

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРАНСПОРТА ВОДЫ КАНАЛОМ AQP4 ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Босякова Е. В., Титовец Э. П.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
г. Минск, Беларусь
basiakova.k.v@gmail.com

Регуляция водного обмена головного мозга является одной из важнейших функций гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Конкретное молекулярное звено переноса воды в ГЭБ представлено водным каналом аквапорином-4 (AQP4). Движение воды осуществляется под действием гидростатического или осмотического градиентов давления [1].

Максимальная экспрессия AQP4 обнаружена в местах контакта астроцитов с эпителиоцитами. [3, 7]. Ингибирование активности AQP4 снижает водный обмен на 70-80% [4]. В литературе описан целый ряд веществ, которые могут влиять на транспортную функцию AQP4.

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

Математическое описание переноса воды через ГЭБ осуществляли с использованием уравнения Кедем-Качальского на основе линейной неравновесной термодинамики, позволяющего вычислить величину потока воды J_v через ГЭБ [2, 5]:

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

где L_p^{AQP4} – коэффициент гидравлической проводимости, ассоциированный с AQP4;

S – площадь поверхности переноса, см²;

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 [5].

Выбор значения L_p^{AQP4} имеет большое значение для моделирования и определения величины J_v . 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 варьирует от источника к источнику, как и значения проницаемости отдельных водных каналов. Известно, 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. Между P_f и L_p^{AQP4} существует функциональная зависимость, что учитывалось нами при расчете коэффициента гидравлической проницаемости, связанного с активностью AQP4 [5].

Объем воды V_{H_2O} , перенесенный через ГЭБ за определенный период времени, находят с помощью уравнения:

$$V_{H_2O} = L_p^{AQP4} \int_{x_1}^{x_2} dx \int_{t_1}^{f(x)} F(x, t) dt.$$

Для построения модели и ее решения использовали программы Wolfram Mathematica 10, TableCurve и MS Excel.

Моделирование транспорта воды через ГЭБ выполнено в рамках осцилляторной нанофлюидной модели водного обмена головного мозга [5]. 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). 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.

Фармакологическая регуляция активности AQP4 рассматривается в настоящее время как способ коррекции нарушений водного обмена головного мозга, борьбы с церебральными отеками и рядом других патологий центральной нервной системы [6, 8].

Результаты, полученные в настоящей работе, указывают на то, что для успешной реализации рассматриваемого терапевтического направления необходимо располагать более подробной информацией о топографии распределения AQP4 и сопоставлять данные по поляризации распределения AQP4 с физиологической функцией тканей головного мозга. Математическое моделирование позволяет предсказать эффекты поляризации AQP4 и способствовать выяснению функционирования механизма водного обмена головного мозга и способов его регуляции.

Литература

1. Титовец Э. П. Аквапорины человека и животных: фундаментальные и клинические аспекты. – Минск: Беларус. наука, 2007. – 238 с.
2. Friedman M. Principles and Models of Biological Transport // Berlin; Heiderberg: Springer. – 1986. – 260 p.
3. Lei Y., Han H. et al. The brain interstitial system: Anatomy, modeling, in vivo measurement, and applications // Prog. Neurobiol. – 2017. – Vol. 157. – P. 230-246.
4. Nagelhus E.A., Ottersen O.P. Physiological roles of aquaporin-4 in brain // Physiol. Rev. – 2013. – Vol. 93, № 4. – P. 1543-1562.
5. Titovets E. Novel computational model of the brain water metabolism: introducing an interdisciplinary approach // J. Comp. Syst. Biol. – 2018. – Vol. 2, № 1. – Art. 103.
6. Tradtrantip L., Jin B.J. et al. Aquaporin-targeted therapeutics: state-of-the-field // Adv. Exp. Med. Biol. – 2017. – Vol. 969. – P. 239-250.
7. Verkman A.S. Aquaporins in clinical medicine // Ann. Rev. Med. – 2012. – Vol. 63, № 1. – P. 303-316.
8. Verkman A.S. et al. The aquaporin-4 water channel as a potential drug target in neurological disorders// Expert Opin. Ther. Targets. – 2017. – Vol. 21, № 12. – P. 1161-1170.