

## Обзорная статья = Review article = Оглядова стаття

Ukr Neurosurg J. 2019;25(2):12-23  
doi: 10.25305/unj.156586

### Ликвородинамика. Часть 2. Аквапорины и их роль в обеспечении водного гомеостаза центральной нервной системы

Слынько Е.И.<sup>1</sup>, Нехлопочин А.С.<sup>1</sup>, Малышева Т.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Отделение патологии спинного мозга и позвоночника, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

<sup>2</sup> Отдел нейропатоморфологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 13.02.2019  
Принята к публикации 27.03.2019

#### Адрес для переписки:

Нехлопочин Алексей Сергеевич,  
Отделение патологии спинного мозга и позвоночника, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: AlexeyNS@gmail.com

Возможности центральной нервной системы (ЦНС) получать, интегрировать и обрабатывать поступающую информацию, а также обеспечивать адекватную своевременную реакцию обусловлены способностью поддерживать электрохимический градиент ионов, определенную концентрацию органических молекул и транспорт воды через плазматическую мембрану нервных клеток. Это динамическое неравновесие является ключевым механизмом при генерации и распространении информации в нейрональной межклеточной коммуникации, активации внеклеточных сигнальных молекул и метаболической поддержке нейронной сети.

Очевидно, что поддержание стабильного гомеостаза в ЦНС строго регулируется механизмами транспорта ионов, органических и неорганических молекул и воды. Астроциты, содержащие белки ионных и водных трансмембранных каналов и способные связываться с нейронами и клетками, выстилающими заполненные жидкостью полости, являются основным звеном гомеостатической регуляции ЦНС.

Астроглиально-опосредованный гомеостаз является высокодинамичным. Доказано, что нарушение поверхностной экспрессии и поляризация транспортных белков в астроглиальных клетках лежат в основе разных патологических состояний.

Важным этапом в изучении механизмов водного гомеостаза ЦНС стало открытие и исследование особенностей функционирования специализированных водных каналов – аквапоринов. В обзоре приведены базовые представления об участии аквапоринов в процессах водного транспорта, таких как регулирование объема клеток, контроль размера внеклеточного пространства, производство и дренирование спинномозговой жидкости. Рассмотрены патологические состояния, обусловленные нарушением как водного гомеостаза, так и дренажной системы ЦНС.

**Ключевые слова:** цереброспинальная жидкость; водный гомеостаз; аквапорины; водные каналы

### Cerebrospinal fluid flow. Part 2. Aquaporins and their role in CNS water homeostasis

Ievgenii I. Slynko<sup>1</sup>, Alexey S. Nekhlopochin<sup>1</sup>, Tatyana A. Malysheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Spine Surgery Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Neuropathomorphology Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

Received: 13 February 2019  
Accepted: 27 March 2019

#### Address for correspondence:

Alexey S. Nekhlopochin, Department of Spine Surgery, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Maiborody St., Kyiv, Ukraine, 04050, e-mail: AlexeyNS@gmail.com

The capabilities of the central nervous system to receive, integrate and process the incoming information, as well as to ensure an adequate timely response, are directly determined by the ability to maintain the electrochemical gradient of ions, a certain concentration of organic molecules and the transport of water through the plasma membrane of nerve cells. This dynamic disequilibrium is a key mechanism in the generation and transmission of information in neuronal intercellular communication, in the activation of extracellular signaling molecules, and in the metabolic support of the neural tissue.

It is obvious that maintaining stable homeostasis in the central nervous system is strictly regulated by the mechanisms of ion transport, organic and inorganic molecules, and water. Astrocytes provided with proteins of ionic and aqueous transmembrane channels communicate with neurons and cells lining the cavities filled with fluid. So astroglia is the basic element in achieving such homeostatic regulation of the CNS.

Astroglial-mediated homeostasis is highly dynamic, and it has been proven that the disruption of surface expression and the polarization of transport proteins in astroglial cells underlies various pathological conditions.



The discovery and further investigation of functional characteristics of specialized water channels — aquaporins was one of the milestones in the study of the mechanisms for maintaining water homeostasis of CNS. The present review deals with base ideas concerning the role of aquaporins in the processes of water transport, such as regulating cell volume, controlling the size of extracellular space, production and drainage of cerebrospinal fluid. Certain pathological conditions caused by a violation of water homeostasis and the drainage system of the central nervous system are considered.

**Keywords:** *cerebrospinal fluid; water homeostasis; aquaporins; water channels*

## Ліквородинаміка. Частина 2. Аквапорини та їх роль у забезпеченні водного гомеостазу центральної нервової системи

Слинько Є.І.<sup>1</sup>, Нехлопочин О.С.<sup>1</sup>, Малишева Т.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Відділення патології спинного мозку та хребта, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

<sup>2</sup> Відділ нейропатоморфології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 13.02.2019  
Прийнята до публікації 27.03.2019

### Адреса для листування:

Нехлопочин Олексій Сергійович,  
Відділення патології спинного мозку та хребта, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: AlexeyNS@gmail.com

Можливості центральної нервової системи (ЦНС) отримувати, інтегрувати та обробляти інформацію, яка надходить, а також забезпечувати адекватну своєчасну реакцію зумовлені здатністю підтримувати електрхімічний градієнт іонів, певну концентрацію органічних молекул і транспорт води крізь плазматичну мембрану нервових клітин. Ця динамічна нерівновага є ключовим механізмом при генерації та поширенні інформації в нейрональній міжклітинній комунікації, активації позаклітинних сигнальних молекул і метаболічній підтримці нейронної мережі.

Очевидно, що підтримання стабільного гомеостазу в ЦНС суворо регулюється механізмами транспорту іонів, органічних та неорганічних молекул і води. Астроцити, які містять білки іонних та водних трансмембранних каналів і здатні зв'язуватися з нейронами та клітинами, котрі вистилають заповнені рідиною порожнини, є основною ланкою гомеостатичної регуляції ЦНС.

Астрогліально-опосередкований гомеостаз є високодинамічним. Доведено, що порушення поверхневої експресії та поляризації транспортних білків в астрогліальних клітинах лежать в основі різних патологічних станів.

Важливим етапом у вивченні механізмів водного гомеостазу ЦНС стало відкриття і дослідження особливостей функціонування спеціалізованих водних каналів – аквапоринів. В огляді наведено базові уявлення про участь аквапоринів у процесах водного транспорту, таких як регулювання об'єму клітин, контроль розміру позаклітинного простору, продукція та дренажування спинномозкової рідини. Розглянуто патологічні стани, зумовлені порушенням як водного гомеостазу, так і дренажної системи ЦНС.

**Ключові слова:** *цереброспінальна рідина; водний гомеостаз; аквапорини; водні канали*

### Введение

Водный гомеостаз в ЦНС имеет ключевое физиологическое и клиническое значение, так как около 80% веса мозга составляет вода [1]. Водный транспорт связан с рядом функций мозга, таких как производство и дренирование спинномозговой жидкости, регулирование объема клеток и контроль размера внеклеточного пространства [2]. В патофизиологическом контексте дисфункция водного транспорта играет важную роль в отеке мозга, который может в конечном итоге привести к летальному исходу вследствие прогрессирующего увеличения содержания жидкости в тканях ЦНС [3].

Более углубленное изучение физиологии ГЭБ и ликвородинамики в целом, связано с обнаружением «водных каналов», расположенных на ламеллоподиях астроцитов. Полученные экспериментальные данные позволили предположить, что определенное количество жидкости непрерывно циркулирует между разными средами ЦНС: кровью, интерстициальной (ИСЖ) и цереброспинальной (ЦСЖ) жидкостью – ликвором [4,5]. Транспорт значительных объемов

жидкости обнаружен и в более ранних экспериментах. Так, E. Bering в 1952 г. после внутривенной инъекции оксида дейтерия зарегистрировал быстрое его распределение по всему мозгу [6]. Эти результаты продемонстрировали наличие тока жидкости, который в значительной мере превышал тогдашние расчетные значения скорости перемещения ЦСЖ и ИСЖ. Полученные автором данные о периоде полувыведения дейтерия из разных отделов головного мозга были использованы для расчета количества ЦСЖ путем оценки объема желудочков, а также объемов субарахноидального пространства головного (ГМ) и спинного (СМ) мозга. В результате была определена расчетная скорость циркуляции ЦСЖ – более 22 мл/мин. Эти показатели значительно превышали данные, на которых основывались традиционные взгляды на физиологию ЦСЖ [7].

Более полувека назад исследования мембран эритроцитов показали, что вода проникает через плазматические мембраны посредством диффузии, которая в отличие от простой диффузии через липидные бислои не требует значительных затрат энер-

гии. Это позволило в 1957 г. V. Sidel и сотрудникам биофизической лаборатории Гарвардской медицинской школы выдвинуть гипотезу о наличии водных пор в плазматических мембранах эритроцитов [8]. Многочисленные наблюдения свидетельствовали о наличии водных каналов во многих специализированных мембранах, однако их молекулярная конфигурация оставалась неизвестной до 1990-х годов.

Предполагали, что белок, содержащийся в плазматических мембранах эритроцитов и проксимальных канальцах почек, формирует водный канал [9,10]. Характеристика этого протеина, который впоследствии был назван аквапорином (AQP) 0, была очень близка к таковой мембранного белка волокна хрусталика [11–13]. Впервые аквапорины были верифицированы в мембране эритроцитов млекопитающих [14]. Трансфекция ДНК в ооциты *Xenopus laevis* показала, что упомянутый белок увеличивает ток жидкости через плазматическую мембрану. Так, в гипосмотической среде отек ооцитов происходит быстрее после трансфекции, чем без нее [15].

В количественном соотношении вода является основным компонентом организма человека. В настоящее время считают, что в организме человека трансмембранный ток жидкости составляет приблизительно 100 л/сут [16]. Поскольку движение воды через клеточные мембраны является фундаментальным свойством жизни, открытие AQP1 – типичного водного канала стимулировало исследования по изучению транспорта воды и клеточной осморегуляции. Результаты исследований структурных и функциональных характеристик аквапоринов лежат в основе современных представлений об особенностях ликвородинамики и механизмах поддержания водно-ионного гомеостаза ЦНС.

