} при неравномерном распределении AQP4 на артериальном и венозном участках капилляра: a, b, c – величина потока на артериальном участке при значениях L_p^{AQP4} , равных $8,05 \cdot 10^{-6}$, $4,02 \cdot 10^{-6}$ и $2,01 \cdot 10^{-6}$ см/с/мм рт. ст. соответственно; 1, 2, 3 – потоки при различных вариантах неравномерного распределения AQP4 на артериальном и венозном участках

Fig. 4. Dependence of the volume flow of fluid on the magnitude of the hydraulic conductivity coefficients L_p^{AQP4} in case of uneven distribution of AQP4 in the arterial and venous parts of the capillary: a, b, c is the amount of flow in the arterial area with values L_p^{AQP4} equal to $8.05 \cdot 10^{-6}$, $4.02 \cdot 10^{-6}$, and $2.01 \cdot 10^{-6}$ cm/s/mm Hg Art respectively; 1, 2, 3 – flows in different variants of uneven distribution of AQP4 in the arterial and venous areas



резорбции. Таким образом, поляризация распределения AQP4 существенно влияет на перенос воды через ГЭБ. При этом поток может изменяться как по величине, так и по направлению.

Фармакологическое воздействие на активность AQP4 рассматривается в настоящее время как способ коррекции нарушений водного обмена головного мозга, борьбы с церебральными отеками и рядом других патологий центральной нервной системы [2, 27, 28].

Заключение. Результаты, полученные в настоящей работе, указывают на то, что для успешной реализации данного терапевтического направления необходимо располагать более подробной информацией о топографии распределения AQP4 на протяжении капилляра головного мозга. Это же относится и к топографии AQP4 в капиллярах разных отделов центральной нервной системы. В настоящее время пришло осознание необходимости сопоставления данных по поляризации распределения AQP4 с физиологической функцией тканей головного мозга. Равным образом это относится и к патологиям центральной нервной системы. Следует отметить, что выводы, сделанные при моделировании влияния поляризации распределения AQP4 на обмен воды через ГЭБ, опережают данные экспериментальных исследований. Это позволяет предсказать эффекты поляризации аквапорина на глиальной мембране и тем самым способствовать выяснению механизма обмена воды в тканях головного мозга.

Список использованных источников

1. The brain interstitial system: Anatomy, modeling, in vivo measurement, and applications // Y. Lei [et al.] // Prog. Neurobiol. – 2017. – Vol. 157. – P. 230–246. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.12.007>
2. Regulation of cerebrospinal fluid (CSF) flow in neurodegenerative, neurovascular and neuroinflammatory disease / M. J. Simon, J. J. Iliff // Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Mol. Basis of Disease. – 2016. – Vol. 1862, N 3. – P. 442–451. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.10.014>
3. Orešković, D. A new look at cerebrospinal fluid movement / D. Orešković, M. Klarica // Fluids and Barriers of the CNS. – 2014. – Vol. 11, N 1. – Art. 16. <https://doi.org/10.1186/2045-8118-11-16>
4. Титовец, Э. П. Аквапорины человека и животных : фундаментальные и клинические аспекты / Э. П. Титовец. – Минск : Белорус. наука, 2007. – 238 с.
5. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a ‘glymphatic’ system? / N. J. Abbott [et al.] // Acta Neuropathol. – 2018. – Vol. 135, N 3. – P. 387–407. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1812-4>
6. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier / N. J. Abbott, L. Rönnbäck, E. Hansson // Nat. Rev. Neurosci. – 2006. – Vol. 7, N 1. – P. 41–53. <https://doi.org/10.1038/nrn1824>
7. Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (Aqp4) reduces blood-brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet / N. N. Haj-Yasein [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2011. – Vol. 108, N 43. – P. 17815–17820. <https://doi.org/10.1073/pnas.1110655108>
8. Verkman, A. S. Aquaporins in clinical medicine / A. S. Verkman // Ann. Rev. Med. – 2012. – Vol. 63, N 1. – P. 303–316. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043010-193843>
9. Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance / J. S. Jung [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1994. – Vol. 91, N 26. – P. 13052–13056. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.26.13052>
10. Heterotetrameric composition of aquaporin-4 water channels / J. D. Neely [et al.] // Biochemistry. – 1999. – Vol. 38, N 34. – P. 11156–11163. <https://doi.org/10.1021/bi990941s>

