

## Механизмы регулирования структурно-функциональных свойств аквапоринов

М. Н. СТАРОДУБЦЕВА, С. Н. ЧЕРЕНКЕВИЧ

Транспорт воды через клеточную мембрану является одной из важнейших клеточных функций. Молекулы воды могут транспортироваться через мембрану клетки различными путями: посредством простой диффузии через липидный бислой или через каналы, симпортеры, обменники как молекулы, сопутствующие транспорту других соединений (ионов, низкомолекулярных соединений).

В последней четверти прошлого столетия были открыты специальные интегральные белки для транспорта молекул воды через мембрану клетки, названные аквапоринами. Аквапорины, высоко специализированные транспортеры молекул воды через мембрану клетки, характеризуются высокой проницаемостью (примерно  $3 \cdot 10^9$  молекул в секунду) и низким активационным барьером (17-25 кДж/м) [1, 2]. Аквапорины широко распространены в клетках и тканях животного и растительного мира. В организме человека аквапорины найдены в клетках хрусталика глаза, слюнных желез, легких, сердца, селезенки, поджелудочной железы, толстой кишки, крови (в эритроцитах) и других тканей организма. На сегодняшний момент известно более 10 разновидностей аквапоринов. Различные типы аквапоринов распределены по-разному в мембранах органов и тканей. Например, AQP0 встречается в хрусталике глаза, AQP1 – в клетках эндотелия, эпителия и в эритроцитах, AQP3 и AQP4 – в базолатеральных мембранах эпителия многих органов, AQP5 – в эпителии альвеол. Аквапорины разделяются на два основных класса: высокоспециализированные водные каналы, включающие AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6, AQP8, и акваглицеропорины, транспортирующие, наряду с водой, глицерин и мочевины. Последний класс аквапоринов является немногочисленным и включает AQP3, AQP7, AQP9 и AQP10 [3].

**Структура аквапоринов.** Молекулярная структура аквапорина была определена с помощью рентгеноструктурного анализа и электронной кристаллографии, а затем уточнена с помощью методов моделирования молекулярной динамики [4]. В мембране клеток аквапорин присутствует в форме тетрамера [5]. Каждая из четырех субъединиц (мономеров) аквапорина способна самостоятельно транспортировать молекулы воды как внутрь, так и наружу клетки, в соответствии с трансмембранной разностью осмотического давления [6]. Для аквапоринов растений выявлено влияние взаимодействия между субъединицами аквапоринов на их водную проницаемость [7]. В клеточных мембранах аквапорин существует в двух основных формах: собственно аквапорин (масса субъединицы – 26-28 кДа) и гликозилированный аквапорин (масса 40-60 кДа). Биохимический анализ очищенного препарата аквапорина показал, что мономер аквапорина гликозилирован олигосахаридом полилактозаминила при аминокислотном остатке N42. Однако гликозилирование аквапорина не отражается на его функции транспорта воды через мембрану клетки [8]. В мембране эритроцитов здоровых доноров только одна из четырех субъединиц аквапорина гликозилирована [9].

Субъединица аквапорина состоит из собранных в пучок шести трансмембранных участков (альфа-спиралей), названных TM1, TM2, ..., TM6. По форме пространственная структура аквапорина подобна песочным часам. В самом узком месте структуры аквапорина находятся две петли (E и V), содержащие NPA-мотив (Asp-Pro-Ala). При этом N и C концы аминокислотной последовательности аквапорина находятся на цитоплазматической стороне мембраны клетки. NPA-мотивы петель E и V важны не только для стабилизации структуры аквапорина, но и для транспорта воды через белок [4]. Пора, формируемая белком для воды,