#### Общая характеристика аквапоринов

Аквапорины представляют собой семейство мембранных белков, формирующих водные каналы, которые в основном функционируют как регуляторы внутриклеточного и межклеточного потока воды. Большое количество исследований продемонстрировали значительное разнообразие AQP как у прокариотических, так и у эукариотических организмов [17,18]. В настоящее время верифицировано более 300 AQP, из них 13 изоформ (AQP0–AQP12) выявлены у человека. Аквапорины являются гидрофобными трансмембранными белками, которые в первую очередь способствуют пассивному транспорту воды в зависимости от осмотического давления в двух направлениях: как в клетку, так и из нее. Последующие исследования показали, что AQP могут транспортировать не только молекулы воды, но и другие небольшие незаряженные молекулы с учетом градиента концентрации [17,18].

Структурный анализ AQP человека выявил, что эти каналы имеют общие конструктивные особенности. Четыре мономера AQP, каждый из которых состоит из шести мембранных  $\alpha$ -спиралей, имеющих центральную пору для транспортировки воды, образуют тетрамер (функциональную единицу) в мембране клетки. Конформационные изменения белка AQP позволяют другим молекулам (мочевина, глицерин,  $H_2O_2$ ,  $NH_3$ ,  $CO_2$  и др.) проходить через плазматическую

мембрану. Клеточные функции аквапоринов регулируются посттрансляционными модификациями, такими как фосфорилирование, убиквитинирование, гликозилирование и др.

К началу XXI ст. идентифицировано 5 типов AQP: AQP-1, AQP-2, AQP-3 – в почках, AQP-4 – в ткани ГМ, AQP-5 – в слюнных и слезных железах и дыхательных путях.

Несмотря на схожую молекулярную структуру, выделяют следующие функциональные группы AQP млекопитающих в зависимости от молекулярной проницаемости [19–22]:

- собственно аквапорины (AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6, AQP8) – проницаемы преимущественно для воды и ряда низкомолекулярных веществ;

- акваглицеропорины (AQP3, AQP7, AQP9, AQP10) – обеспечивают транспорт воды, а также мочевины и глицерина;

- супераквапорины (AQP11 и AQP12) наименее изучены. Кроме проницаемости для воды и глицерина, предполагают транспорт ряда других соединений.

В ткани ЦНС, как и в других органах, вода проходит через плазматические мембраны посредством трех механизмов: простой диффузии через билипидный слой, ко-транспорта с органическими или неорганическими ионами и с помощью специализированных водных каналов (AQP) [23]. Известно, что AQP участвуют в формировании тока жидкости между условно ограниченными пространствами в ЦНС (внутриклеточная жидкость, ИСЖ, ЦСЖ и кровь) осмотическим и гидростатическим градиентами давления [24].

В настоящее время определены в разных участках ГМ 9 типов AQP. Многочисленные исследования демонстрируют важную роль некоторых из них (AQP1, AQP4 и AQP9) в физиологии ЦНС, а также при патологии ЦНС (отек мозга, ангиогенез опухолей, аутоиммунные заболевания, формирование глиальных рубцов) [25–28]. Мало известно о функции и регуляции AQP3, AQP5, AQP6, AQP7, AQP8 и AQP11 в ЦНС [24].

#### Аквапорин 1

Аквапорин 1 преимущественно локализуется на апикальной мембране эпителиальных клеток сосудистого сплетения. Трансклеточное движение воды через AQP1 обеспечивает до 25% продукции ЦСЖ [29]. Также AQP1 обнаружен в чувствительных волокнах дорсальной части спинного мозга и тройничного нерва. Ряд авторов предполагают, что AQP1 может участвовать в болевой иннервации [30]. Интенсивная экспрессия AQP1 выявлена в ряде структур ГМ после черепно-мозговой травмы [31].

Кроме того, AQP1 обнаруживают при некоторых заболеваниях ГМ. Показано, что AQP1 локализуется в эндотелии сосудистых структур глиобластом и астроцитом и метастазах карцином [14]. Активность экспрессии AQP1 коррелирует с уровнем малигнизации, характеризуя интенсивность ангиогенеза и опухолевой инвазии [32]. По данным N. El Hindy и соавт., AQP1 может служить прогностическим критерием выживаемости пациентов с глиобластомами [33].

В комбинации с НКСС1 (Na-K-2Cl-ко-транспортер 1) AQP1 выявлен в клетках менингиом и твердой мозговой оболочки, что может свидетельствовать о его

участии в распространении опухолевого процесса [34]. Предполагают, что возможными механизмами индукции миграции клеток, обусловленной проникновением воды через AQP1 могут быть «модель осмотического двигателя» и расширение ламеллоподий вследствие увеличения внутриклеточного объема жидкости [35,36].

У пациентов с болезнью Паркинсона AQP1 также выявлен в астроцитах в височном неокортексе, что указывает на нарушение обеспечения водного гомеостаза астроглии параллельно с развитием заболевания [37].

Активация AQP1 отмечена при опухолях сосудистого сплетения, эпендимоммах, а также травматических повреждениях спинного мозга [38,39]. На основании этих данных многие исследователи предполагают, что ингибиторы AQP1 могут быть использованы в качестве потенциальных лекарственных средств в терапии ряда патологических состояний ЦНС [40]. Так, AQP1 ингибируется мелатонином у грызунов с экспериментальным травматическим повреждением спинного мозга, а агматин эффективен при отеке мозга, что свидетельствует о возможном использовании агонистов мелатонина и агматина в качестве потенциальных таргетных агентов [41].

Обсуждается роль AQP1 в формировании нейропатических болевых ощущений. Так, Kotaro Oshio и соавт. сравнили острые болевые реакции у мышей чистой линии и мышей без AQP1. Исследователи отметили, что болевые реакции уменьшались соответственно степени регресса экспрессии AQP1 [42].

#### **Аквапорин 3**

Аквапорин 3, проницаемый для глицерина и мочевины, был обнаружен первым в клетках твердой мозговой оболочки ЦНС [43]. Исследования показывают, что AQP3 имеет сходные с AQP5 и AQP8 зоны экспрессии: астроциты и нейроны грушевидной коры гиппокампа и дорсальный таламус [44]. Этот белок не выявили в мозге свиньи, что свидетельствует о выраженной видоспецифичности [45]. Роль AQP3 в ЦНС мало изучена. Так, Mei Yang и соавт. продемонстрировали, что экспрессия AQP3 повышена в течение первых 6 ч после ишемии ГМ, предполагая роль AQP3 в формировании раннего отека головного мозга [46].

#### **Аквапорин 4**

Аквапорин 4 является белком, формирующим основной тип водных каналов в ЦНС. Локализуется преимущественно в отростках астроцитов периваскулярных зон, кровеносных сосудах и субарахноидальном пространстве, а также в спинном мозге, сетчатке и зрительном нерве, перивентрикулярных структурах, эпендиме, выстилающей боковые желудочки и мозжечок, ядрах гипоталамуса, зубчатой извилине и височном неокортексе [47–49]. Такая представленность AQP4 в зоне контакта церебральной ткани и резервуаров жидкости предполагает его активную роль в гомеостазе воды в мозге [50]. Отмечено, что AQP4 демонстрирует значительную органоспецифическую гетерогенность, наиболее выраженную в мозжечке [51,52].

Активированные астроциты увеличивают экспрессию AQP4, вызывая деполяризацию от капиллярного к паренхиматозному отростку и формируют об-

щую глиальную реакцию, что характерно для ряда как функциональных, так и органических патологических изменений ЦНС [53]. Описан реактивный астроглиоз стареющего мозга или как следствие диффузного аксонального повреждения ишемического и травматического характера, что определяет патологическое распространение AQP4 от периваскулярных ламеллоподий до остальной части астроцитарной сомы [28,54]. Отмечено, что AQP4 может образовывать как гомо-, так и гетеротетрамеры, причем последние сформированы более длинной изоформой AQP4-M1 и более короткой изоформой AQP4-M23. M23-содержащие тетрамеры могут собираться в ортогональные массивы частиц (OAP, orthogonal arrays of particles), выступая в качестве критического компонента гематоэнцефалического барьера [55]. По мнению J.A. Stokum и соавт., OAP могут способствовать увеличению водопроницаемости в условиях критической необходимости поддержания гомеостаза [56].

Сравнительный анализ физиологии мышей чистой линии и экспериментальной линии мышей без AQP4 продемонстрировал, что AQP4 способствует как повышенному целлюлярному поглощению воды, так и протекторному клиренсу внеклеточной жидкости при отеке мозга после инсульта, травматических и ишемических воздействиях, спинномозговой травме, опухолях головного мозга, инфекционных заболеваниях и метаболических нарушениях [47,57,58]. В соответствии с двойной ролью AQP4 его надэкспрессия в глиоцитах ускоряет цитотоксический отек мозга у трансгенных мышей [59]. Помимо этого, дефицит AQP4 уменьшает реакцию нейровоспаления, подтверждая негативную роль этого белка в патофизиологии рассеянного склероза [60]. Делеция AQP4 является нейропротекторной при обширной ишемии и травматических повреждениях ГМ у мышей [61].

С другой стороны, отсутствие AQP4 характеризуется более выраженной воспалительной реакцией микроглии, потенциально увеличивая тяжесть течения болезни Паркинсона [37]. Кроме того, нокаут гена AQP4 у мышей вызывает ряд нарушений передачи нервного возбуждения, что проявляется дисфункцией зрительного, обонятельного и слухового анализаторов, а также эпилепсией и корковой депрессией. Дефицит AQP4 нарушает синаптическую пластичность и ассоциативную память, вызывает нарушение гемато-ретиального барьера и увеличивает плотность капилляров в мозге [62]. Известно, что AQP4 связан с миграцией астроцитов при образовании глиального рубца и участвует в облегчении диффузии газа и адгезии клеток [63]. При интоксикации металлами AQP4 может действовать как нейропротектор или медиатор во время развития оксидантного стресса в мозге [64]. Кроме того, AQP4 при взаимодействии с TRPV4 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 4), имеющим сайт для связи с АТФ, может функционировать как осморегуляторный комплекс в астроцитах [65].

Высокая концентрация AQP4 в структурах гистiocитарных барьеров «кровь–паренхима мозга» и «кровь–ЦСЖ» имеет решающее значение для быстрого транспорта воды в ткань ГМ и из нее [66]. Удаление AQP4 вызывает увеличение содержания жидкости в головном и спинном мозге взрослых мышей, что

подтверждает роль AQP4 в обеспечении оттока воды из паренхимы в сосуды мозга, желудочки и субарахноидальное пространство [67]. AQP4 способствует устранению избытка жидкости после вазогенного отека [68].