11. Dermietzel, R. Visualization by freeze-fracturing of regular structures in glial cell membranes / R. Dermietzel // *Naturwissenschaften*. – 1973. – Vol. 60, N 4. – P. 208. <https://doi.org/10.1007/bf00599446>
12. Aggregation state determines the localization and function of M1- and M23-aquaporin-4 in astrocytes / A. J. Smith [et al.] // *J. Cell Biol.* – 2014. – Vol. 204, N 4. – P. 559–573. <https://doi.org/10.1083/jcb.201308118>
13. Involvement of aquaporin-4 in astroglial cell migration and glial scar formation / S. Saadoun [et al.] // *J. Cell Sci.* – 2005. – Vol. 118, N 24. – P. 5691–5698. <https://doi.org/10.1242/jcs.02680>
14. Aquaporin-4 dynamics in orthogonal arrays in live cells visualized by quantum dot single particle tracking / J. M. Crane [et al.] // *Mol. Biol. Cell.* – 2008. – Vol. 19, N 8. – P. 3369–3378. <https://doi.org/10.1091/mbc.e08-03-0322>
15. Aquaporin-4: orthogonal array assembly, CNS functions, and role in neuromyelitis optica / A. S. Verkman [et al.] // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2011. – Vol. 32, N 6. – P. 702–710. <https://doi.org/10.1038/aps.2011.27>
16. Nagelhus, E. A. Physiological roles of aquaporin-4 in brain / E. A. Nagelhus, O. P. Ottersen // *Physiol. Rev.* – 2013. – Vol. 93, N 4. – P. 1543–1562. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2013>
17. Nagelhus, E. A. Aquaporin-4 in the central nervous system: cellular and subcellular distribution and coexpression with KIR4.1 / E. A. Nagelhus, T. M. Mathiisen, O. P. Ottersen // *Neuroscience*. – 2004. – Vol. 129, N 4. – P. 905–913. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.08.053>
18. Rapid and reversible inhibition of aquaporin-4 by zinc / Y. Yukutake [et al.] // *Biochemistry*. – 2009. – Vol. 48, N 4. – P. 12059–12061. <https://doi.org/10.1021/bi901762y>
19. Savage, D. F. Structural basis of aquaporin inhibition by mercury / D. F. Savage, R. M. Stroud // *J. Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 368, N 3. – P. 607–617. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.02.070>
20. Role of aquaporin-4 in the regulation of migration and invasion of human glioma cells / T. Ding [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2011. – Vol. 38, N 6. – P. 1521–1531. <https://doi.org/10.3892/ijo.2011.983>
21. Wang, D. Expression of AQP1 and AQP4 in paediatric brain tumours / D. Wang, B. K. Oowler // *J. Clin. Neurosci.* – 2011. – Vol. 18, N 1. – P. 122–127. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.07.115>
22. Aquaporin-4 upregulated expression in glioma tissue is a reaction to glioma-associated edema induced by vascular endothelial growth factor / L. Yang [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2012. – Vol. 28, N 5. – P. 1633–1638. <https://doi.org/10.3892/or.2012.1973>
23. Friedman, M. Principles and Models of Biological Transport / M. Friedman. – Berlin ; Heiderberg : Springer, 1986. – 260 p.
24. Titovets, E. Novel computational model of the brain water metabolism: introducing an interdisciplinary approach / E. Titovets // *J. Comp. Syst. Biol.* – 2018. – Vol. 2, N 1. – Art. 103.
25. Zhu, F. Theory and simulation of water permeation in aquaporin-1 / F. Zhu, E. Tajkhorshid, K. Schulten // *Biophys. J.* – 2005. – Vol. 86, N 1. – P. 50–57. [https://doi.org/10.1016/s0006-3495\(04\)74082-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3495(04)74082-5)
26. Sevenfold-reduced osmotic water permeability in primary astrocyte cultures from AQP-4-deficient mice, measured by a fluorescence quenching method / E. Solenov [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2004. – Vol. 286, N 2. – P. C426–C432. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00298.2003>
27. Aquaporin-targeted therapeutics: state-of-the-field / L. Tradtrantip [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 969. – P. 239–250. https://doi.org/10.1007/978-94-024-1057-0_16
28. The aquaporin-4 water channel as a potential drug target in neurological disorders / A. S. Verkman [et al.] // *Expert Opin. Ther. Targets*. – 2017. – Vol. 21, N 12. – P. 1161–1170. <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1398236>