столь узка, что позволяет воде двигаться по ней не потоком, а лишь единичными молекулами [2]. В то же время, проводимость поры для воды очень велика – примерно  $10^9$  молекул в секунду. Особая структура водной поры обеспечивает высокую специфичность аквапорина как водного канала [10]. Вблизи узкого места поры находится остаток цистеина-189, с которым могут взаимодействовать соединения ртути ( $\text{HgCl}_2$ ), блокаторы водного транспорта. Аминокислотные остатки петли E вовлечены во взаимодействие аквапорина с ТЕА (ингибитором водного и ионного каналов) [11]. Петля E также важна и для формирования тетрамеров аквапорина. Помимо этого, во взаимодействии субъединиц в тетрамерах существенную роль играют взаимодействия между участками TM1 и TM5 [12]. С-конец аминокислотной последовательности белка не вовлекается в формирование водного пути в аквапорине, но  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающий сайт (участок), находящийся в этом отделе белка, участвует в агрегации аквапоринов и в связи аквапорина с мембраной [13]. На С-конце молекулы расположен также цГМФ-связывающий сайт, который влияет на ионную проводимость аквапорина, но не участвует в водном транспорте [14, 15].

На внешней стороне мембраны расположен сайт Ala-Val полиморфизма (остаток 45), отвечающий за антиген Colton группы крови ( $\text{Co}^a$  и  $\text{Co}^b$ ) [16]. Флуоресцирующий реагент IgG, специфичный для Colton  $\text{Co}3$  антигена, является единственной флуоресцирующей меткой AQP на внешней стороне мембраны клетки. Это позволяет использовать его для изучения нативных свойств аквапоринов [16, 1].

**Распределение аквапоринов в мембране клетки.** Аквапорин – один из наиболее подвижных белков мембраны клеток. Являясь интегральным белком, аквапорин, в основном, не связан с цитоскелетом клетки. Его движению в плоскости мембраны мешает только актин-спектриновая сеть. Средний коэффициент латеральной диффузии аквапоринов в мембране эритроцитов ( $6 \cdot 10^{-10} \text{ см}^2/\text{с}$ ) в 20 раз выше, чем для связанных с цитоскелетом белков – анионного обменника (белка полосы 3) и гликофорина [16]. Небольшая часть аквапоринов (5-19% от общего числа) способна к более быстрой диффузии (коэффициент диффузии  $\approx 10^{-10} - 10^{-9} \text{ см}^2/\text{с}$ ), причем эта часть может быть значительно увеличена при растяжении мембранного скелета [16]. Кроме того, часть аквапоринов в мембране клетки может быть менее подвижна из-за включения их в так называемые «рафты» – липидные микродомены с определенными свойствами, которые играют важную роль в процессах клеточной сигнализации, а также в макрокомплексы, подобные макрокомплексу белка полосы 3 [9].

Распределение аквапоринов в мембране клетки зависит от типа клетки. В эритроцитах аквапорины AQP1 и AQP3 расположены относительно равномерно в случае отсутствия внешнего воздействия. Плотность распределения AQP1 – примерно 324 тетрамера на 1 квадратный мкм. Приблизительное число AQP1 в эритроците – 150000 субъединиц, а AQP3 содержится в 10 раз меньше [15, 17]. В липидных бислоях аквапорины могут образовывать 2D кристаллы, плотность в которых составляет примерно 2000 тетрамеров на 1 квадратный мкм [15]. Иногда аквапорины образуют в клетках макроструктуры. Это может происходить под воздействием осмотического и окислительного стресса, градиента латерального давления [16, 18, 19]. Домены с повышенным содержанием аквапоринов (AQP-богатые домены) характеризуются повышенной водной проницаемостью, что играет в некоторых клетках важную роль, как, например, в хрусталике глаза (AQP0) или в астроцитах (AQP4) [20].