С другой стороны, ряд авторов отмечают, что AQP4 ответственен за быстрое поступление воды в паренхиму мозга [21]. У крыс с отсутствующим AQP4 наблюдается менее выраженный отек ГМ и улучшена выживаемость по сравнению с животными из того же помета после водной интоксикации, очаговой церебральной ишемии или контролируемого коркового повреждения [69]. Эти исследования демонстрируют, что AQP4 является водным каналом, который облегчает двусторонний транспорт воды.

Помимо поддержания водного баланса в ЦНС как в физиологических, так и в патологических условиях, AQP4 принимает участие в поддержании водного гомеостаза в эмбриогенезе [70]. Доказано, что экспрессия AQP4 совпадает с дифференцировкой гематоэнцефалического барьера в мозжечке крысы и зрительном тектуме эмбриона курицы [71]. Повышенный уровень экспрессии AQP4 коррелирует с уменьшением содержания жидкости в паренхиме мозга у постнатальных мышей, а животные с нокаутом гена AQP4 демонстрируют значительно замедленное снижение содержания воды в мозге, что является доказательством роли AQP4 в поддержании гомеостаза в период как антенатального, так и постнатального развития.

Дисбаланс между продукцией и клиренсом  $\beta$ -амилоидов (Ав) и  $\tau$ -белка (tau) считается центральным звеном патогенеза болезни Альцгеймера [72]. Ряд исследований демонстрируют ведущую роль AQP4 в механизмах дренирования продуктов жизнедеятельности клетки, в частности упомянутых белков [73].

Известно, что лимфатическая система ответственна за поддержание гомеостаза тканей путем выведения избытка жидкости и растворенных веществ. Лимфатические сосуды имеются в большинстве тканей организма. ЦНС долгое время считали исключением из-за отсутствия в паренхиме мозга классической лимфатической сети. Однако это мнение было опровергнуто недавними исследованиями, которые выявили клиренс ИСЖ с содержащимися в ней белками и другими компонентами вдоль периваскулярного пространства [74]. Так, M. Nedergaard и соавт. сообщили, что флуоресцентные трейсеры, введенные в ЦСЖ, быстро проникают в паренхиму ГМ вдоль корковых пиальных артерий, а затем проходят в пространство Вирхова–Робина вдоль перфорирующих артериол, быстро распространяются в паренхиму ГМ и покидают ЦНС преимущественно по центральным глубоким венам и венам полости носа [75]. ИСЖ в перивенозном пространстве попадает в дуральные лимфатические сосуды и в конечном итоге дренируется в глубокие шейные лимфатические узлы [76].

Периваскулярные пространства в паренхиме ГМ в основном включают периартериальное, перикапиллярное и перивенозное пространства, окруженные сосудистыми ножками астроцитов [77]. Ламеллоподии формируют промежутки длиной до 50 нм, образуя наружную стенку периваскулярного пространства и туннель, окружающий сосудистую сеть. Эти уни-

кальные периваскулярные пространства, недавно получившие название «глимфатическая система» (*glymphatic system*), обеспечивают эффективные пути не только для быстрого обмена ЦСЖ и ИСЖ, но и для выведения растворимых белков и метаболитов из мозга [78]. Так, обнаружено, что введенный в полостное тело флуоресцентный или радиоактивно меченный Ав1–40 быстро выводится из мозга мыши по пути глимфатического паравенозного оттока [75]. Кроме того, у мышей без AQP4 наблюдали снижение клиренса ИСЖ на 65% и уменьшение выведения меченного радиоактивным изотопом Ав1–40 на 45%. Приведенные данные убедительно свидетельствуют о том, что AQP4-зависимые астроглиальные водные потоки обеспечивают клиренс из мозга ряда продуктов, включая растворимый Ав.

Структура описанных «дренажных путей» нарушается в стареющем мозге [71]. В эксперименте у старых мышей по сравнению с молодыми отмечено резкое снижение эффективности обмена между субарахноидальной ЦСЖ и паренхимой ГМ и клиренса инъецированного в паренхиму Ав. Нарушения функции глимфатической системы выявлены также при травматическом повреждении ГМ, ишемическом инсульте и моделировании у мышей болезни Альцгеймера [79].

Гомеостаз калия, обеспечиваемый астроцитами, имеют важное значение для регуляции возбудимости нейронов. Синаптическая активность вызывает высвобождение ионов  $K^+$  в межклеточные пространства (МКП), где они эффективно поглощаются астроцитами через калиевый канал Kir4.1, а затем перераспределяются через астроглиальный синцитий по щелевым соединениям, стабилизируя активность нейронов [80]. Ряд авторов сообщают, что AQP4 локализуется совместно с Kir4.1 в терминальных отделах апикальных отростков мюллеровских клеток сетчатки, что указывает на их функциональное взаимодействие [81,82]. Последующие исследования на мышах без AQP4 не подтвердили предполагаемое функциональное содействие [83]. Тем не менее, убедительно продемонстрировано, что делеция AQP4 у мышей нарушает внеклеточный клиренс ионов  $K^+$ , что впоследствии влияет на процессы нейровозбуждения, снижая судорожный порог и увеличивая продолжительность судорог [84]. Эти данные подтверждают, что AQP4 участвует в клиренсе ионов  $K^+$ , хотя механизм его регуляции остается неясным. E. Syková и соавт. отмечают, что нейрональная активность связана с сокращением МКП вокруг активных синапсов, что может зависеть от AQP4-опосредованного быстрого тока жидкости. AQP4 облегчает поступление воды в астроцитарные отростки, окружающие синапс, транспорт через астроглиальную сеть и дренаж, таким образом, вызывая локальное сокращение МКП во время синаптической активности [85].

Одним из путей взаимодействий нейронов и астроглии является кальциевая сигнальная трансдукция. Нарушение передачи сигналов посредством  $Ca^{2+}$ -мессенджера играет критическую роль в нарастании отека мозга. Ряд недавних исследований подтвердили участие AQP4 в активности  $Ca^{2+}$ -сигнальной системы в астроцитах [86]. Ингибирование синтеза AQP4 угнетает вызванную гипосмотическим

стрессом  $Ca^{2+}$ -клеточную сигнализацию в астроцитах. Последующие исследования показали, что AQP4 и TRPV4, полимодальный неселективный катионный канал, синергически регулируют объем клеток и гомеостаз ионов  $Ca^{2+}$  [87]. Использование методов ко-иммунопреципитации и иммуногистохимии выявило, что AQP4 и TRPV4 локализируются как в астроцитах, так и в мюллеровой глии сетчатки [88]. Проведенный *in vivo* анализ клеток астроглии, экспрессирующих TRPV4, но не AQP4, продемонстрировал, что контроль объема клеток и внутриклеточный аллостерический ответ на ионы  $Ca^{2+}$  могут быть восстановлены путем трансфекции гена с AQP4, но не с AQP1. Полученные данные подтверждают, что комплекс TRPV4/AQP4, представляющий собой молекулярную систему тонкой регуляции объема астроглии посредством интеграции  $Ca^{2+}$ -сигнальной системы и транспорта воды, может негативно влиять на развитие и исход отека.

Акваторин 4 играет важную роль в процессе нейротрансмиссии. Известно, что глутамат является наиболее распространенным возбуждающим нейромедиатором в ЦНС. Астроциты поглощают внеклеточный глутамат через активированные аминокислотные каналы, что сопровождается переносом воды и приводит к увеличению объема астроцитарных отростков вокруг синапсов [89]. Это уменьшает внеклеточное пространство во время синаптической передачи [90]. Для восстановления объема ИСЖ астроциты быстро транспортируют воду в окружающий капилляр через AQP4, расположенный в периваскулярных ножках. Проведенные исследования убедительно продемонстрировали, что делеция AQP4 подавляет экспрессию глутаматного переносчика-1 в астроцитах и ухудшает их способность поглощать глутамат [91]. Доказано также, что AQP4 участвует в метаболизме дофамина, серотонина и других нейротрансмиттеров [92].

Во многих работах продемонстрировано, что содержание AQP4 повышено при ряде патологических состояний, таких как ишемия головного мозга, черепно-мозговая травма, нейровоспалительные процессы и опухоли [93–95]. При этом, по мнению большинства авторов, повышенная экспрессия AQP4 в астроцитах связана с необходимостью разрешения отека [62]. Наиболее интенсивный процесс перераспределения AQP4 выявлен вблизи очага поражения [89]. Уменьшение содержания AQP4 зарегистрировано при болезни Альцгеймера и эпилепсии [53].

Как отмечено выше, AQP4 играет важную роль в морфогенезе отека мозга, что подробно изучено при моделировании нокаута гена AQP4 [96]. Согласно современным представлениям, отек мозга можно условно разделить на три основных этапа: аноксический или бескислородный, ионный и вазогенный [56]. Начальная (аноксическая) фаза, характеризуется активным поступлением низкомолекулярных ионов внутрь клетки, что сопровождается поступлением жидкости и обуславливает набухание сомы астроцитов. Последующий ионный отек обусловлен дальнейшим патологическим потоком ионов  $Na^+$  в клетки эндотелия. Отмечено, что развитие ионного отека мозга связано с активацией AQP4 [97]. Финальный этап (вазогенный отек) характеризуется нарушением связей между клетками эндотелия, формирующими гематоэнцефалический барьер. Отмечают увеличение

экспрессии AQP4 [96]. По мнению Ying Hsu и соавт., на этом этапе AQP4 облегчает удаление избытка жидкости из паренхимы мозга [98].

Динамическое пространственное перераспределение AQP4 вдоль мембран астроцитов является одной из основных реакций на ишемическое воздействие. Параллельно с цитотоксическим отеком AQP4 более равномерно распределяется по астроцитарной плазмалемме, противодействуя раннему накоплению жидкости. Отмечено, что соотношение AQP4-M1 и AQP4-M23 значительно повышено в ишемизированном полушарии, однако физиологическая роль подобного явления остается неясной [99]. Нарушение миграции AQP4 может быть вызвано дефицитом периваскулярного ламинина, агрина и  $\beta$ -дистрогликана, которые облегчают для AQP4 свободную диффузию по плазмалемме астроцита [100].