References

1. Lei Y., Han H., Yuan F., Javeed A., Zhao Y. The brain interstitial system: Anatomy, modeling, *in vivo* measurement, and applications. *Progress in Neurobiology*, 2017, vol. 157, pp. 230–246. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.12.007>
2. Simon M. J., Iliff J. J. Regulation of cerebrospinal fluid (CSF) flow in neurodegenerative, neurovascular and neuro-inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 2016, vol. 1862, no. 3, pp. 442–451. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.10.014>
3. Orešković D., Klarica M. A new look at cerebrospinal fluid movement. *Fluids and Barriers of the CNS*, 2014, vol. 11, no. 1, art. 16. <https://doi.org/10.1186/2045-8118-11-16>
4. Titovets E. P. *Aquaporins of man and animals: fundamental and clinical aspects*. Minsk, Belorusskaya Nauka Publ., 2007. 223 p. (in Russian).
5. Abbott N. J., Pizzo M. E., Preston J. E., Janigro D., Thorne R. G. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a ‘glymphatic’ system? *Acta Neuropathologica*, 2018, vol. 135, no. 3, pp. 387–407. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1812-4>
6. Abbott N. J., Rönnbäck L., Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience*, 2006, vol. 7, no. 1, pp. 41–53. <https://doi.org/10.1038/nrn1824>
7. Haj-Yasein N. N., Vindedal G. F., Eilert-Olsen M., Gundersen G. A., Skare O., Laake P. [et al.]. Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (Aqp4) reduces blood-brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, vol. 108, no. 43, pp. 17815–17820. <https://doi.org/10.1073/pnas.1110655108>
8. Verkman A. S. Aquaporins in clinical medicine. *Annual Review of Medicine*, 2012, vol. 63, no. 1, pp. 303–316. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043010-193843>
9. Jung J. S., Bhat R. V., Preston G. M., Guggino W. B., Baraban J. M., Agre P. Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994, vol. 91, no. 26, pp. 13052–13056. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.26.13052>