**Функции аквапоринов.** По мере накопления знаний об аквапоринах список их возможных функций расширяется. Проблема определения функций аквапоринов является частью более общей проблемы определения взаимосвязи водного и ионного транспорта, а также транспорта малых молекул, таких как  $\text{CO}_2$  через мембрану. Молекулы воды могут транспортироваться не только с участием аквапоринов, но и в результате простой диффузии через липидный бислой или с помощью различных транспортеров, например, котранспортера Na-глюкозы,  $\text{K}^+(\text{Na}^+)-\text{H}^+-\text{Cl}^-$  котранспортера, транспортера мочевины [21-23]. В тоже время многочисленные экспериментальные данные показывают возможность транспорта ионов и других молекул через аквапорины [11, 24-27]. Например, аквапорины AQP3 и AQP7 могут транспортировать вместе с водой глицерин и мочевины, а аквапорин AQP9 – пурины, пири-

мидины, полиолы и др. [8].

В настоящее время распространены две основные гипотезы, объясняющие функционирование аквапорина как водной поры и одновременно как транспортера других соединений.

Согласно первой из них, аквапорин является тетрамерным белком, особенности структуры которого позволяет транспортировать и воду, и другие соединения. Эта гипотеза, наделяющая аквапорин также функцией ионного канала, была исторически первой. Она основывалась на результатах опытов с аквапорин экспрессируемыми ооцитами [28]. В опытах с ооцитами лягушки, которым вводилась hAQP1цДНК, показано повышение проводимости мембраны для ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  одновременно с повышением водной проводимости [11, 24]. Позднее, повышение ионной проводимости мембраны в присутствии аквапоринов зафиксировано в опытах с искусственными бислойными липидными мембранами [15]. Ионная проводимость в обеих системах была цГМФ-зависимой [24, 29, 30]. На основании подобия молекулярных структур тетрамера аквапорина и калиевого канала была предложена гипотеза функционирования аквапорина как катионного канала, транспортирующего ион через центральную пору, сформированную четырьмя субъединицами аквапорина [31]. Однако эта гипотеза не нашла подтверждения в опытах с другими клетками, такими как НЕК293 [32]. Более того, в настоящее время ставится под сомнение функциональная значимость подобного ионного канала в аквапорине, так как даже для таких богатых аквапоринами клеток, как эритроциты, приходится менее одного такого ионного канала на клетку [15].

Согласно второй гипотезе, аквапорин образует вместе с некоторыми другими белками функциональный комплекс, выполняющий множество функций [33]. Чаще всего в функциональный аквапориновый комплекс включают  $\text{K}^+$  канал, фосфолипазу А2 (PLA2) и G-белок [20, 34]. Именно эти белки чаще всего солоколизированы в мембране клеток вместе с аквапорином. Агенты, влияющие на активность  $\text{K}^+$  канала, фосфолипазы А2 и G-белка, оказывают влияние и на водную проводимость мембраны, содержащей аквапориновый комплекс [34]. Этот комплекс транспортирует воду и ионы калия.

Идентифицирован еще один функциональный комплекс – аквапориновый комплекс, транспортирующий  $\text{CO}_2$  совместно с водой [35-38]. В этот комплекс входит карбоангидраза, изменение активности которой влияет на водную проницаемость мембраны, включающей этот комплекс [38].

Иногда в аквапориновый комплекс включают ферменты системы фосфорилирования белков, такие как киназы [31]. Для некоторых клеток обнаружено влияние уровня фосфорилирования аквапорина на водную проницаемость мембраны [39].

На основе анализа значимости функций аквапорина была предложена альтернативная гипотеза – «сенсорная гипотеза» [40]. В ней аквапорин рассматривается как осмосенсор, который трансформирует трансмембранную разность осмотического давления в напряжение в мембране клетки, инициируя различные сигнальные пути ее ответа на внешнее воздействие [40]. В основе гипотезы – свойства тетрамерной структуры аквапорина, формирующей кооперативный ответ аквапорина на изменение трансмембранной разности осмотического давления. Предполагается существование двух основных состояний структуры аквапорина – напряженной и расслабленной. Переход между структурами кооперативен и подобен переходу при связывании кислорода гемоглобином.

**Регулирование функций аквапоринов.** На основании анализа молекулярной структуры и функций аквапорина можно заключить, что регулирование функций аквапорина происходит на нескольких уровнях структурной иерархии.