Активация ионных транспортеров или каналов, которые индуцируют AQP4-опосредованный цитотоксический и ионный отек, является другой реакцией на травму ЦНС [100]. Кроме того, AQP4, вероятно, интегрируется с другими белками астроцитов, такими как коннексин-43 (Cx43) и калиевый канал Kir4.1, для устранения избытка жидкости [1]. A. Fukuda и соавт. рассматривают короткие интерферирующие РНК (siRNA, small interfering RNA), используемые для подавления экспрессии AQP4, в качестве потенциального лекарственного средства, способствующего уменьшению интенсивности отека после травмы ГМ [101].

Оптикомиелит (болезнь Девика) – аутоиммунное воспалительное заболевание ЦНС, характеризующееся селективным поражением зрительного нерва и спинного мозга [102]. Рассматривая роль AQP4 в развитии патологических состояний ЦНС нельзя не упомянуть оптикомиелит, при котором AQP4-специфические антитела идентифицированы как высокоспецифичная терапевтическая мишень. Связывание AQP4-IgG с AQP4 на ножках астроцитов способствует активации каскада комплемента, формируя классический воспалительный ответ, протекающий с выраженной инфильтрацией гранулоцитами и макрофагами, с последующим повреждением олигодендроцитов, демиелинизацией и гибелью нейронов. На сегодняшний день эта комплемент-зависимая цитотоксичность является наиболее вероятной гипотезой патогенеза оптикомиелита [103]. AQP4-IgG в целом имеет большее сродство к OAP, чем к тетрамерам AQP4. Как отмечают Puay-Wah Phuan и соавт., структурные изменения в эпитопе AQP4 при сборке массива значительно повышают вероятность активации комплемента [104]. Современная терапия оптикомиелита, нацеленная на AQP4, включает использование аквапорумаба (aquaporinab), который представляет собой моноклональные антитела, ингибирующие связывание AQP4-IgG с AQP4 и лишённые цитотоксических эффекторных функций [105]. AQP4-IgG-направленная энзимная терапия предусматривает использование эндогликозидазы S (EndoS) и фермента IdeS, нейтрализующего функцию IgG [106]. Другие потенциальные лечебные направления коррекции оптикомиелита включают снижение поступления AQP4-IgG в ЦНС или экспрессию AQP4 на астроцитах, предотвращение образования OAP и

стимуляцию регуляторных белков системы комплемента, таких как CD59-ингибитор мембраноатакующего комплекса [3,107].

Известно, что AQP4 активно экспрессируется в клетках астроцитов и перифокальной зоне [93]. Роль AQP4 в миграции клеток и клеточной адгезии подразумевает участие в миграции, инвазии глиомы и апоптозе клеток [108]. Возможный механизм реализации AQP4 – индукция поляризации клеточных ламеллоподий с повышением их количества и размеров. Структура AQP4 (включая OAP) предполагает его роль в клеточной адгезии, хотя это вызывает споры [63]. С одной стороны, еще в 2008 г. H. Zhang и A.S. Verkman, используя флуоресцентно меченные олигопептиды, продемонстрировали отсутствие взаимосвязи между интенсивностью экспрессии AQP4 и клеточной адгезией [109]. Недавние эксперименты показали, что богатые AQP4-M23 OAP формируют комплексы адгезии [55].

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием у пожилых лиц и характеризуется отложением Ав [72]. У пациентов с БА, как и при моделировании БА у животных, отмечено нарушение поляризации AQP4 активированных астроцитов, что свидетельствует об участии аквапоринов в развитии заболевания. Делеция гена AQP4 у трансгенных мышей с моделью БА ухудшает выведение экзогенного Ав из паренхимы мозга, пространственное обучение и дефекты памяти, связанные с более интенсивным отложением Ав и потерей синаптического белка, что является доказательством ключевой роли AQP4 в патогенезе заболевания [110]. Проведенные экспериментальные исследования продемонстрировали, что AQP4 влияет на дебют и развитие БА посредством разных механизмов, таких как клиренс Ав, транспорт глутамата, пластичность синапса,  $Ca^{2+}$ -сигнальная система, нейровоспалительный и нейротрофический факторы [111]. Реактивный глиоз с потерей периваскулярной поляризации AQP4 ухудшает лимфатический дренаж, вызывая снижение обмена ЦСЖ-ИСЖ и отложение Ав в корковых и лептоменингеальных сосудах [79,112]. Ряд авторов рассматривают AQP4 как перспективную мишень фармакокоррекции и профилактики БА.

Предлагают, что модуляторы AQP4 могут быть использованы в терапии AQP4-связанных патологических состояний и заболеваний головного мозга [113]. Так, ингибиторы AQP4, такие как вазопрессин, мелатонин, ртуть, тромбин, дофамин, тетраэтиламмоний (ТЭА), буметанид, ацетазоламид (AZA), siAQP4 и куркумин, можно рассматривать как потенциальные специфические препараты для лечения цитотоксического отека мозга, судорог, профилактики формирования глиального рубца [114]. Индукторы AQP4, включая глутамат, синтрофин, дистрофин, коннексин, Kir4.1 и молочную кислоту, обладают терапевтическим потенциалом относительно уменьшения вазогенного отека мозга [113,115]. Модуляция AQP4 позволит разработать новые варианты лечения многих заболеваний мозга, в частности продолженного роста глиобластом [24].

#### **Аквапорин 5**

Активность и зоны экспрессии AQP5 в ЦНС близки к таковым AQP4. Преимущественно AQP5 выявляют

в астроцитах и клетках сосудистой оболочки, обонятельной коре лимбической системы, гиппокампе и таламусе [21]. При экспериментальной ишемии у крыс может распространяться до хвостатого ядра и бледного шара [116]. Роль AQP5 в поддержании водного гомеостаза в ЦНС четко не установлена. Этот белок может быть важным структурным звеном водных каналов астроглии при травматическом повреждении ГМ [117]. Mei Yang и соавт. отмечали активацию AQP5 в ткани мозга как при церебральной ишемии, так и при внутрижелудочковых кровоизлияниях у недоношенных новорожденных [46]. Экспрессия AQP5 обнаружена вблизи зоны ишемии при инфаркте мозга у крыс. Ее уровень может регулироваться как гипоксией, так и протеинкиназой А (PKA) [118]. Активность AQP5 связана с развитием и интенсивностью перитуморального отека при менигиомах [24,119].

#### **Аквапорин 6**

В настоящее время функциональная значимость AQP6 в ЦНС является спорной. Hiroaki Nagase и соавт. сообщают о выявленной при помощи полимеразной цепной реакции мРНК AQP6 в мозжечке как новорожденных, так и взрослых мышей [120]. Ген AQP6 был обнаружен в заднем мозге мыши и спинном мозге, а AQP6 – в синаптических везикулах [121]. Поскольку экспрессия AQP6 в значительной степени тканеспецифична и зависит от возраста, предполагают, что в ЦНС AQP6 играет большую роль в эмбриогенезе.

#### **Аквапорин 7**

Аквапорин 7 впервые был обнаружен в мозге крысы при помощи нозерн-блот-анализа [122]. Функционируя в качестве глициринового канала, AQP7 участвует главным образом в метаболизме липидов и преимущественно локализован в структурах сосудистого сплетения мозга [123]. Экспрессия AQP7 ограничена апикальной мембраной эпителиальных клеток сосудистого сплетения и эндотелиальных клеток-предшественников и играет роль в секреции ЦСЖ [124].

#### **Аквапорин 8**

Аквапорин 8 верифицирован в астроцитах в 1998 г., позднее обнаружен в олигодендроцитах, нейронах и клетках эпендимы, выстилающих центральный канал спинного мозга [118,125,126]. Недавнее исследование показало, что AQP8 экспрессируется преимущественно в цитоплазме астроглии грушевидной коры, гиппокампе и дорсальном таламусе, слабо – в эпендиме и сосудистом сплетении [127].

Анализ фенотипа клеток мышей с отсутствующим геном AQP8 не выявил значимых клинических отклонений. В настоящее время большое значение придается роли этого аквапорина в патогенезе ряда заболеваний ЦНС [128].

Аквапорин 8 играет важную роль в развитии отека ГМ и рассматривается в качестве потенциальной мишени в терапии глиальных новообразований. Так, Rui Dong и соавт. в недавних исследованиях продемонстрировали, что уровень экспрессии AQP8 повышается пропорционально степени злокачественности астроцитомы, а подавление его экспрессии оказывает значительное ингибирующее влияние на пролиферацию и миграцию клеток опухоли [129]. Предполагают, что при ишемии ГМ именно AQP8 способствует раннему образованию отека [46].

### Аквапорин 9

Аквапорин 9 – это белок, формирующий каналы, проницаемые для воды, глицерина, мочевины и монокарбоксилатов. Содержится в мозге грызунов и приматов [130]. Выявлен также в клетках эндодимы, выстилающих желудочки, танитацитах гипоталамуса, астроцитах, эндотелии сосудов пинальной оболочки и катехоламинергических нейронах [131]. Установлена активность AQP9 на внутренней митохондриальной мембране клеток ГМ. AQP9 активно экспрессируется в клетках злокачественных глиом [132]. Нокаут гена AQP9 у мышей не вызывает серьезных фенотипических отклонений, однако подавление активности AQP9 в культуре астроцитов вызывает снижение поглощения глицерина, повышение усвоения глюкозы и окислительного метаболизма. Экспрессия AQP9 уменьшается при гипоксии и восстанавливается при реоксигенации [133].

Учитывая роль AQP9 в регуляции активности проницаемости для разных молекул, предполагают его участие в энергетическом обмене, кроме водного гомеостаза. Этот белок играет роль в поддержании клеточного метаболизма в физиологическом состоянии, а также повышает устойчивость клеток к стрессу в патологических условиях [134]. Активацию экспрессии AQP9 связывают со снижением концентрации инсулина у крыс с диабетом и перифокальным отеком при астроцитарных опухолях. Это позволяет предположить, что AQP9 участвует в энергетическом обмене астроцитов и способствует проградентности течения астроцитарных новообразований. Изменения активности AQP9 рассматривают как следствие ответа астроглии на гипоксию/ишемию путем облегчения клиренса глицерина и лактата [24].