10. Neely J. D., Christensen B. M., Nielsen S., Agre P. Heterotetrameric composition of aquaporin-4 water channels. *Biochemistry*, 1999, vol. 38, no. 34, pp. 11156–11163. <https://doi.org/10.1021/bi990941s>
11. Dermietzel R. Visualization by freeze-fracturing of regular structures in glial cell membranes. *Naturwissenschaften*, 1973, vol. 60, no. 4, p. 208. <https://doi.org/10.1007/bf00599446>
12. Smith A. J., Jin B.-J., Ratelade J., Verkman A. S. Aggregation state determines the localization and function of M1- and M23-aquaporin-4 in astrocytes. *Journal of Cell Biology*, 2014, vol. 204, no. 4, pp. 559–573. <https://doi.org/10.1083/jcb.201308118>
13. Saadoun S., Papadopoulos M. C., Watanabe H., Yan D., Manley G. T., Verkman A. S. Involvement of aquaporin-4 in astroglial cell migration and glial scar formation. *Journal of Cell Science*, 2005, vol. 118, iss. 24, pp. 5691–5698. <https://doi.org/10.1242/jcs.02680>
14. Crane J. M., van Hoek A. N., Skach W. R., Verkman A. S. Aquaporin-4 dynamics in orthogonal arrays in live cells visualized by quantum dot single particle tracking. *Molecular Biology of the Cell*, 2008, vol. 19, no. 8, pp. 3369–3378. <https://doi.org/10.1091/mbc.e08-03-0322>
15. Verkman A. S., Ratelade J., Rossi A., Zhang H., Tradtrantip L. Aquaporin-4: orthogonal array assembly, CNS functions, and role in neuromyelitis optica. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2011, vol. 32, no. 6, pp. 702–710. <https://doi.org/10.1038/aps.2011.27>
16. Nagelhus E. A., Ottersen O. P. Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiological Reviews*, 2013, vol. 93, no. 4, pp. 1543–1562. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2013>
17. Nagelhus E. A., Mathiesen T. M., Ottersen O. P. Aquaporin-4 in the central nervous system: cellular and subcellular distribution and coexpression with KIR4.1. *Neuroscience*, 2004, vol. 129, no. 4, pp. 905–913. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.08.053>
18. Yukutake Y., Hirano Y., Suematsu M., Yasui M. Rapid and reversible inhibition of aquaporin-4 by zinc. *Biochemistry*, 2009, vol. 48, no. 51, pp. 12059–12061. <https://doi.org/10.1021/bi901762y>
19. Savage D. F., Stroud R. M. Structural basis of aquaporin inhibition by mercury. *Journal of Molecular Biology*, 2007, vol. 368, no. 3, pp. 607–617. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.02.070>
20. Ding T., Ma Y., Li W., Liu X., Ying G., Fu L., Gu F. Role of aquaporin-4 in the regulation of migration and invasion of human glioma cells. *International Journal of Oncology*, 2011, vol. 38, no. 6, pp. 1521–1531. <https://doi.org/10.3892/ijo.2011.983>
21. Wang D., Owlser B. K. Expression of AQP1 and AQP4 in paediatric brain tumours. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2011, vol. 18, no. 1, pp. 122–127. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.07.115>
22. Yang L., Wang X., Zhen S., Zhang S., Kang D., Lin Z. Aquaporin-4 upregulated expression in glioma tissue is a reaction to glioma-associated edema induced by vascular endothelial growth factor. *Oncology Reports*, 2012, vol. 28, no. 5, pp. 1633–1638. <https://doi.org/10.3892/or.2012.1973>
23. Friedman M. *Principles and models of biological transport*. Berlin, Heiderberg, Springer, 1986. 260 p.
24. Titovets E. Novel computational model of the brain water metabolism: introducing an interdisciplinary approach. *Journal of Computational Systems Biology*, 2018, vol. 2, no. 1, art. 103.
25. Zhu F., Tajkhorshid E., Schulten K. Theory and simulation of water permeation in aquaporin-1. *Biophysical Journal*, 2005, vol. 86, no. 1, pp. 50–57. [https://doi.org/10.1016/s0006-3495\(04\)74082-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3495(04)74082-5)
26. Solenov E., Solenov H., Manley G. T., Verkman A. S. Sevenfold-reduced osmotic water permeability in primary astrocyte cultures from AQP-4-deficient mice, measured by a fluorescence quenching method. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 2004, vol. 286, no. 2, pp. C426–C432. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00298.2003>
27. Tradtrantip L., Jin B. J., Yao X., Anderson M. O., Verkman A. S. Aquaporin-targeted therapeutics: state-of-the-field. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2017, vol. 969, pp. 239–250. https://doi.org/10.1007/978-94-024-1057-0_16
28. Verkman A. S., Smith A. J., Phuan P. W., Tradtrantip L., Anderson M. O. The aquaporin-4 water channel as a potential drug target in neurological disorders. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2017, vol. 21, no. 12, pp. 1161–1170. <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1398236>

Информация об авторах

Босякова Екатерина Владимировна – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: basiakova.k.v@gmail.com

Титовец Эрнст Петрович – д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: eptitovets@gmail.com

Information about the authors

Katerina V. Basiakova – Researcher. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, F. Skorina Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: basiakova.k.v@gmail.com

Ernst P. Titovets – D. Sc. (Biol.), Professor, Chief researcher. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, F. Skorina Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: eptitovets@gmail.com