I. Первым уровнем является молекулярная структура субъединицы аквапорина, ответственная за водную проницаемость белка. Сайтами, меняющими водную проницаемость, являются SH-группа цистеина-189 и аминокислотные остатки петли E. Агенты, регулирующие функционирование аквапорина на первом уровне, – производные ртути,  $\text{AgNO}_3$ , pCMB, pCMBs, TEA. Некоторые аквапорины (например, аквапорины растений) регулируются фосфорилированием [8].

II. Второй уровень иерархии регулирования связан с формированием олигомерных

структур аквапорина – тетрамера (функционирование белка как переносчика других соединений) и квазикристаллических структур. Сайтами, влияющими на взаимодействие субъединиц, являются аминокислотные остатки участков TM1 и TM5, а также остатки С-конца аминокислотной последовательности аквапорина. На этом уровне важную роль играют текучесть и толщина мембраны [41].

III. Третий уровень иерархии определяется структурой функционального комплекса аквапорина – связями между элементами комплекса и структурой самих элементов. Агенты, изменяющие структуру или активность  $K^+$  канала, G-белка, фосфолипазы, киназы, карбоангидразы, влияют и на работу аквапорина [42].

Необходимо также отметить некоторые важные физические и химические факторы, оказывающие влияние на водную проницаемость биологических мембран, обусловленную аквапоринами:

1. Трансмембранная разность осмотического давления.

Трансмембранная разность осмотического давления является основным регулирующим фактором работы аквапоринов. Увеличение трансмембранной разности осмотического давления увеличивает поток воды через аквапорины. В случае достижения критической разности осмотического давления, при которой наблюдается изменение химической структуры аквапорина (примерно 2МПа), белок не может функционировать как транспортер молекул воды через мембрану клетки [39]. Такие данные получены для растительных клеток, способных, как известно, выдерживать большие изменения осмотического давления, чем клетки животных. Теоретически показана денатурация любых белков при давлениях в несколько сотен МПа [43].

2. Температура среды.

Водная проницаемость аквапоринов, как и каналов для других соединений (например, ионов) возрастает с увеличением температуры [19].

3. Окислительный стресс.

При окислительном стрессе модифицируется не только структура аквапорина, но и окружающих его молекул, в том числе липидов. Поэтому окислительный стресс оказывает влияние на функционирование аквапорина на всех уровнях иерархии. Результат воздействия агента окислительного стресса зависит от особенностей химических свойств этого агента, которые определяют наиболее вероятные мишени его действия.

4. Кислотность среды.

Концентрация ионов водорода в среде является важным фактором, влияющим на работу аквапорина. Для аквапоринов AQP0, AQP3, AQP6 и AQP4 установлено изменение транспортных функций при изменении pH среды [8, 19]. Для других аквапоринов влияние pH среды может быть опосредовано изменениями в функционировании элементов аквапоринового комплекса.

В этом обзоре не рассмотрены вопросы регулирования функций аквапоринов при изменении их концентрации (как при увеличении уровня их экспрессии в клетках, так и при изменении локализации белка в сложных клеточных структурах), поскольку им посвящен недавно опубликованный обзор [44].

**Заключение.** Принципиально важный вопрос о том, для чего нужны аквапорины, до сих пор открыт для дискуссии. Функционирование аквапоринов в рамках «гипотезы простой проницаемости» (SPH), то есть обоснование существования аквапоринов только увеличением водной проницаемости клеточных мембран, в большинстве клеток не подтверждается [40]. Наиболее привлекательной для обоснования существования аквапоринов в клеточной мембране является «осмосенсорная» гипотеза, рассматривающая аквапорин как важного участника ответа клетки на изменение трансмембранной разности осмотического давления. При этом факт подобия структур водного канала и ионных каналов и его высокая подвижность в мембране позволяет сделать предположение о важной роли латерального движения аквапорина в ответ на внешнее воздействие и формирования локальных областей мембраны с повышенной водной проницаемостью.