### Аквапорин 11

В эксперименте установлено, что AQP11 экспрессируется в гиппокампе, нейронах коры ГМ, эпителии сосудистого сплетения и эндотелии капилляров ГМ. В ткани мозга мышей без AQP11 не выявлено каких-либо морфофункциональных нарушений [135], но экспрессия AQP4 в структурах гематоэнцефалического барьера уменьшается вдвое при подавлении AQP11, что позволяет предположить функциональное взаимодействие этих аквапоринов [21]. Наличие у AQP11 уникального высокоаффинного сайта связывания ионов ртути имеет важное значение при аутизме. Поэтому AQP11 может стать терапевтической мишенью для лечения ряда когнитивных расстройств [136].

### Выводы

В настоящее время роль аквапоринов в ЦНС недостаточно изучена. Обеспечивая высокоэффективный и в то же время низкоэнергетический обмен жидкостью и рядом других веществ, аквапорины имеют важное значение для эффективной сбалансированной ликворпродукции и ликвородинамики и, соответственно, оптимального метаболизма и гомеостаза мозга.

Одним из основных звеньев патогенеза ряда заболеваний и патологических состояний, упомянутых в обзоре, является нарушение баланса между цереброспинальной и интерстициальной жидкостями, что позволит разработать методы таргетной этиотропной и патогенетической терапии.

### Раскрытие информации

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### References

1. Badaut J, Fukuda AM, Jullienne A, Petry KG. Aquaporin and brain diseases. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* 2014 May;1840(5):1554-65. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.10.032. PubMed PMID: 24513456.
2. 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 Jul 1;542(Pt 1):3-16. doi: 10.1113/jphysiol.2002.020818. PubMed PMID: 12096044.
3. Verkman AS, Anderson MO, Papadopoulos MC. Aquaporins: important but elusive drug targets. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014 Apr;13(4):259-77. doi: 10.1038/nrd4226. PubMed PMID: 24625825.
4. Tait MJ, Saadoun S, Bell BA, Papadopoulos MC. Water movements in the brain: role of aquaporins. *Trends Neurosci.* 2008 Jan;31(1):37-43. doi: 10.1016/j.tins.2007.11.003. PubMed PMID: 18054802.
5. MacAulay N, Zeuthen T. Water transport between CNS compartments: contributions of aquaporins and cotransporters. *Neuroscience* 2010 Jul 28;168(4):941-56. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.09.016. PubMed PMID: 19761815.
6. Bering EA. Water Exchange of Central Nervous System and Cerebrospinal Fluid. *J. Neurosurg.* 1952 May;9(3):275-87. doi: 10.3171/jns.1952.9.3.0275. PubMed PMID: 14939058.
7. Bateman GA. Extending the hydrodynamic hypothesis in chronic hydrocephalus. *Neurosurg. Rev.* 2005 Oct 12;28(4):333-4. doi: 10.1007/s10143-005-0405-6. PubMed PMID: 16010578.
8. Sidel VW, Solomon AK. Entrance of water into human red cells under an osmotic pressure gradient. *J. Gen. Physiol.* 1957 Nov 20;41(2):243-57. doi: 10.1085/jgp.41.2.243. PubMed PMID: 13475689.
9. 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 Oct 25;263(30):15634-42. PubMed PMID: 3049610.
10. 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 Dec 25;262(36):17497-503. PubMed PMID: 3121599.
11. Preston GM, Agre P. Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: member of an ancient channel family. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1991 Dec 15;88(24):11110-4. doi: 10.1073/pnas.88.24.11110. PubMed PMID: 1722319.
12. van Hoek AN, Hom ML, Luthjens LH, de Jong MD, Dempster JA, van Os CH. Functional unit of 30 kDa for proximal tubule water channels as revealed by radiation inactivation. *J. Biol. Chem.* 1991 Sep 5;266(25):16633-5. PubMed PMID: 1885592.
13. Gorin MB, Yancey SB, Cline J, Revel JP, Horwitz J. The major intrinsic protein (MIP) of the bovine lens fiber membrane: characterization and structure based on cDNA cloning. *Cell* 1984 Nov;39(1):49-59. doi: 10.1016/0092-8674(84)90190-9. PubMed PMID: 6207938.
14. Agre P, Sasaki S, Chrispeels MJ. Aquaporins: a family of water channel proteins. *Am. J. Physiol. Physiol.* 1993 Sep;265(3):F461-F461. doi: 10.1152/ajprenal.1993.265.3.F461. PubMed PMID: 7692747.
15. Agre P. Molecular physiology of water transport: aquaporin nomenclature workshop. *Mammalian aquaporins. Biol. cell* 1997 Aug;89(5-6):255-7. doi: 10.1111/j.1768-322x.1997.tb01021.x. PubMed PMID: 9468596.
16. Heymann JB, Agre P, Engel A. Progress on the Structure and Function of Aquaporin 1. *J. Struct. Biol.* 1998;121(2):191-206. doi: 10.1006/jsbi.1997.3951. PubMed PMID: 9615438.
17. Abascal F, Irisarri I, Zardoya R. Diversity and evolution of membrane intrinsic proteins. *Biochim. Biophys. Acta*



- Gen. Subj. 2014 May;1840(5):1468-81. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.12.001. PubMed PMID: 24355433.
18. Finn RN, Cerda J. Evolution and Functional Diversity of Aquaporins. *Biol. Bull.* 2015 Aug;229(1):6-23. doi: 10.1086/BBLv229n1p6. PubMed PMID: 26338866.
  19. Day RE, Kitchen P, Owen DS, Bland C, Marshall L, Conner AC, Bill RM, Conner MT. Human aquaporins: Regulators of transcellular water flow. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* 2014 May;1840(5):1492-506. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.09.033. PubMed PMID: 24090884.
  20. Ishibashi K, Tanaka Y, Morishita Y. The role of mammalian supraaquaporins inside the cell. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* 2014 May;1840(5):1507-12. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.10.039. PubMed PMID: 24189537.
  21. Xu M, Xiao M, Li S, Yang B. Aquaporins in Nervous System. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;969:81-103. doi: 10.1007/978-94-024-1057-0\_5. PubMed PMID: 28258567.
  22. Verkman AS, Mitra AK. Structure and function of aquaporin water channels. *Am. J. Physiol. Physiol.* 2000 Jan;278(1):F13-28. doi: 10.1152/ajprenal.2000.278.1.F13. PubMed PMID: 10644652.
  23. Kimelberg HK. Water homeostasis in the brain: Basic concepts. *Neuroscience* 2004 Jan;129(4):851-60. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.07.033. PubMed PMID: 15561403.
  24. Maugeri R, Schiera G, Di Liegro C, Fricano A, Iacopino D, Di Liegro I. Aquaporins and Brain Tumors. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 Jun 29;17(7):1029. doi: 10.3390/ijms17071029. PubMed PMID: 27367682.
  25. De Ieso ML, Yool AJ. Mechanisms of Aquaporin-Facilitated Cancer Invasion and Metastasis. *Front. Chem.* 2018;6:135. doi: 10.3389/fchem.2018.00135. PubMed PMID: 29922644.
  26. Zabad RK, Stewart R, Healey KM. Pattern Recognition of the Multiple Sclerosis Syndrome. *Brain Sci.* 2017 Oct 24;7(10) doi: 10.3390/brainsci7100138. PubMed PMID: 29064441.
  27. Bernitsas E. Pathophysiology and Imaging Diagnosis of Demyelinating Disorders. *Brain Sci.* 2018 Mar 14;8(3) doi: 10.3390/brainsci8030044. PubMed PMID: 29538295.
  28. Verkhatsky A, Nedergaard M. Physiology of Astroglia. *Physiol. Rev.* 2018;98(1):239-389. doi: 10.1152/physrev.00042.2016. PubMed PMID: 29351512.
  29. Oshio K, Watanabe H, Song Y, Verkman AS, Manley GT. Reduced cerebrospinal fluid production and intracranial pressure in mice lacking choroid plexus water channel Aquaporin-1. *FASEB J.* 2005 Jan;19(1):76-8. doi: 10.1096/fj.04-1711fje. PubMed PMID: 15533949.
  30. Shields SD, Mazarion J, Skinner K, Basbaum AI. Anatomical and functional analysis of aquaporin 1, a water channel in primary afferent neurons. *Pain* 2007 Sep;131(1):8-20. doi: 10.1016/j.pain.2006.11.018. PubMed PMID: 17257750.
  31. Fukuda AM, Pop V, Spagnoli D, Ashwal S, Obenaus A, Badaut J. Delayed increase of astrocytic aquaporin 4 after juvenile traumatic brain injury: Possible role in edema resolution? *Neuroscience* 2012 Oct 11;222:366-78. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.06.033. PubMed PMID: 22728101.
  32. Yang W, Tan Z, Dong D, Ding Y, Meng H, Zhao Y, Xin X, Bi W. Association of aquaporin-1 with tumor migration, invasion and vasculogenic mimicry in glioblastoma multiforme. *Mol. Med. Rep.* 2017 Dec 12;17(2):3206-11. doi: 10.3892/mmr.2017.8265. PubMed PMID: 29257313.
  33. El Hindy N, Rump K, Lambert N, Zhu Y, Frey UH, Bankfalvi A, Siffert W, Sure U, Peters J, Adamzik M, Sandalcioglu IE. The functional Aquaporin 1 -783G/C-polymorphism is associated with survival in patients with glioblastoma multiforme. *J. Surg. Oncol.* 2013 Dec;108(7):492-8. doi: 10.1002/jso.23421. PubMed PMID: 24014128.
  34. Johnson MD, O'Connell M. Na-K-2Cl cotransporter and aquaporin 1 in arachnoid granulations, meningiomas, and meningiomas invading dura. *Hum. Pathol.* 2013 Jun;44(6):1118-24. doi: 10.1016/j.humpath.2012.09.020. PubMed PMID: 23317544.
  35. Stroka KM, Jiang H, Chen S-H, Tong Z, Wirtz D, Sun SX, Konstantopoulos K. Water Permeation Drives Tumor Cell Migration in Confined Microenvironments. *Cell* 2014 Apr 24;157(3):611-23. doi: 10.1016/j.cell.2014.02.052. PubMed PMID: 24726433.
  36. Papadopoulos MC, Saadoun S. Key roles of aquaporins in tumor biology. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* 2015 Oct;1848(10):2576-83. doi: 10.1016/j.bbmem.2014.09.001. PubMed PMID: 25204262.
  37. Hoshi A, Tsunoda A, Tada M, Nishizawa M, Ugawa Y, Kakita A. Expression of Aquaporin 1 and Aquaporin 4 in the Temporal Neocortex of Patients with Parkinson's Disease. *Brain Pathol.* 2017 Mar;27(2):160-8. doi: 10.1111/bpa.12369. PubMed PMID: 26919570.
  38. Nesic O, Lee J, Unabia GC, Johnson K, Ye Z, Vergara L, Hulsebosch CE, Perez-Polo JR. Aquaporin 1 - a novel player in spinal cord injury. *J. Neurochem.* 2008 May;105(3):628-40. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.05177.x. PubMed PMID: 18248364.
  39. Noell S, Fallier-Becker P, Mack AF, Hoffmeister M, Beschorn R, Ritz R. Water Channels Aquaporin 4 and -1 Expression in Subependymoma Depends on the Localization of the Tumors. *PLoS One* 2015 Jun 26;10(6):e0131367. doi: 10.1371/journal.pone.0131367. PubMed PMID: 26115524.
  40. El Hindy N, Bankfalvi A, Herring A, Adamzik M, Lambert N, Zhu Y, Siffert W, Sure U, Sandalcioglu IE. Correlation of aquaporin-1 water channel protein expression with tumor angiogenesis in human astrocytoma. *Anticancer Res.* 2013 Feb;33(2):609-13. PubMed PMID: 23393355.
  41. Kim JH, Lee YW, Park KA, Lee WT, Lee JE. Agmatine Attenuates Brain Edema through Reducing the Expression of Aquaporin-1 after Cerebral Ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010 May 23;30(5):943-9. doi: 10.1038/jcbfm.2009.260. PubMed PMID: 20029450.
  42. Oshio K, Watanabe H, Yan D, Verkman AS, Manley GT. Impaired pain sensation in mice lacking Aquaporin-1 water channels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006 Mar 24;341(4):1022-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.01.062. PubMed PMID: 16476579.
  43. Ma T, Frigeri A, Hasegawa H, Verkman AS. Cloning of a water channel homolog expressed in brain meningeal cells and kidney collecting duct that functions as a stilbene-sensitive glycerol transporter. *J. Biol. Chem.* 1994 Aug 26;269(34):21845-9. PubMed PMID: 8063828.
  44. Yang M, Gao F, Liu H, Yu WH, He GQ, Zhuo F, Qiu GP, Sun SQ. Immunolocalization of Aquaporins in Rat Brain. *Anat. Histol. Embryol.* 2011 Aug;40(4):299-306. doi: 10.1111/j.1439-0264.2011.01070.x. PubMed PMID: 21496068.
  45. Li X, Lei T, Xia T, Chen X, Feng S, Chen H, Chen Z, Peng Y, Yang Z. Molecular characterization, chromosomal and expression patterns of three aquaglyceroporins (AQP3, 7, 9) from pig. *Comp. Biochem. Physiol. Part B Biochem. Mol. Biol.* 2008 Mar;149(3):468-76. doi: 10.1016/j.cbpb.2007.11.014. PubMed PMID: 18249020.
  46. Yang M, Gao F, Liu H, Yu WH, Sun SQ. Temporal changes in expression of aquaporin3, -4, -5 and -8 in rat brains after permanent focal cerebral ischemia. *Brain Res.* 2009 Sep 22;1290:121-32. doi: 10.1016/j.brainres.2009.07.018. PubMed PMID: 19616516.
  47. Oklinski M, Skowronski M, Skowronska A, Rytzler M, Nwrgaard K, Nieland J, Kwon T-H, Nielsen S. Aquaporins in the Spinal Cord. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 Dec 7;17(12):2050. doi: 10.3390/ijms17122050. PubMed PMID: 27941618.
  48. Nicchia GP, Pisani F, Simone L, Cibelli A, Mola MG, Dal Monte M, Frigeri A, Bagnoli P, Svelto M. Glio-vascular modifications caused by Aquaporin-4 deletion in the mouse retina. *Exp. Eye Res.* 2016 May;146:259-68. doi: 10.1016/j.exer.2016.03.019. PubMed PMID: 27018215.
  49. Wu X, Zhang J-T, Li D, Zhou J, Yang J, Zheng H-L, Chen J-G, Wang F. Aquaporin-4 deficiency facilitates fear memory extinction in the hippocampus through excessive activation of extrasynaptic GluN2B-containing NMDA receptors. *Neuropharmacology* 2017 Jan;112(Pt A):124-34. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.06.031. PubMed PMID: 27373674.
  50. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013 Apr 13;14(4):265-77. doi: 10.1038/nrn3468. PubMed PMID: 23481483.
  51. Hsu MS, Seldin M, Lee DJ, Seifert G, Steinhilber C, Binder DK. Laminar-specific and developmental expression of aquaporin-4 in the mouse hippocampus. *Neuroscience* 2011 Mar 31;178:21-32. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.01.020. PubMed PMID: 21256195.
  52. Hubbard JA, Hsu MS, Seldin MM, Binder DK. Expression of the Astrocyte Water Channel Aquaporin-4 in the Mouse Brain. *ASN Neuro* 2015 Oct 15;7(5):175909141560548. doi:

- 10.1177/1759091415605486. PubMed PMID: 26489685.
53. Lan Y-L, Zhao J, Ma T, Li S. The Potential Roles of Aquaporin 4 in Alzheimer's Disease. *Mol. Neurobiol.* 2016 Oct 3;53(8):5300-9. doi: 10.1007/s12035-015-9446-1. PubMed PMID: 26433375.
  54. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, Wei HS, Zeppenfeld D, Xie L, Kang H, Xu Q, Liew JA, Plog BA, Ding F, Deane R, Nedergaard M. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann. Neurol.* 2014 Dec;76(6):845-61. doi: 10.1002/ana.24271. PubMed PMID: 25204284.
  55. Smith AJ, Jin B-J, Ratelade J, Verkman AS. Aggregation state determines the localization and function of M1- and M23-aquaporin-4 in astrocytes. *J. Cell Biol.* 2014 Feb 17;204(4):559-73. doi: 10.1083/jcb.201308118. PubMed PMID: 24515349.
  56. Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016 Mar 16;36(3):513-38. doi: 10.1177/0271678X15617172. PubMed PMID: 26661240.
  57. Hirt L, Fukuda AM, Ambadipudi K, Rashid F, Binder D, Verkman A, Ashwal S, Obenaus A, Badaut J. Improved long-term outcome after transient cerebral ischemia in aquaporin-4 knockout mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017 Jan 20;37(1):277-90. doi: 10.1177/0271678X15623290. PubMed PMID: 26767580.
  58. Du K-X, Dong Y, Zhang Y, Hou L-W, Fan D-X, Luo Y, Zhang X-L, Jia T-M, Lou J-Y. Effects of dexamethasone on aquaporin-4 expression in brain tissue of rat with bacterial meningitis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(3):3090-6. PubMed PMID: 26045822.
  59. Tang G, Yang G-Y. Aquaporin-4: A Potential Therapeutic Target for Cerebral Edema. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 Sep 29;17(10):1413. doi: 10.3390/ijms17101413. PubMed PMID: 27690011.
  60. Jurynczyk M, Gerales R, Probert F, Woodhall MR, Waters P, Tackley G, DeLuca G, Chandratte S, Leite MI, Vincent A, Palace J. Distinct brain imaging characteristics of autoantibody-mediated CNS conditions and multiple sclerosis. *Brain* 2017 Mar 1;140(3):617-27. doi: 10.1093/brain/aww350. PubMed PMID: 28364548.
  61. Yao X, Uchida K, Papadopoulos MC, Zador Z, Manley GT, Verkman AS. Mildly Reduced Brain Swelling and Improved Neurological Outcome in Aquaporin-4 Knockout Mice following Controlled Cortical Impact Brain Injury. *J. Neurotrauma* 2015 Oct 1;32(19):1458-64. doi: 10.1089/neu.2014.3675. PubMed PMID: 25790314.
  62. Hubbard JA, Szu JI, Binder DK. The role of aquaporin-4 in synaptic plasticity, memory and disease. *Brain Res. Bull.* 2018 Jan;136:118-29. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.02.011. PubMed PMID: 28274814.
  63. Ikeshima-Kataoka H. Neuroimmunological Implications of AQP4 in Astrocytes. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 Aug 10;17(8):1306. doi: 10.3390/ijms17081306. PubMed PMID: 27517922.
  64. Ximenes-da-Silva A, Metal Ion Toxins and Brain Aquaporin-4 Expression: An Overview. *Front. Neurosci.* 2016;10:233. doi: 10.3389/fnins.2016.00233. PubMed PMID: 27313504.
  65. Iuso A, Krihaj D. TRPV4-AQP4 interactions 'turbocharge' astroglial sensitivity to small osmotic gradients. *Channels* 2016 May 3;10(3):172-4. doi: 10.1080/19336950.2016.1140956. PubMed PMID: 26760501.
  66. Geng X, Yang B. Transport Characteristics of Aquaporins. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;969:51-62. doi: 10.1007/978-94-024-1057-0\_3. PubMed PMID: 28258565.
  67. Wu Q, Zhang Y-J, Gao J-Y, Li X-M, Kong H, Zhang Y-P, Xiao M, Shields CB, Hu G. Aquaporin-4 Mitigates Retrograde Degeneration of Rubrospinal Neurons by Facilitating Edema Clearance and Glial Scar Formation After Spinal Cord Injury in Mice. *Mol. Neurobiol.* 2014 Jun 4;49(3):1327-37. doi: 10.1007/s12035-013-8607-3. PubMed PMID: 24390474.
  68. Juenemann M, Braun T, Doenges S, Nedelmann M, Mueller C, Bachmann G, Singh P, Blaes F, Gerriets T, Tschernatsch M. Aquaporin-4 autoantibodies increase vasogenic edema formation and infarct size in a rat stroke model. *BMC Immunol.* 2015 May 20;16:30. doi: 10.1186/s12865-015-0087-y. PubMed PMID: 25986484.
  69. Chen J-Q, Zhang C-C, Jiang S-N, Lu H, Wang W. Effects of Aquaporin 4 Knockdown on Brain Edema of the Uninjured Side After Traumatic Brain Injury in Rats. *Med. Sci. Monit.* 2016 Dec 8;22:4809-19. doi: 10.12659/msm.898190. PubMed PMID: 27930615.
  70. Engelhardt B, Liebner S. Novel insights into the development and maintenance of the blood-brain barrier. *Cell Tissue Res.* 2014 Mar 4;355(3):687-99. doi: 10.1007/s00441-014-1811-2. PubMed PMID: 24590145.
  71. DeStefano JG, Jamieson JJ, Linville RM, Searson PC. Benchmarking in vitro tissue-engineered blood-brain barrier models. *Fluids Barriers CNS* 2018 Dec 4;15(1):32. doi: 10.1186/s12987-018-0117-2. PubMed PMID: 30514389.
  72. Jeong S. Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Mol. Cells* 2017 Sep 30;40(9):613-20. doi: 10.14348/molcells.2017.0096. PubMed PMID: 28927263.
  73. Xia M, Yang L, Sun G, Qi S, Li B. Mechanism of depression as a risk factor in the development of Alzheimer's disease: the function of AQP4 and the glymphatic system. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017 Feb 12;234(3):365-79. doi: 10.1007/s00213-016-4473-9. PubMed PMID: 27837334.
  74. Plog BA, Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2018 Jan 24;13(1):379-94. doi: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018. PubMed PMID: 29195051.
  75. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA, Nedergaard M. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid. *Sci. Transl. Med.* 2012 Aug 15;4(147):147ra111-147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748. PubMed PMID: 22896675.
  76. Bucchieri F, Farina F, Zummo G, Cappello F. Lymphatic vessels of the dura mater: a new discovery? *J. Anat.* 2015 Nov;227(5):702-3. doi: 10.1111/joa.12381. PubMed PMID: 26383824.
  77. Morris AWJ, Sharp MM, Albargothy NJ, Fernandes R, Hawkes CA, Verma A, Weller RO, Carare RO. Vascular basement membranes as pathways for the passage of fluid into and out of the brain. *Acta Neuropathol.* 2016 May 14;131(5):725-36. doi: 10.1007/s00401-016-1555-z. PubMed PMID: 26975356.
  78. Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem. Res.* 2015 Dec 7;40(12):2583-99. doi: 10.1007/s11064-015-1581-6. PubMed PMID: 25947369.
  79. Peng W, Achariyar TM, Li B, Liao Y, Mestre H, Hitomi E, Regan S, Kasper T, Peng S, Ding F, Benveniste H, Nedergaard M, Deane R. Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.* 2016 Sep;93:215-25. doi: 10.1016/j.nbd.2016.05.015. PubMed PMID: 27234656.
  80. Nwaobi SE, Cuddapah VA, Patterson KC, Randolph AC, Olsen ML. The role of glial-specific Kir4.1 in normal and pathological states of the CNS. *Acta Neuropathol.* 2016 Jul 9;132(1):1-21. doi: 10.1007/s00401-016-1553-1. PubMed PMID: 26961251.
  81. Nagelhus EA, Mathiesen TM, Ottersen OP. Aquaporin-4 in the central nervous system: Cellular and subcellular distribution and coexpression with KIR4.1. *Neuroscience* 2004 Jan;129(4):905-13. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.08.053. PubMed PMID: 15561407.
  82. Nagelhus EA, Horio Y, Inanobe A, Fujita A, Haug FM, Nielsen S, Kurachi Y, Ottersen OP. Immunogold evidence suggests that coupling of K<sup>+</sup> siphoning and water transport in rat retinal Müller cells is mediated by a coenrichment of Kir4.1 and AQP4 in specific membrane domains. *Glia* 1999 Mar;26(1):47-54. doi: 10.1002/(sici)1098-1136(199903)26:1%3C47::aid-glia5%3E3.0.co;2-5. PubMed PMID: 10088671.
  83. Zhang H, Verkman AS. Aquaporin-4 independent Kir4.1 K<sup>+</sup> channel function in brain glial cells. *Mol. Cell. Neurosci.* 2008 Jan;37(1):1-10. doi: 10.1016/j.mcn.2007.08.007. PubMed PMID: 17869537.
  84. Haj-Yasein NN, Bugge CE, Jensen V, Ulstby I, Ottersen OP, Hvalby JJ, Nagelhus EA. Deletion of aquaporin-4 increases extracellular K<sup>+</sup> concentration during synaptic stimulation in mouse hippocampus. *Brain Struct. Funct.* 2015 Jul 18;220(4):2469-74. doi: 10.1007/s00429-014-0767-z. PubMed PMID: 24744149.

85. Syková E, Chvátal A. Glial cells and volume transmission in the CNS. *Neurochem. Int.* 2000 Apr;36(4-5):397-409. doi: 10.1016/s0197-0186(99)00131-x. PubMed PMID: 10733007.
86. Mola MG, Sparaneo A, Gargano CD, Spray DC, Svelto M, Frigeri A, Scemes E, Nicchia GP. The speed of swelling kinetics modulates cell volume regulation and calcium signaling in astrocytes: A different point of view on the role of aquaporins. *Glia* 2016 Jan;64(1):139-54. doi: 10.1002/glia.22921. PubMed PMID: 26413835.
87. Thrane AS, Rappold PM, Fujita T, Torres A, Bekar LK, Takano T, Peng W, Wang F, Rangroo Thrane V, Enger R, Haj-Yasein NN, Skare O, Holen T, Klungland A, Ottersen OP, Nedergaard M, Nagelhus EA. Critical role of aquaporin-4 (AQP4) in astrocytic Ca<sup>2+</sup> signaling events elicited by cerebral edema. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2011 Jan 11;108(2):846-51. doi: 10.1073/pnas.1015217108. PubMed PMID: 21187412.
88. Jo AO, Ryskamp DA, Phuong TTT, Verkman AS, Yarishkin O, MacAulay N, Kri aj D. TRPV4 and AQP4 Channels Synergistically Regulate Cell Volume and Calcium Homeostasis in Retinal Muller Glia. *J. Neurosci.* 2015 Sep 30;35(39):13525-37. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1987-15.2015. PubMed PMID: 26424896.
89. Filippidis AS, Carozza RB, ReKate HL. Aquaporins in Brain Edema and Neuropathological Conditions. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 Dec 28;18(1) doi: 10.3390/ijms18010055. PubMed PMID: 28036023.
90. Allen NJ. Astrocyte Regulation of Synaptic Behavior. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2014 Oct 11;30(1):439-63. doi: 10.1146/annurev-cellbio-100913-013053. PubMed PMID: 25288116.
91. Enger R, Dukefoss DB, Tang W, Pettersen KH, Bjørnstad DM, Helm PJ, Jensen V, Sprengel R, Vervaeke K, Ottersen OP, Nagelhus EA. Deletion of Aquaporin-4 Curtails Extracellular Glutamate Elevation in Cortical Spreading Depression in Awake Mice. *Cereb. Cortex* 2017 Jan 1;27(1):24-33. doi: 10.1093/cercor/bhw359. PubMed PMID: 28365776.
92. Szu JI, Binder DK. The Role of Astrocytic Aquaporin-4 in Synaptic Plasticity and Learning and Memory. *Front. Integr. Neurosci.* 2016 Feb 24;10:8. doi: 10.3389/fnint.2016.00008. PubMed PMID: 26941623.
93. Lan Y-L, Wang X, Lou J-C, Ma X-C, Zhang B. The potential roles of aquaporin 4 in malignant gliomas. *Oncotarget* 2017 May 9;8(19):32345-55. doi: 10.18632/oncotarget.16017. PubMed PMID: 28423683.
94. Michalski D, Pitsch R, Pillai DR, Mages B, Aleithe S, Grosche J, Martens H, Schlachetzki F, Härtig W. Delayed histochemical alterations within the neurovascular unit due to transient focal cerebral ischemia and experimental treatment with neurotrophic factors. *PLoS One* 2017;12(4):e0174996. doi: 10.1371/journal.pone.0174996. PubMed PMID: 28445478.
95. Zhang C, Chen J, Lu H. Expression of aquaporin-4 and pathological characteristics of brain injury in a rat model of traumatic brain injury. *Mol. Med. Rep.* 2015 Nov;12(5):7351-7. doi: 10.3892/mmr.2015.4372. PubMed PMID: 26459070.
96. Clément T, Rodriguez-Grande B, Badaut J. Aquaporins in brain edema. *J. Neurosci. Res.* 2018 Nov 15; doi: 10.1002/jnr.24354. PubMed PMID: 30430614.
97. Hirt L, Ternon B, Price M, Mastour N, Brunet J-F, Badaut J. Protective role of early aquaporin 4 induction against postischemic edema formation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2009 Feb 5;29(2):423-33. doi: 10.1038/jcbfm.2008.133. PubMed PMID: 18985050.
98. Hsu Y, Tran M, Linninger AA. Dynamic regulation of aquaporin-4 water channels in neurological disorders. *Croat. Med. J.* 2015 Oct;56(5):401-21. doi: 10.3325/CMJ.2015.56.401. PubMed PMID: 26526878.
99. Vella J, Zammit C, Di Giovanni G, Muscat R, Valentino M. The central role of aquaporins in the pathophysiology of ischemic stroke. *Front. Cell. Neurosci.* 2015;9:108. doi: 10.3389/fncel.2015.00108. PubMed PMID: 25904843.
100. Stokum JA, Kurland DB, Gerzanich V, Simard JM. Mechanisms of Astrocyte-Mediated Cerebral Edema. *Neurochem. Res.* 2015 Feb 5;40(2):317-28. doi: 10.1007/s11064-014-1374-3. PubMed PMID: 24996934.
101. Fukuda AM, Adami A, Pop V, Bellone JA, Coats JS, Hartman RE, Ashwal S, Obenaus A, Badaut J. Posttraumatic Reduction of Edema with Aquaporin-4 RNA Interference Improves Acute and Chronic Functional Recovery. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013 Oct 31;33(10):1621-32. doi: 10.1038/jcbfm.2013.118. PubMed PMID: 23899928.
102. Patterson SL, Goglin SE. Neuromyelitis Optica. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2017 Nov;43(4):579-91. doi: 10.1016/j.rdc.2017.06.007. PubMed PMID: 29061244.
103. Long Y, Liang J, Zhong R, Wu L, Qiu W, Lin S, Gao C, Chen X, Zheng X, Yang N, Gao M, Wang Z. Aquaporin-4 antibody in neuromyelitis optica: re-testing study in a large population from China. *Int. J. Neurosci.* 2017 Sep 2;127(9):790-9. doi: 10.1080/00207454.2016.1259226. PubMed PMID: 27838939.
104. Phuan P-W, Ratelade J, Rossi A, Tradtrantip L, Verkman AS. Complement-dependent Cytotoxicity in Neuromyelitis Optica Requires Aquaporin-4 Protein Assembly in Orthogonal Arrays. *J. Biol. Chem.* 2012 Apr 20;287(17):13829-39. doi: 10.1074/jbc.M112.344325. PubMed PMID: 22393049.
105. Akaishi T, Nakashima I. Efficiency of antibody therapy in demyelinating diseases. *Int. Immunol.* 2017 Jul 1;29(7):327-35. doi: 10.1093/intimm/dxx037. PubMed PMID: 28910968.
106. Tradtrantip L, Asavapanumas N, Verkman AS. Therapeutic Cleavage of Anti-Aquaporin-4 Autoantibody in Neuromyelitis Optica by an IgG-Selective Proteinase. *Mol. Pharmacol.* 2013 Jun 1;83(6):1268-75. doi: 10.1124/mol.113.086470. PubMed PMID: 23571414.
107. Tradtrantip L, Jin B-J, Yao X, Anderson MO, Verkman AS. Aquaporin-Targeted Therapeutics: State-of-the-Field. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;969:239-50. doi: 10.1007/978-94-024-1057-0\_16. PubMed PMID: 28258578.
108. Xiong W, Ran J, Jiang R, Guo P, Shi X, Li H, Lv X, Li J, Chen D. miRNA-320a inhibits glioma cell invasion and migration by directly targeting aquaporin 4. *Oncol. Rep.* 2018 Feb 20;39(4):1939-47. doi: 10.3892/or.2018.6274. PubMed PMID: 29484417.
109. Zhang H, Verkman AS. Evidence against Involvement of Aquaporin-4 in Cell-Cell Adhesion. *J. Mol. Biol.* 2008 Oct 24;382(5):1136-43. doi: 10.1016/j.jmb.2008.07.089. PubMed PMID: 18708067.
110. Xu Z, Xiao N, Chen Y, Huang H, Marshall C, Gao J, Cai Z, Wu T, Hu G, Xiao M. Deletion of aquaporin-4 in APP/PS1 mice exacerbates brain A $\beta$  accumulation and memory deficits. *Mol. Neurodegener.* 2015 Dec 2;10(1):58. doi: 10.1186/s13024-015-0056-1. PubMed PMID: 26526066.
111. Yang C, Huang X, Huang X, Mai H, Li J, Jiang T, Wang X, Ly T. Aquaporin-4 and Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2016 May 10;52(2):391-402. doi: 10.3233/JAD-150949. PubMed PMID: 27031475.
112. Smith AJ, Verkman AS. The "glymphatic" mechanism for solute clearance in Alzheimer's disease: game changer or unproven speculation? *FASEB J.* 2018 Feb;32(2):543-51. doi: 10.1096/fj.201700999. PubMed PMID: 29101220.
113. Verkman AS, Smith AJ, Phuan P, Tradtrantip L, Anderson MO. The aquaporin-4 water channel as a potential drug target in neurological disorders. *Expert Opin. Ther. Targets* 2017 Dec 2;21(12):1161-70. doi: 10.1080/14728222.2017.1398236. PubMed PMID: 29072508.
114. Zelenina M. Regulation of brain aquaporins. *Neurochem. Int.* 2010 Nov;57(4):468-88. doi: 10.1016/j.neuint.2010.03.022. PubMed PMID: 20380861.
115. Pirici I, Balsanu T, Bogdan C, Margaritescu C, Divan T, Vitalie V, Mogoanta L, Pirici D, Carare R, Muresanu D. Inhibition of Aquaporin-4 Improves the Outcome of Ischaemic Stroke and Modulates Brain Paravascular Drainage Pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2017 Dec 23;19(1):46. doi: 10.3390/ijms19010046. PubMed PMID: 29295526.
116. Previch L, Ma L, Wright J, Singh S, Geng X, Ding Y. Progress in AQP Research and New Developments in Therapeutic Approaches to Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 Jul 18;17(7):1146. doi: 10.3390/ijms17071146. PubMed PMID: 27438832.
117. Chai RC, Jiang JH, Wong AYK, Jiang F, Gao K, Vatcher G, Hoi Yu AC. AQP5 is differentially regulated in astrocytes during metabolic and traumatic injuries. *Glia* 2013 Oct;61(10):1748-65. doi: 10.1002/glia.22555. PubMed PMID: 23922257.
118. Yamamoto N, Yoneda K, Asai K, Sobue K, Tada T, Fujita Y, Katsuya H, Fujita M, Aihara N, Mase M, Yamada K, Miura Y, Kato T. Alterations in the expression of the AQP family in cultured rat astrocytes during hypoxia and reoxygenation. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2001 May 20;90(1):26-38. doi: 10.1016/s0169-328x(01)00064-x. PubMed PMID: 11376853.