Очевидно, что выяснение механизмов управления аквапоринами как регуляторами транспорта воды и ионов является важным и перспективным для понимания природы функционирования клетки, потери ею жизненно важных для организма свойств, развития патологиче-

ских состояний человека и нахождения новых терапевтических подходов к их лечению [45].

**Abstract.** Aquaporins are known to be a high-specialized transporter of water molecules through cellular membranes. This entry is aimed to review modern concepts of structure, functions and distribution of aquaporins in cells. Possible mechanisms and targets of an action of different nature factors on three levels of structural organization (single subunit, tetramer and molecular complex) were discussed. Some important physical and chemical factors having an influence on biological membrane water permeability mediated by aquaporins such as transmembrane osmotic pressure difference, oxidative stress, temperature and acidity of a medium were considered.

### Литература

1. de Groot, B. L. Water permeation across biological membranes: mechanism and dynamics of aquaporin-1 and GlpF / B. L. de Groot, H. Grubmuller // *Science*. – 2001. – V. 294. – P. 2353-2357.
2. Kong, Y. Dynamic mechanisms of the membrane water channel aquaporin-1 (AQP1) / Y. Kong, J. Ma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – V. 98. – P. 14345-14349.
3. Goodman, B. E. Transport of small molecules across cell membranes: water channels and urea transporters / B. E. Goodman // *Adv. Physiol. Educat.* – 2002. – V.26. – 146-157.
4. Fujiyoshi, Y. Structure and function of water channels / Y. Fujiyoshi, K. Mitsuoka, B. L. de Groot et al. // *Curr. Opin. Struct. Biol.* – 2002. – V. 12. – P. 509–515.
5. Engel, A. The importance of aquaporin water channel protein structures / A. Engel, Y. Fujiyoshi, P. Agre // *The EMBO J.* – 2000. – V. 19. – P. 800-806.
6. Meinild, A.-K. Bidirectional water fluxes and specificity for small hydrophilic molecules in aquaporins 0–5 / A.-K. Meinild, D. A. Klaerke, Th. Zeuthen // *J. Biol. Chem.* – 1998. – V.273. – P. 32446–32451.
7. Fetter, K. Interactions between plasma membrane aquaporins modulate their water channel activity the plant cell / K. Fetter, V. Van Wilder, M. Moshelion et al. // *Plant Cell*. – 2004. – V. 16. – P. 215-228.
8. Verkman, A. S. Structure and function of aquaporin water channel / A. S. Verkman, A. K. Mitra // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2000. – V. 278. – P. F13-F28.
9. Bruce, L. J. A band 3-based macrocomplex of integral and peripheral proteins in the RBC membrane / L. J. Bruce, R. Beckman, M. L. Ribeiro et al. // *Blood*. – 2003. – V. 101. – P. 4180-4188.
10. Foster, W. Identification of sequence determinants that direct different intracellular folding pathways for aquaporin-1 and aquaporin-4 / W. Foster, A. Helm, I. Turnbull et al. // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275. – P. 34157–34165.
11. Brooks, H. L. Inhibition of aquaporin-1 water permeability by tetraethylammonium: involvement of the loop E pore region / H. L. Brooks, J. W. Regan, A. J. Yool // *Mol. Pharm.* – 2000. – V. 57. – P.1021–1026.
12. Duchesne, L. Role of C-terminal domain and transmembrane helices 5 and 6 in function and quaternary structure of major intrinsic proteins / L. Duchesne, I. Pellerin, Ch. Delamarche et al. // *J. Biol. Chem.* – 2002. – V. 277. – P. 20598–20604.
13. Fotiadis, D. Identification and structure of a putative Ca<sup>2+</sup>-binding domain at the C terminus of AQP1 / D. Fotiadis, K. Suda, P. Tittmann et al. // *J. Mol. Biol.* – 2002. – V. 318. – P. 1381–1394.
14. Boassa, D. A fascinating tail: cGMP activation of aquaporin-1 ion channels / D. Boassa, A. J. Yool // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2002. – V. 23. – P. 558-562.
15. Saparov, S. M. Water and ion permeation of aquaporin-1 in planar lipid bilayers / S. M. Saparov, D. Kozono, U. Rothe et al. // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276. – P. 31515–31520.
16. Cho, M. R. Membrane dynamics of the water transport protein aquaporin-1 in intact human red cells / M. R. Cho, D. W. Knowles, B. L. Smith et al. // *Biophys. J.* – 1999. – V. 76. – P. 1136–1144.
17. Yang, B. Erythrocyte water permeability and renal function in double knockout mice lacking aquaporin-1 and aquaporin-3 / B. Yang, T. Ma, A. S. Verkman // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276. – P. 624–628.
18. Vera-Estrella, R. Novel regulation of aquaporins during osmotic stress / R. Vera-

- Estrella, B. J. Barkla, H. J. Bohnert et al. // *Plant Physiology*. – 2004. – V. 135. – P. 2318–2329.
19. Carmosino, M. Histamine treatment induces rearrangements of orthogonal arrays of particles (OAPs) in human AQP4-expressing gastric cells / M. Carmosino, G. Procino, G. P. Nicchia, R. Mannucci et al. // *J. Cell. Biol.* – 2001. – V. 154. – P. 1235–1243.
20. Amiry-Moghaddam, M. Anchoring of aquaporin-4 in brain: molecular mechanisms and implications for physiology and pathophysiology of water transport / M. Amiry-Moghaddam, D. S. Frydenlung, O. P. Ottersen // *Neuroscience*. – 2004. – V. 129. – P. 999–1010.
21. Loo, D. D. F. Water pumps / D. D. F. Loo, E. M. Wright, Th. Zeuthen // *J. Physiol.* – 2002. – V. 542 (1). – P. 53–60.
22. Macaulay, N. Water transport in brain: role of cotransporters / N. Macaulay, S. Hamann, T. Zeuthen // *Neuroscience*. – 2004. – V. 129. – P. 1031–1044.
23. Yang, B. Analysis of double knockout mice lacking aquaporin-1 and urea transporter UT-B / B. Yang, A. S. Verkman // *J. Biol. Chem.* – 2002. – V. 39. – P. 36782–36786.
24. Anthony, T. L. Cloned human aquaporin-1 is a cyclic GMP-gated ion channel / T. L. Anthony, H. L. Brooks, D. Boassa et al. // *Mol. Pharm.* – 2000. – V. 57. – P. 576–588.
25. Henzier, T. Transport and metabolic degradation of hydrogen peroxide in Chara corallina: model calculations and measurements with the pressure probe suggest transport of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> across water channels / T. Henzier, E. Steudle // *J. Exp. Botany*. – 2000. – V. 51. – P. 2053–2066.
26. Ikeda, M. Characterization of aquaporin-6 as a nitrate channel in mammalian cells / M. Ikeda, E. Beitz, D. Kozono et al. // *J. Biol. Chem.* – 2002. – V. 277. – P. 39873–39879.
27. Reus, L. Water transport controversies / L. Reus, B. Hirst // *J. Physiol.* – 2002. – V. 542 (1). – P. 1–2.
28. Agre, P. Aquaporin water channels in kidney / P. Agre // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – V. 11. – P. 764–777.
29. Yool, A. J. Tetraethylammonium block of water flux in aquaporin-1 channels expressed in kidney thin limbs of Henle's loop and a kidney-derived cell line / A. J. Yool, O. H. Brok, Th. L. Pannabecker et al. // *BMC Physiology*. – 2002. – V. 2. – P. 1–8.
30. Boassa, D. Single amino acids in the carboxyl terminal domain of aquaporin-1 contribute to cGMP-dependent ion channel activation / D. Boassa, A. J. Yool // *BMC Physiology*. – 2003. – V. 3. – P. 1–13.
31. Yool, A. J. New roles for old holes: ion channel function in aquaporin-1 / A. J. Yool, A. M. Weinstein // *News Physiol. Sci.* – 2002. – V. 17. – P. 68–72.
32. Tsunoda, S. P. Aquaporin-1, nothing but a water channel / S. P. Tsunoda, B. Wiesner, D. Lorenz et al. // *J. Biol. Chem.* – 2004. – V. 279. – P. 11364–11367.
33. Sasaki, S. Aquaporin-2 protein dynamics within the cell / S. Sasaki, Y. Noda // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2007. – V. 16(4). – P. 348–352.
34. Abu-Hamdah, R. Regulation of the water channel aquaporin-1: isolation and reconstitution of the regulatory complex / R. Abu-Hamdah, Cho Won-Jin, Cho Sang-Joon et al. // *Cell. Biology International*. – 2004. – V. 28. – P. 7–17.
35. Yang, B. Carbon dioxide permeability of aquaporin-1 measured in erythrocytes and lung of aquaporin-1 null mice and in reconstituted proteoliposomes / B. Yang, N. Fukuda, A. van Hoek et al. // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275. – P. 2686–2692.
36. Bing, Ma. Effects of acetazolamide and anordiol on osmotic water permeability in AQP1-cRNA injected *Xenopus* oocyte / Ma Bing, Xiang Yang, Mu Sheng-me et al. // *Acta Pharmacol. Sinica*. – 2004. – V. 25 (1). – P. 90–97.
37. Blank, M. E., Ehmke H. Aquaporin-1 and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Cl<sup>-</sup>-transporter-mediated transport of CO<sub>2</sub> across the human erythrocyte membrane / M. E. Blank, H. Ehmke // *J. Physiol.* – 2003. – V. 550 (2). – P. 419–429.
38. Cooper, G. J. Transport of volatile solutes through AQP1 / G. J. Cooper, Y. Zhou, P. Bouyer et al. // *J. Physiol.* – 2002. – V. 542 (1). – P. 17–29.
39. Aroca, R. The role of aquaporins and membrane damage in chilling and hydrogen peroxide induced changes in the hydraulic conductance of maize roots / R. Aroca, G. Amodeo, S. Fernandez-Illescas et al. // *Plant Physiology*. – 2005. – V. 137. – P. 341–353.
40. Hill, A. E. What are aquaporins for? / A. E. Hill, B. Shachar-Hill, Y. Shachar-Hill // *J.*