119. Lambertz N, Hindy N El, Adler C, Rump K, Adamzik M, Keyvani K, Bankfalvi A, Siffert W, Erol Sandalcioglu I, Bachmann HS. Expression of aquaporin 5 and the AQP5 polymorphism A(-1364)C in association with peritumoral brain edema in meningioma patients. *J. Neurooncol.* 2013 Apr 8;112(2):297-305. doi: 10.1007/s11060-013-1064-z. PubMed PMID: 23392848.
120. Nagase H, Agren J, Saito A, Liu K, Agre P, Hazama A, Yasui M. Molecular cloning and characterization of mouse aquaporin 6. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007 Jan 5;352(1):12-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.110. PubMed PMID: 17112474.
121. Sakai H, Sato K, Kai Y, Shoji T, Hasegawa S, Nishizaki M, Sagara A, Yamashita A, Narita M. Distribution of aquaporin genes and selection of individual reference genes for quantitative real-time RT-PCR analysis in multiple tissues of the mouse. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2014 Sep;92(9):789-96. doi: 10.1139/cjpp-2014-0157. PubMed PMID: 25188728.
122. Ishibashi K, Kuwahara M, Gu Y, Kageyama Y, Tohsaka A, Suzuki F, Marumo F, Sasaki S. Cloning and functional expression of a new water channel abundantly expressed in the testis permeable to water, glycerol, and urea. *J. Biol. Chem.* 1997 Aug 15;272(33):20782-6. PubMed PMID: 9252401.
123. Brown PD, Davies SL, Speake T, Millar ID. Molecular mechanisms of cerebrospinal fluid production. *Neuroscience* 2004;129(4):957-70. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.07.003. PubMed PMID: 15561411.
124. Patyal P, Alvarez-Leefmans F. Expression of NKCC1 and Aquaporins 4, 7 and 9 in Mouse Choroid Plexus and Ependymal Cells. *The FASEB Journal.* 2016;30(1\_supplement):lb621-lb621. [https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fasebj.30.1\\_supplement.lb621](https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fasebj.30.1_supplement.lb621)
125. Koyama N, Ishibashi K, Kuwahara M, Inase N, Ichioka M, Sasaki S, Marumo F. Cloning and Functional Expression of Human Aquaporin8 cDNA and Analysis of Its Gene. *Genomics* 1998 Nov 15;54(1):169-72. doi: 10.1006/geno.1998.5552. PubMed PMID: 9806845.
126. Oshio K, Binder D., Yang B, Schecter S, Verkman A., Manley G. Expression of aquaporin water channels in mouse spinal cord. *Neuroscience* 2004 Jan;127(3):685-93. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.03.016. PubMed PMID: 15283967.
127. Zhu S, Wang K, Gan S, Xu J, Xu S, Sun S. Expression of aquaporin8 in human astrocytomas: Correlation with pathologic grade. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013 Oct 11;440(1):168-72. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.09.057. PubMed PMID: 24055034.
128. Yang B, Song Y, Zhao D, Verkman AS. Phenotype analysis of aquaporin-8 null mice. *Am. J. Physiol. Physiol.* 2005 May;288(5):C1161-70. doi: 10.1152/ajpcell.00564.2004. PubMed PMID: 15647389.
129. Dong R, Tao S, Liu Z, Zheng W, Yu D. Down-regulation of AQP8 suppresses glioma cells growth and invasion/migration via cell cycle pathway. *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9(2):1240-8. <https://pdfs.semanticscholar.org/6ecc/330d49f2464ea04c274b613607476f1afc73.pdf>
130. Arciñiega II, Brunet JF, Bloch J, Badaut J. Cell locations for AQP1, AQP4 and 9 in the non-human primate brain. *Neuroscience* 2010 Jun 2;167(4):1103-14. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.02.059. PubMed PMID: 20226845.
131. Elkjaer M, Vajda Z, Nejsum LN, Kwon T, Jensen UB, Amiry-Moghaddam M, Frøkiaer J, Nielsen S. Immunolocalization of AQP9 in Liver, Epididymis, Testis, Spleen, and Brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000 Oct 5;276(3):1118-28. doi: 10.1006/bbrc.2000.3505. PubMed PMID: 11027599.
132. Jelen S, Parm Ulhwi B, Larsen A, Frwkiжr J, Nielsen S, Rytzler M. AQP9 Expression in Glioblastoma Multiforme Tumors Is Limited to a Small Population of Astrocytic Cells and CD15+/CalB+ Leukocytes. *PLoS One* 2013 Sep 25;8(9):e75764. doi: 10.1371/journal.pone.0075764. PubMed PMID: 24086629.
133. Badaut J, Brunet J-F, Guйrin C, Regli L, Pellerin L. Alteration of glucose metabolism in cultured astrocytes after AQP9-small interference RNA application. *Brain Res.* 2012 Sep 14;1473:19-24. doi: 10.1016/j.brainres.2012.07.041. PubMed PMID: 22842525.
134. Fossdal G, Vik-Mo EO, Sandberg C, Varghese M, Kaarbш M, Telmo E, Langmoen IA, Murrell W. Aqp 9 and brain tumour stem cells. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:915176. doi: 10.1100/2012/915176. PubMed PMID: 22262958.
135. Tchekneva EE, Khuchua Z, Davis LS, Kadkina V, Dunn SR, Bachman S, Ishibashi K, Rinchik EM, Harris RC, Dikov MM, Breyer MD. Single amino acid substitution in aquaporin 11 causes renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008 Oct;19(10):1955-64. doi: 10.1681/ASN.2008030296. PubMed PMID: 18701606.
136. Ishibashi K. Aquaporin subfamily with unusual NPA boxes. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* 2006 Aug;1758(8):989-93. doi: 10.1016/j.bbamem.2006.02.024. PubMed PMID: 16579962.