Membrane Biol. – 2001. – V.197. – P. 1–32.

41. Garavaglia, M., Dopinto S., Ritter M. et al. Membrane thickness changes ion-selectivity of channel-proteins / M. Garavaglia, S. Dopinto, M. Ritter et al. // Cell. Physiol. Biochem. – 2004. – V.14. – P. 231–240.

42. Zhang, W. Aquaporin-1 channel function is positively regulated by protein kinase C / W. Zhang, E. Zitron, M. Homme et. al. // J. Biol. Chem. – 2007. – V. 282. – P. 20933–20940.

43. Hummer, G. The pressure dependence of hydrophobic interactions is consistent with the observed pressure denaturation of proteins / G. Hummer, Sh. Garde, A. E. Garcia et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – V. 95. – P. 1552–1555.

44. Petrovich, M. M. Regulation of selectivity and translocation of aquaporins: an update / M. M. Petrovich, K. Vales, G. Stojan et. al. // Folia Biologica (Praha).-2006. – V. 52. – P. 173–180.

45. Hamabataa, T. Positive and negative regulation of water channel aquaporins in human small intestine by cholera toxin / T. Hamabataa, C. Liua, Y. Takedab // Microbial. Pathogenesis. – 2002. – V. 32. – P. 27–3277.

Гомельский государственный медицинский университет

Поступило 15.10.07

Белорусский государственный университет

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРЫНЫ